

На правах рукописи

Феста Алексей Алексеевич

**ДОМИНО-РЕАКЦИИ НИТРИЛОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Научный консультант:  
доктор химических наук, профессор РАН  
Воскресенский Леонид Геннадьевич

**Москва  
2026**

*Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту д.х.н., профессору РАН Воскресенскому Л.Г. за предоставленные возможности, всестороннюю помощь и веру в силы автора.*

*проф., д.х.н. Варламову А.В. за поддержку, наставления и веру.*

*к.х.н. Голанцову Н.Е., д.х.н. Карчаве А.В., д.х.н. Юровской М.А.*

*Автор выражает благодарность за проведение РСА – д.х.н., профессору РАН Хрусталеву В.Н., д.х.н. Корлюкову А.А., д.х.н. Рыбакову В.Б., к.х.н. Новикову А.П.*

*ЯМР-исследования – к.х.н. Ивлев В.А., к.х.н. Васильев В.Г., к.х.н. Новиков Р.А., к.х.н. Шумский А.Н.*

*Масс-спектрометрические исследования – к.х.н. Борисов Р.С., Ильюшенкова В.В.*

*Проведение биологических и спектральных исследований – проф. Нгуен Ван Туен, проф. Косимо Алтомаре, к.х.н. Ле Туан Ань, проф. Картикеян С., к.х.н. Луконина Н.С., к.х.н. Иоффе И.Н.*

*Аспирантам и сотрудникам – за труд, ценнейшие дискуссии, понимание и поддержку: к.х.н. Стороженко О.А., к.х.н. Соколова Е.А., к.х.н. Залте Р.Р., Сяои Юэ*

*к.х.н. Голубенкова А.С., проф. Эрик В. Ван дер Эйкен, проф. Рафаэль Луке*

*Студентам и аспирантам: Ндутум Бэлла Реджина Д., Эдвин Амханокхаи, Сэмюэл Авуку, Детистова Г.И., Бондарев В.Л., Петрякова А.С., Сармутдинова Д.С., Шерстнева О.А., Демидов С.А., Распертов П.В.*

*Коллективу кафедры органической химии: к.х.н. Борисова Т.Н., к.х.н. Сорокина Е.А., к.х.н. Никитина Е.В., д.х.н. Зубков Ф.И., к.х.н. Зайцев В.П., к.х.н. Титов А.А., к.х.н. Листратова А.В., к.х.н. Куликова Л.Н., к.х.н. Квятковская Е.А., Скалкина О.М., Алексеева К.А., к.х.н. Егорова О.А., к.х.н. Гуранова Н.И.*

*Моей семье.*

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ .....	4
1. ВВЕДЕНИЕ .....	8
2. ДОМИНО-РЕАКЦИИ НИТРИЛОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (обзор литературы).....	9
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	84
3.1 Домино-реакции <i>N</i> -цианометильных производных гетероциклов .....	85
3.1.2 Практическая значимость реакций цианометильных солей .....	127
3.2 Мультикомпонентные и домино-реакции динитрилов с <i>o</i> -гидроксibenзальдегидами .....	132
3.2.1. Практическая значимость хроменоизохинолинаминов.....	152
3.3 Домино-реакции алкинилнитрилов.....	159
3.3.2. Практическая значимость аннелированных индолов .....	181
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	183
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	294
6. ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	300
7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	301

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Гетероциклические соединения находят широкое применение в химии материалов, органической электронике, агрохимии, в создании сенсоров и молекулярных зондов для медицины, по данным различных исследований – более 60% существующих лекарственных средств содержат гетероциклические фрагменты. Исследования в области разработки новых методов синтеза и модификации гетероциклов, а в особенности способов получения полианнелированных или различно сочлененных гетероциклов представляют собой актуальную задачу. Удобным инструментом органического синтеза, отвечающим положениям устойчивого развития, выступают домино-реакции. Домино-реакции – это многостадийные процессы, в которых промежуточные соединения не выделяются, а сразу вступают в последующие превращения. Это приводит к тому, что домино-реакции удовлетворяют нескольким принципам «зеленой» химии – обладают высокой атомарной эффективностью, снижают количество отходов, сокращают стадии синтеза, часто проводятся в безопасных растворителях. Домино-реакции также дают возможность для создания молекулярного разнообразия за счет комбинирования различных реагентов, а также, что наиболее важно, за счет значительного усложнения структур исходных соединений, что позволяет использовать домино-процессы в получении библиотек новых соединений для поиска веществ с ценными свойствами. Перспективным классом соединений для создания новых домино-реакций, приводящих к азагетероциклам, являются нитрилы, – содержащийся в их структуре атом азота можно включить в структуру будущего гетероцикла. Нитрилы доступны, удобны в использовании, стабильны при хранении, но при этом способны участвовать в различных типах превращений – они проявляют как электрофильные, так и нуклеофильные свойства. При наличии в одном соединении нитрильной группы и какой-либо другой функциональности открываются возможности к проведению гетероциклизаций. Развитие химии функционализированных нитрилов позволит расширить арсенал синтетических методов получения гетероциклов, получить новые соединения с ценными биологическими и физическими свойствами.

**Цель работы.** Целью настоящей работы стала разработка домино- и мультикомпонентных подходов с использованием нитрилов для синтеза и модификации гетероциклов. Задачами работы стало изучение реакционной способности трёх типов функционализированных нитрилов – (1) *N*-цианометильных солей азагетероциклов, (2) динитрилов и (3) алкилнитрилов.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** В работе представлены оригинальные подходы к синтезу сложных гетероциклических соединений, основанные на использовании

домино- и мультикомпонентных реакций. Во-первых, исследование реакционной способности *N*-цианометильных солей азаетероциклов позволило получить широкий спектр ранее неописанных соединений – хроменоимидазолов, аннелированных с изохинолиновым, тиазиновым, пиридиновым, пирролопиридиновым, тиенопиридиновым, бензосиланопиридиновым циклами; пиридо[2,3-*b*]индолизины и пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилы. Была определена ключевая роль 2-иминохроменов как интермедиатов в превращениях цианометильных солей, что дало возможность разработать окислительные трехкомпонентные реакции *N*-цианометильных солей и *o*-гидроксibenзальдегидов с различными нуклеофилами. Во-вторых, гомофталонитрил впервые предложен в качестве аналога димера малонитрила и успешно применен для получения новых хроменоизохинолин-5-аминов и их производных. Показана возможность использования восстановительных условий для синтеза дигидрохроменоизохинолинов. В-третьих, разработаны методологии *in situ* генерации имидатов из замещенных индол-2-карбонитрилов в основной среде, что позволило получить 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амины, 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы, а также синтезировать алкалоид *тараксацин А* и его аналоги. Кроме того, впервые проведена реакция аза-Анри на нитрилах для формирования пиридо[1,2-*a*]индольной системы, а хемодивергентный подход к взаимодействию *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами позволил получать продукты трех различных структурных типов, демонстрируя высокую гибкость методологии. Разработанные стратегии расширяют возможности современного органического синтеза для целенаправленного получения биологически активных веществ и материалов с особыми свойствами.

**Практическая ценность работы.** Практическая ценность работы заключается в получении нескольких библиотек гетероциклических соединений различных структурных типов и обнаружении среди них соединений с высокой цитотоксической активностью, а также в обнаружении эффективных флуорофоров с высокими квантовыми выходами флуоресценции или значительными Стоксовыми сдвигами.

**Методология и методы.** В работе использовался традиционный подход к научному исследованию, который включает обзор существующей литературы, разработку гипотезы, разработку плана эксперимента, проведение эксперимента, анализ данных и формулировку выводов. Эксперимент проводился с использованием методов органического синтеза.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на различных всероссийских и международных конференциях: 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry (Дюссельдорф, Германия, 2018), молодежной школе-

конференции WSOC-2019 (Красновидово, 2019), The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019), ), 27<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (Киото, Япония, 2019), Конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023).

**Степень достоверности результатов.** Полученные в работе соединения описаны с использованием современных физико-химических методов: ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа. Структура ключевых соединений подтверждена данными рентгено-структурного анализа.

**Публикации.** По материалам проведенных исследований опубликовано 30 статей в журналах WOS/Scopus, включая главу в монографии и 4 обзора, получен один патент на изобретение.

**Положения, выносимые на защиту:**

- функционализированные нитрилы являются удобным классом соединений для дизайна мультикомпонентных и домино-реакций, как правило, реализуя свою реакционную способность за счет кислотности протонов в  $\alpha$ -положении или за счет присоединения нуклеофила с последующим образованием нового нуклеофильного центра;
- домино-реакции *N*-цианометильных солей азагетероциклов с такими бифункциональными субстратами как *o*-гидроксibenзальдегиды начинаются с конденсации Кнёвенагеля и приводят к образованию хроменоимидазолов, аннелированных с различными гетероциклами, а при взаимодействии с 1,3-дieleктрофилами (винамидиниевыми солями или енаминонами) – с димеризации, в конечном итоге образуя пиридо[2,3-*b*]индолизины;
- в ряду динитрилов, домино-реакции могут начинаться с конденсации Кнёвенагеля (гомофталонитрил), давая хроменоизохинолин-5-амины, или с присоединения внешнего нуклеофила (*N*-цианометилиндол-2-карбонитрил), образуя 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы;
- домино-последовательности в ряду алкинилнитрилов инициируются присоединением нуклеофила, что приводит к замыканию пиридинового или пиразинового колец;
- в реакциях *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами реализован хемодивергентный подход – вариация условий проведения синтеза позволяет получать три различных структурных типа;

**Личный вклад соискателя.** Диссертант анализировал литературу, осуществлял постановку задач, проводил эксперименты, анализировал результаты, формулировал выводы работы. Все

статьи из списка публикаций подготовлены диссертантом лично или при его непосредственном участии, в большинстве статей диссертант является первым автором или автором для переписки.

**Работа выполнена в рамках реализации следующих проектов.** Работа проводилась в рамках грантов РФФИ (14-03-31140 мол\_а «Изучение домино-реакции четвертичных солей тиазолов и азаиндолов с альдегидами салицилового типа»; 14-03-93001 Вьет\_а «Использование домино реакций для модификации природных соединений - новые подходы к синтезу биологически активных молекул»; 15-33-70034 мол\_а\_мос «Домино-реакции в создании гетероциклических соединений, обладающих противораковой активностью»; 16-33-00640 мол\_а «Превращения изохинолиниевых солей, в том числе генерируемых *in situ*, под действием бифункциональных реагентов»; 16-53-540004 Вьет\_а «Синтез и биологические свойства новых полициклических производных хроменоимидазопиридинов»; 17-53-560020 Иран\_а «Синтез биологически активных гетероциклов с использованием мультикомпонентных протоколов: изучение различных нанокатализаторов для оптимизации условий реакций»; 18-33-00536 мол\_а «Мультикомпонентные домино-реакции с окислительным шагом в синтезе хроменоимидазолов»; 18-33-20040 мол\_а\_вед «Анионные и радикальные домино-реакции алленов и кетениминов в синтезе аннелированных индолов и пиридинов»; 21-33-70007 мол\_а\_мос «Новые молекулярные инструменты для биологии и медицины») и РФФ (22-13-00038 «Фотокаталитические и домино-подходы к синтезу ценных органических соединений»).

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Современная органическая химия сталкивается с возрастающей потребностью в разработке эффективных и экологически безопасных методов получения сложных молекулярных структур. Особое место в этом процессе занимают гетероциклические соединения, которые составляют основу большинства современных лекарственных препаратов, агрохимикатов и функциональных материалов, что делает задачу совершенствования способов синтеза гетероциклов приоритетной. Традиционные многостадийные подходы часто сопряжены с низкими выходами и образованием значительного количества отходов, поэтому внимание исследователей смещается в сторону одnoreакторных превращений. Домино-реакции, позволяющие формировать несколько химических связей и циклов в одном реакционном сосуде без выделения промежуточных продуктов соответствуют принципам «зеленой» химии, обеспечивая высокую атомную экономичность и сокращение стадий процесса.

Среди многообразия строительных блоков для конструирования гетероциклов нитрилы выделяются своей доступностью и уникальной реакционной способностью. Поляризация тройной связи в нитрилах позволяет им выступать как в роли электрофилов, так и пронуклеофилов – присоединение нуклеофила создает новый нуклеофильный центр. Настоящая диссертационная работа посвящена созданию новых домино-процессов с использованием нитрилов. В качестве стратегии к дизайну новых процессов используется следующий подход. Так как присоединение нуклеофила к нитрильной группе создает новый нуклеофил, в работе использовались функционализированные субстраты, содержащие помимо нитрильной группы другой электрофильный центр – иминиевый фрагмент четвертичной соли азагетероцикла, вторая нитрильная группа или тройная связь углерод–углерод.

## 2. ДОМИНО-РЕАКЦИИ НИТРИЛОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (обзор литературы)

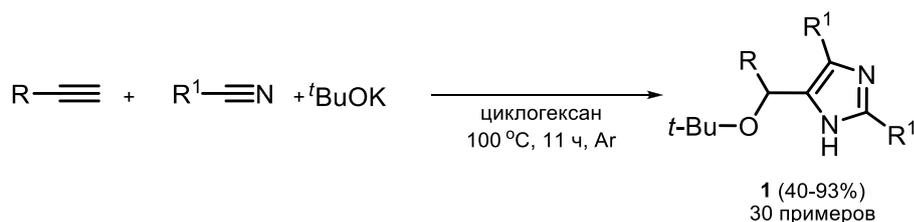
### 2.1 Домино-реакции соединений, содержащих одну нитрильную группу.

#### 2.1.1 Реакции без использования переходных металлов

В области органического синтеза нитрилы представляют собой синтетически важный класс соединений. Электроотрицательный атом азота и электроположительный атом углерода циано-группы, а также  $\pi$ -координирующая способность тройной связи наделяют нитрилы богатыми и разнообразными химическими свойствами. Участие нитрилов в многочисленных типах органических реакций позволяет синтезировать множество важных карбо- и гетероциклов. Традиционные химические превращения нитрилов обычно включают использование сильных кислот, оснований и других жестких условий. Чтобы преодолеть эти ограничения, повсеместно исследуются различные каталитические методы как в гомогенных, так и в гетерогенных системах. [1,2]

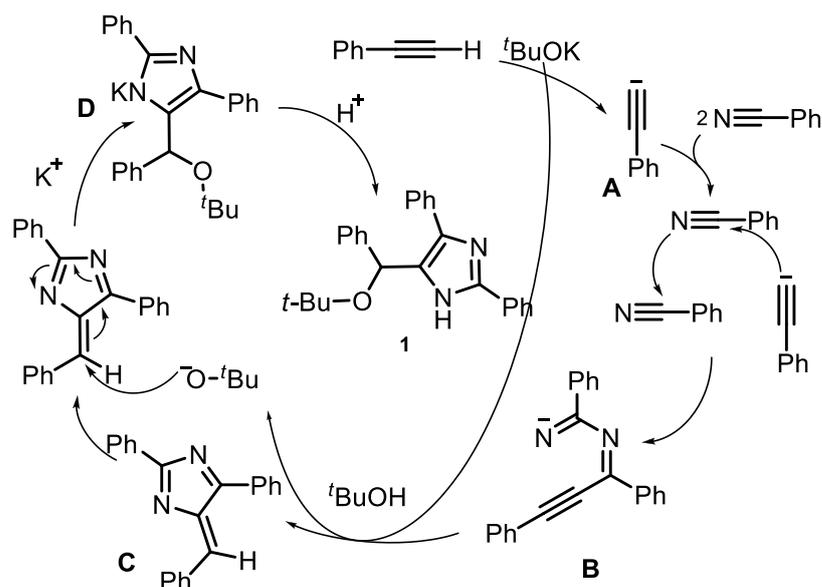
В 2019 году китайскими учеными [3] была описана катализируемая основанием нитрил-алкиновая домино-циклизация как эффективный метод получения тризамещенных имидазолов **1**. (Схема 1) Реакция протекает в мягких условиях в присутствии трет-бутилата калия, не требует использования переходных металлов, подходит для широкого ряда функциональных групп, проста в эксплуатации и отвечает принципам атом-экономичности.

Схема 1



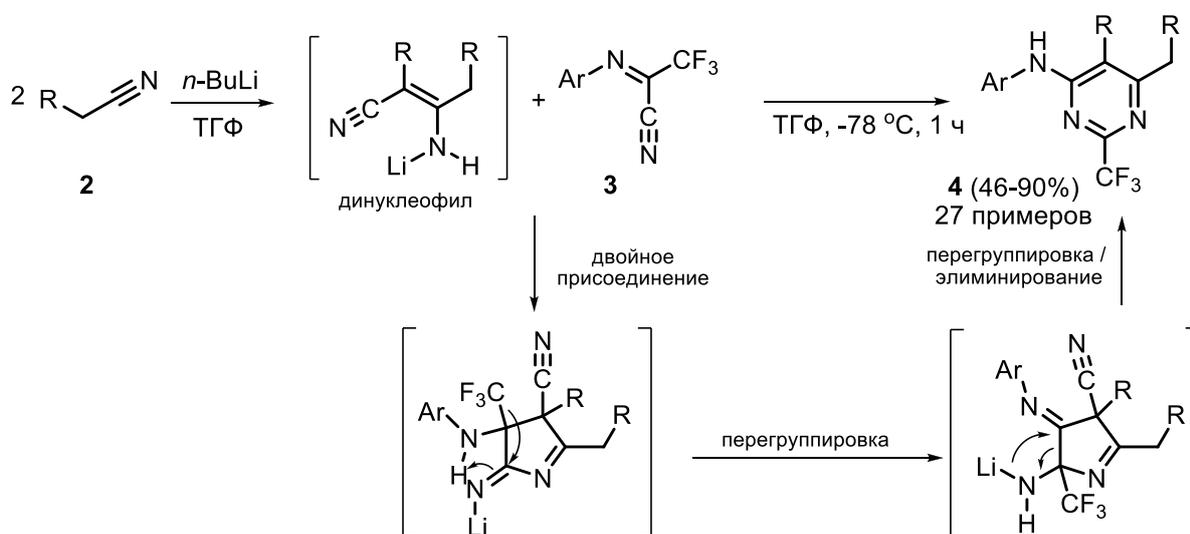
Для превращения предполагается следующий механизм: под действием *трет*-бутилата калия образуется ацетиленид **A**, который присоединяется к бензонитрилу, а образовавшийся анион присоединяется к еще одной молекуле бензонитрила. Образовавшийся интермедиат **B** подвергается внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, давая имидазольный интермедиат **C**. Под действием *трет*-бутилата калия происходит внутримолекулярная изомеризация **C** в **D**, обработка которого кислым силикагелем дает желаемый имидазол **1**.

Схема 2



Первый пример прямого синтеза  $\text{CF}_3$ -замещенных пиримидинов **4** из алкилнитрилов **2** и трифторацетимидоилнитрилов **3** был представлен в 2020 году. [4] (Схема 3) Реакция протекает с высокой региоселективностью и хорошими выходами.

Схема 3



Процесс образования целевых пиримидинов включает последовательные двойное присоединение и двойную перегруппировку, в результате которых происходит образование целых пяти новых связей – трех С-С и двух С-Н. Ключевыми факторами успешного протекания данной домино-реакции являются точно спроектированная структура бис-нуклеофила, генерируемого *in-situ* путем димеризации алкилнитрила, и использование трифторацетимидоилнитрилов, содержащих реакционноспособные  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$  и  $\text{CF}_3$ -группу.

Нитрилы могут взаимодействовать с рядом замещенных 2,2-дифторэтанолов **5** в присутствии кислот Льюиса. [5] Эта реакция позволяет получать 2,4,5-тризамещенные оксазолы

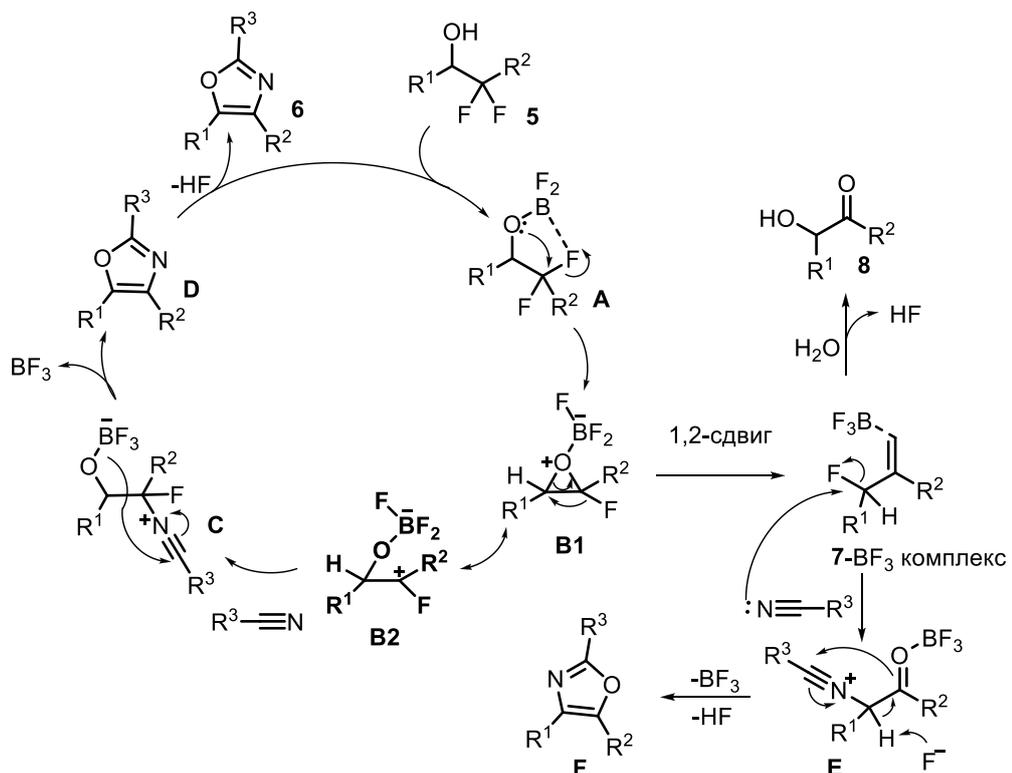
**6** с выходами от умеренных до высоких. (Схема 4) Стандартные условия этого синтеза предполагают использование 0.5 экв  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , однако, когда  $\text{R}^2$  в 2,2-дифторэтаноле – стирильный или 5-бензил-2-фурильный заместитель, – реакция более эффективно проходит в присутствии 1.5 экв  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ . В случае же когда  $\text{R}^1$  был 2-пиридилом, реакции не наблюдалась вовсе. При проведении этого взаимодействия с ацетонитрилом использование дополнительного растворителя не требуется, во всех остальных случаях лучшие результаты были получены при использовании в качестве растворителя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Схема 4



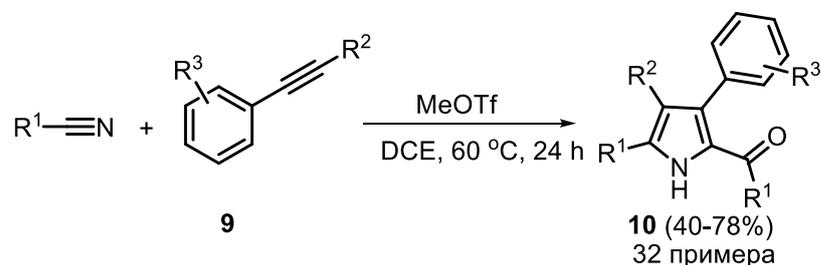
Предполагаемый механизм приведен на схеме 5. Реакция инициируется замыканием цикла 2,2-дифторэтанола под действием кислоты Льюиса с образованием промежуточного фторэпоксида. Это преобразование представляет собой редкий случай последовательного образования связей C-N и C-O путем разрыва связи C-F. Кроме того, несмотря на то, что исследуемые в работе каскадные реакции дают оксазолы **6** с высокой региоселективностью, нельзя исключать возможность образования оксазолов **F**.

Схема 5



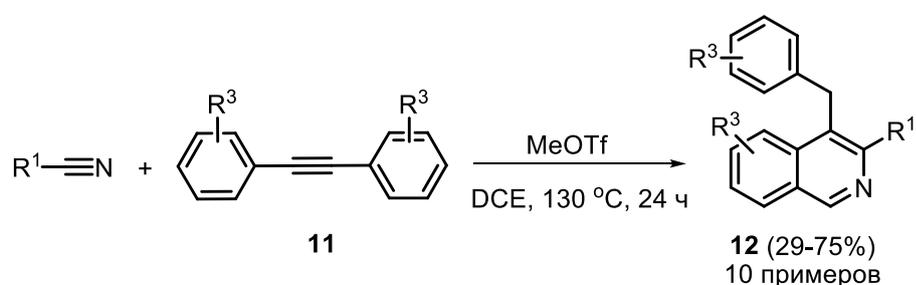
Алкилнитрилы могут быть введены в многокомпонентную домино-реакцию с арилалкинами **9** и MeOTf. [6] (Схема 6) В мягких условиях это взаимодействие позволяет получать различные тетразамещенные *NH*-пирролы **10** с выходами от умеренных до хороших.

Схема 6



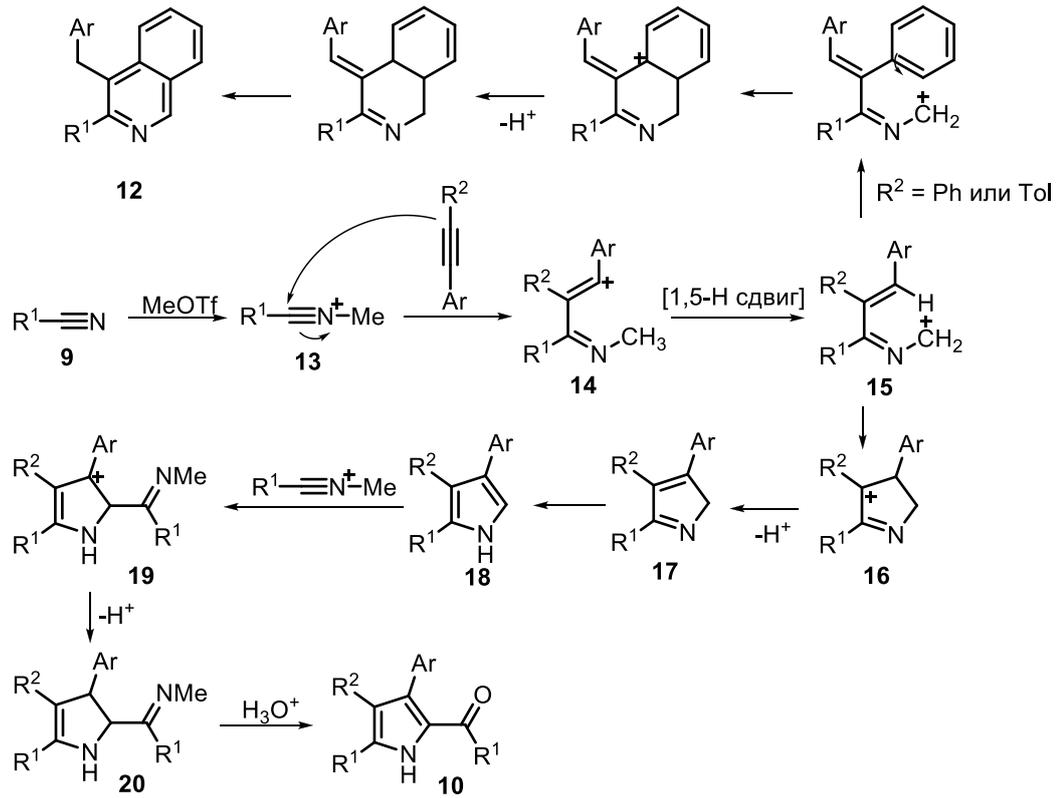
Кроме того, при использовании диарилалкинов **11** с электронодонорными группами, в этой реакции образуются изохинолины **12** (схема 7).

Схема 7



Предположительно процесс начинается с метилирования алкилнитрила метилтрифлатом с образованием катиона **13**, который присоединяется к алкину, давая катион **14**. Затем происходит 1,5-*H* сдвиг, приводящий к формированию интермедиата **15**, который далее подвергается последовательно электрофильному аннелированию, элиминированию и изомеризации, давая в результате пиррол **18**. Впоследствии пиррол **18** вступает в реакцию электрофильного замещения с ещё одной молекулой **13**, а гидролиз образованного на этой стадии пиррола **20** дает целевой продукт **10**. (Схема 8)

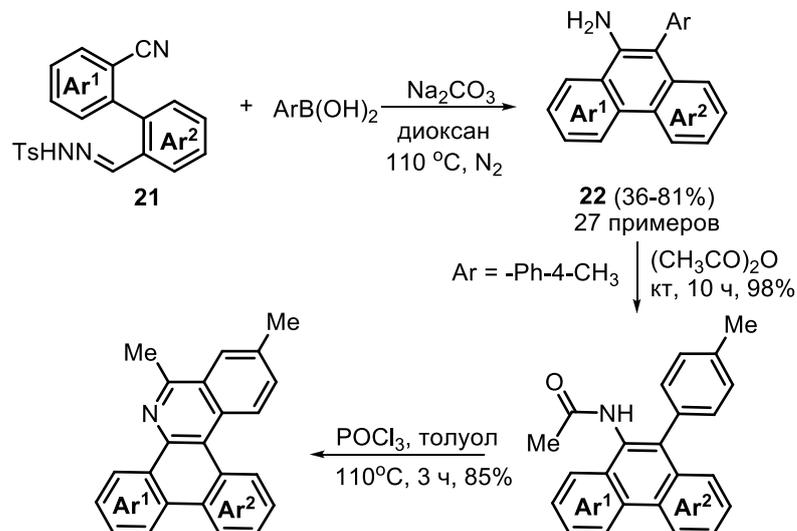
Схема 8



Когда  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, или *n*-толил, или *m*-толил в промежуточном продукте **15**, в приоритетном порядке протекает реакция Фриделя-Крафтса, за которой следует изомеризация с образованием изохинолина **12**. Это согласуется с тем фактом, что реакция Фриделя-Крафтса предпочтительнее для арильных колец с донорными заместителями.

Каскадная реакция *N*-тозилгидразонов **21** с фенилборной кислотой в присутствии карбоната натрия позволяет получать функционализированные производные 9-амино-10-арилфенантрена **22**. [7] (Схема 9)

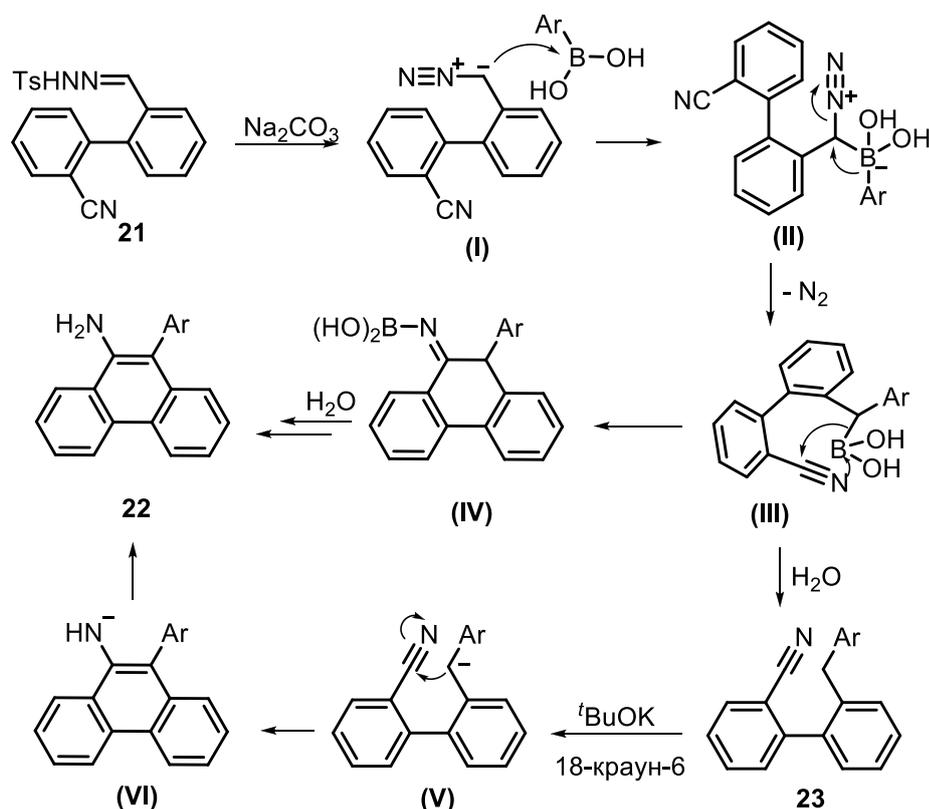
Схема 9



Доступность исходных реагентов, высокая эффективность реакции, и возможность ее проведения на граммовых количествах позволяет использовать ее с целью дальнейшей дериватизации соединений **22**.

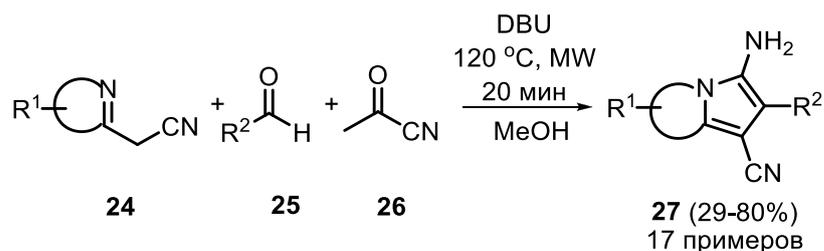
Реакция начинается с образования диазосоединения **I**, которое далее вступает в реакцию с фенолборной кислотой с образованием соединения **III** после высвобождения  $N_2$  из интермедиата **II**. Затем в результате нуклеофильной атаки на цианогруппу образуется интермедиат **IV**, дальнейшая таутомеризация с последующим гидролизом которого дает продукт циклизации **22**. Кроме того, было обнаружено, что часть промежуточного продукта **III** подвергается гидролизу с получением продукта **23**. Экспериментальные наблюдения показывают, что продукт **23** может далее подвергаться реакции циклизации с образованием соединения **22** в присутствии *t*-BuOK/18-crown-6. (Схема 10)

Схема 10



Учеными из США и Бразилии [8] в 2017 году была описана одnoreакторная трехкомпонентная реакция позволяющая получать флуоресцентные индолизины, бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазолы и пирроло[1,2-*a*]пиазины **27** из соответствующих 2-цианометил азагетероциклов **24**, альдегида **25** и ацетилцианида **26** (схема 11):

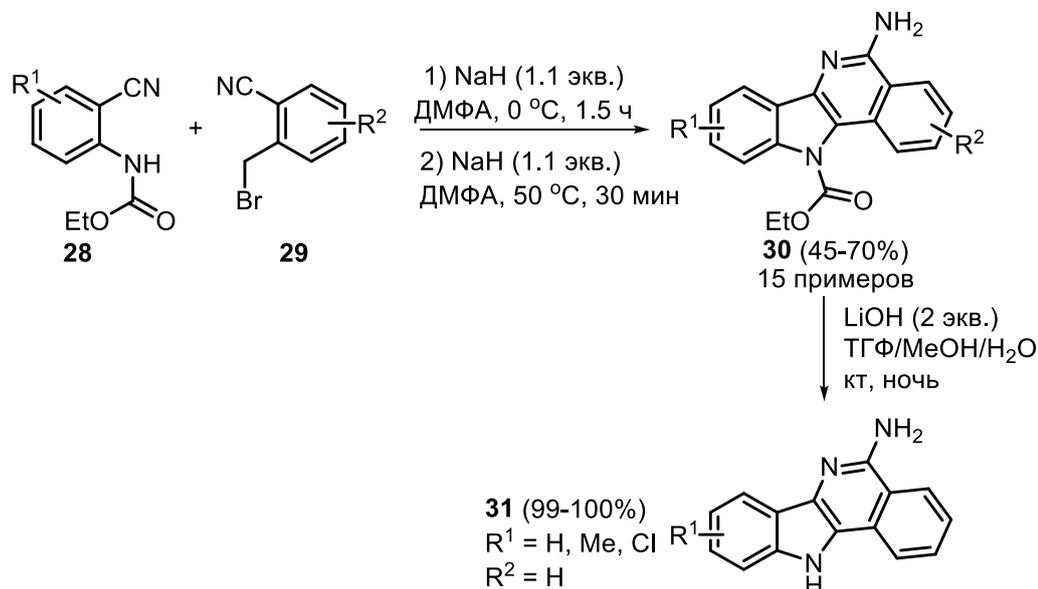
Схема 11



Это первый описанный пример, в котором ацетилцианид используется в качестве источника цианида в каскадной реакции Кнёвенагеля с последующим [4+1]-циклоприсоединением.

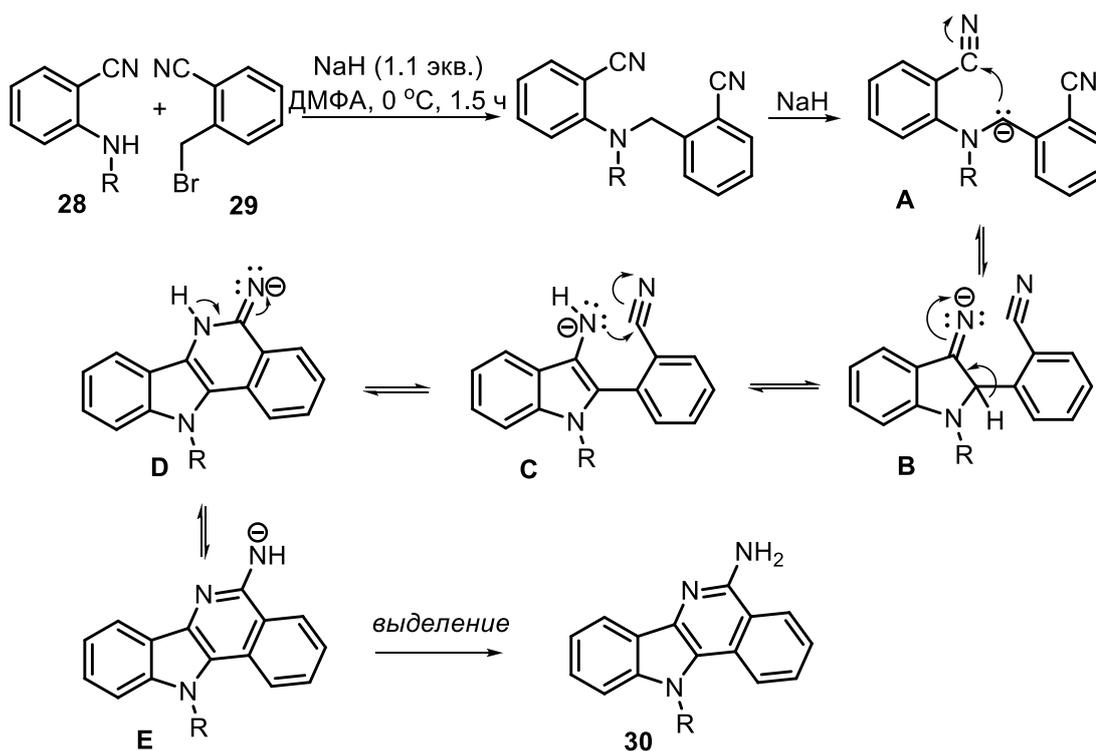
Превращение (2-цианопенил)этилкарбаматов **28** и 2-цианобензилбромидов **29** под действием гидрида натрия в ДМФА приводит к образованию 11*H*-индоло[3,2-*c*]изохинолин-5-аминов **30** со средними выходами. [9] (Схема 12) Защитные группы часто не способствуют проявлению биологической активности и авторами также был предложен способ эффективного удаления этилкарбаматной защиты, применимый к соединениям с различными заместителями. Использование же вместо исходного соединения **28** незащищенного по амино-группе 2-аминобензонитрила нецелесообразно, поскольку протекает большое количество побочных процессов и целевые соединения **30** образуются с низкими выходами.

Схема 12



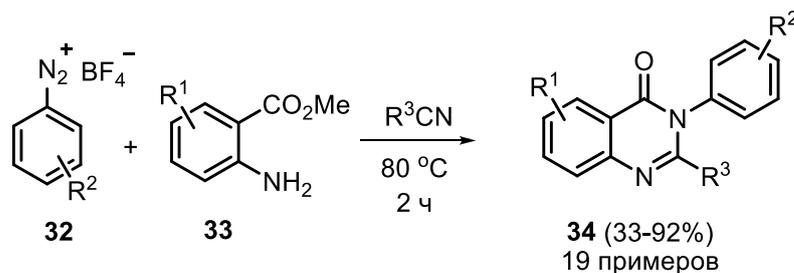
Механизм описываемого превращения представлен на схеме 13 и включает *N*-алкилирование и дальнейшую циклизацию под действием основания.

Схема 13



При взаимодействии нитрилов с солями арильдиазония **32** происходит генерация *in situ* иона нитрилия, который атакуется аминогруппой антранилата **33** с последующей циклизацией с образованием 3-арил-4(3H)-хиназолинонов **34**. (Схема 14) Реакция совместима с широким рядом функциональных групп, проста в работе и протекает в мягких условиях без использования токсичных реагентов. [10]

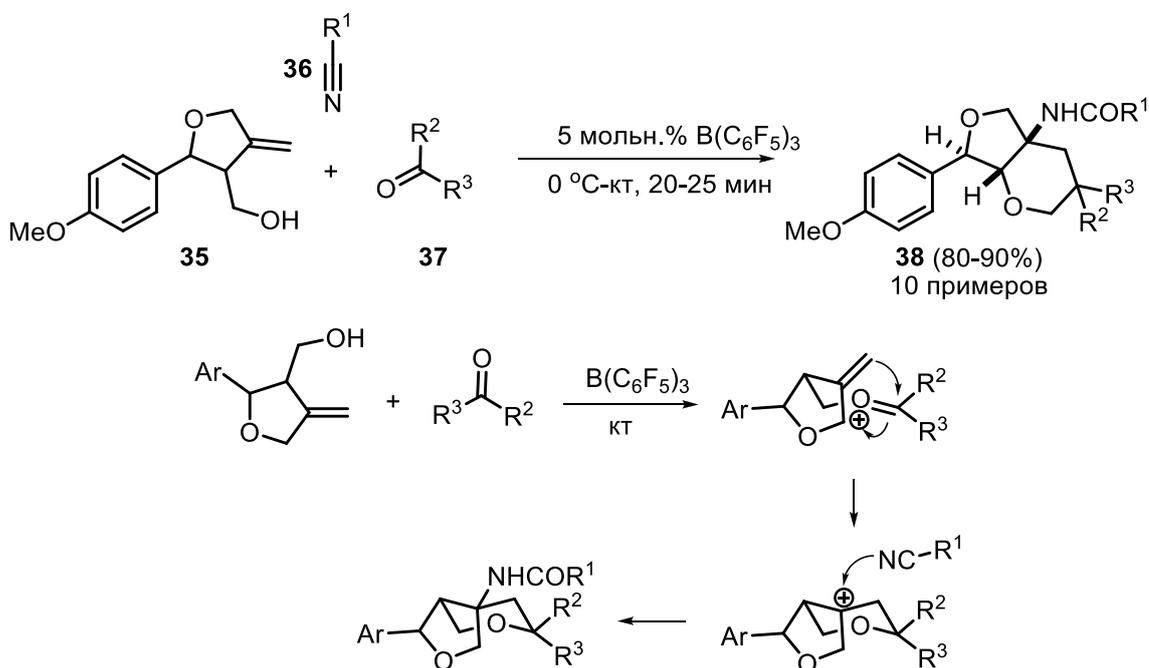
Схема 14



Взаимодействие альдегидов или кетонов **37** с (2-(4-метоксифенил)-4-метилентетрагидрофуран-3-ил)метанолом **35** в присутствии нитрилов **36** путем последовательных реакций Принса и Риттера с использованием  $B(C_6F_5)_3$  в качестве мягкой кислоты Льюиса является эффективным методом получения нового класса *цис*-конденсированных производных гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пираниламида **38** (схема 15). Реакция проводится в мягких условиях при комнатной температуре за короткое время и не требует

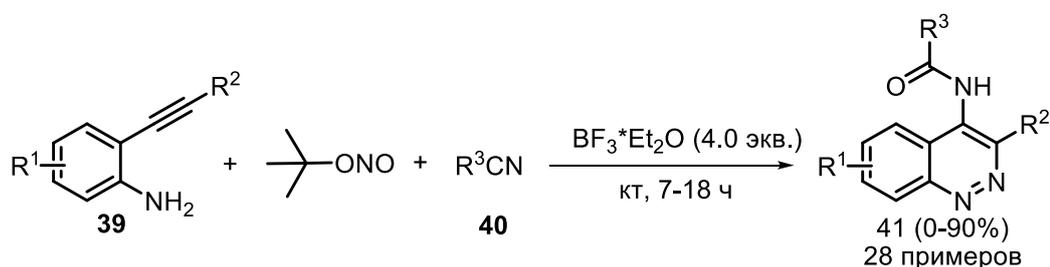
создания инертной атмосферы. Целевые продукты образуются с высокими выходами и высокой селективностью. [11]

Схема 15



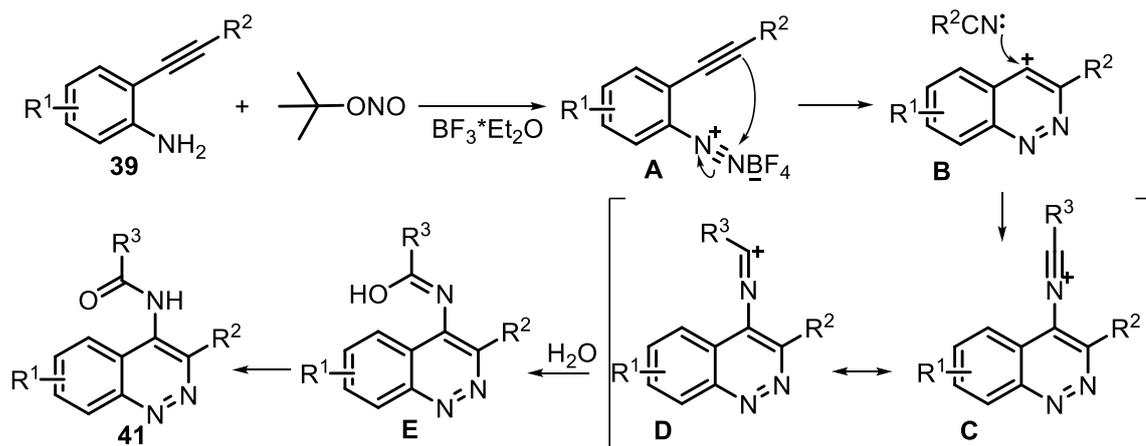
Каскадная реакция нитрилов **40** с 2-алкиниланилинами **39**, инициируемая эфиром трехфтористого бора протекает с образованием замещенных 4-амидоциннолинов **41**. [12] (Схема 16) Было отмечено, что при наличии в заместителях  $R^1$  или  $R^2$  электроноакцепторных групп скорость реакции и выход целевого продукта несколько ниже, чем для электронодонорных. В случаях, когда  $R^1 = p\text{-NO}_2$  или  $R^2 = o\text{-F-Ph}$  соответствующие 4-амидоциннолины **41** образовывались в следовых количествах, а продукт взаимодействия терминального алкина ( $R^2 = H$ ) с ацетонитрилом не был получен вовсе.

Схема 16



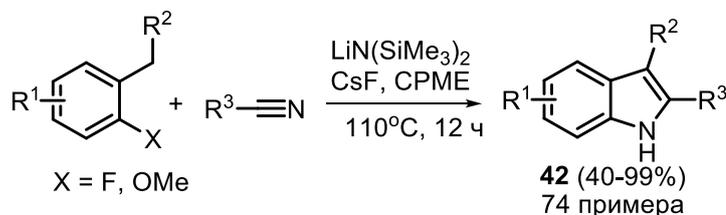
Реакция протекает с образованием двух новых связей C-N через первоначальное диазотирование соединения **39** с последующим нуклеофильным присоединением алкина к координированному  $BF_3$  иону диазония. Дальнейшее присоединение нитрила к промежуточному винильному катиону и гидролиз образовавшегося аддукта завершают образование 4-амидоциннолинов **41**. (Схема 17)

Схема 17



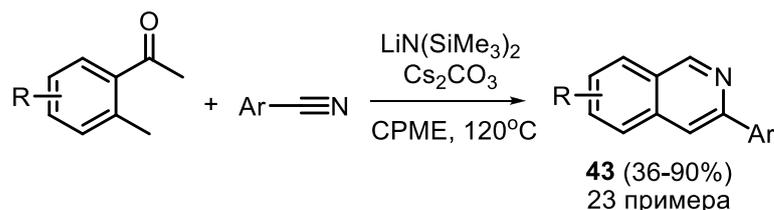
2-Арилиндолы являются важными структурными элементами с широким спектром биологической активности, и поэтому новые и эффективные методы их получения являются актуальной задачей современной органической химии. В совместных исследованиях китайских и американских ученых, опубликованных в 2019 и в 2023 годах, был представлен высокоэффективный тандемный подход к синтезу индолов **42** из нитрилов и 2-фтортолуолов [13] или 2-метокситолуолов [14] в присутствии  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  и  $\text{CsF}$ . (Схема 18) Метод примечателен тем, что позволяет ввести заместители в любое положение индольного каркаса, и при этом отсутствует необходимость использования комплексов переходных металлов и проведения реакции при низких температурах.

Схема 18



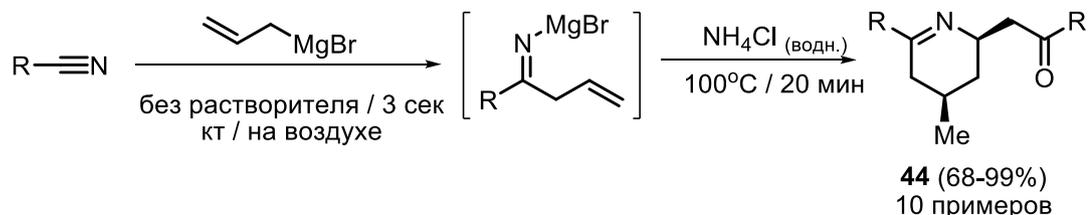
Аналогичным образом могут быть получены 3-арилизохинолины **43**, если во взаимодействие с нитрилом ввести 2-метиларилальдегиды. Реакция проводится в присутствии  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  при  $120^\circ\text{C}$  в метилциклопентиловом эфире в атмосфере азота. (Схема 19) [15]

Схема 19



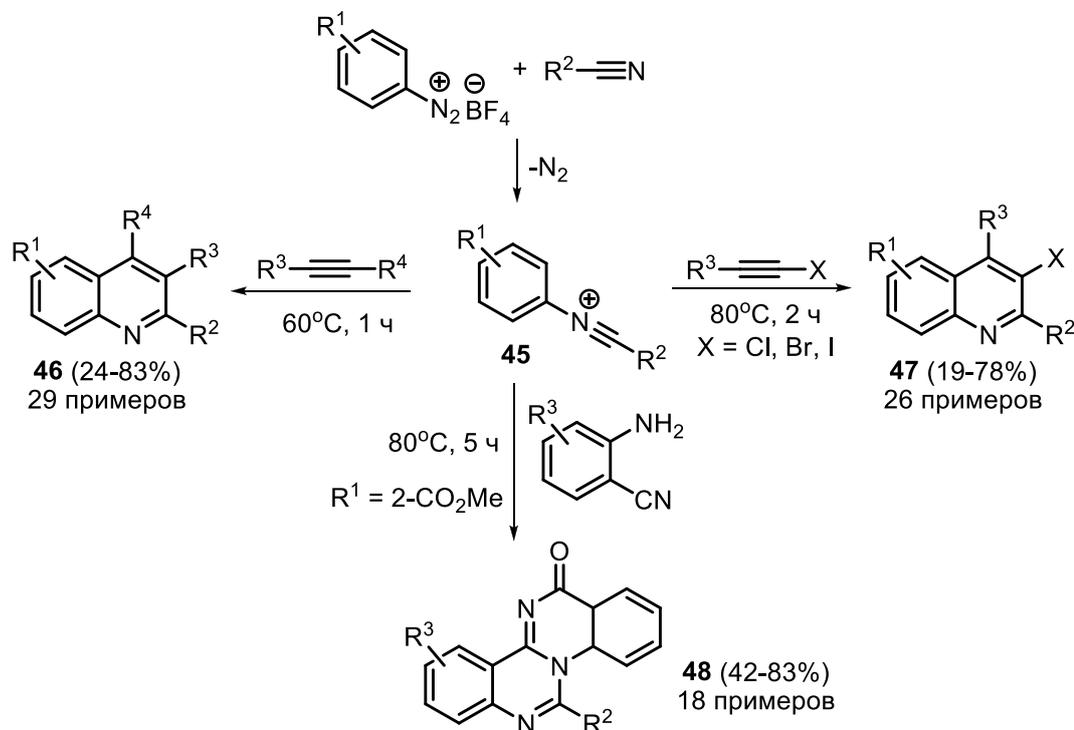
Интересен метод превращения нитрилов в замещенные тетрагидропиридины **44** через взаимодействие с аллильным реактивом Гриньяра. (Схема 20) В своей работе [16] авторы опровергают общепринятое мнение о несовместимости реактивов Гриньяра с воздухом и водой и утверждают, что присутствие воды способствует хемоселективному образованию целевых тетрагидропиридинов по сравнению с другими конкурирующими процессами.

Схема 20



В реакциях с солями арилдиазония нитрилы дают на первом этапе ион *N*-арилнитрилия **45**, который может вступать в дальнейшее взаимодействие с алкинами [17], галогеналкинами [18] и 2-цианоанилинами [19] с образованием соответственно полизамещенных хинолинов **46**, 3-галохинолинов **47** и хиназолинохиназолинонов **48**. Реакции протекают за 1-5 часов с хорошими выходами и не требуют использования катализаторов и иных растворителей кроме самого исходного нитрила. (Схема 21)

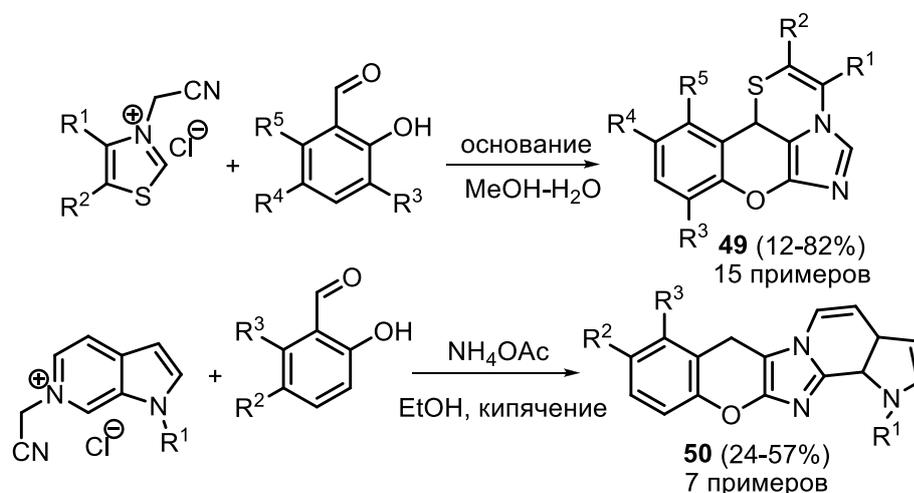
Схема 21



Домино-реакции нитрилов цианометильных солей азотистых гетероциклов позволяют получать широкий ряд хроменов, аннелированных с различными гетероциклами. Примеры таких превращений представлены на схеме 22. [20,21] Данные превращения являются неотъемлемой

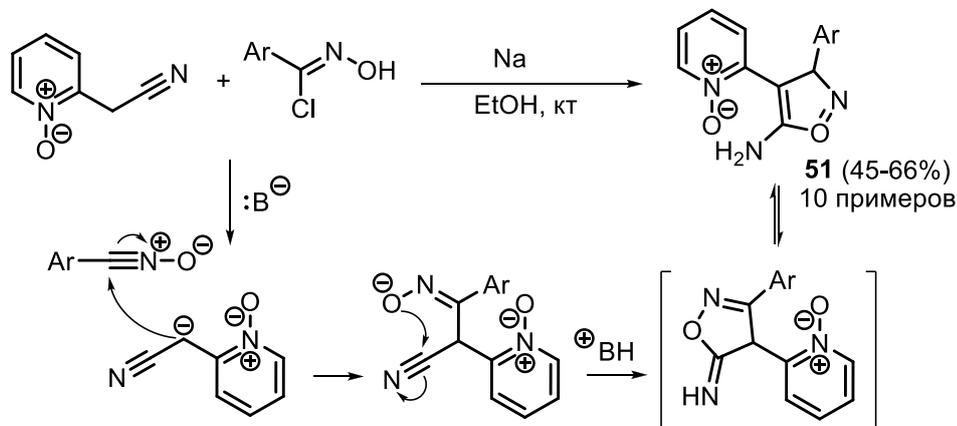
частью настоящей диссертации и рассматриваются подробно в разделе «Обсуждение результатов».

Схема 22



Реакция 2-(цианометил)пиридин-1-оксида с  $\alpha$ -хлороксимами, в присутствии основания (этилат натрия) позволяет получать *N*-оксидсодержащие 5-аминоизоксазолы **51** (схема 23) [22], биологические исследования которых продемонстрировали их потенциальные возможности в терапии болезни Альцгеймера.

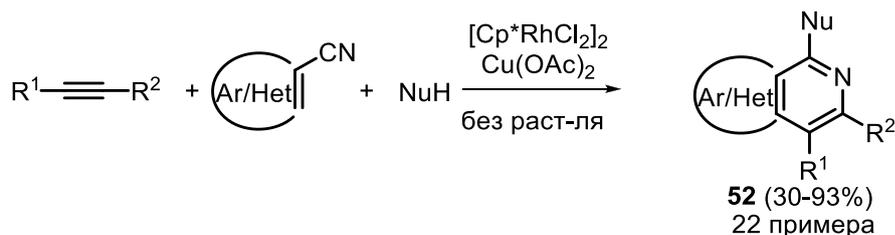
Схема 23



### 2.1.2 Реакции, катализируемые комплексами переходных металлов

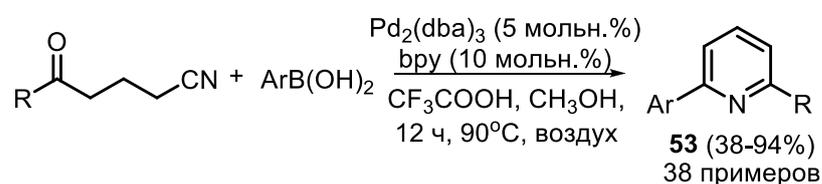
Ароматические и гетероароматические нитрилы в реакциях с алкинами и спиртами/аминами в присутствии родиевого катализатора и ацетата меди (II) дают возможность получать соединения **52** – алкокси-/алкиламинозамещенные изохинолины и пиридины, аннелированные с другими гетероциклами. 1-Алкокси и 1-аминоизохинолиновый фрагмент часто встречается в фармацевтически важных структурах. [23] (Схема 24)

Схема 24



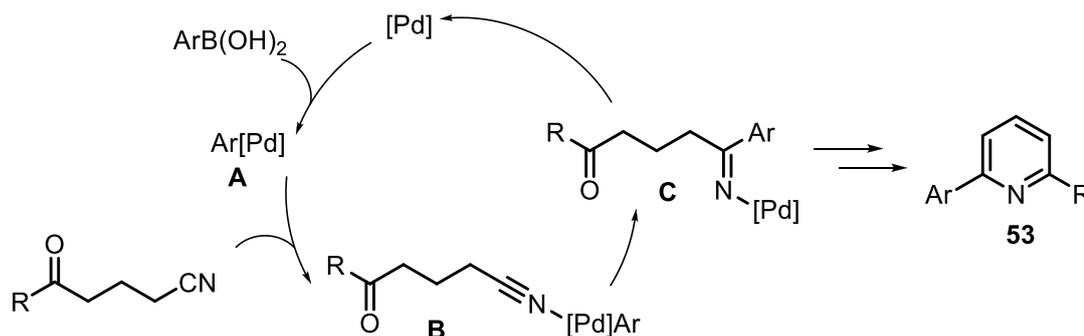
Интересный катализируемый комплексами палладия метод синтеза 2,6-замещенных пиридинов **53** из  $\delta$ -кетонитрилов и арилбороновых кислот представлен на схеме 25. Авторами исследования было показано, что способ применим к исходным реагентам как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями. [24]

Схема 25



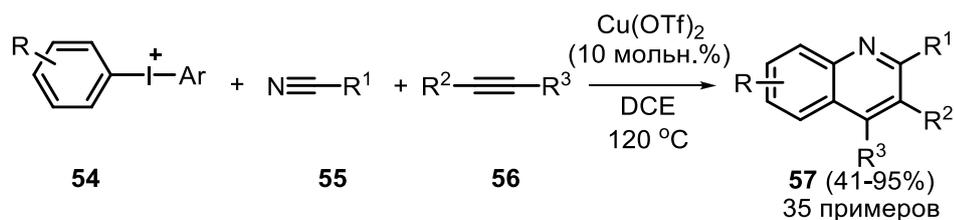
Реакция начинается с трансметаллирования между комплексом палладия и арилбороновой кислотой с образованием промежуточного соединения арилпалладия(II) **A**. Координация кетонитрилов с **A** дает промежуточное соединение **B**. Затем в результате 1,2-присоединения координированной арильной группы к цианогруппе образуется промежуточный продукт Пааля-Кнорра **C**, спонтанная циклизация которого *in situ*, с последующей дегидратацией/ароматизацией приводит к желаемым 2,6-диарилпиридинам **53**. (Схема 26)

Схема 26



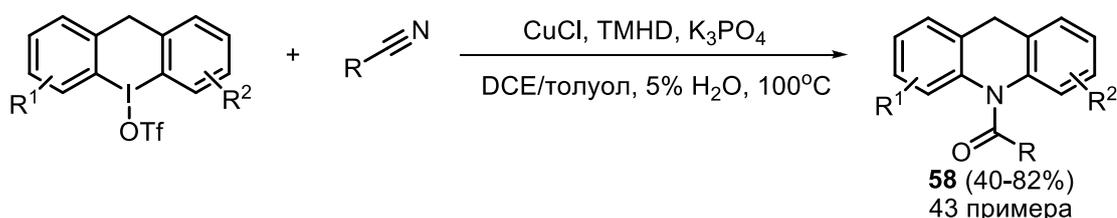
Эффективный и региоселективный трехкомпонентный синтез полизамещенных хинолинов **57** из солей диарилиодония **54**, нитрилов **55** и алкинов **56** под действием трифлата меди (II) был разработан китайскими учеными в 2013 году [25] (схема 27):

Схема 27



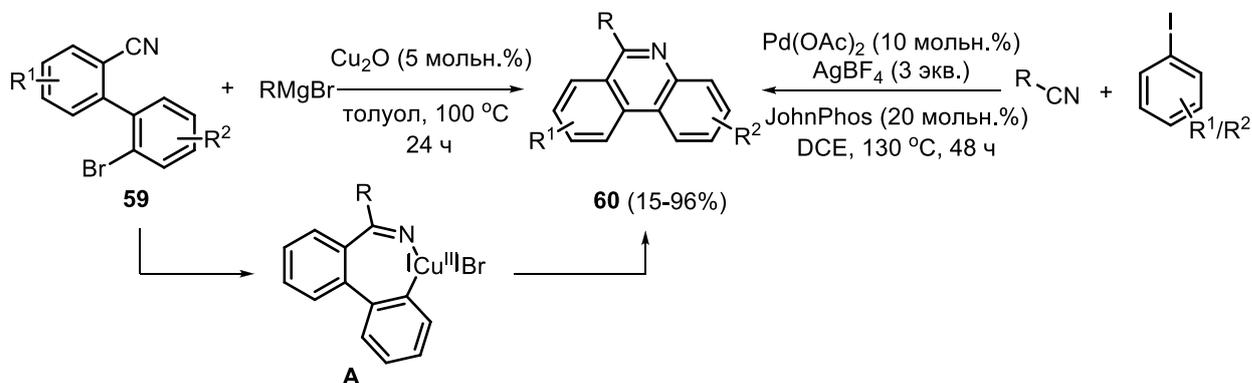
Алкил- и арилнитрилы могут взаимодействовать с шестичленными циклическими солями диарилиодония в присутствии хлорида меди (I), позволяя получать широкий спектр функционализированных *N*-карбонильных акриданов **58** [26] (схема 28):

Схема 28



Нитрилы были использованы в синтезе производных фенантридина. Так в 2014 году был представлен катализируемый медью способ получения замещенных фенантридинов **60** из 2-арилзамещенных бензонитрилов **59** в реакциях с реактивами Гриньяра.[27] (Схема 29) Было показано, что реакция протекает через окислительное присоединение  $\text{Cu}(\text{I})$  к арилгалогениду с образованием соединения **A** с последующим восстановительным элиминированием.

Схема 29

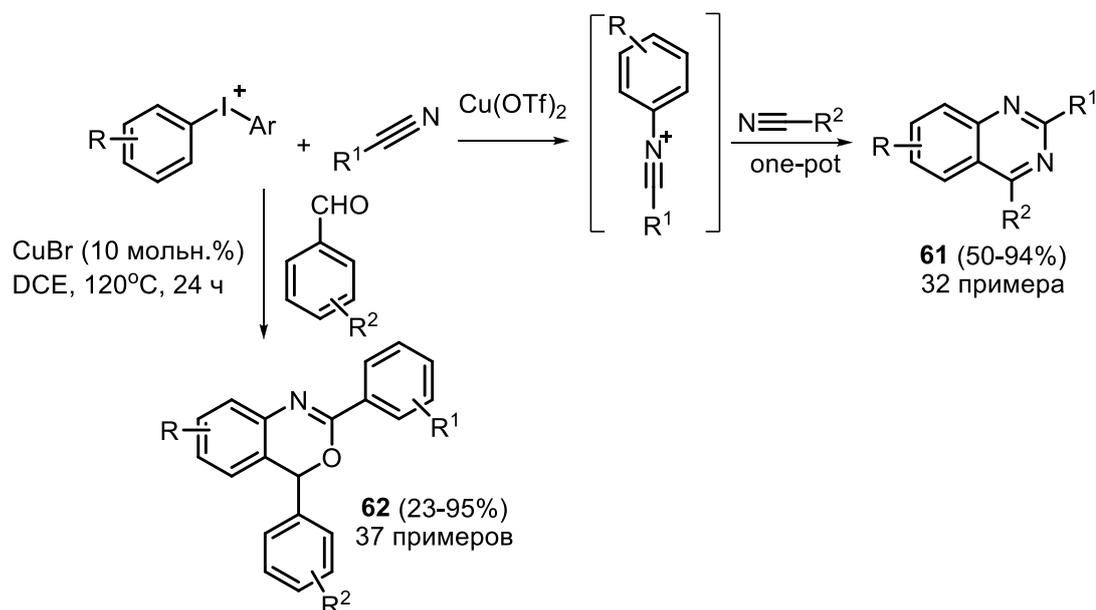


Другой представленный на схеме 29 способ получения фенантридинов **60** основан на первоначальном палладий-катализируемом нуклеофильном присоединении арилиодидов к алкил/арилнитрилам с последующим каскадным образованием связей C-C и C-N. [28] В обоих случаях возможно использование широкого ряда субстратов с заместителями различного типа.

Диарилиодониевые соли могут взаимодействовать с двумя нитрилами, позволяя получать полизамещенные хиназолины **61**. [29] (Схема 30) В реакцию могут быть введены два различных нитрила с сохранением ее региоселективности. Синтез проводят в присутствии медного катализатора, который способствует переносу арильной группы из диарилиодониевой соли в

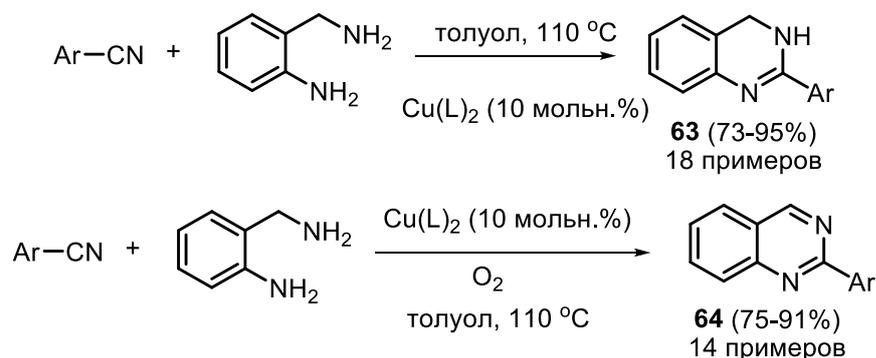
нитрил. Замена одного нитрила на альдегид в схожих условиях [30] приводит к образованию бензоксазинов **62**.

Схема 30



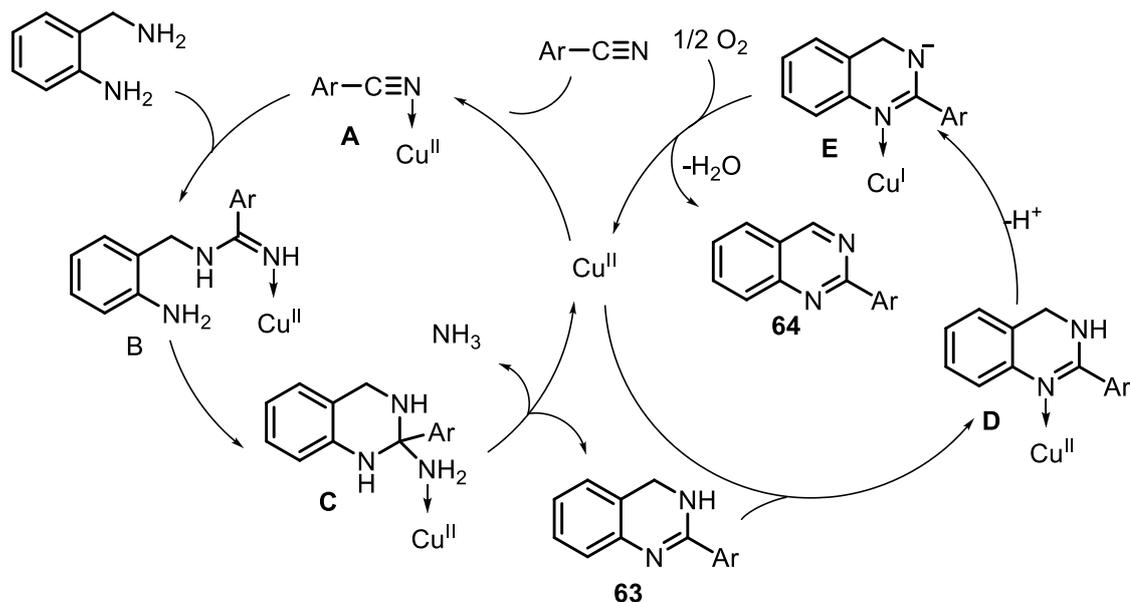
Эффективный метод синтеза 3,4-дигидрохиназолинов **63** и хиназолинов **64**, замещенных по положению 2, был представлен китайскими учеными в 2014. [31] Целевые продукты образуются из ароматических нитрилов и 2-аминобензиламина путем домино сочетания, катализируемого медью, и дальнейшего аэробного окисления. Медный катализатор выполняет двойную каталитическую функцию как для каскадного сочетания, так и для окисления молекулярным кислородом, что позволяет не использовать никаких дополнительных реагентов (схема 31).

Схема 31



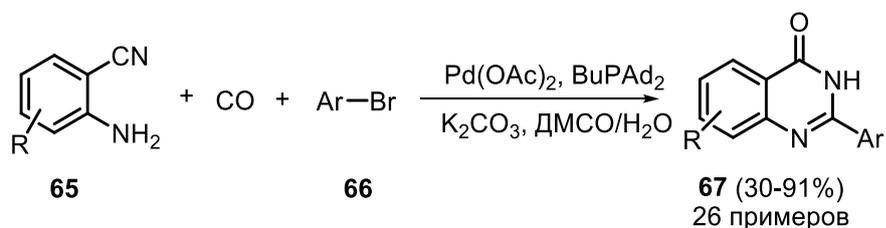
На схеме 32 приведен предполагаемый механизм описанного взаимодействия.

Схема 32



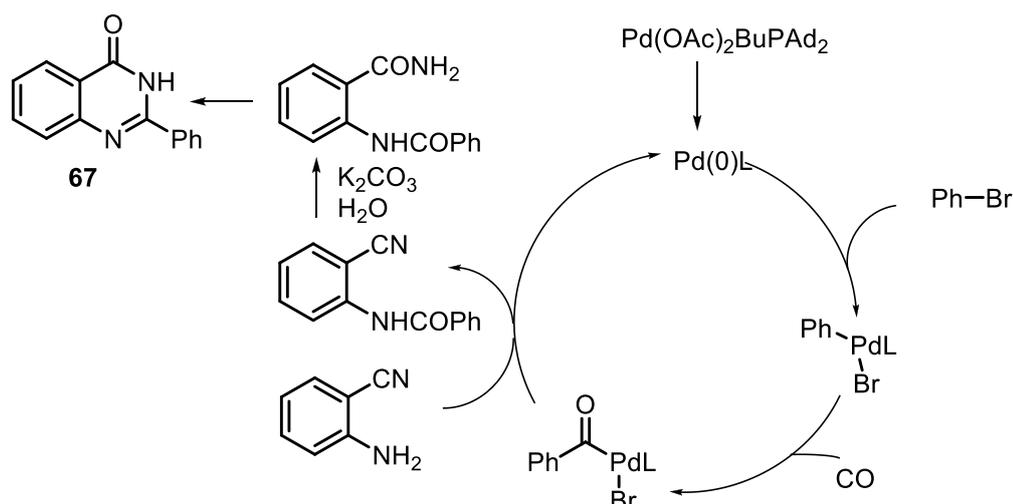
2-Аминобензонитрилы могут быть успешно использованы в синтезе хиназолинонов. [32] (Схема 33) Для этого в присутствии палладиевого катализатора исходный нитрил **65** вводят в реакцию с арилбромидом **66**. Последовательные стадии аминкарбонилирования арилбромида, гидратации нитрила и циклизации дают желаемые хиназолиноны **67** с хорошими выходами. Метод удобен также тем, что целевые продукты можно выделить перекристаллизацией, без использования колоночной хроматографии.

Схема 33



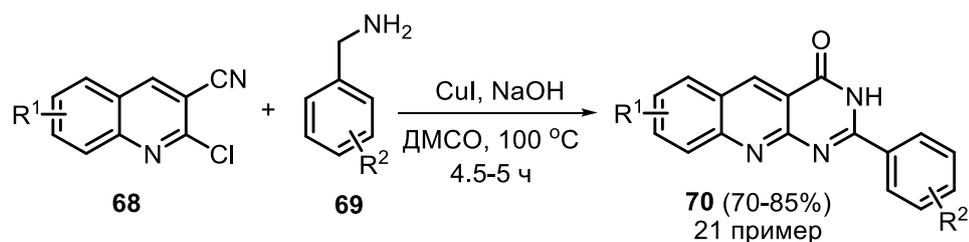
Реакция начинается с восстановления Pd(II) до Pd(0), с последующим окислительным присоединением бромбензола к Pd(0) и получением органопалладиевых соединений. После миграции-внедрения CO образуется ключевой промежуточный ацилпалладиевый комплекс. Нуклеофильная атака 2-аминобензонитрила на ацилпалладиевый комплекс приводит к образованию *N*-(2-цианофенил)бензамида. В присутствии воды и основания *N*-(2-цианофенил)бензамид гидролизуется в соответствующий *N*-(2-карбамоилфенил)бензамид, который переходит в целевой хиназолинон **67** после внутримолекулярной конденсации и термического 1,3-протонного сдвига. (Схема 34)

Схема 34



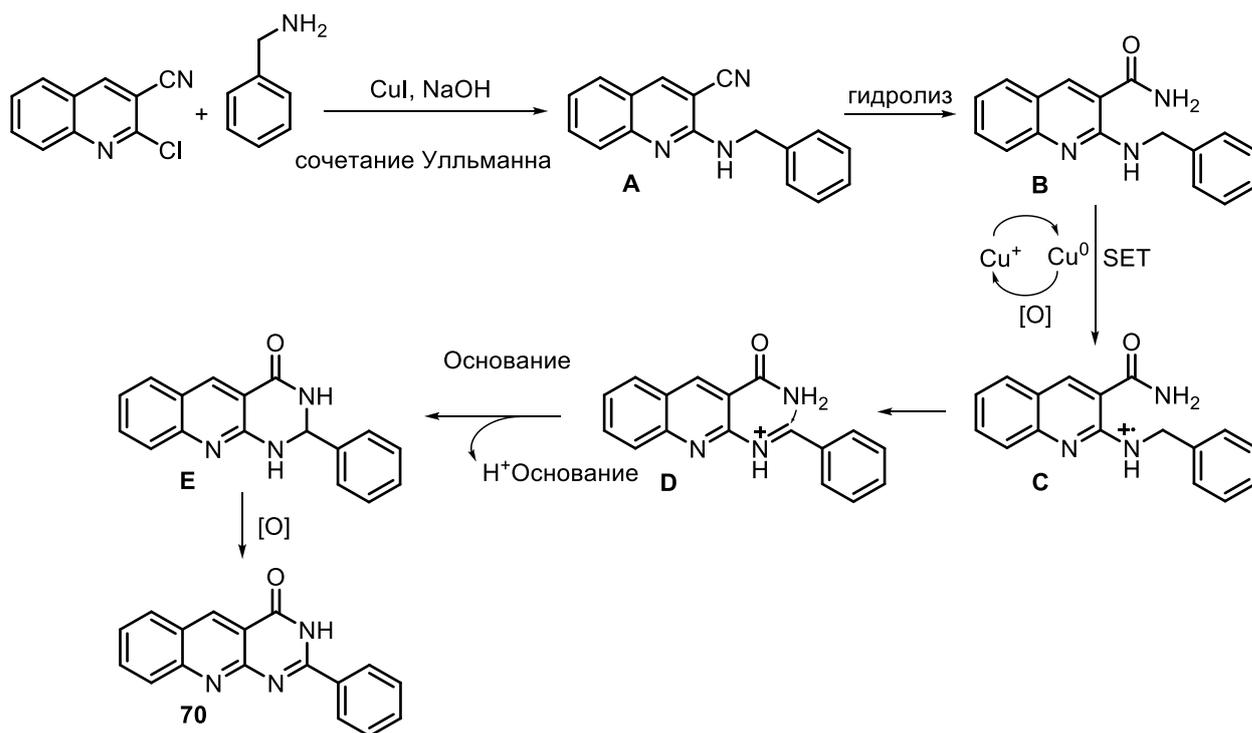
Катализируемая медью каскадная реакция 2-хлорхинолин-3-карбонитрилов **68** с бензиламинами **69** и гидроксидом натрия в аэробной атмосфере была разработана в 2018 году для синтеза пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-онов **70**. [33] (Схема 35)

Схема 35



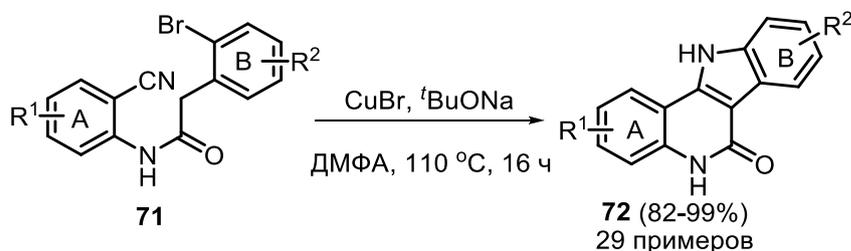
На первой стадии представленной реакции происходит катализируемое медью сочетание Ульмана с получением промежуточного продукта **A**, который при щелочном гидролизе дает амид **B**. Амид **B** далее подвергается катализируемому медью окислению, сопровождаемому одноэлектронным переносом с генерацией промежуточного ион-радикала **C**. Потеря атома водорода из **C** генерирует промежуточный иминиевый катион **D**. Наконец, **D** подвергается внутримолекулярной циклизации в дигидропиримидохинолинон **E**, который при окислении на воздухе дает желаемый продукт **70**. (Схема 36)

Схема 36



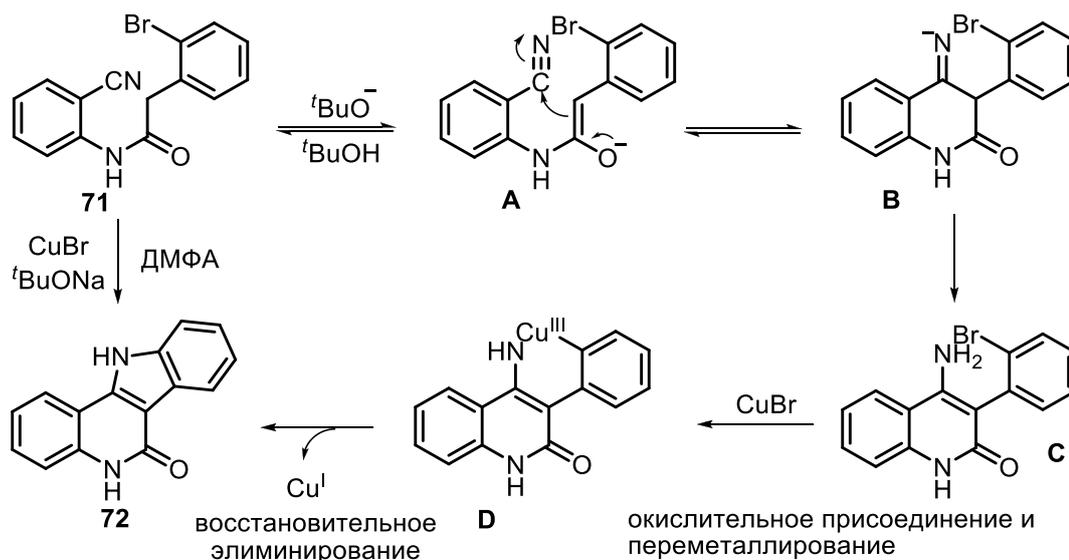
В 2021 году была опубликована работа по синтезу 5,11-дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-онов **72** из 2-(2-бромфенил)-*N*-(2-цианофенил)ацетамидов **71**. [34] (Схема 37) Реакция проводится при 110 °С в ДМФА в присутствии CuBr и *t*-BuONa.

Схема 37



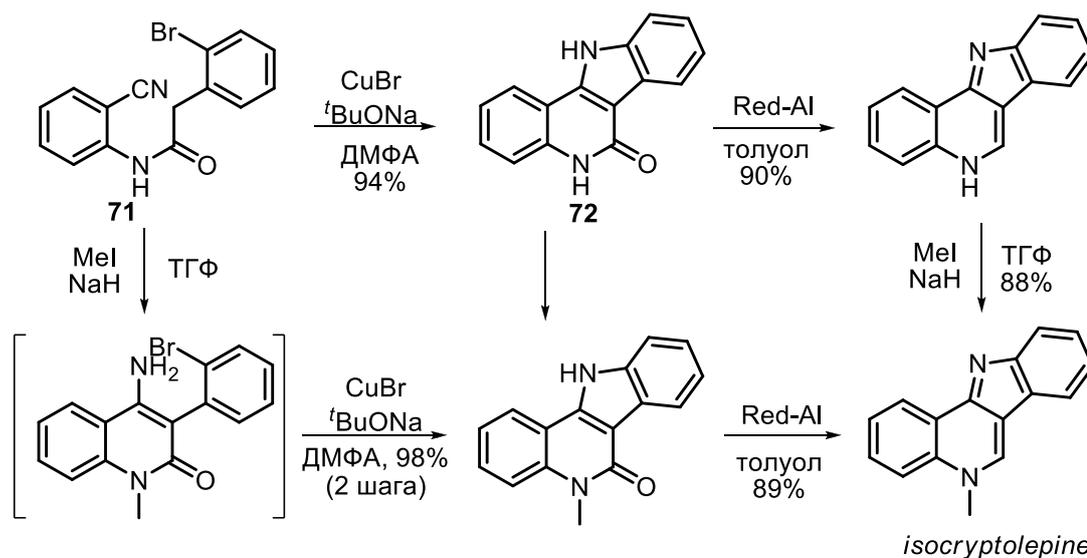
Предполагаемый механизм реакции приведен на схеме 38. Взаимодействие исходного соединения **71** с *tert*-бутилатом натрия приводит к образованию промежуточного соединения **A**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию по циано-группе с образованием иминного аниона **B**. Перенос протона в **B** дает интермедиат **C**. Последующее окислительное присоединение (OA) и внутримолекулярное трансметаллирование (TM) превращают **C** в комплекс с медью **D**. Восстановительное элиминирование (RE) завершает образование целевого продукта **72** и регенерирует катализатор.

Схема 38



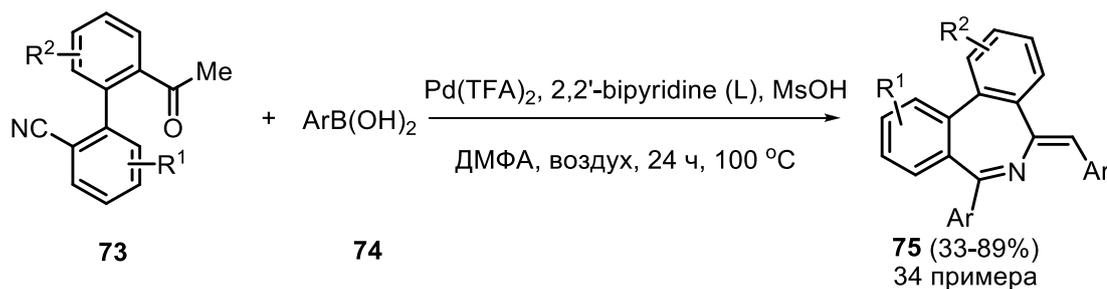
Два кратких пути полного синтеза изокриптолепина представленных на схеме 39 демонстрируют применение данной каскадной реакции.

Схема 39



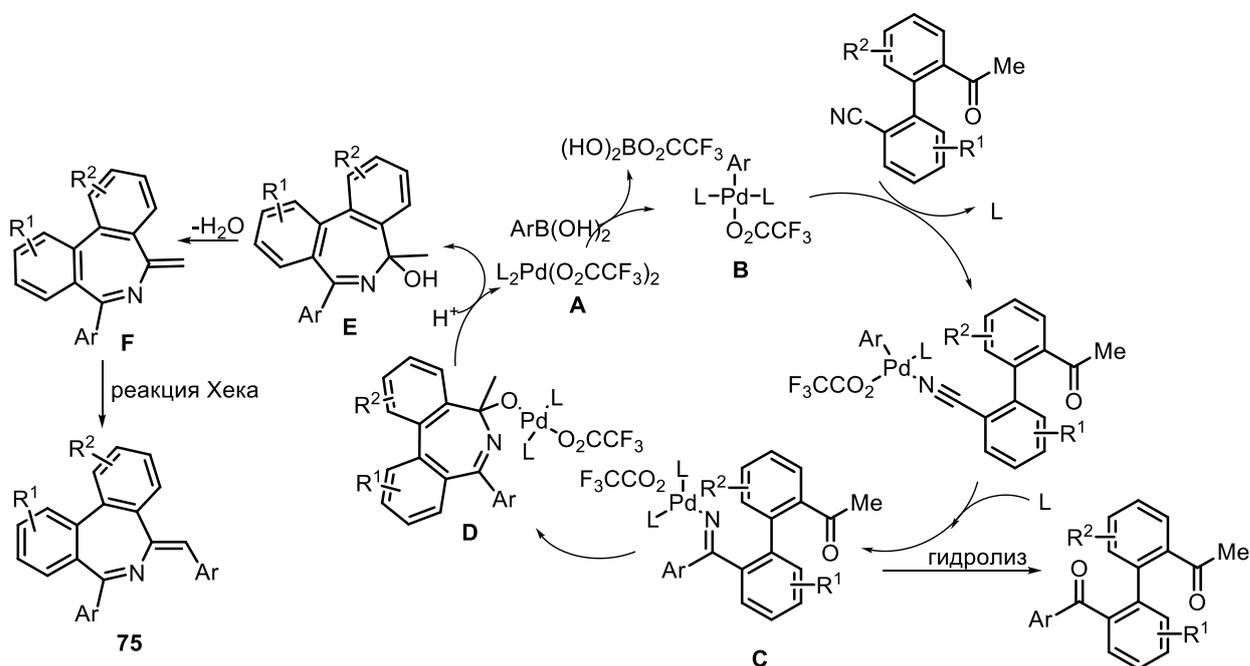
В 2019 году китайскими учеными была разработана катализируемая палладием домино-реакция 2'-ацетил-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрилов **73** с арилбороновыми кислотами **74**, которая позволяет получать новый класс труднодоступных другими методами семичленных 5-арилиден-7-арил-5H-дибензо[с,е]азепинов **75**. [35] (Схема 40)

Схема 40



Реакция начинается с трансметаллирования между палладиевым катализатором и арилбороновой кислотой. Образовавшийся палладиевый интермедиат **B** координируется по циано-группе, затем образуется интермедиат **C**, который в свою очередь претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием промежуточного продукта **D**. Протонирование **D** в присутствии метансульфоновой кислоты ведет к регенерации палладиевого катализатора и образованию 5-метил-7-арил-5*H*-дibenzo[*c,e*]азепин-5-ола **E**. Дегидратация **E** приводит к получению 5-метилен-7-арил-5*H*-дibenzo[*c,e*]азепина, за которым следует окислительная реакция Хека с образованием соответствующего 5-арилиден-7-арил-5*H*-дibenzo[*c,e*]азепина **75**. (Схема 41)

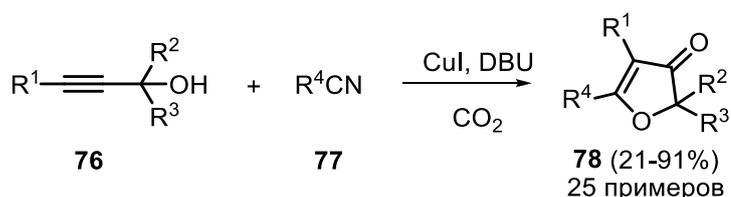
Схема 41



Новая домино-реакция, запускаемая диоксидом углерода и катализируемая медью, была разработана китайскими учеными для эффективного синтеза полизамещенных 3(2*H*)-фуранонов **78** из легкодоступных нитрилов **77** и пропаргиловых спиртов **76**. [36] (Схема 42) Один из атомов кислорода диоксида углерода включается в 3(2*H*)-фураноны. В этой реакции нитрилы работают

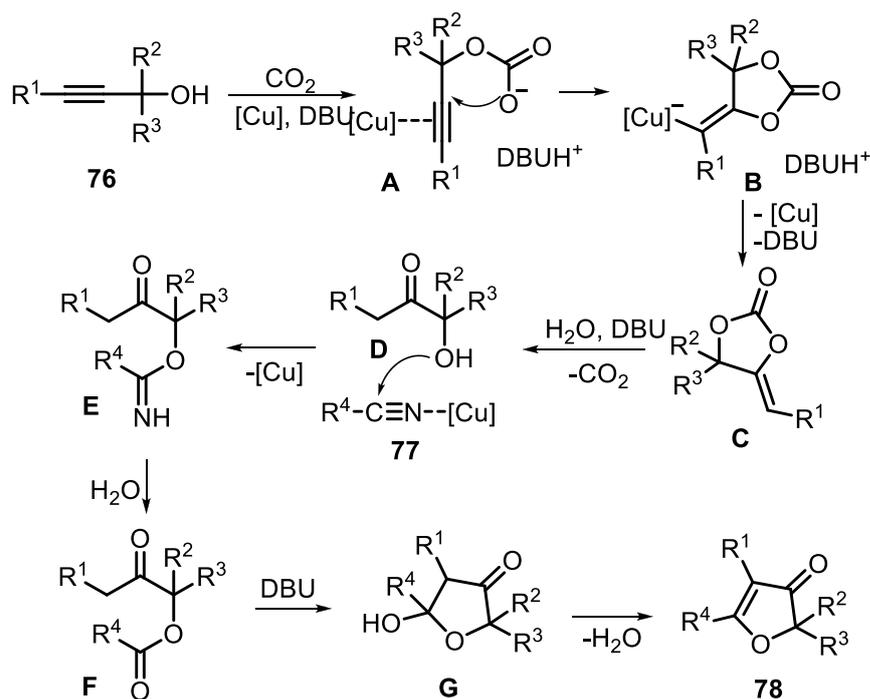
и как реагент, и как растворитель; а соли меди также играют двойную роль, активируя как пропаргиловые спирты, так и нитрилы.

Схема 42



Реакция начинается с циклоприсоединения  $\text{CO}_2$  к пропаргиловому спирту **76** в присутствии соли меди и DBU, что дает (*Z*)-алкилиденный циклический карбонат **C** через промежуточные соединения **A** и **B**. Затем происходит гидролиз **C** с получением промежуточного продукта **D**. Далее медь способствует нуклеофильной атаке **D** на нитрил **77** с образованием промежуточного продукта **E**, который может быть преобразован в эфир **F** в присутствии воды. Внутримолекулярная конденсация Кляйзена и дегидратация образовавшегося на этой стадии интермедиата **G** дают целевые 3(*2H*)-фураноны **78**. (Схема 43)

Схема 43



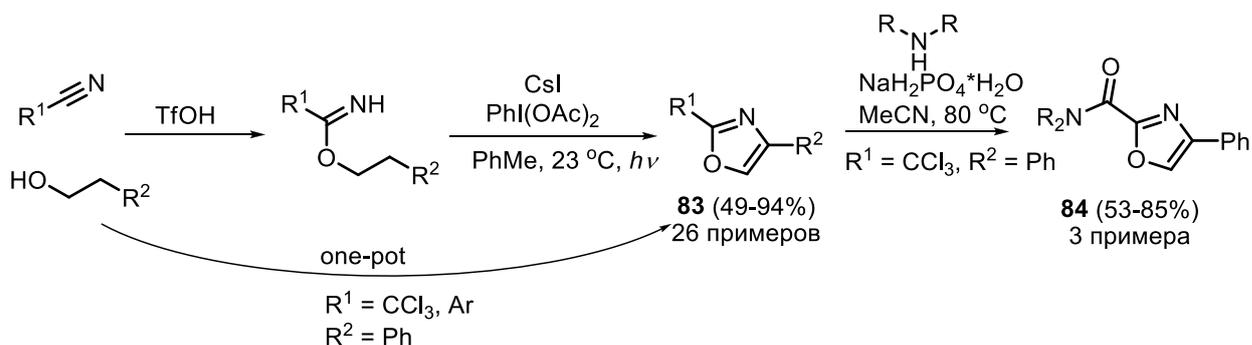
Реакция сочетания 2-бромбензонитрилов с гидразинкарбоновыми эфирами или с *N'*-арилбензогидразидами, катализируемая соответственно CuBr или CuBr/4-гидрокси-*L*-пролином, протекают гладко при 60–90 °С, давая замещенные 3-аминоиндазолы **79** и **80** с заместителями как в положении 1, так и в фенильной части кольца. [37] (Схема 44)



### 2.1.3 Радикальные домино-реакции нитрилов

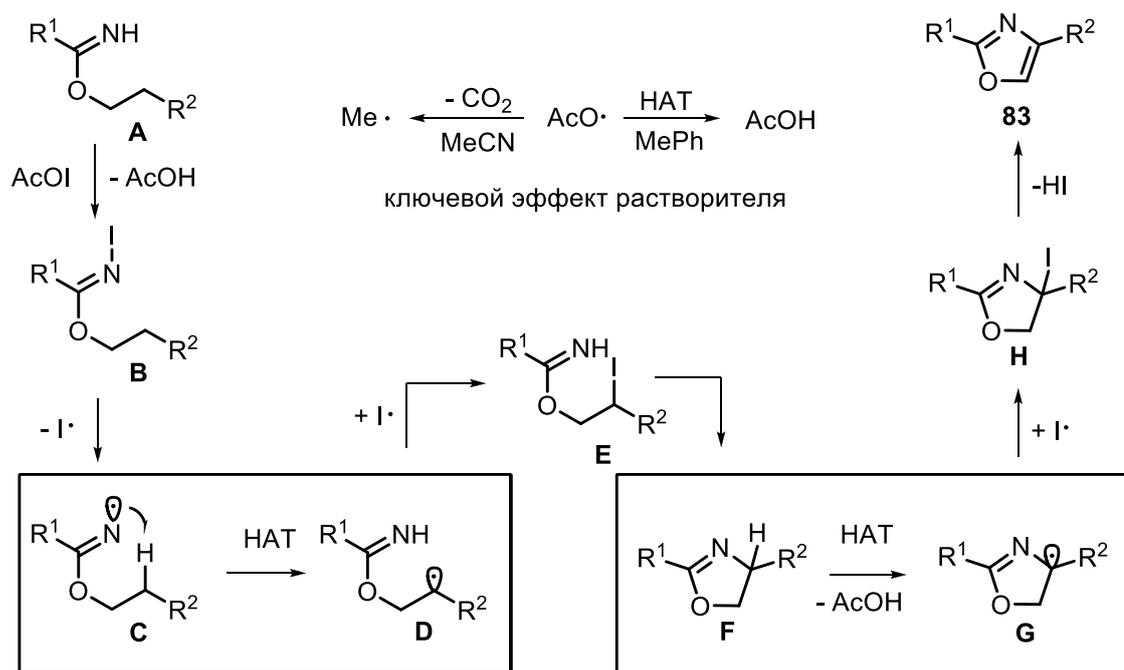
Взаимодействием со спиртами нитрилы можно превратить в соответствующие оксазолы **83** в соответствии со схемой 47. Реакцию можно проводить как постадийно, так и в одnoreакторном режиме. При наличии в оксазоле  $\text{CCl}_3$ -группы в положении 2 возможна его дальнейшая дериватизация с помощью различных аминов, что позволяет расширить ряд потенциальных биологически активных веществ. [39]

Схема 47



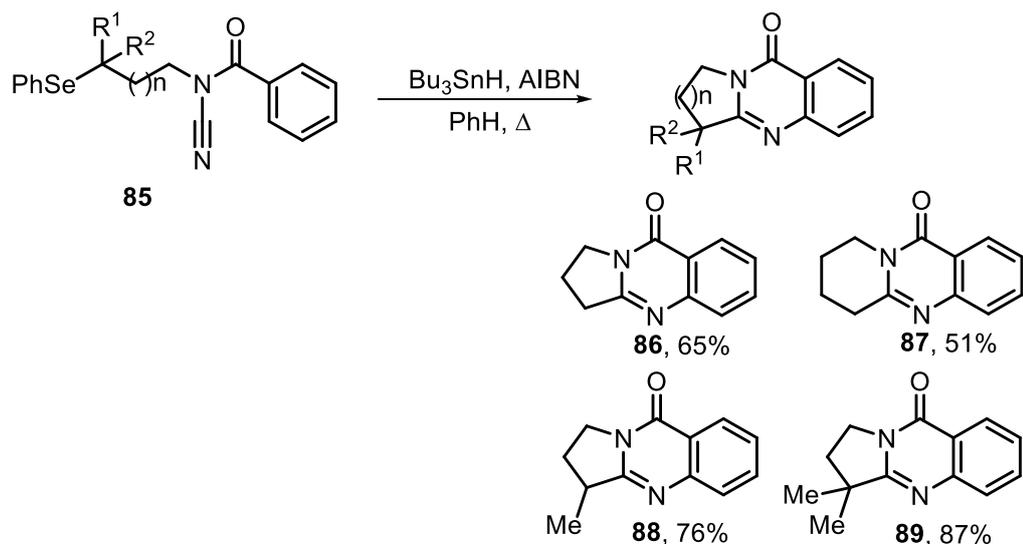
Механизм данной каскадной радикальной реакции представлен на схеме 48:

Схема 48



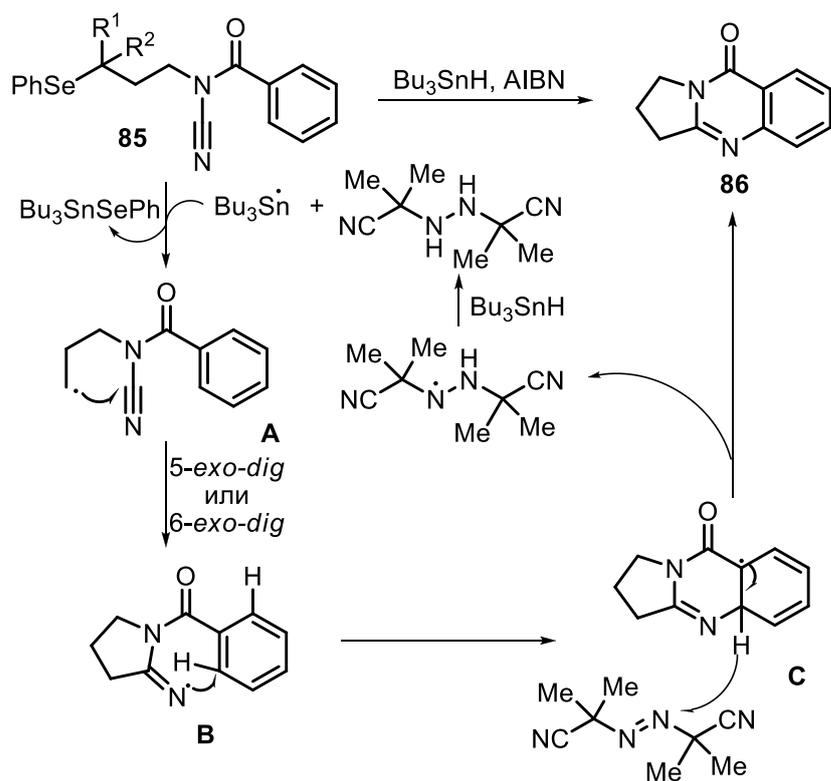
Два природных хиназолинона и их аналоги **86-89** могут быть получены каскадной радикальной реакцией из *N*-ацилцианамидов **85** в присутствии  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  и AIBN. [40] (Схема 49)

Схема 49



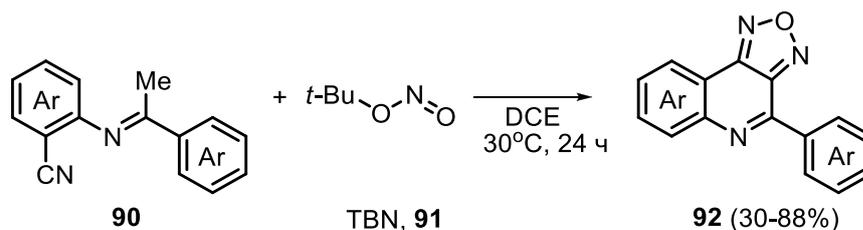
Наиболее вероятный механизм реакции представлен на схеме 50, и включает 5-экзо-диг или 6-экзо-диг циклизацию на цианогруппу с последующим радикальным арилированием полученных амидильных радикалов.

Схема 50



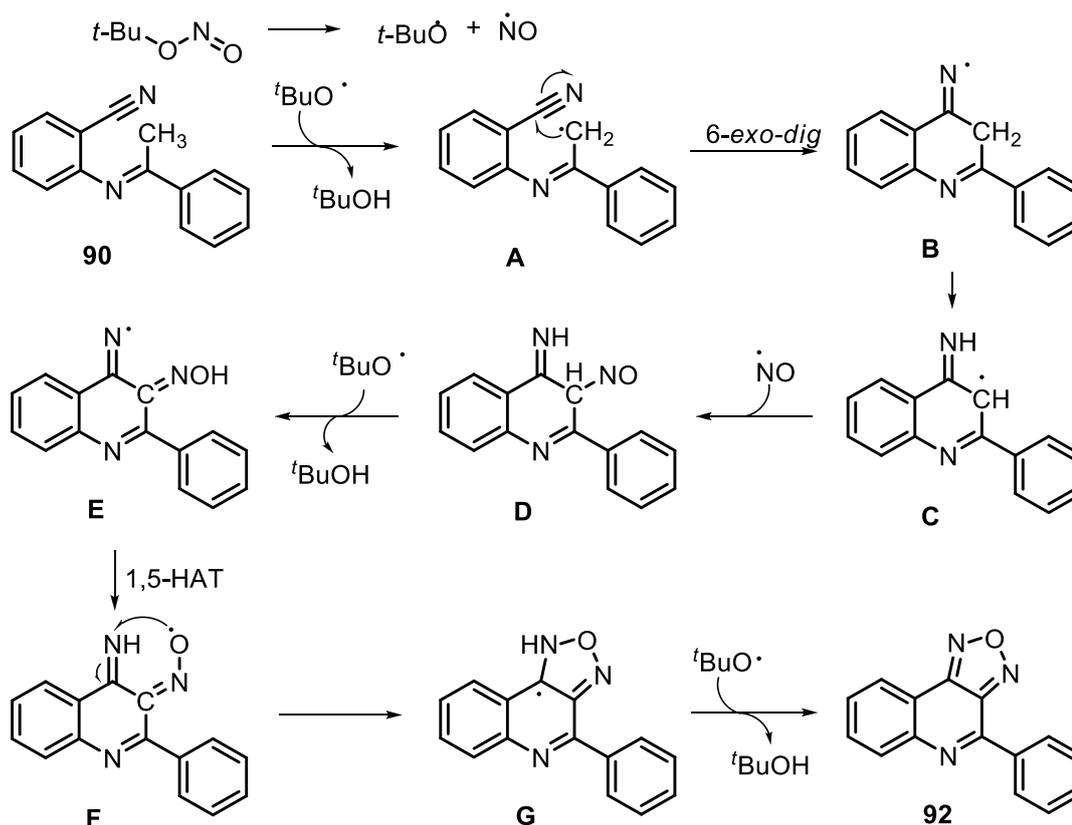
В 2021 году был разработан радикальный метод синтеза фуразанов **92**, аннелированных с хинолином, из арилкетиминов **90** и *tert*-бутилнитрита **91**. Реакция легко протекает при  $30^\circ\text{C}$  в атмосфере кислорода. [41] (Схема 51) Кроме того, было отмечено, что данный метод позволяет получать Cl- и Br-замещенные оксадиазоло[3,4-*c*]хинолины, что обычно затруднено при катализе металлами.

Схема 51



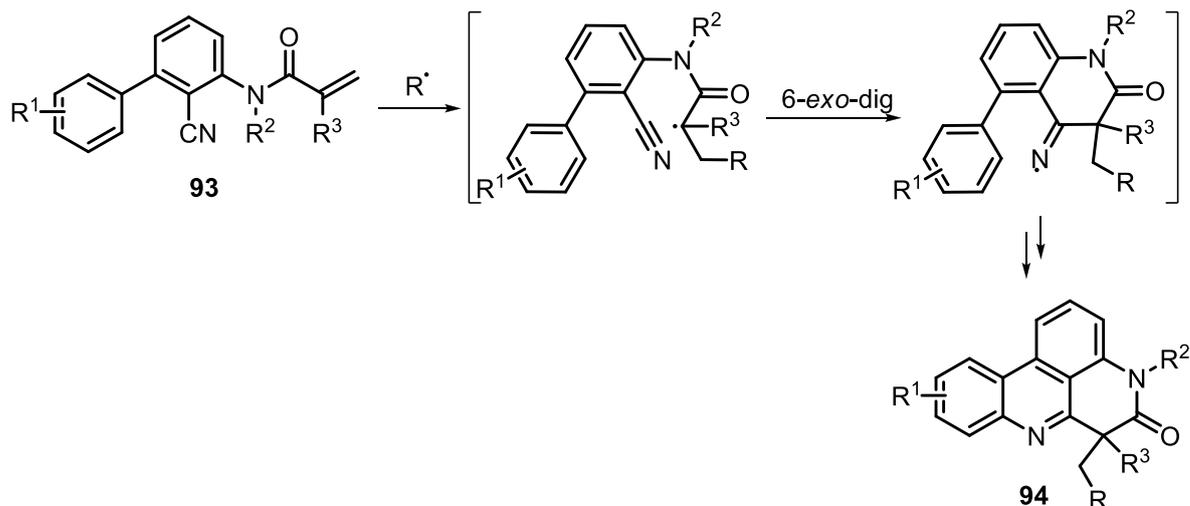
Предложенный механизм проиллюстрирован с помощью эксперимента по захвату радикалов и расчётов методом теории функционала плотности (DFT) (Схема 52). Радикалы  $t\text{-BuO}\cdot$  и  $\text{NO}\cdot$  генерируются *in situ* из TBN. Радикал  $t\text{-BuO}\cdot$  осуществляет отрыв атома водорода в  $\alpha$ -положении от соединения **90**, образуя метиленовый радикал **A**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию в интермедиат **B**. Затем радикал  $\text{NO}\cdot$  взаимодействует с карбильным радикалом **C**, передавая фрагмент  $\text{NO}$  и образуя промежуточное соединение **D**. Отрыв атома водорода с последующими гидридным сдвигом и циклизацией приводит к образованию радикала **G**, ароматизация которого завершает последовательность.

Схема 52



Радикальный процесс синтеза 4*H*-пиридо[4,3,2-*gh*]фенантридин-5(6*H*)-онов **94** из *N*-(*o*-цианоарил)акриламидов **93** представлен на схеме 53. Реакция проходит через присоединение радикала, внедрение нитрила и дальнейшее гомолитическое ароматическое замещение. В ходе реакции образуется одна C–N связь, две связи C–C и четвертичный углеродный центр.

Схема 53



Реакция достаточно хорошо изучена и позволяет использовать множество реагентов для генерации радикалов на первой стадии. Например, можно проводить реакцию с метиленовыми радикалами, получаемыми из 2-бромацетонитрила, этил-2-бромацетата, 2-бром-*N,N*-диметилацетамида или 2-бром-1-фенилэтан-1-она в присутствии фотокатализатора *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [42]. Кроме этого, описано использование следующих систем реагентов: алкилкарбазат/эозин Y/<sup>t</sup>BuOOH [43]; HSiR<sub>3</sub>/LPO/PhCF<sub>3</sub> [44]; RCOOH/эозин Y/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [45]; CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/Ru(phen)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и BrCF<sub>2</sub>R<sup>3</sup>/*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> [46]; α-кетокислоты/Ag<sub>2</sub>O/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [47]; *N*-трифторметилтиосахарин/*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> [48]; CHRR'/TBPВ [49]. Чаще всего реакции проводят под синим светом, реже белым, или при нагревании до 100-110°C; в некоторых работах используется инертная атмосфера (Ar).

Таким образом, домино-реакции веществ, содержащих одну нитрильную группу, позволяют создавать разнообразные соединения сложного строения. Для реализации домино-процесса обычно требуется еще одна функциональная группа помимо нитрильной. В случае пиридиниевых солей таким реакционным центром становится атом углерода рядом с заряженным атомом азота. Несмотря на широкий потенциал нитрильных производных пиридиниевых солей, их использование в органическом синтезе остается недо изученным, что оставляет простор для исследований.

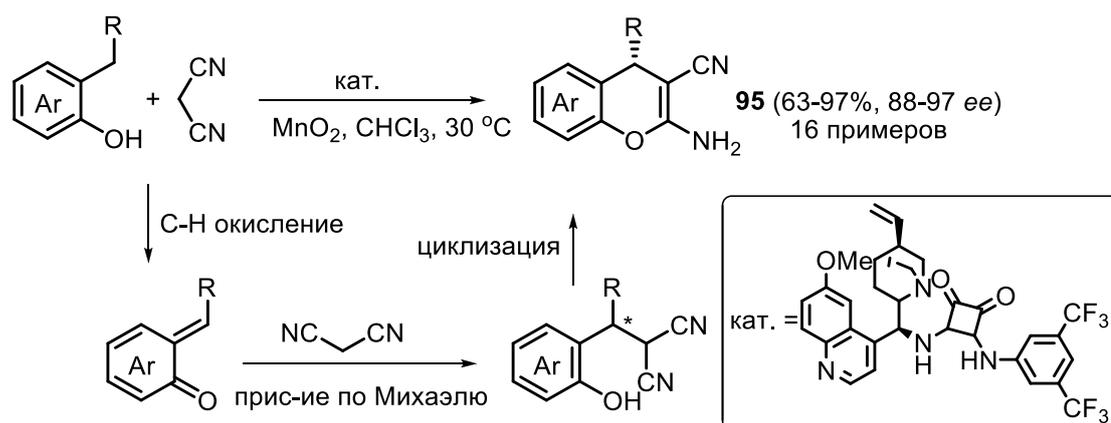
## 2.2 Домино-реакции соединений, содержащих две и более нитрильных группы

### 2.2.1 Реакции малононитрила и арилиденовых производных малононитрила

Малононитрил — востребованный реагент в органическом синтезе. Уникальная реакционная способность малононитрила способствует более широкому применению этого реагента по сравнению с другими СН-кислотами, такими как малоновые и цианоуксусные эфиры. С использованием малононитрила созданы сотни реакций гетероциклизации, в данном разделе акцент делается на периоде 2010-2025 гг.

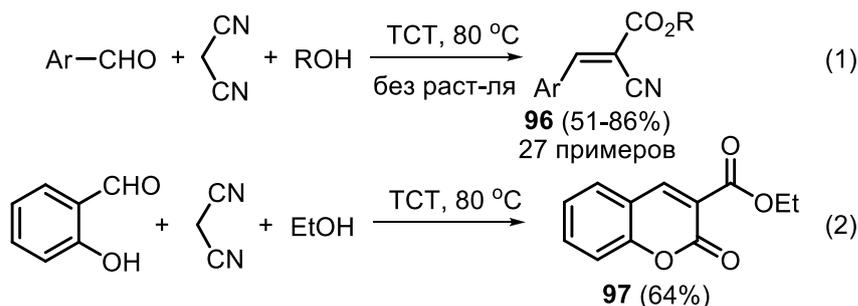
В 2015 году был разработан метод асимметрического синтеза хиральных 2-амино-4*H*-хроменов **95** из легкодоступных 2-алкилзамещенных фенолов и активных метиленовых соединений, в частности малононитрила, с превосходной энантиоселективностью в присутствии металлсодержащего окислителя и органического катализатора. [50] (Схема 54) Представленная каскадная реакция проходит через стадии С-Н окисления под действием диоксида марганца, асимметричного присоединения по Михаэлю в присутствии органического катализатора и дальнейшей циклизации.

Схема 54



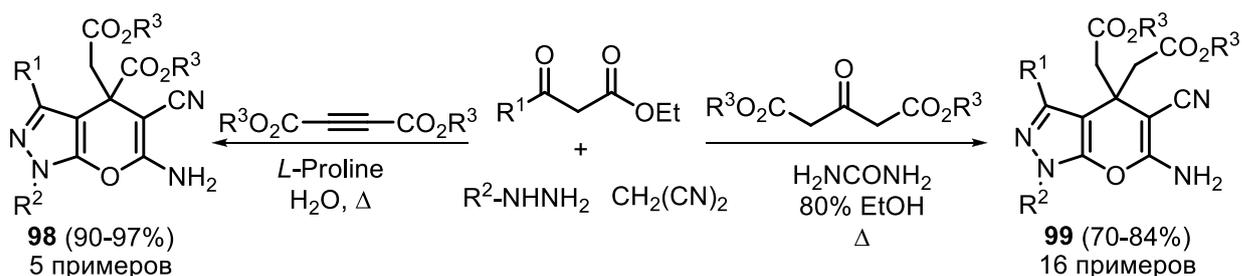
Трехкомпонентная реакция между малононитрилом, ароматическим альдегидом и алифатическими спиртами является эффективным способом получения широкого ряда цианоакрилатов **96**. [51] (Схема 55, ур-е 1) Во время реакции вода, полученная *in situ* после протекания конденсации Кнёвенагеля, способствует гидратации цианогруппы и инициирует последующую этерификацию. Метод не требует использования металлсодержащих катализаторов, проводится в условиях отсутствия растворителя и соответствует принципам атом-экономичности. Любопытно, что проведение этой реакции с салициловым альдегидом проходит с образованием 2*H*-хромена **97**. (Схема 55, ур-е 2)

Схема 55



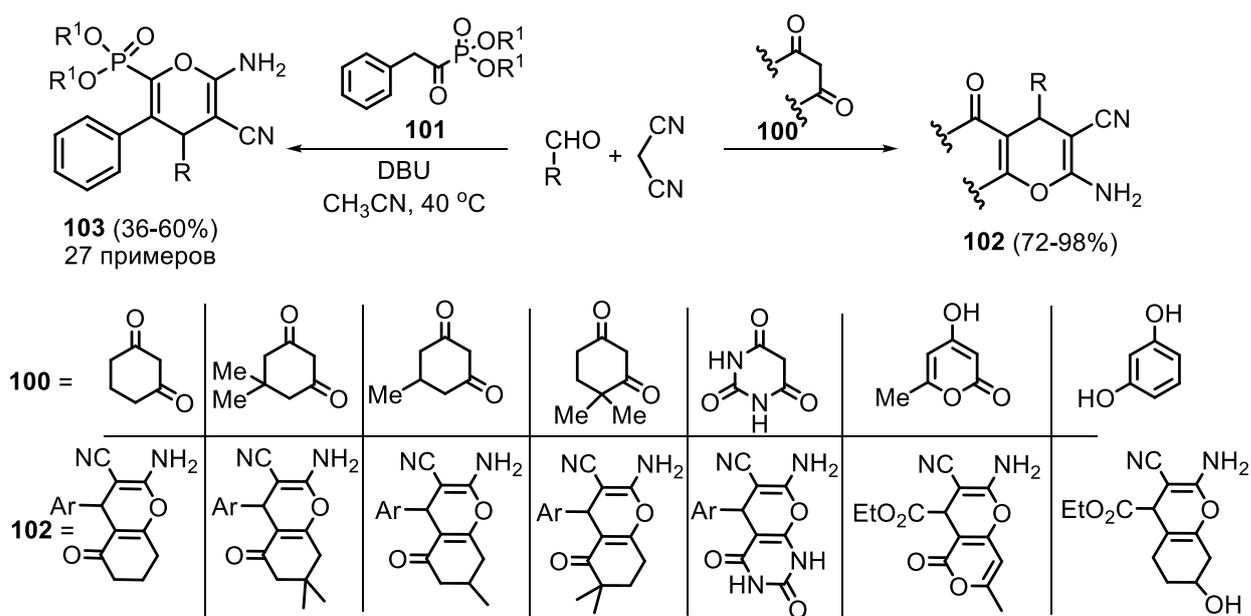
Малонитрил может использоваться в качестве нуклеофильного компонента при построении пиранового цикла. Так, в литературе описаны примеры многокомпонентного синтеза производных 1,4-дигидропирано[2,3-с]пирозол-6-аминов **98** и **99** из малонитрила, гидразинов, β-дикарбонильных соединений и диалкилацетилендикарбоксилатов [52] или диметилового эфира 3-оксопентандиовой кислоты [53] соответственно. (Схема 56) Представленные реакции соответствуют всем критериям зеленой химии и позволяют получать целевые продукты с выходами до 97%.

Схема 56



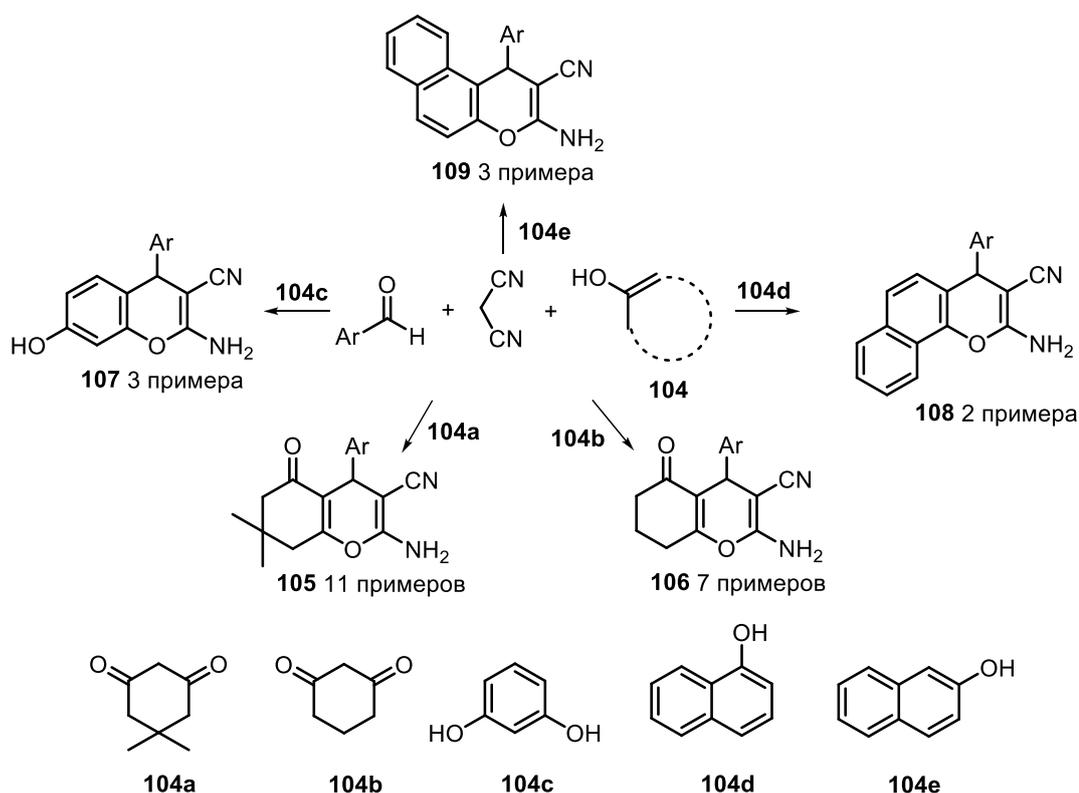
Домино-реакции малонитрилов в синтезе различных производных 2-амино-3-цианопирана используются часто. Так, взаимодействие малонитрила, ароматического альдегида и циклогексан-1,3-диона или его аналогов **100** в воде или этаноле в присутствии различных катализаторов, таких как DBU [54], DMA [55], β-CD [56], PS-[C<sub>4</sub>(MIM)<sub>2</sub>][OH]<sub>2</sub> [57], Ce-V/SiO<sub>2</sub> [58] приводит к образованию замещенных 2-амино-3-цианопиранов **102**. Замена **100** на диэтил-(2-фенилацетил)фосфонат **101** [59] дает соответственно замещенные пираны **103**. (Схема 57) Синтез соединений **103** так же осуществлен из субстрата **101** и коммерчески доступных 2-бензилиденмалонитрилов, которые по сути являются результатом конденсации Кнёвенагеля между малонитрилом и ароматическим альдегидом.

Схема 57



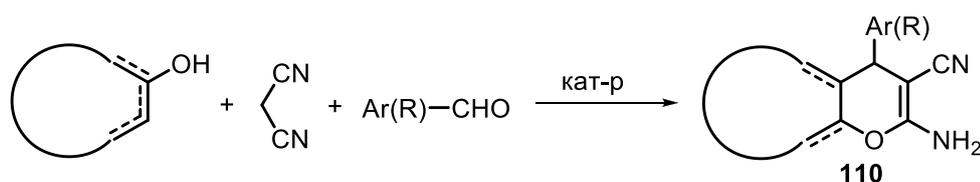
В 2014 году был представлен атом-экономичный и экологичный твердофазный метод получения ряда 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-хроменов **105-109**. (Схема 58) [60] Реакции протекают количественно при комнатной температуре путем измельчения стехиометрических смесей реагентов в присутствии 10 мольн.%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Преимуществами этого метода является короткое время реакции (не более 40 минут), низкая стоимость реагентов, количественный выход и простая обработка без использования органических растворителей.

Схема 58



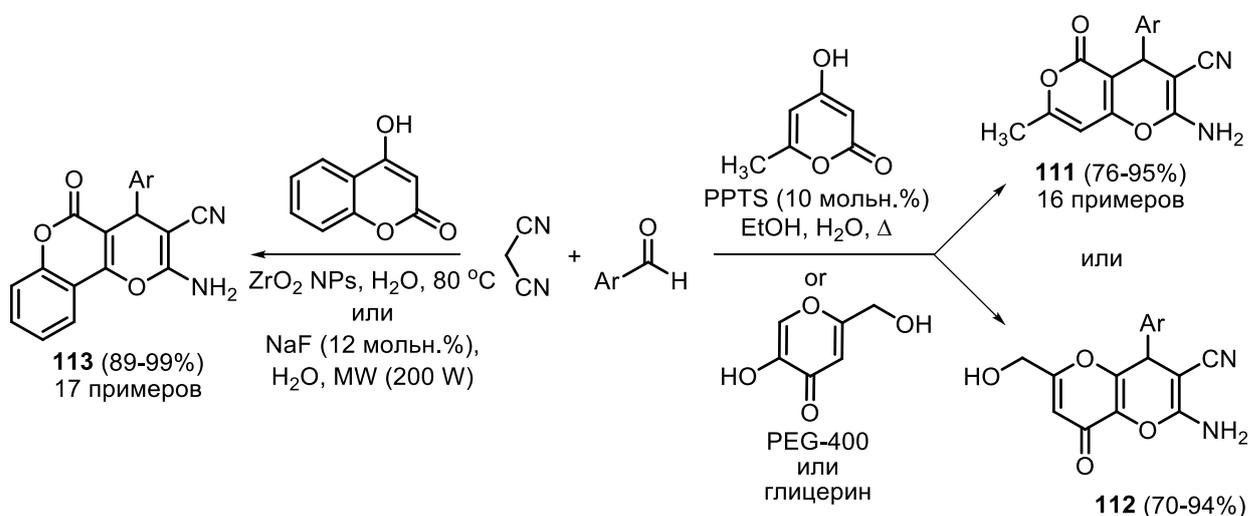
Широко изучена трехкомпонентная реакция малонитрила с различными ароматическими спиртами и замещенными бензальдегидами, результатом которой является образование производных 2-амино-4*H*-хромена **110**. (Схема 59) В качестве катализаторов могут быть использованы самые различные вещества и системы: KOH [61], Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [62], KF [63], Na<sub>2</sub>O-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [64], наноразмерные ZnO [65], ZrO<sub>2</sub> [66] CuO-ZnO [67] и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Хитозан [68], поликатионные ионные жидкости [69], (α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)-MCM-41-DAIL [70], силикагель-60-пиперазин [71], пиперидин [72,73], DMAP [74], TROP-2 [75], *L*-Пролин [76], кофеин [77], сахараза [78], [2-Eim]OAc [79], полипропиленимин [80], MIL-101(Cr)-SO<sub>3</sub>H [81].

Схема 59



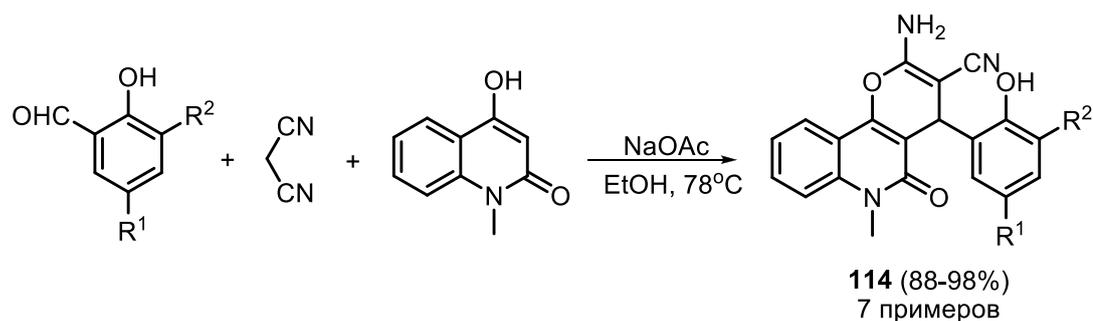
Аналогичным образом могут быть получены 2-амино-4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрилы **111**, 2-амино-4,8-дигидропирано[3,2-*b*]пиран-3-карбонитрилы **112** и 2-амино-5-оксо-4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-3-карбонитрилы **113** при использовании в качестве исходного спирта гидроксипиранона [82,83] или гидроксикумарина [66,84] соответственно. (Схема 60)

Схема 60



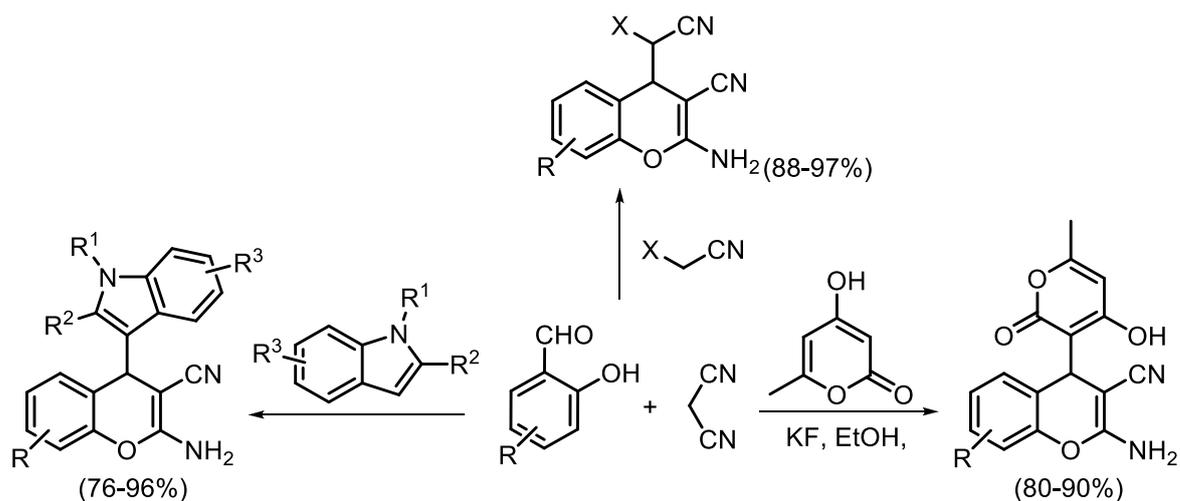
Многокомпонентная реакция малонитрила с салициловым альдегидом и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-оном в присутствии ацетата натрия в малом количестве этанола за короткое время дает с превосходными выходами 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолины **114**. (Схема 61) [85] Авторами была также показана возможность получения соединений **114** в воде и в условиях полного отсутствия растворителя, однако в этих случаях выходы целевых продуктов были значительно ниже.

Схема 61



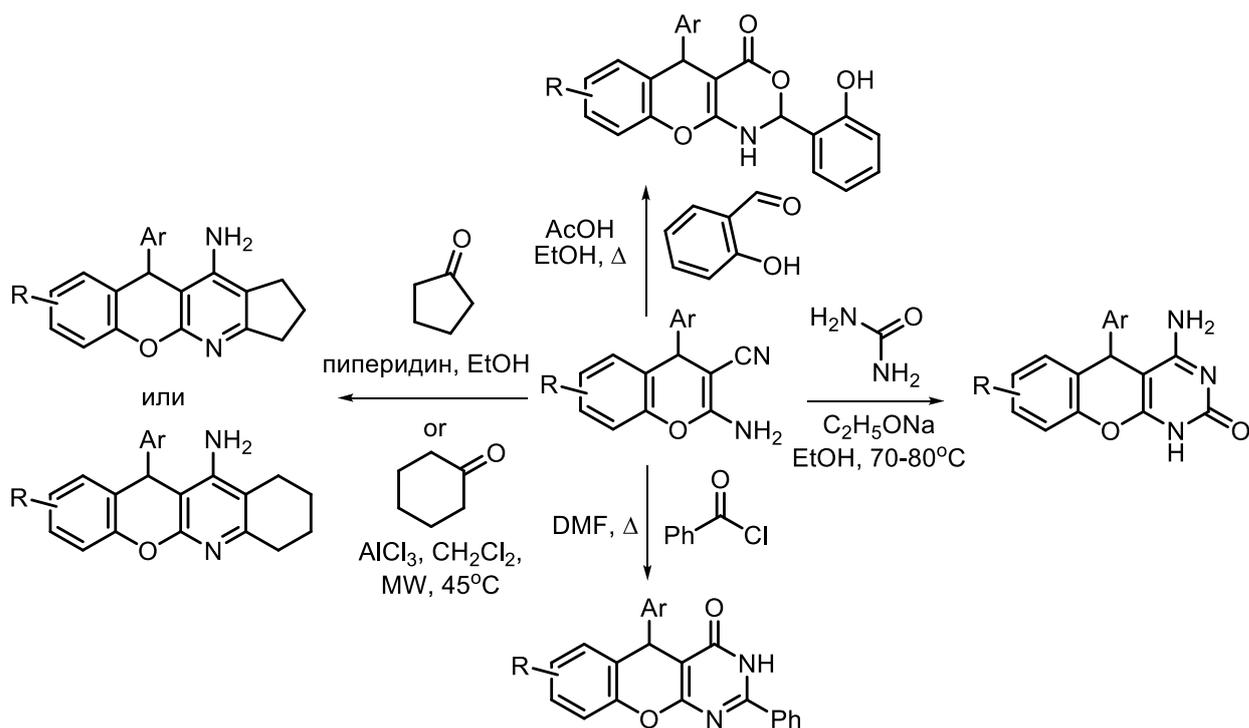
Взаимодействие малонитрила с салициловыми альдегидами и нуклеофильными агентами является ещё одним эффективным и хорошо изученным способом получения 2-амино-4*H*-хромено-3-карбонитрилов. (Схема 62) В качестве нуклеофилов зачастую выступает сам малонитрил и этилцианоацетат [86-88], индолы и пирролы [89-92], 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он [93].

Схема 62



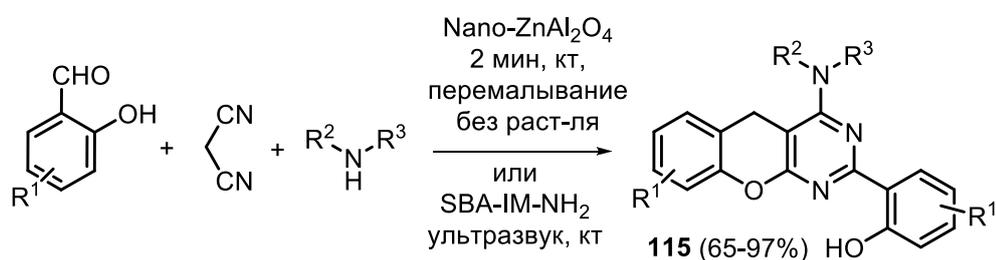
Востребованные сами по себе за счет своих биологически значимых свойств производные 2-амино-3-циано-4*H*-хромена могут дополнительно подвергаться дальнейшим превращениям для получения новых интересных гетероциклических структур. На схеме 63 приведены некоторые примеры таких модификаций. [94-97]

Схема 63



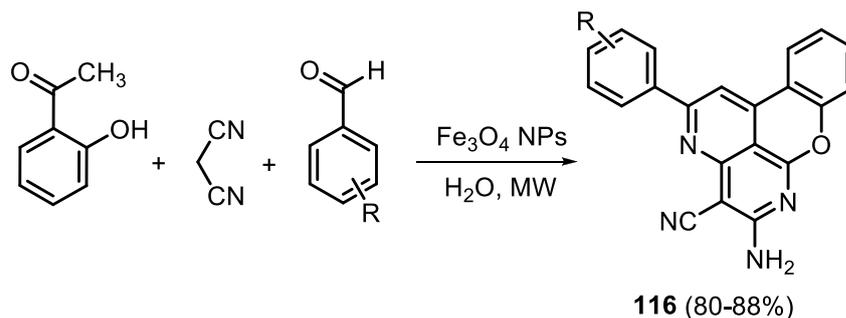
Растирание малонитрила, салицилового альдегида и вторичного амина в присутствии каталитического количества наночастиц  $\text{ZnAl}_2\text{O}_4$  при комнатной температуре идет с образованием производных хромено[2,3-*d*]пиримидинов **115**. (Схема 64) [98] Нано  $\text{ZnAl}_2\text{O}_4$  инициирует как конденсацию Кнёвенагеля салицилового альдегида с малонитрилом на первом этапе этого домино-процесса, так и последующую нуклеофильную атаку вторичного амина, поскольку он обладает льюисовскими кислотными центрами  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Al}^{3+}$ . Аналогично, мезопористый SBA-15 также является эффективным брэнстедовским катализатором для проведения данной реакции в условиях ультразвука. [99]

Схема 64



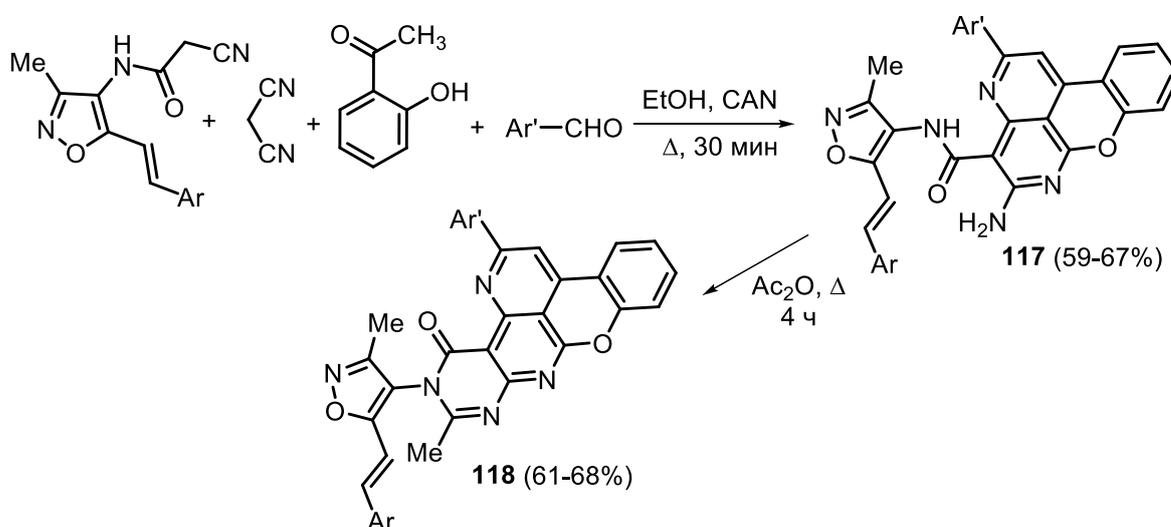
Ряд последовательных превращений между малонитрилом, *o*-гидроксиацетофеноном и ароматическим альдегидом, включающий альдольную конденсацию, конденсацию Кнёвенагеля и внутримолекулярное замыкание цикла с последующей ароматизацией, приводит к образованию хромено[1,6]нафтиридинов **116**. (Схема 65) Реакция может проводиться в воде в условиях микроволнового облучения и катализа наноразмерным  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . [100]

Схема 65



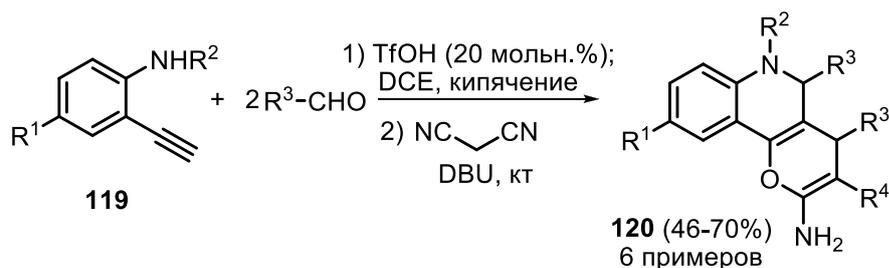
Удобный и легкий CAN-катализируемый синтез новых (*E*)-11-метил-12-(3-метил-5-стирилизоксазол-4-ил)-2-арилхромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-13(12*H*)-онов **118** из коммерчески доступных материалов был представлен в 2014 году. [101] Сначала однореакторная четырехкомпонентная реакция малонитрила, изоксазолилцианоацетамида, *o*-гидроксиацетофенона и ароматических альдегидов в этаноле под действием аммоний-церий нитрата дает (*E*)-5-амино-*N*-(3-метил-5-стирилизоксазол-4-ил)-2-арилхромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-4-карбоксамиды **117**, которые при нагревании с уксусным ангидридом подвергаются тандемному *N*-ацетилированию и циклоконденсации, включающей внутримолекулярную циклизацию, с получением соединений **118**. (Схема 66)

Схема 66



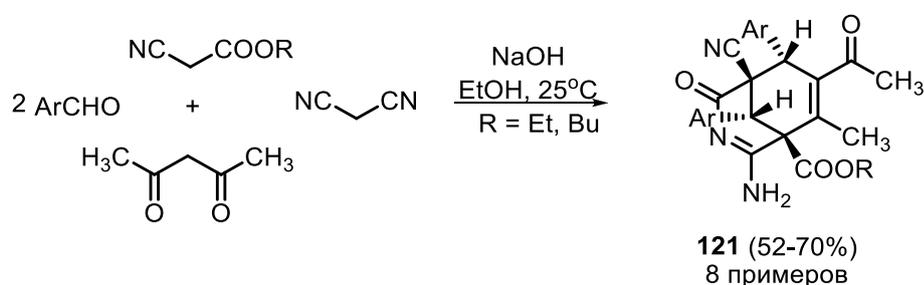
Катализируемая кислотами Брэнстеда реакция тандемного аннелирования *o*-алкиниланилинов **119** с альдегидами и нитрилами, описанная группой китайских ученых в 2016 году, позволяет получить ряд функционализированных трициклических пиранохинолинов **120** со средними выходами [102] (схема 67). Реакция протекает с хорошей хемоселективностью с образованием воды в качестве единственного побочного продукта, не требует использования переходных металлов и инертной атмосферы.

Схема 67



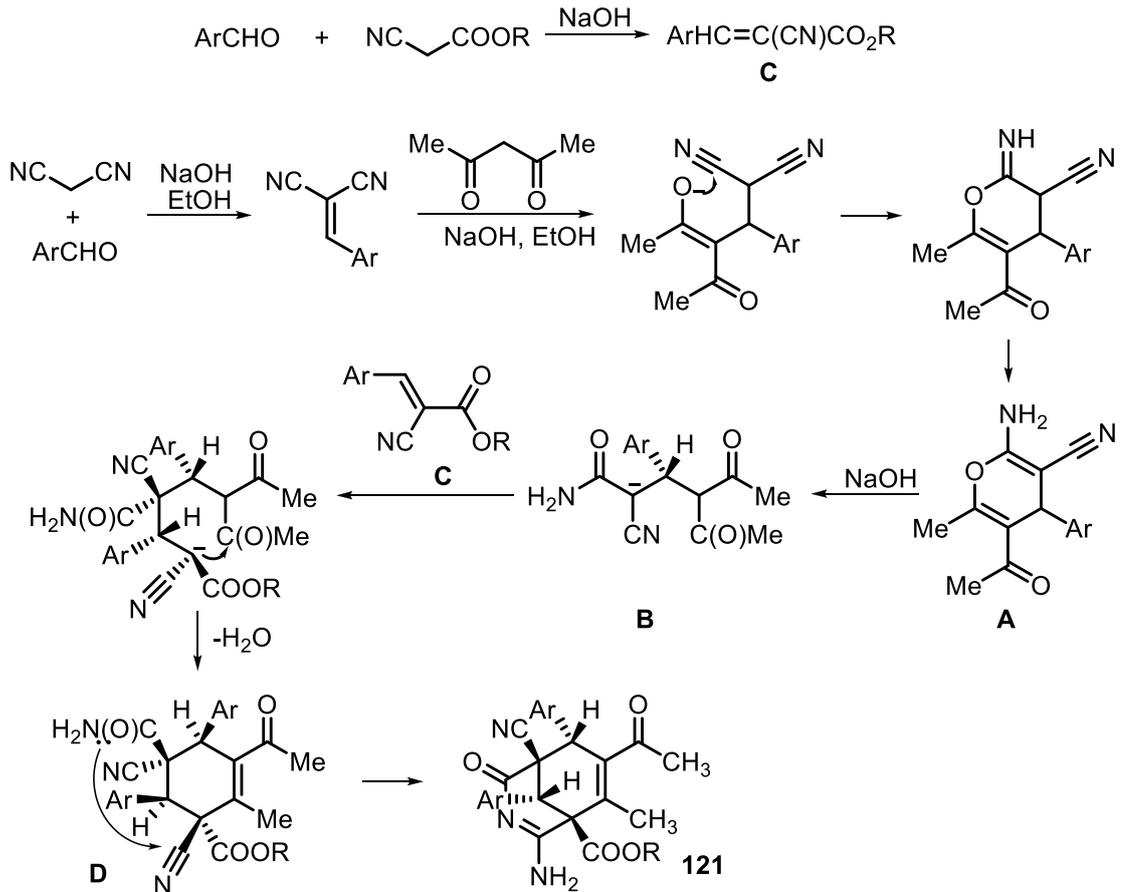
Последовательная реакция малонитрила с альдегидами, циануксусными эфирами и ацетилацетоном в присутствии щелочи в EtOH при 25°C приводит к образованию эфиров 2-амино-6,9-диарил-7-ацетил-8-метил-4-оксо-5-циано-3-азабицикло[3.3.1]нона-2,7-диен-1-карбоновой кислоты **121** в виде рацемических смесей. (Схема 68) [103]

Схема 68



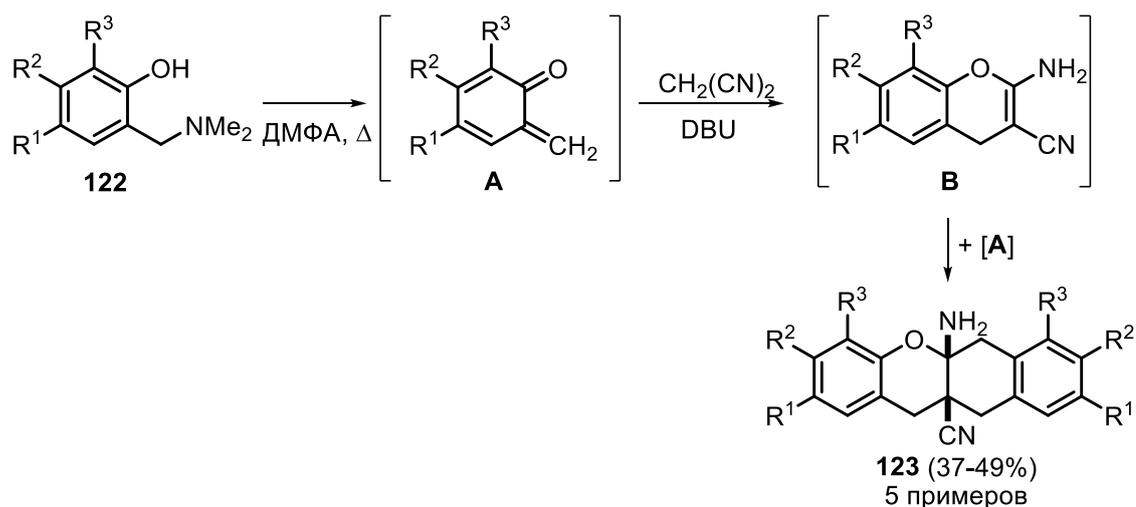
Предполагаемый механизм этого псевдопятикомпонентного процесса представлен на схеме 69. На первом этапе происходит конденсация Кнёвенагеля между малонитрилом и альдегидами. Дальнейшая реакция присоединения по Михаэлю арилиденмалонитрилов с ацетилацетоном с последующей гетероциклизацией приводит к образованию 4*H*-пиранов **A**. Последние претерпевают нуклеофильный разрыв кольца с образованием ациклических интермедиатов **B**. Одновременно циануксусный эфир реагирует со вторым эквивалентом альдегида с образованием соответствующего продукта Кнёвенагеля **C**. Присоединение по Михаэлю аниона **B** к непредельному соединению **C** с последующей карбоциклизацией с отщеплением воды дает циклогексен **D**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация с участием амидных и нитрильных групп приводит к образованию конечного продукта **121**.

Схема 69



На схеме 70 изображён подход к получению хромено[2,3-*b*]хромоенов **123**, функционализированных аминогруппой в позиции *5a* и нитрильной группой в позиции *11a*. Метод основан на [4+2]-циклоприсоединении *in situ* генерируемых *o*-хинонметидов (**A**) к 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилам (**B**), которые, в свою очередь, образуются в результате конденсации фенольных оснований Манниха **122** с малонитрилом. [104] Отметим, что хромено[2,3-*b*]хромоеновый скелет присутствует в структуре ряда природных соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности – имеют антигипертензивное, противоопухолевое, противомаларийное и антимикробное действие.

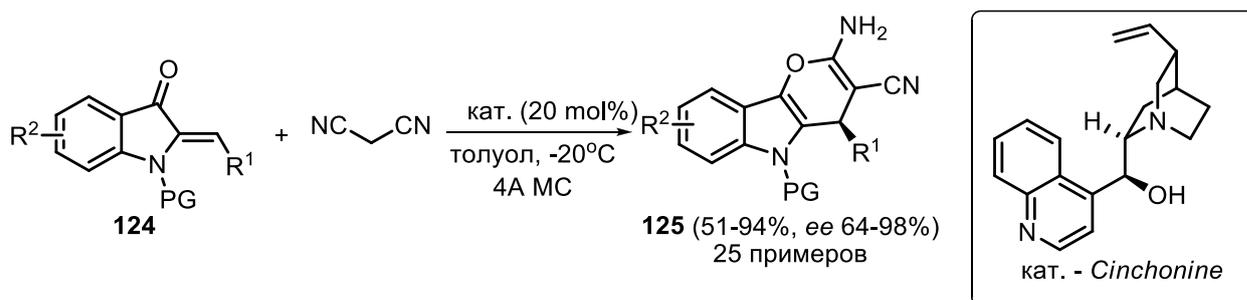
Схема 70



Относительно низкие выходы хромено[2,3-*b*]хроменов можно объяснить образованием побочных продуктов – 2,4-диамино-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов – в результате присоединения второй молекулы малононитрила к 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилам **B**.

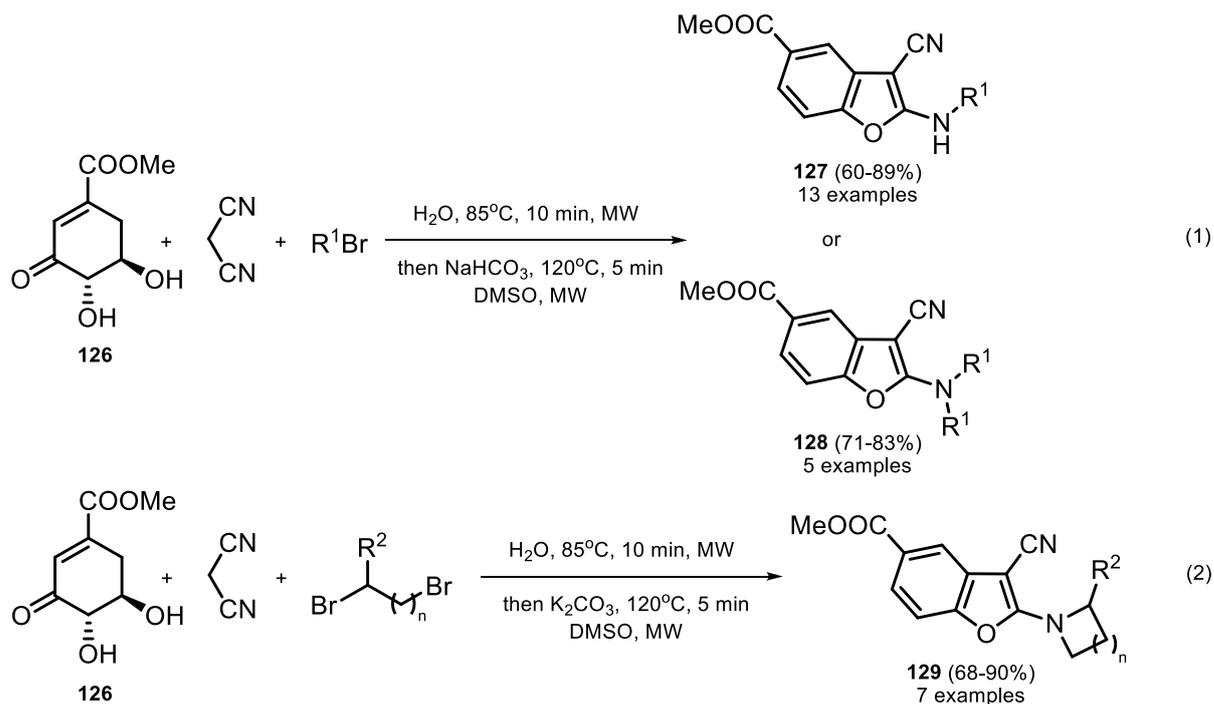
Асимметрический синтез 4*H*-пирано[3,2-*b*]индолов **125** путем [4+2]-циклоприсоединения 2-илиденоксиндола **124** с малононитрилом при катализе цинхонином в мягких условиях был описан китайскими учеными в 2019 году. (Схема 71) [105] Этот подход является весьма практичным, толерантным к функциональным группам и позволяет получать целевые пираноиндолы **125** с выходами от умеренных до высоких (до 94%) с превосходной энантиоселективностью (до 98% *ee*).

Схема 71



Интересный и простой метод синтеза 2-(алкиламино)-3-цианобензофуранов **127-129** путем последовательных реакций C–C, C–O и C–N сочетания метил (–)-3-дегидрошикимата **126** с малононитрилом и бромалканом (схема 72, ур-е 1) или дибромалканом (схема 72, ур-е 2) в условиях микроволнового облучения был опубликован 2016 году. [106] Стоит отметить, что наличие в синтезированных бензофуранах легко трансформируемых метоксикарбонильных, циано- и алкиламинофункциональных групп позволяет проводить их дальнейшую модификацию, что может быть полезным в медицинской химии.

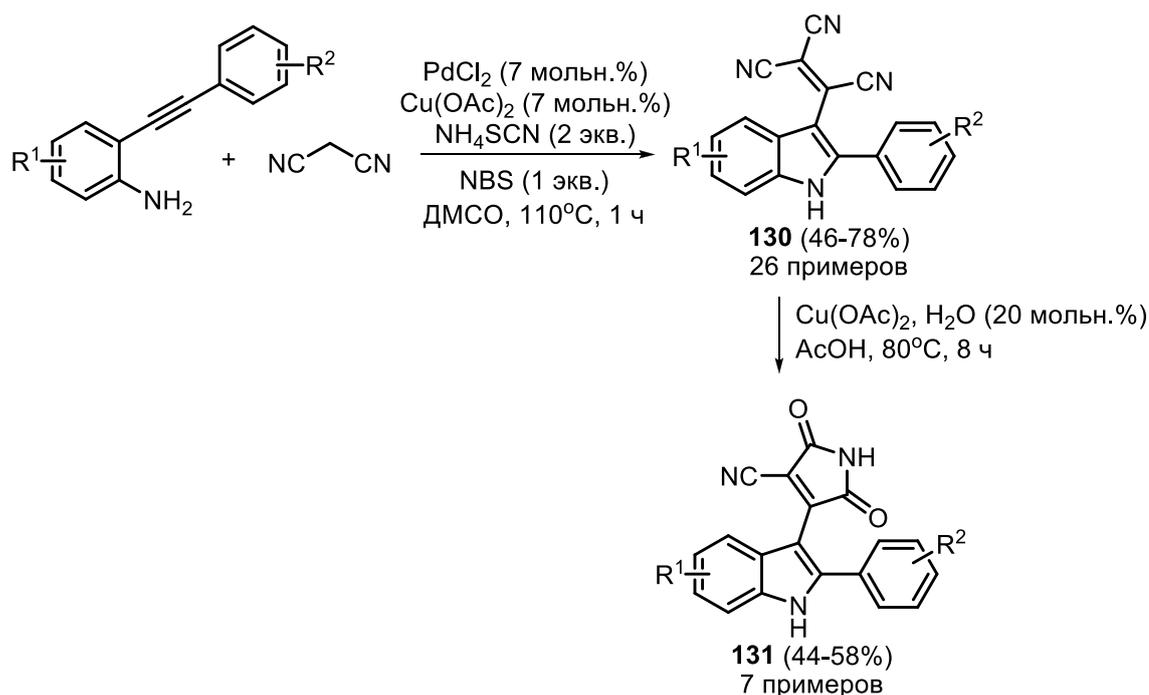
Схема 72



Катализируемая солями палладия (II) и меди (II) домино-реакция малонитрила с 2-(фенилэтил)анилином с использованием ДМСО в качестве одноуглеродного синтона приводит к образованию трициановинилиндолов **130**. (Схема 73) [107] Реакция протекает с образованием двух C–C, одной C=C и одной C–N связей. Фотофизические исследования нескольких выбранных соединений **130** показывают излучение в видимом диапазоне и указывают на их будущую применимость в нелинейной оптике, светодиодах, биовизуализации и различных других областях исследований.

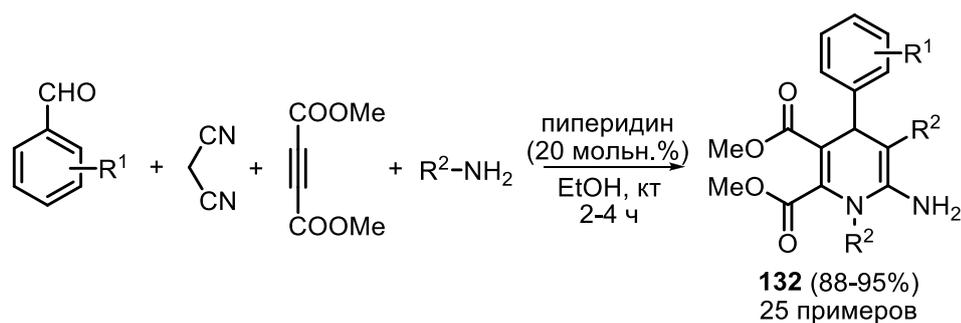
Дальнейшая модификация соединений **130** приводит к образованию 4-циано-3-индолилмалеимидов **131**. Малеимидный фрагмент является ключевым скаффолдом в многочисленных фармацевтических препаратах, натуральных продуктах и материаловедении, и, следовательно, новые методологии по разработке этих каркасов пользуются большим спросом.

Схема 73



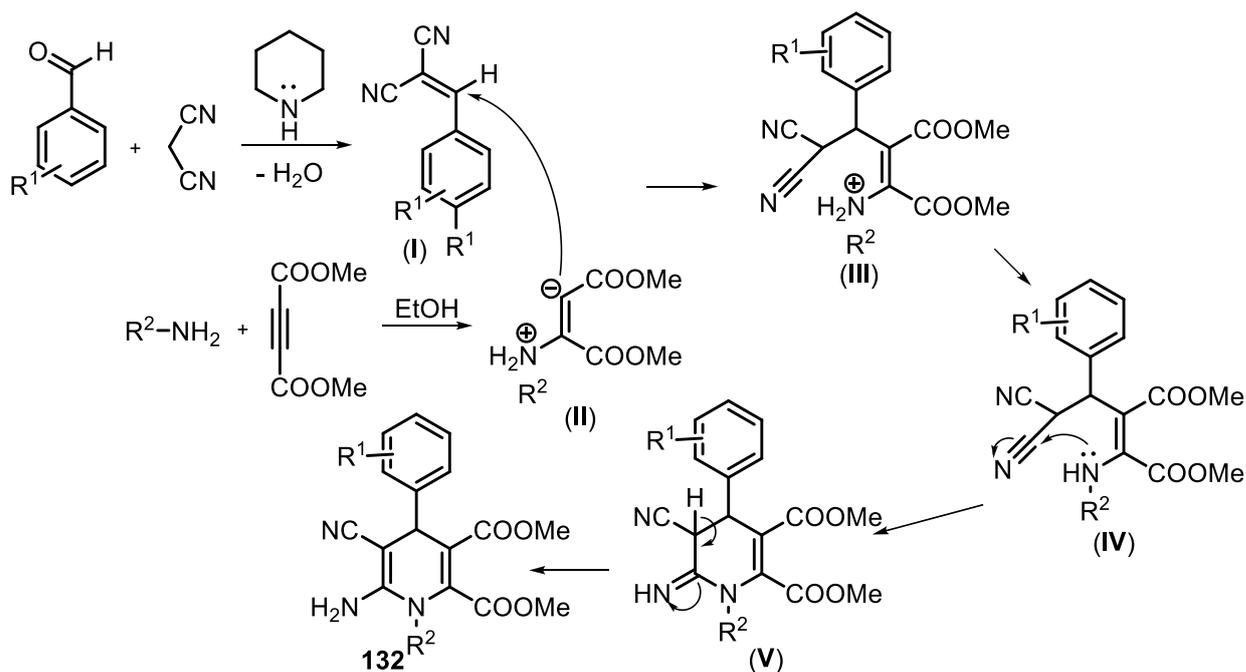
Однореакторная четырехкомпонентная реакция малонитрила с ароматическими альдегидами, диметилацетилендикарбоксилатом и ароматическими/алифатическими аминами в присутствии пиперидина в качестве основного катализатора является эффективным методом синтеза 1,4-дигидропиридинов **132**. (Схема 74) [108] Реакция протекает за короткое время при комнатной температуре, применима к широкому спектру субстратов и не требует очистки методом колоночной хроматографии.

Схема 74



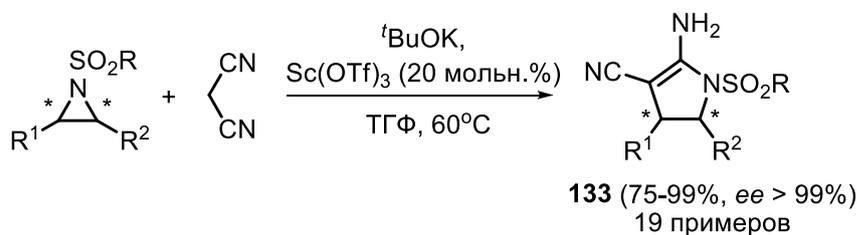
Представленный на схеме 75 механизм демонстрирует процесс образования 1,4-дигидропиридинов **132**.

Схема 75



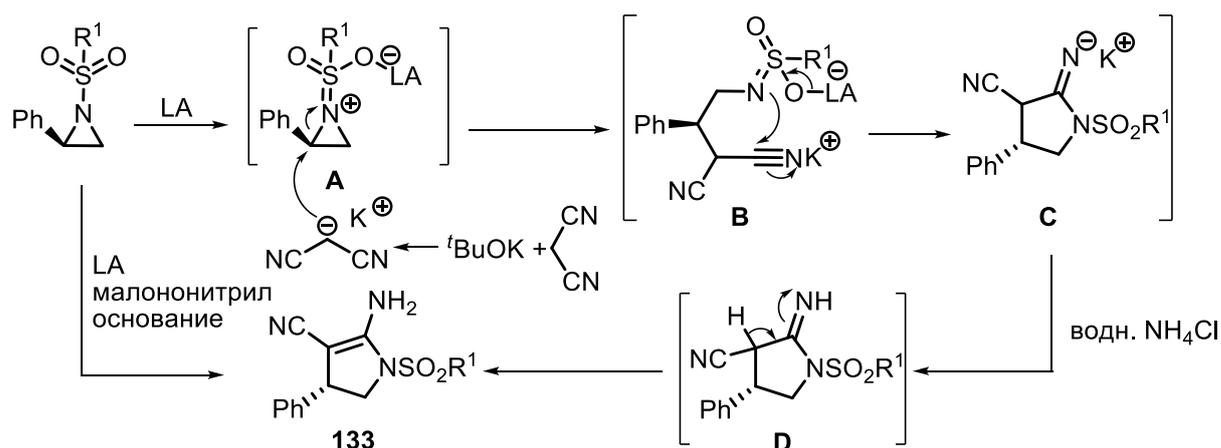
В 2013 году была разработана эффективная и практичная стратегия синтеза высокофункционализированных 4,5-дигидропирролов **133** как в виде рацемических смесей, так и в энантиомерно чистых формах. (Схема 76) [109] Метод основан на катализируемом кислотами Льюиса взаимодействии малонитрила с азиридинами.

Схема 76



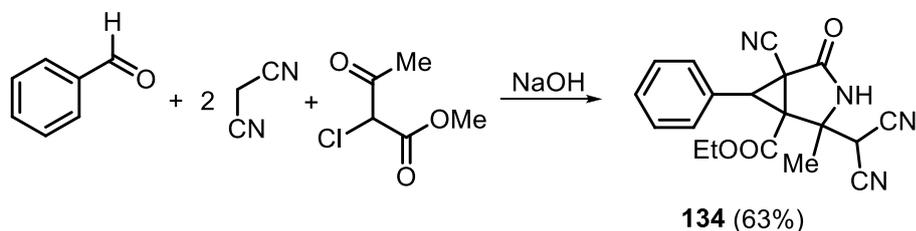
Предположительно, активированный кислотой Льюиса азиридин **A** подвергается нуклеофильной атаке анионом малонитрила с образованием другого промежуточного продукта **B**, который после внутримолекулярной циклизации и обработки водным раствором NH<sub>4</sub>Cl претерпевает таутомеризацию и дает желаемые производные дигидропиррола **133**. (Схема 77)

Схема 77



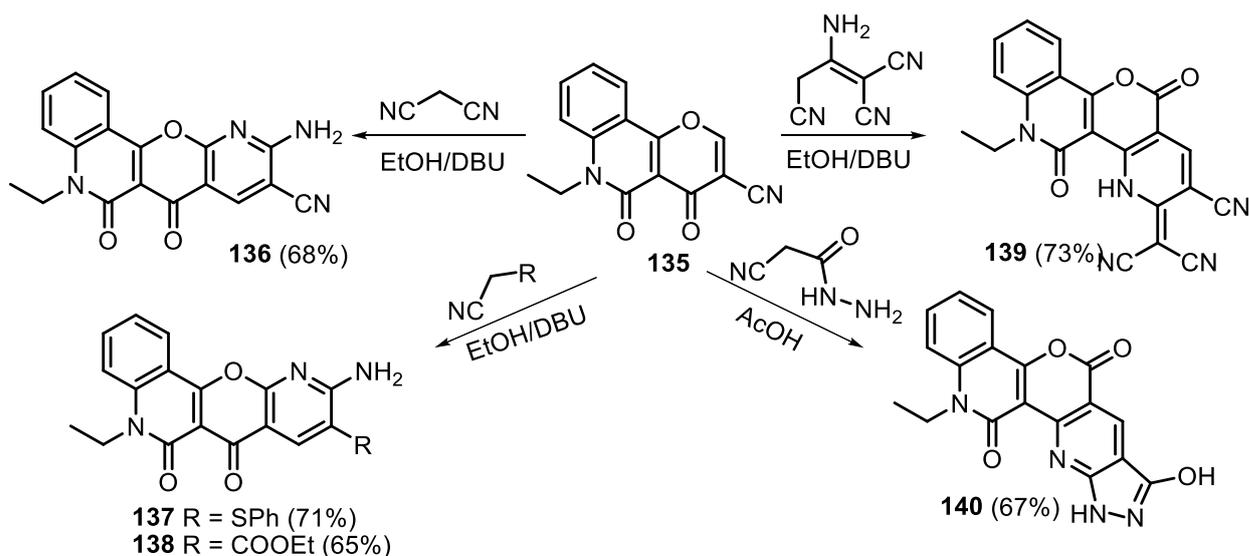
В 2019 году конденсацией малононитрила с бензальдегидом и этил 3-оксо-2-хлорбутаноатом в этаноле в присутствии гидроксида натрия был синтезирован этил 2(дицианометил)-2-метил-4-оксо-6-фенил-5-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилат **134** - первый представитель нового класса 3-азабицикло[3.1.0]гексанов, содержащих в качестве субъединицы экзоциклическую дицианометильную группу. (Схема 78) Фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана часто встречается в лекарственных препаратах и природных соединениях, которые обладают широким спектром биологического действия. [110]

Схема 78



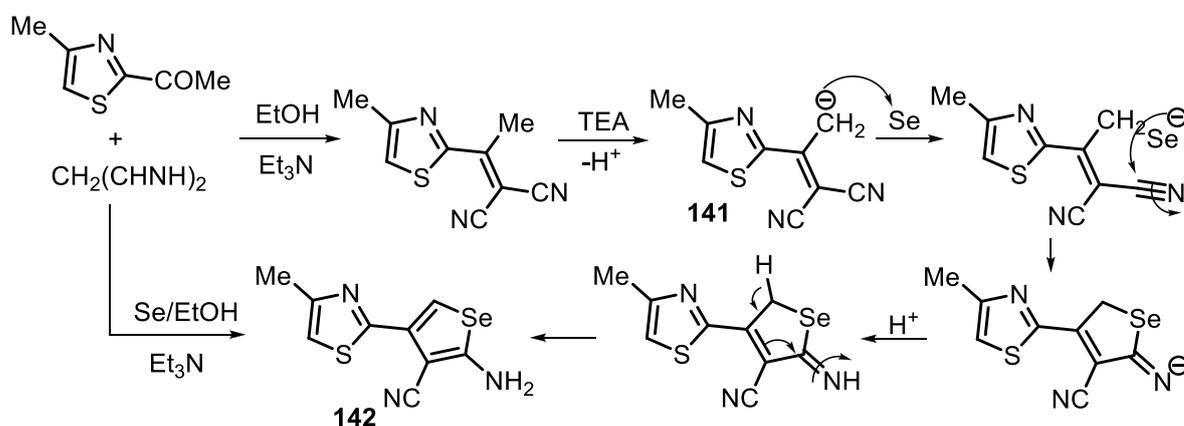
Взаимодействием пирано[3,2-*c*]хинолин-3-карбонитрила **135** с малононитрилом, фенилтиоацетонитрилом или этилцианоацетатом могут быть получены соответствующие пиридо[3',2':5,6]пирано[3,2-*c*]хинолины **136-138**. Было показано, что в аналогичных условиях реакция с димером малононитрила протекает несколько иначе и дает замещенный хинолино[3',4:5,6]пирано[4,3-*b*]пиридин **139** с хорошим выходом. Точно так же домино-реакция карбонитрила **135** с цианоацетогидразидом в кипящей уксусной кислоте приводит к образованию хинолино[3'',4'':5',6']пирано[4',3'-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина **140**. (Схема 79) [111]

Схема 79



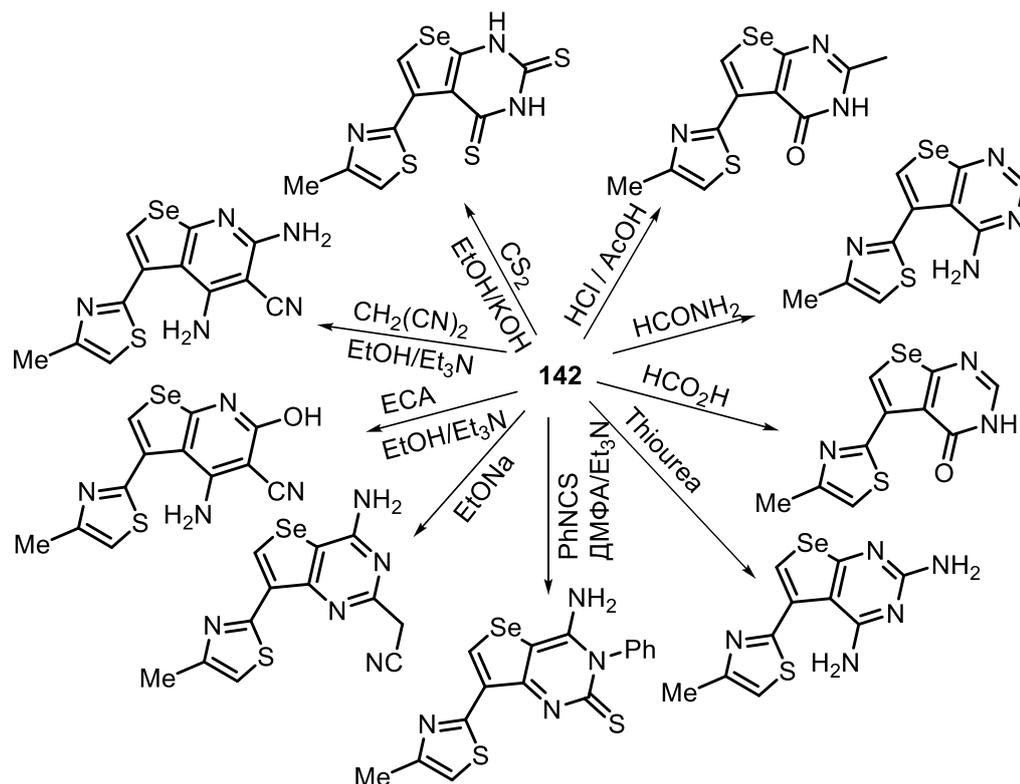
Поиск новых соединений с антиоксидантной и противоопухолевой активностью остаётся одной из приоритетных задач современной органической химии. В 2024 году исследователи из Саудовской Аравии предложили путь к получению 2-амино-4-(4-метилтиазол-2-ил)селенофен-3-карбонитрила **142**, который в дальнейшем использовался в качестве ключевого промежуточного продукта для построения селенофенопиридинов и селенофенопиримидинов. [112] Синтез **142** осуществляли двумя способами. В первом подходе 4-метилтиазол подвергали конденсации с малонитрилом в этаноле в присутствии триэтиламина, что приводило к образованию 2-(1-(4-метилтиазол-2-ил)этилиден)малонитрила **141**. Последующее селенирование **141** порошковым селеном в аналогичных условиях позволило выделить целевой селенофен **142** (Схема 80). Альтернативный одностадийный метод заключался в трёхкомпонентной реакции 4-метилтиазола, малонитрила и селена в этаноле с триэтиламином. Хотя этот путь более прост с операционной точки зрения, он обеспечивает меньший выход и пониженную чистоту целевого продукта по сравнению с двухстадийной стратегией.

Схема 80



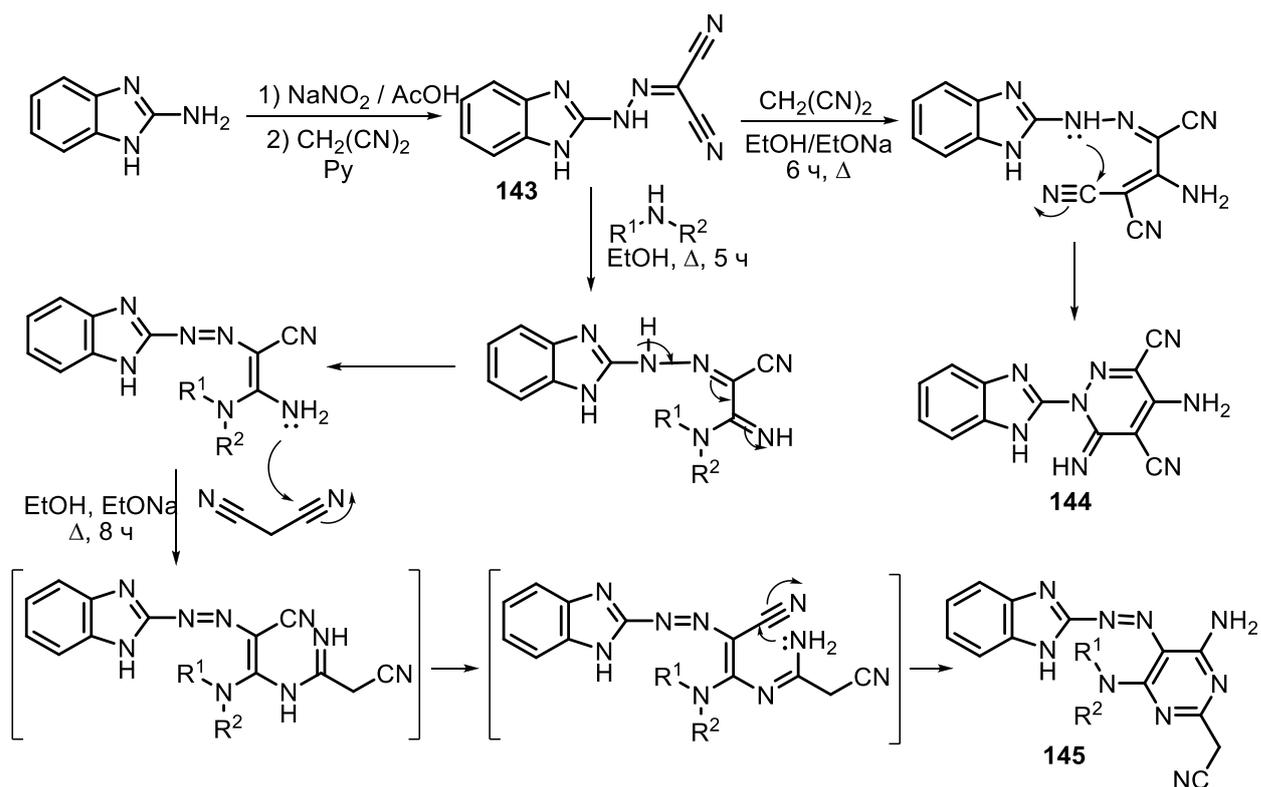
Полученный 2-амино-4-(4-метилтиазол-2-ил)селенофен-3-карбонитрил **142** был введен в реакции с различными активированными агентами, такими как  $\text{CS}_2$  в  $\text{EtOH}/\text{KOH}$ , малононитрил в  $\text{EtOH}/\text{Et}_3\text{N}$ , этилцианоацетат, смесь соляной и уксусной кислот, малононитрил в присутствии этилата натрия, формамид, муравьиная кислота, тиомочевина, фенилизотиоцианат и др. В результате реакций были получены различные селенофено[2,3-*b*]пиридины, селенофено[2,3-*d*] и [3,2-*d*]пиримидины, некоторые из которых показали достаточно высокую противораковую активность и способность к захвату свободных радикалов. (Схема 81)

Схема 81



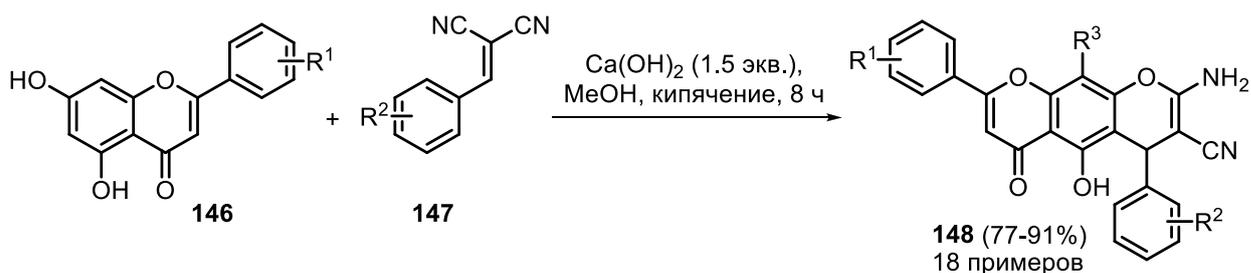
Диазотирование 2-аминобензимидазола с последующей реакцией с малононитрилом в пиридине при  $0-5^\circ\text{C}$  дает *N*-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)карбогидразоноилдицианид **143**, дальнейшее взаимодействие которого с еще одной молекулой малононитрила при нагревании в этаноле в присутствии этилата натрия позволяет получать производное пиридазина **144**. Кроме этого, соединение **143** путем последовательных реакций с вторичными аминами и малононитрилом может быть превращено в соединение **145**, содержащее фармакологически важный пиримидиновый фрагмент. (Схема 82) [113]

Схема 82



Активированная гидроксидом кальция реакция Михаэля между кризинами **146** и арилиденмалонитрилами **147** с последующей циклизацией промежуточного аддукта позволяет получить широкий ряд замещенных 2-амино-3-цианохроменокризинов **148**. Соединения **148** в ходе *in vitro* испытаний показали высокую антипролиферативную активность против K562, PC-3, A549 и NCI-H1299. (Схема 83) [114]

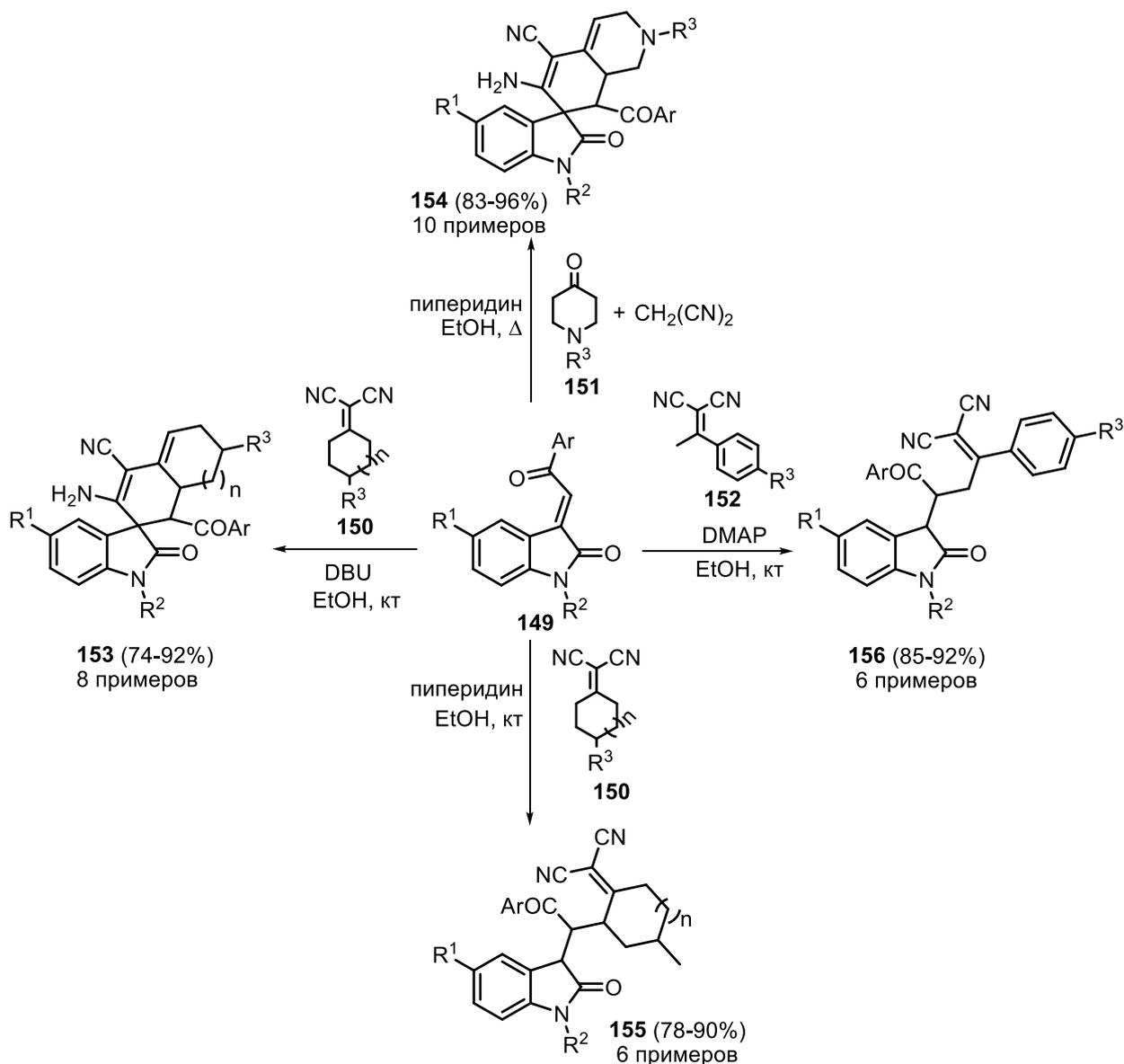
Схема 83



Реакции винилмалонитрилов с 3-фенациклиденоксиндолами **149** в этаноле в присутствии DBU в качестве основания приводят к функционализированным спироциклическим оксиндолам **153**, **154**. [115] Аналогичная реакция в присутствии более слабого основания пиперидина проходит с образованием простых продуктов присоединения Михаэля с хорошими выходами. Ациклический винилмалонитрил **152** проявляет другую реакционную способность по сравнению с циклическими винилмалонитрилами в описываемой реакции. Авторами было отмечено, что в аналогичных условиях взаимодействие 2-(1-*n*-толилэтилиден)-малонитрила с 3-фенациклиденоксиндолами в этаноле с пиперидином в качестве основания дает сложную смесь

продуктов. Аддукты Михаэля **156** в этом случае удается получить с отличными выходами при использовании 4-диметиламинопиридина в качестве основания, а попытки получить продукты циклоприсоединения не дают результата. (Схема 84)

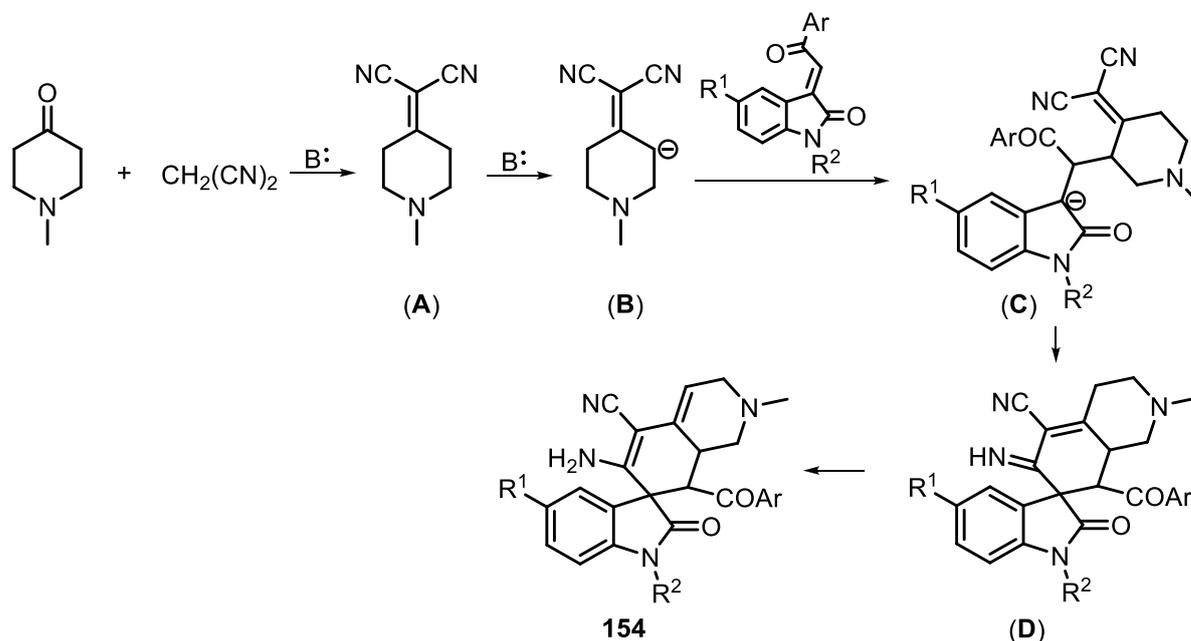
Схема 84



На схеме 85 проиллюстрирован вероятный механизм образования спирооксиндолов с использованием *N*-метилпиперидинона в качестве примера. Сначала катализируемая основанием конденсация *N*-метилпиперидинона с малонитрилом дает винилмалонитрил **A**. Депротонирование **A** под действием основания дает карбанион **B**, который в свою очередь атакует экзоциклический атом углерода 3-фенаксиндола, давая новый промежуточный карбанион **C**. Целевой спироциклический оксиндол **154** образуется вследствие

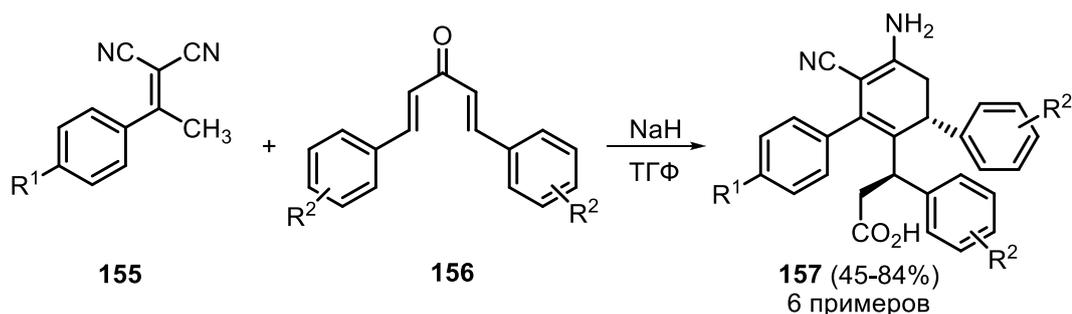
последующего внутримолекулярного присоединения карбаниона к одной цианогруппе и дальнейшей имин-енаминной таутомеризации продукта **D**.

Схема 85



Винилмалононитрилы являются ценными строительными блоками в различных реакциях, проходящих с образованием связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Одним из примеров такого синтеза является совместная работа ученых из Ирана и Китая по синтезу замещенных циклогександиенов **157** [116], представляющих интерес как с точки зрения возможной биологической активности, так и со стороны синтетического применения.

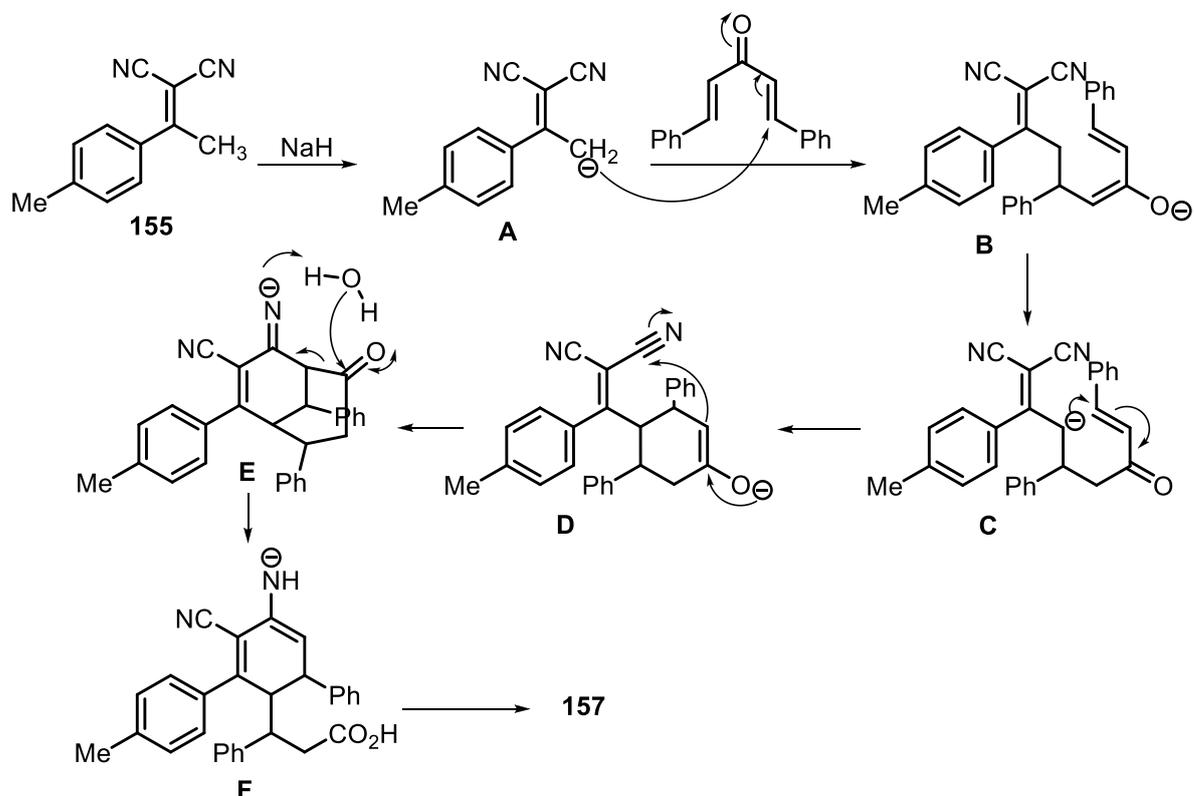
Схема 86



Соединения **157** получают из винилмалононитрилов **155**, дибензальацетонов **156** и гидрида натрия перемешиванием при комнатной температуре в ТГФ в течение суток. (Схема 86) Реакция начинается с депротонирования  $\alpha,\alpha$ -дицианоолефина **155**, с образованием аниона **A**, присоединение по Михаэлю которого к одной двойной связи дибензальацетона **156** и последующий перенос протона дают промежуточный аддукт **C**. Второе присоединение по Михаэлю с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией **D** приводит к бициклическому промежуточному соединению **E**, которое в присутствии  $\text{H}_2\text{O}$  в следствие переноса протона на

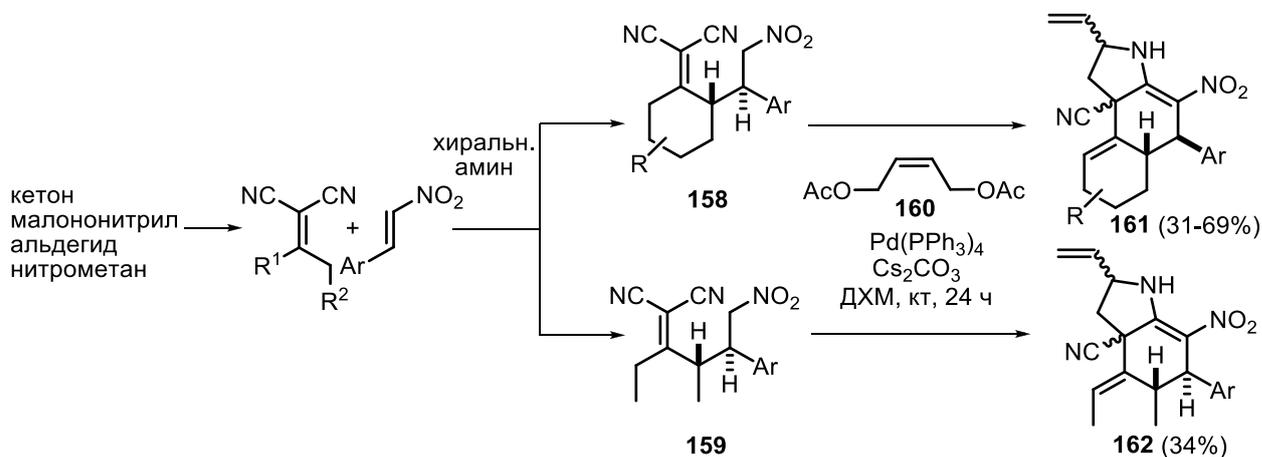
анионный имин и раскрытия кольца посредством нуклеофильной атаки гидроксильной группы на карбонильную группу переходит в анион **F**. (Схема 87)

Схема 87



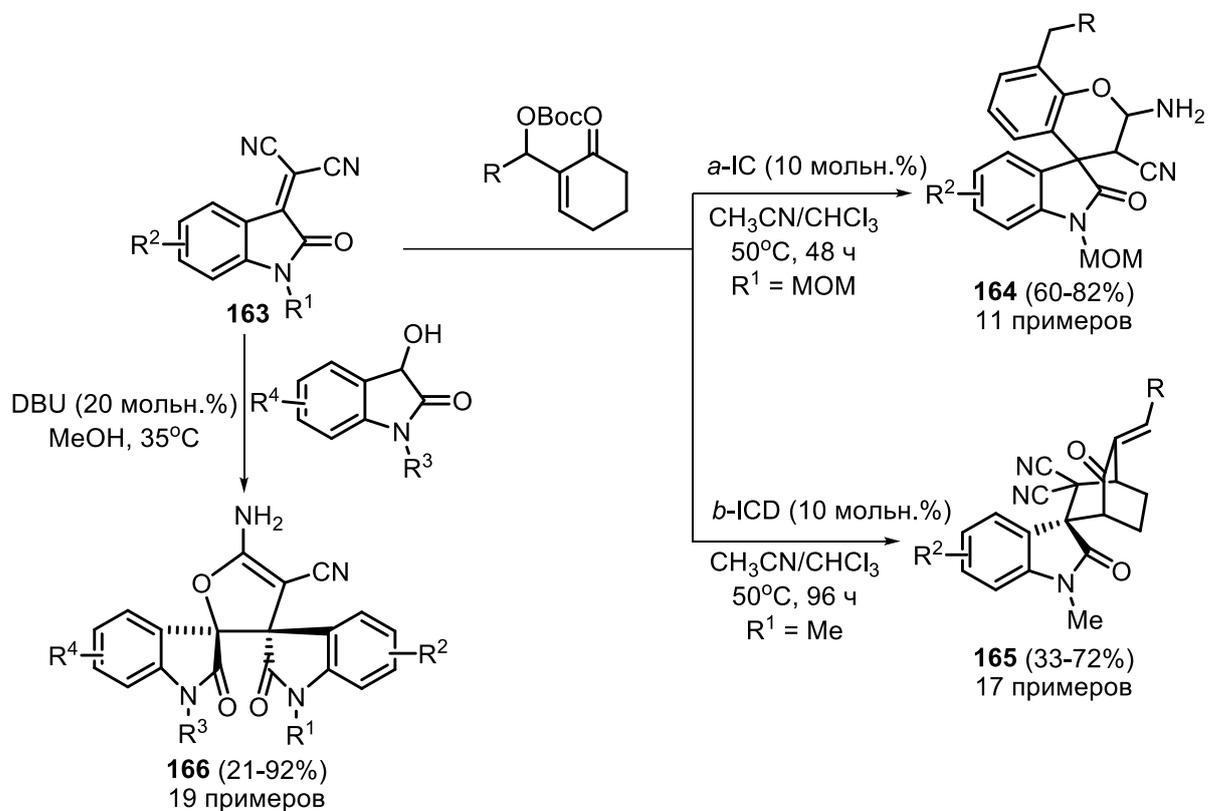
В 2018 была обнаружена каскадная реакция, дающая гидроиндолы **161**, **162**. [117] Предварительно из легкодоступных материалов, таких как малонитрил, кетоны, бензальдегиды и нитрометан были получены бинуклеофильные реагенты **158** и **159**, которые далее вводились в реакцию с бисэлектрофилом **160** в присутствии основания и палладиевого катализатора. (Схема 88) Любопытно, что единственными побочными продуктами от реакции биснуклеофила и бисэлектрофила являются вода, уксусная кислота и бикарбонат, что делает его потенциально «зеленой» для многоэтапного синтеза сложных молекул.

Схема 88



Изатилиденмалонитрилы **163** в домино-реакциях в различных условиях позволяют получать структурно разнообразные спирооксиндолы **164-166** как показано на схеме 89. [118, 119]

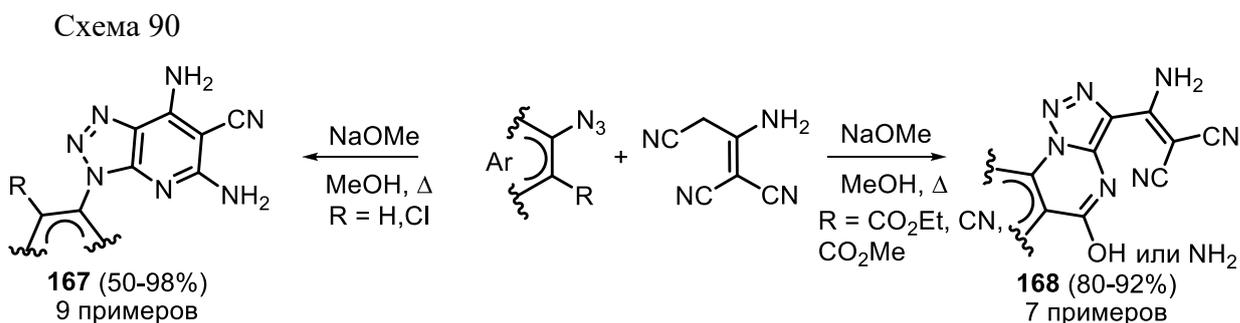
Схема 89



### 2.2.2 Реакции димера малонитрила

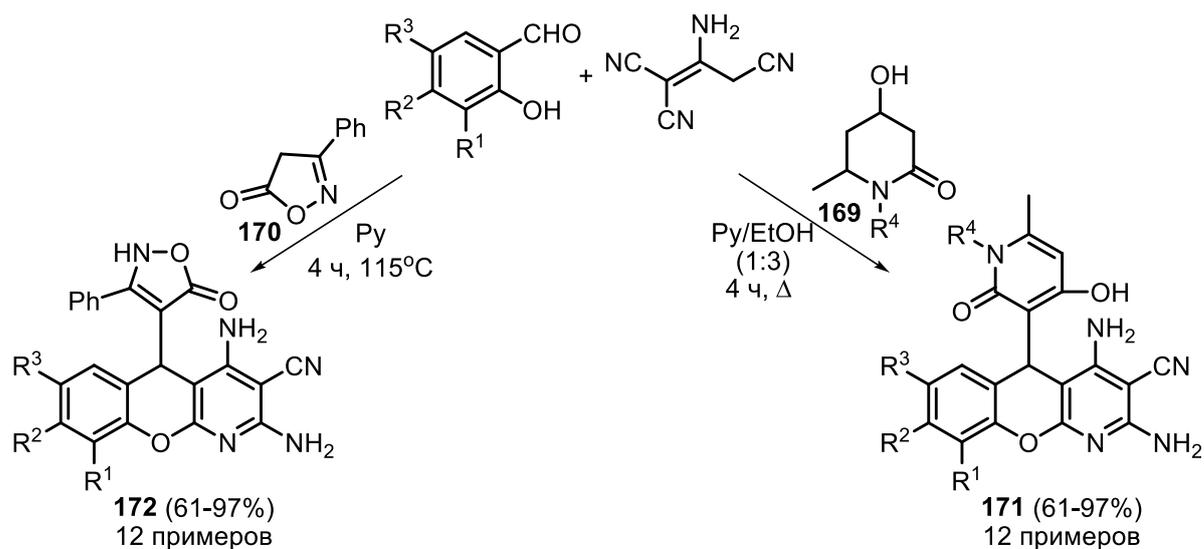
Благодаря наличию трех сильных электроноакцепторных CN-групп, аминогруппы и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного алкенового фрагмента рядом с СН-кислотным центром димер малонитрила является востребованным и многофункциональным реагентом в органическом синтезе. [120] Малонитрил может быть легко димеризован предварительно, а может образовываться *in situ*.

В 2017 году была обнаружена каскадная реакция арилизидов с димером малонитрила, позволяющая получать полизамещенные [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридины **167**. Было установлено, что в условиях основного катализа образующийся промежуточный триазол претерпевает спонтанную циклизацию, приводящую к аннелированию пиридинового кольца. [121] Годом позднее было показано, что в случае (гетеро)ароматических азидов, содержащих карбоксильную или нитрильную функцию в *орто*-положении к азидогруппе, реакция протекает с образованием исключительно [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидиновой вместо [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридиновой системы. Таким образом, с высокими выходами были получены новые [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолины, тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины и тиено[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **168**, имеющие полифункциональный 1-амино-2,2-дициановинильный фрагмент. [122] (Схема 90)



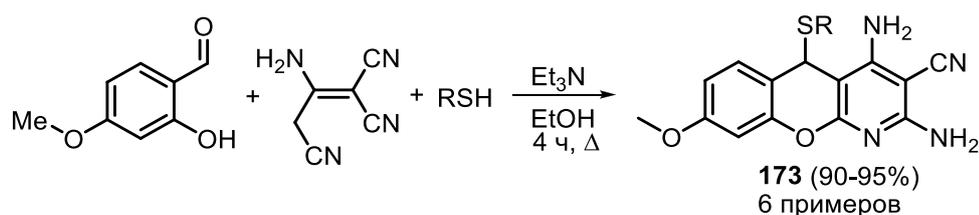
Многокомпонентная домино-реакция димера малонитрила с салициловыми альдегидами и 4-гидроксипиридин-2(1*H*)-онами **169** в системе пиридин/этанол [123] или 3-фенилизоксазол-5(4*H*)-онами **170** в пиридине [124] является эффективным методом получения замещенных 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов **171** и **172** соответственно. (Схема 91) Реакция протекает с образованием двух С-С, одной С-О и одной С-Н связей, не требует дорогостоящего оборудования и проста в обработке.

Схема 91



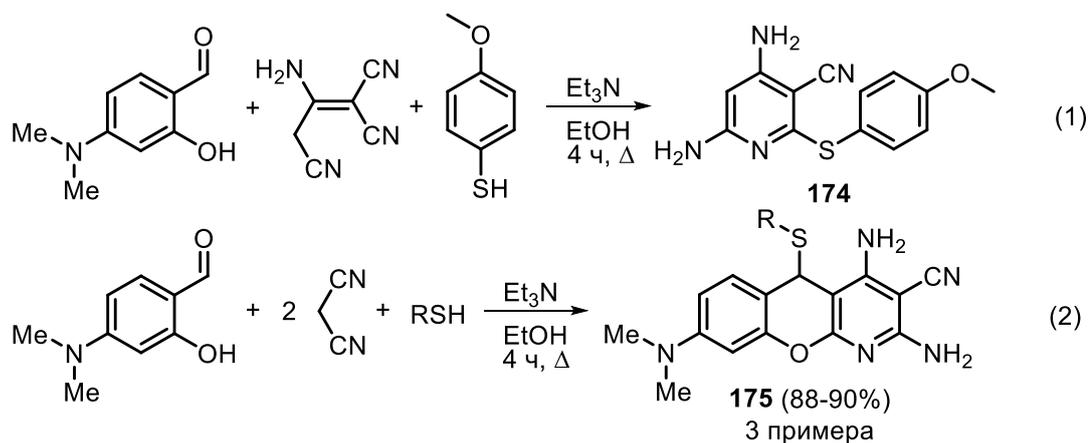
Также могут быть получены тиозамещенные хромопиридины **173** с очень высокими выходами путем взаимодействия димера малононитрила с 4-метоксисалициловым альдегидом и тиолами в присутствии триэтиламина. [125] (Схема 92)

Схема 92



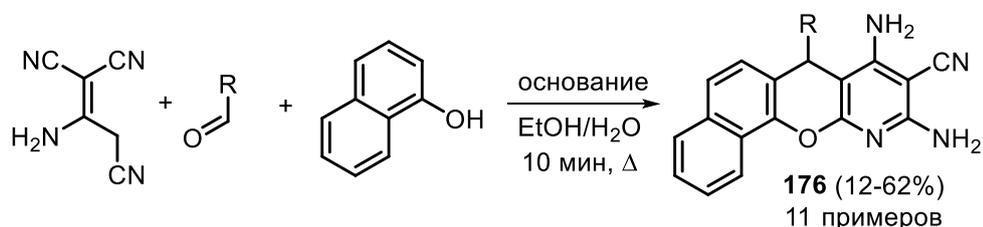
Удивительно, что при проведении этой же реакции с 4-диметиламиносалициловым альдегидом образуются лишь продукты взаимодействия тиола с димером малононитрила **174**. (Схема 93.1) Однако эту проблему удастся решить, заменив димер малононитрила на 2 эквивалента малононитрила. (Схема 93.2) Авторами также было отмечено, что проведение указанных реакций в условиях микроволнового облучения значительно сокращает время реакции, однако со значительным уменьшением выхода целевых продуктов (до 30-45%).

Схема 93



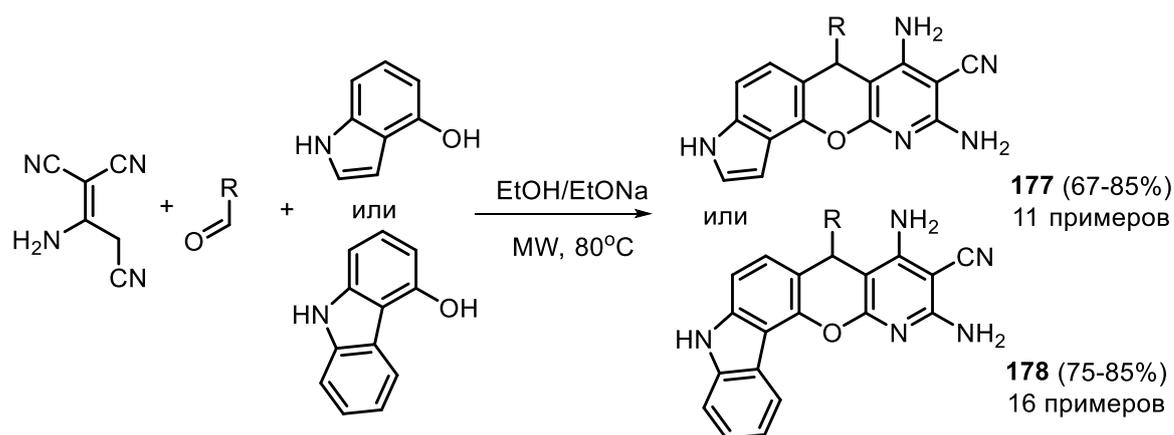
Трехкомпонентная реакция димера малонитрила с ароматическими альдегидами и  $\alpha$ -нафтолом является примером реакции двойного гетероаннелирования аддуктов Михаэля и позволяет получать 7*H*-бензо[7,8]хромено[2,3-*b*]пиридин-9-карбонитрилы **176** с невысокими выходами. (Схема 94) [126]

Схема 94



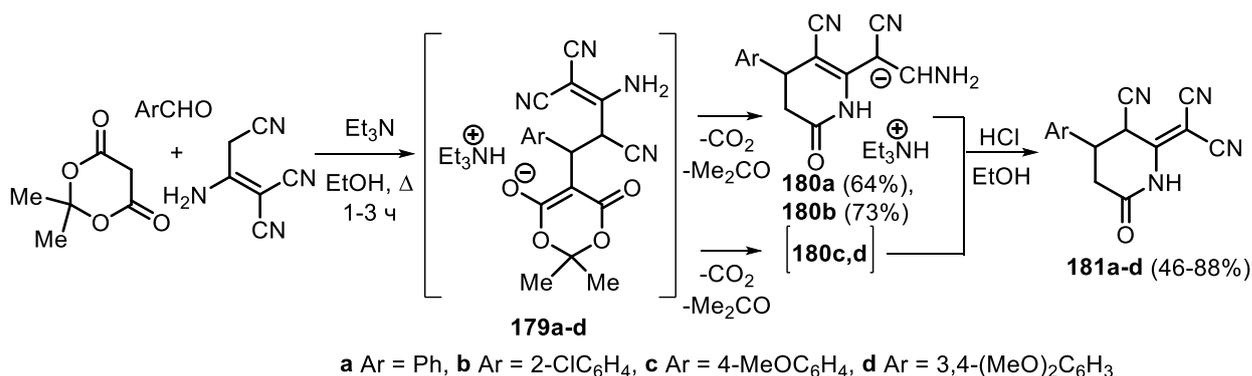
Замена в этой реакции нафтола на 4-гидроксииндол или 4-гидроксикарбазол дает соответственно индоло[2',3':5,6]пирано[2,3-*c*]пиридины **177** и карбазоло[2',3':5,6]пирано[2,3-*c*]пиридины **178** с высокими выходами. [127] (Схема 95)

Схема 95



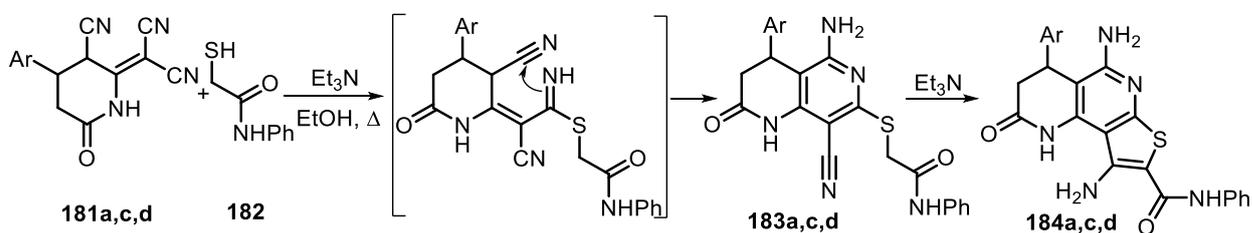
В 2016 году была исследована реакция димера малонитрила с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума в присутствии триэтиламина. Было показано, что реакция протекает с образованием триэтиламмониевых солей (4-арил-3-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)малонитрила **180**, которые при подкислении были преобразованы в (4-арил-3-циано-6-оксопиперидин-2-илиден)малонитрилы **181**. [128] (Схема 96)

Схема 96



Авторами также были изучены некоторые свойства полученных соединений, например реакция с анилидом тиогликолевой кислоты. (Схема 97) Реакция (3-циано-2-илиден)малононитрилов **181** с анилидом **182** в кипящем спирте в присутствии ~2,7 экв Et<sub>3</sub>N протекает через атаку аниона RS<sup>-</sup> на одну из нитрильных групп фрагмента =C(CN)<sub>2</sub>. Первоначальными продуктами каскадной циклизации являются 1,6-нафтиридины **183**, которые в условиях реакции частично подвергаются внутримолекулярной циклизации Торпа–Циглера, образуя ожидаемые малоизученные тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридины **184**. Более полного превращения **181** в **184** можно достичь при проведении реакции в этаноле в присутствии KOH.

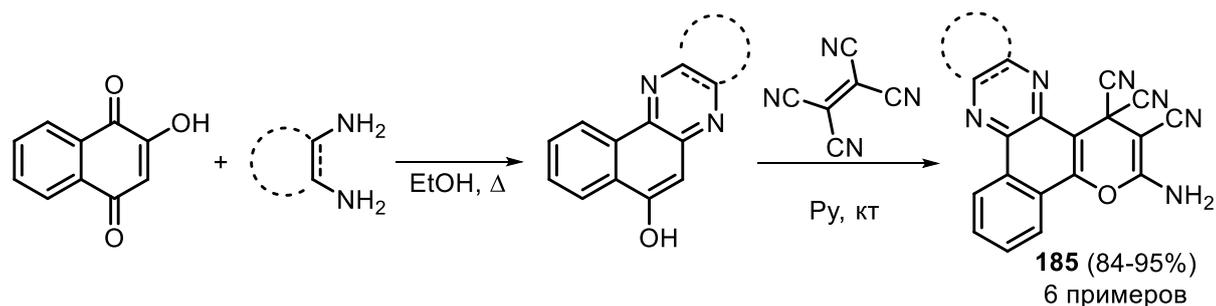
Схема 97



### 3.2 Реакции других соединений, содержащих две и более цианогрупп.

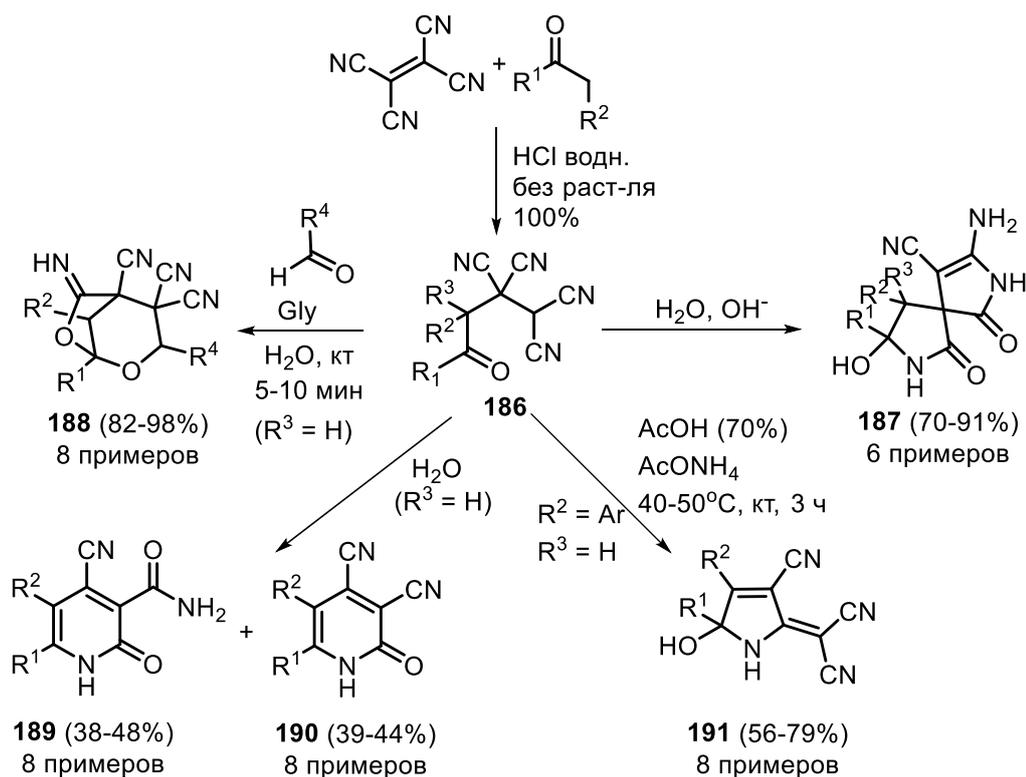
Одним из важных реагентов в органической химии является тетрацианоэтилен, который позволяет получать алифатические, карбо- и гетероциклические соединения недоступные другими методами. Реакцией тетрацианоэтилена с 2-гидрокси-нафталин-1,4-дионом и 1,2-диаминами в присутствии пиридина в качестве эффективного катализатора могут быть получены производные бензо[*a*]пирано[2,3-*c*]феназина и бензо[*f*]пирано[2,3-*h*]хиноксалина **185**. (Схема 98) [129] Синтез проводится в мягких условиях, без использования опасных органических растворителей и отличается отличной хемо- и региоселективностью.

Схема 98



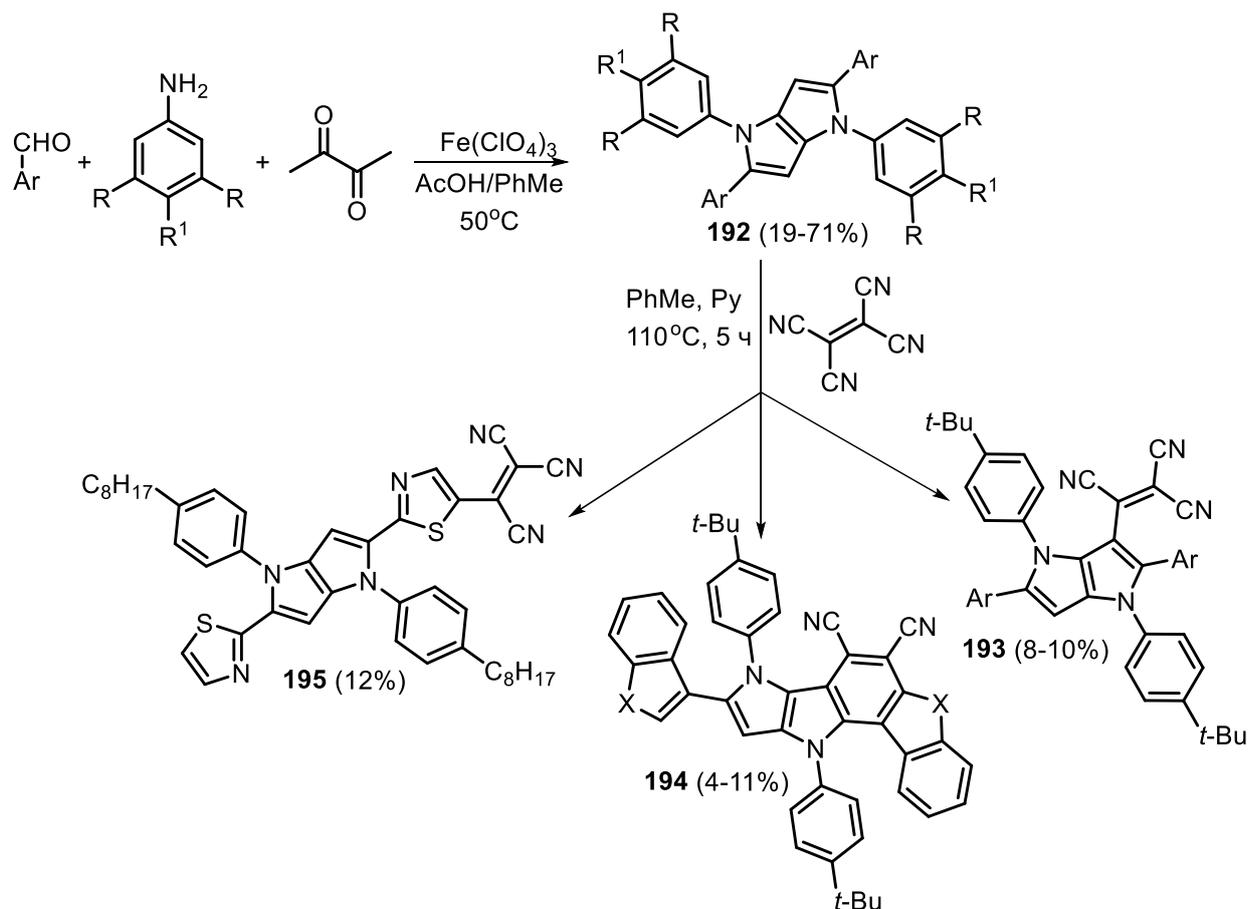
4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **186**, получаемые из соответствующих кетонов и тетрацианоэтилена в присутствии каталитического количества соляной кислоты, могут быть использованы для синтеза разнообразных веществ. (Схема 99) Так, домино-превращение соединений **186** под действием воды в щелочной среде приводит к образованию 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов **187**, [130] также описан первый пример глицин-катализируемого синтеза 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов **188**, [131] исследовано взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **186** с водой в условиях отсутствия катализатора, приводящее к образованию смеси флуоресцентных 4-циано-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов **189** и 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов в равных пропорциях **190**. [132] Кроме этого, перегруппировка **186** в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата аммония позволяет получать 2-(5-гидрокси-3-циано-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден)малононитрилы **191**, которые могут быть перспективны для использования в качестве компонентов люминесцентных сенсоров и меток, нелинейно-оптических материалов, солнечных батарей, твердотельных флуоресцентных красителей. [133]

Схема 99



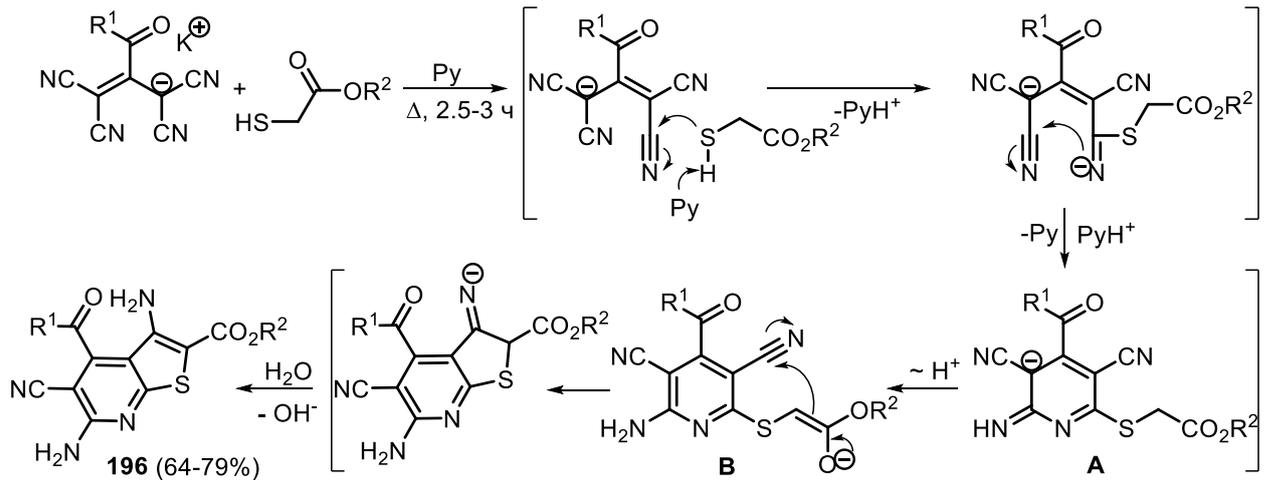
В 2024 году было изучено поведение замещенных 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролов **192** в реакциях с тетрацианоэтиленом. Исходные **192** были получены с хорошими выходами путем многокомпонентной реакции, катализируемой перхлоратом железа  $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ , из соответствующих ароматических альдегидов, аминов и диацетила. Результат реакции тетрацианоэтилена с 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролами **192** сильно зависит от характера заместителей, присутствующих в положениях 2 и 5. При наличии электроноакцепторных заместителей реакция вообще не происходит, в то время как присутствие электронодонорных заместителей дает продукты присоединения-отщепления **193**. В случаях, когда в положениях 2 и 5 присутствуют  $\pi$ -избыточные гетероциклы – бензофуран и бензотиофен, происходит второе присоединение с последующей ароматизацией, что приводит к образованию дополнительного бензольного кольца, соединяющего два гетероциклических каркаса (соединения **194**). Когда в положениях 2 и 5 находится тиазол-2-ильный заместитель, присоединение происходит по кольцу тиазола, а не по ядру 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пиррола (соединение **195**). (Схема 100) [134]

Схема 100



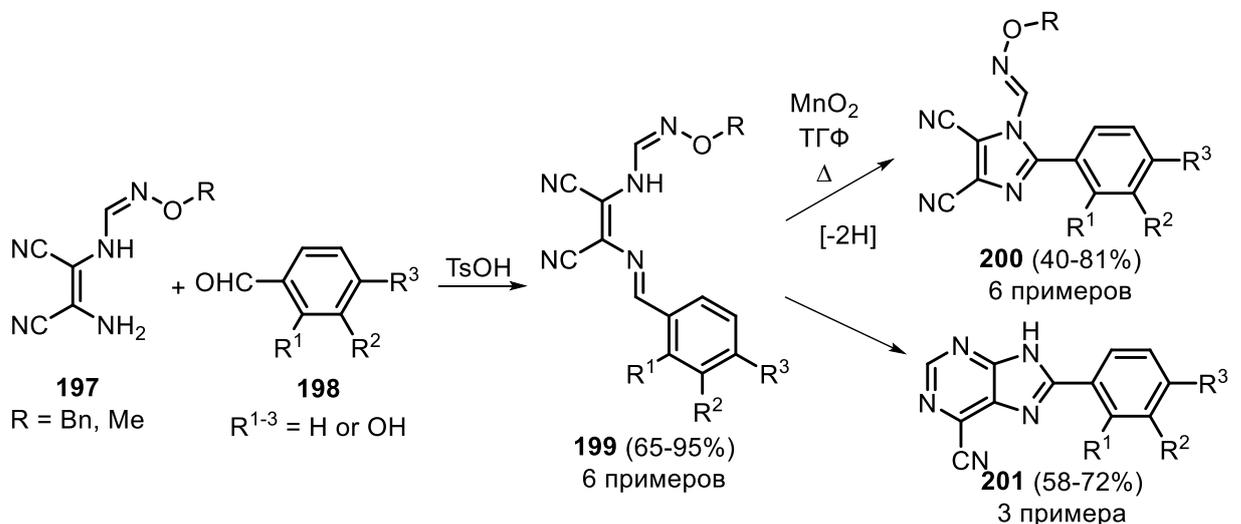
Каскадная гетероциклизация 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренидов под действием меркаптоуксусных эфиров представляет собой быстрый и удобный синтетический путь к высокозамещенному тиено[2,3-*b*]пиридиновому каркасу. (Схема 101) [135] Метод ограничен ароматическими и гетероароматическими ацильными группами, тетрацианопрениды с алифатическими ацильными группами дают производные дигидрофурана. Предложенный механизм этой реакции включает нуклеофильное присоединение тиола к цианогруппе 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопренида и последующую циклизацию Торпа-Циглера промежуточного пиридина **B**.

Схема 101



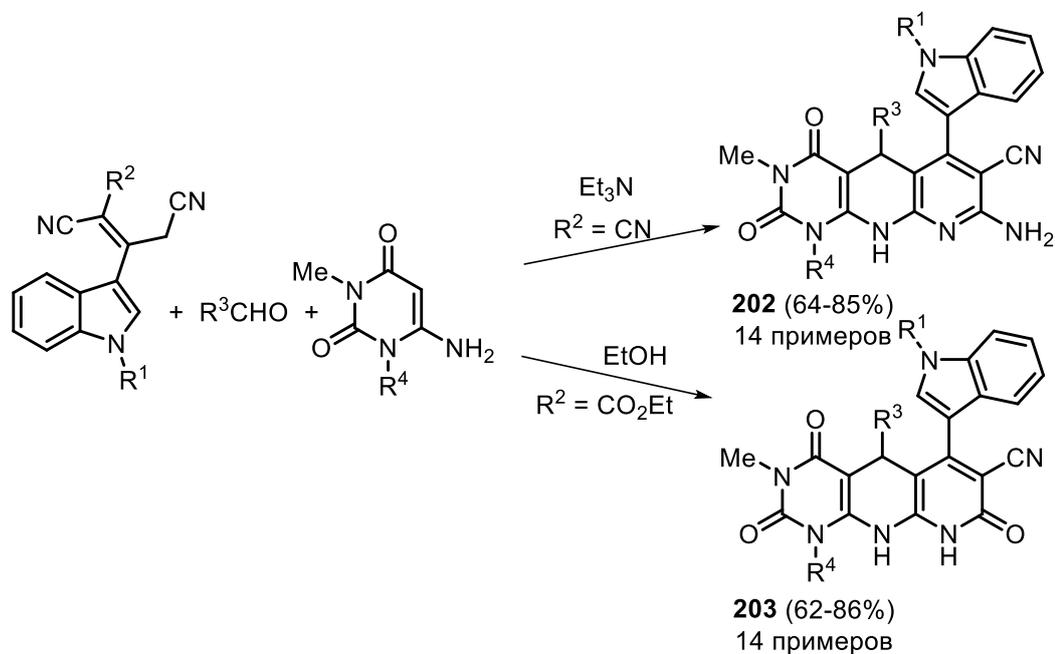
Фенольные 6-цианопурины имеют большой потенциал в качестве новых противогрибковых препаратов, поскольку они структурно связаны с 6-замещенными аминопуринами, а также с бензимидазольными противогрибковыми средствами, которые широко используются в защите растений. В связи с этим португальскими учеными был разработан эффективный синтез 2-гидроксифенил-4,5-дициано-*N*-(*N'*-алкоксиформимидоил)имидазолов **200** и 6-циано-8-гидроксифенилпуринов **201** из амидоксимов **199** в мягких условиях в присутствии оксида марганца или триэтиламина соответственно. Синтез таких имидазолов и пуринов с фенольным фрагментом чувствителен к условиям, поскольку фенольное кольцо может окисляться. Исходные *N*-[1,2-дициано-2-(гидроксифенилиденамино)винил]-*O*-алкилформамидоксимы **199**, в свою очередь, были получены взаимодействием *N*-(2-амино-1,2-дициановинил)-*O*-алкилформамидоксимов **197** с фенольными альдегидами **198**. (Схема 102) [136]

Схема 102



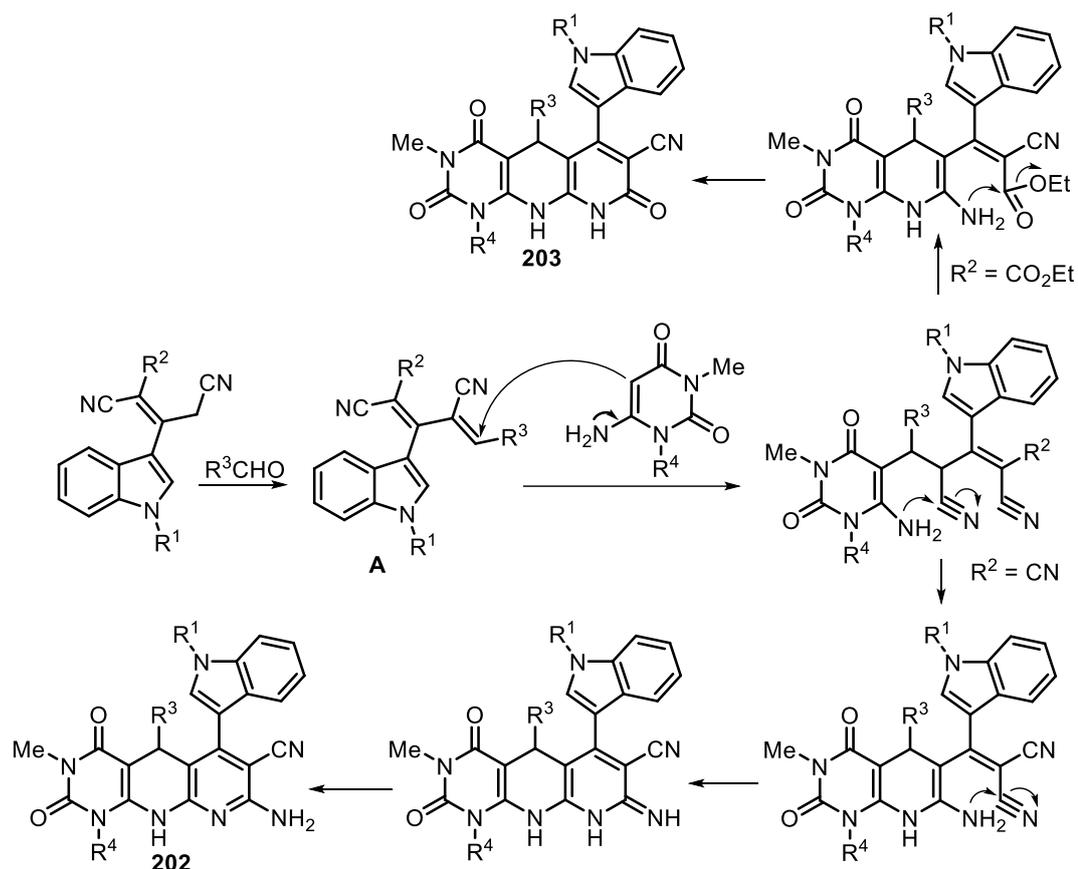
В процессе трехкомпонентной домино-реакции между производными 2-циано-3-(1*H*-индол-3-ил)пент-2-ендинитрила или этил-2,4-дициано-3-(1*H*-индол-3-ил)бут-2-еноата с арилальдегидом и производным 6-аминоурацила образуются замещенные гексагидропиримидо[4,5-*b*]-1,8-нафтиридины **202** и **203** в соответствии со схемой 103. [137]

Схема 103



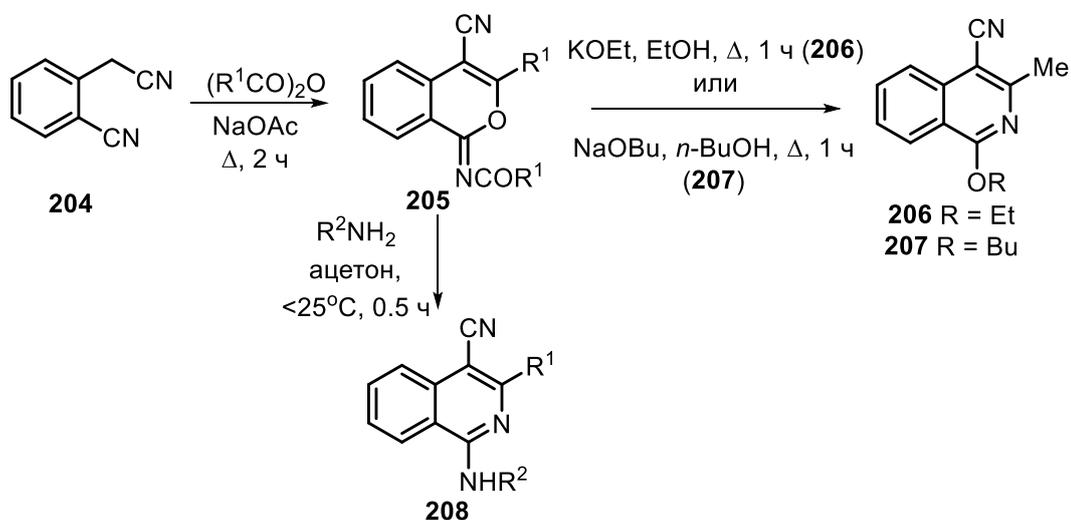
В реакции принимают участие две нитрильные группы, за счет чего происходит замыкание двух пиримидиновых колец. Схема 104 иллюстрирует этот процесс. Механизм домино-реакции был подтвержден проведением реакции в две стадии с выделением промежуточных продуктов.

Схема 104



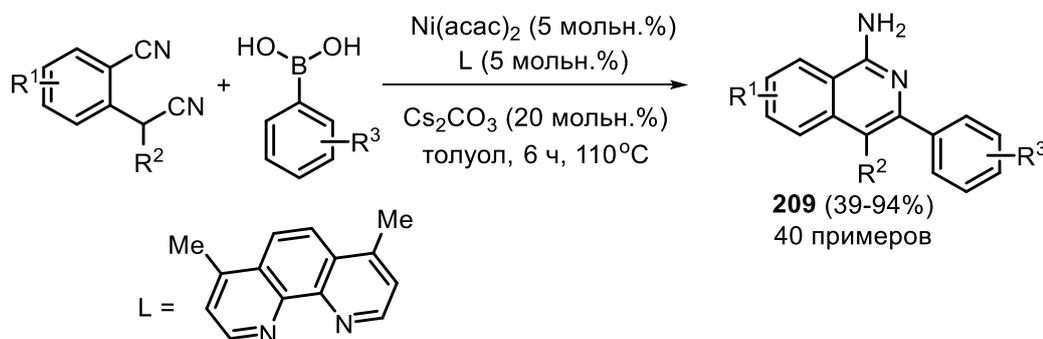
Ацетилирование 2-цианофенилацетонитрила **204** кипячением с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия дает *N*-(4-циано-3-метил-1*H*-изохромен-1-илиден)ацетамид **205**, который является ключевым промежуточным соединением в синтезе обширной библиотеки 4-циано-3-метилизохинолинов **206-208**, представляющих интерес с точки зрения их дальнейшей дериватизации и изучения противомаларийной активности полученных соединений. (Схема 105) [138]

Схема 105



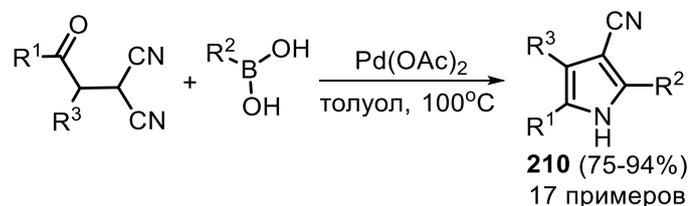
Региоселективная домино-реакция динитрила с последовательными стадиями С-С и С-Н сочетания катализируется Ni(I). [139] В ходе изучаемой реакции учеными был получен ряд 3-арил-1-аминоизохинолинов **209** из замещенных 2-(цианометил)бензонитрилов и арилбороновых кислот. (Схема 106) Авторами было рассмотрено влияние заместителей на протекание реакции, а также отмечена региоселективность С-С сочетания по С(sp<sup>3</sup>)-циано фрагменту.

Схема 106



Замещенные 1*H*-пиррол-3-карбонитрилы **210** могут быть получены в результате катализируемой палладием каскадной реакции между β,β-дицианокетонами и арилбороновыми кислотами. Как и в работе [139] данная реакция проходит через стадии С-С и внутримолекулярного С-Н-сочетания. (Схема 107) [140] Целевые продукты **210** образуются с высокими выходами, при этом нет необходимости использования лигандов.

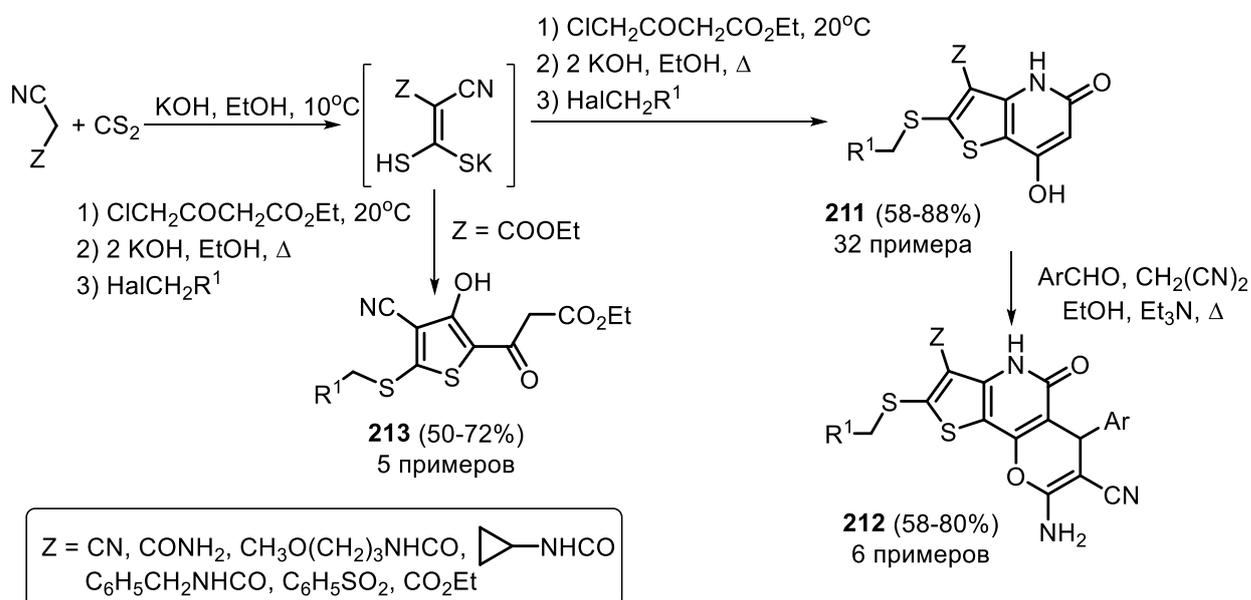
Схема 107



### 2.3 Домино-реакции смешанных нитрилов малоновой кислоты: цианоацетамиды, цианоэфир, цианоазиды

Взаимодействие малонодинитрила, цианоацетамида, *N*-замещенных цианоацетамидов и фенилсульфонилacetонитрила с сероуглеродом в присутствии KOH протекает с генерацией соответствующей монокалиевой соли 2-циано-1-меркаптоэзентиолята, которая в дальнейшем позволяет получать тиено[3,2-*b*]пиридины **211**. (Схема 108) В свою очередь тиенопиридины **211** имеют несколько реакционноспособных групп, что позволяет проводить их дальнейшую модификацию. Примером служит образование пирано[2,3-*d*]тиено[3,2-*b*]пиридинов **212** в трехкомпонентной домино-реакции, которая включает конденсацию Кнёвенагеля, присоединение по Михаэлю и гетероконденсацию Торпа-Циглера соединений **211** с ароматическими альдегидами и малонодинитрилом.

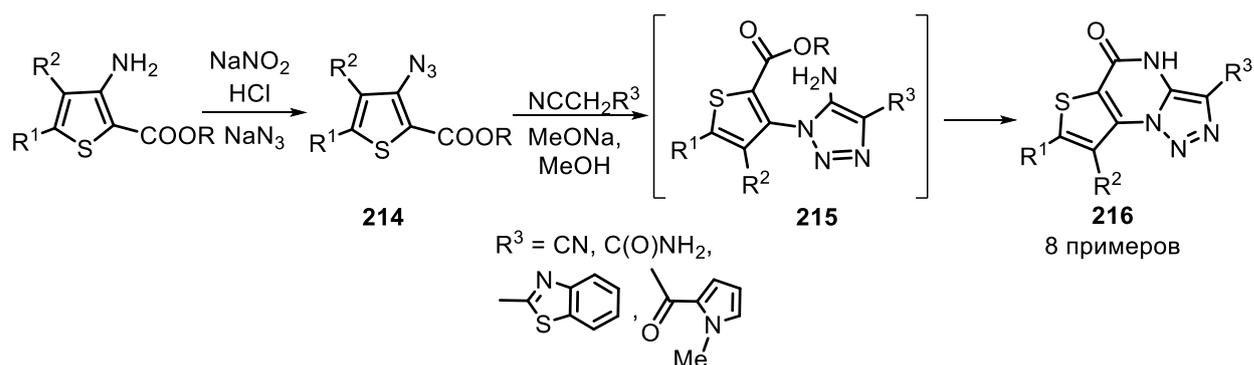
Схема 108



Интересно отметить, что этил 2-цианоацетат в указанных условиях ведет себя несколько иначе – цианогруппа в этом случае не участвует в домино-реакции и ряд последовательных превращений приводит к образованию нового класса замещенных тиофенов **213**. [141]

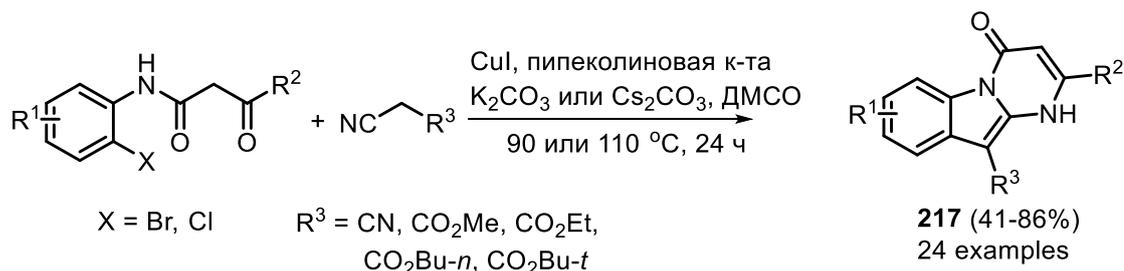
Анионная домино-реакция 3-азидотиофенов **214** с нитрилами проходит в присутствии метилата натрия в метаноле при комнатной температуре с образованием тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **216**. [142] (Схема 109) Механизм этой реакции включает две стадии. Вначале 1,3-диполярное циклоприсоединение дает промежуточное соединение **215**. В свою очередь, триазол **215** содержит аминогруппу, которая в дальнейшем внутримолекулярно взаимодействует с карбоксилатной группой, обеспечивая образование пиримидинового кольца.

Схема 109



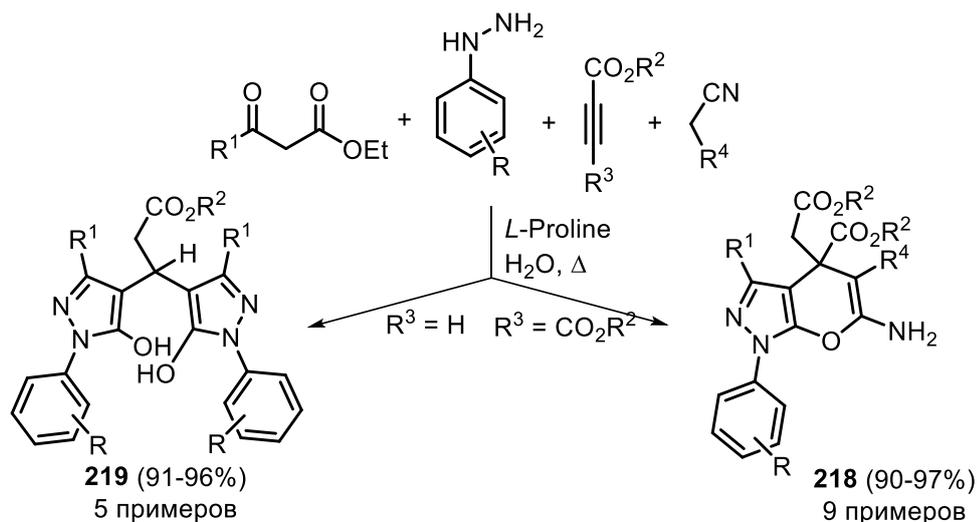
В 2013 году был разработан удобный способ получения производных 4-оксопиримидо[1,2-*a*]индола **217** из легкодоступных *N*-(2-галогенфенил)-3-оксоалканамидов, алкил-2-цианоацетатов и малонитрила.[143] Реакцию проводят в присутствии иодида меди (I) и с использованием пипекониновой кислоты в качестве лиганда. Было отмечено, что выходы продуктов в реакциях с малонитрилом несколько выше, чем с алкил-2-цианоацетатами. Характер же заместителей в исходном *N*-(2-галогенфенил)-3-оксоалканамиде не имеет заметного влияния на выход целевых продуктов.

Схема 110



Ряд 4*H*-пирано[2,3-*c*]пирозол-6-аминов **218** может быть получен из гидразинов,  $\beta$ -дикарбонильных соединений, нитрилов и диалкилацетилендикарбоксилатов (схема 111). В процессе этой катализируемой *L*-пролином четырехкомпонентной домино-реакции происходит образование сразу 5 новых связей – двух C-C, C-N, C=N и C-O, а выходы получаемых пиранопирозолов очень высокие.

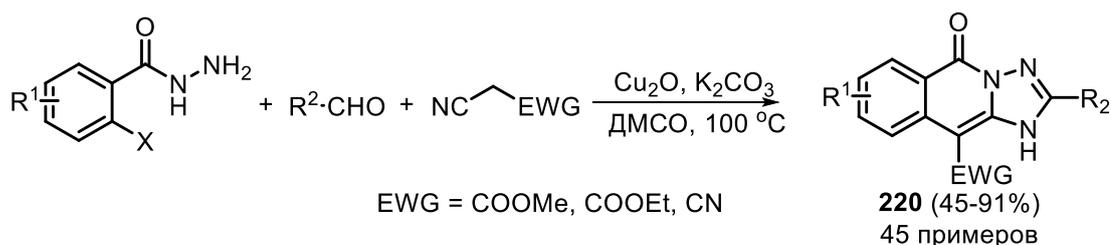
Схема 111



Любопытно, что замена диалкилацетилендикарбоксилатов на этилпропионат приводит к исключительному образованию этил-3,3-бис-(5-гидрокси-3-алкил-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)пропаноатов **219** с хорошими выходами, показывая, что в этом случае активированный нитрил исключается из многокомпонентного процесса. Тот же продукт может быть получен, если не добавлять малонитрил в реакционную смесь вовсе. [144]

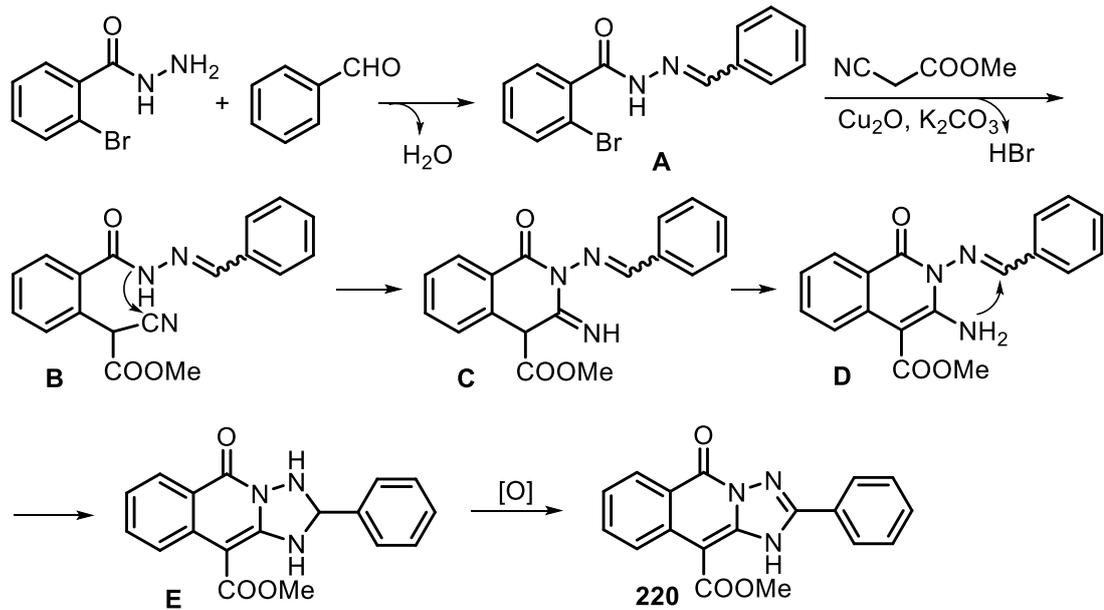
Метил- и этилцианоацетаты, а также малонитрил могут вступать в трехкомпонентную реакцию с *o*-галогенированными бензгидразидами и альдегидами в присутствии оксида меди (I). В результате этого взаимодействия образуются [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(1*H*)-оны **220** с выходами от умеренных до хороших. (Схема 112) [145]

Схема 112



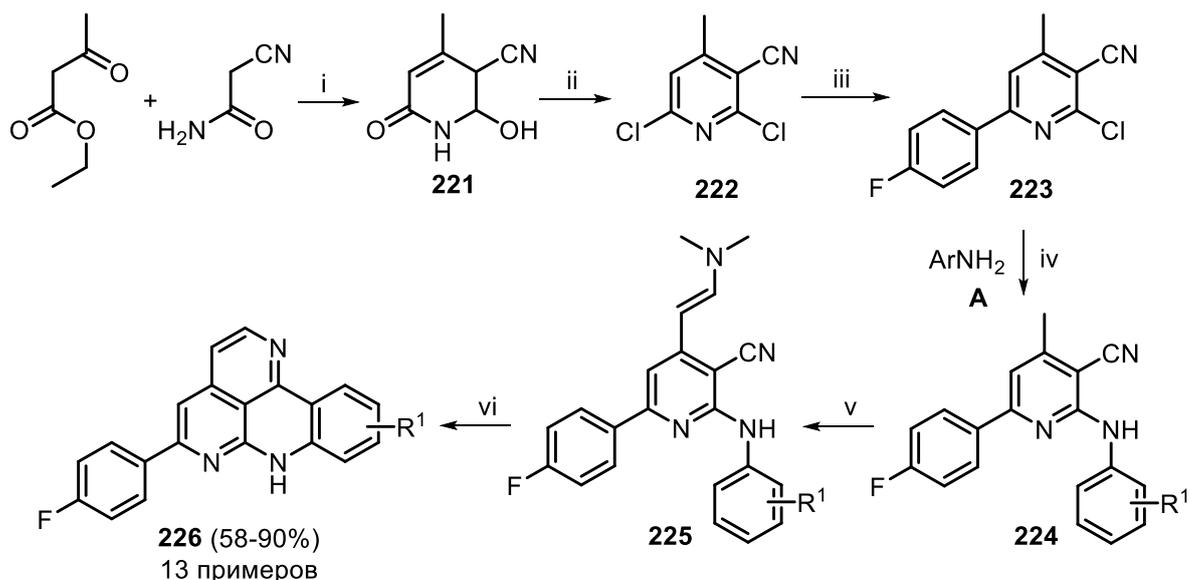
Предполагаемый механизм этой домино-реакции приведен на схеме 113 на примере взаимодействия 2-бромбензогидразида, бензальдегида и метил-2-цианоацетата. Сначала в результате реакции конденсации 2-бромбензогидразида и бензальдегида образуется гидразон **A**. Затем в присутствии основания катализируемая медью реакция Ульмана гидразона **A** и метил-2-цианоацетата дает интермедиат **B**. Дальнейшее внутримолекулярное присоединение NH к CN в **B** приводит к **C**, а перенос двойной связи в **C** дает **D**. Затем нуклеофильная атака азота аминогруппы на имин приводит к **E**. Наконец, окислительное дегидрирование приводит к образованию целевого продукта **220**.

Схема 113



Цианоацетамид может быть использован в качестве исходного реагента в синтезе сложного тетрациклического алкалоида 5-(4-фторфенил)-7-азасампангина **17**. [146] Конденсация этилацетоацетата и цианоацетамида в присутствии основания проходит с образованием 2-гидрокси-3-циано-4-метил-6-пиридона **221**, который при обработке POCl<sub>3</sub> дает 2,6-дихлор-4-метилникотинонитрил **222**. В условиях реакции Судзуки соединение **222** превращается в ключевое промежуточное соединение **223**. Соединение **223** реагирует с различными замещенными анилинами, а также с 4-хлорфенолом и 4-хлортиофеном, с получением тетразамещенных пиридиновых промежуточных продуктов **224** и **227**. Дальнейшая реакция с диметилформамиддиметилацеталем (ДМФ-ДМА) приводит к образованию енаминов **225** и **228**. Обработка соединений **225** концентрированной серной кислотой позволяет получать производные тетрациклического-7-азасампангина **226** с хорошими выходами, в случае, когда анилина **A** содержат электронодонорные функциональные группы. (Схема 114)

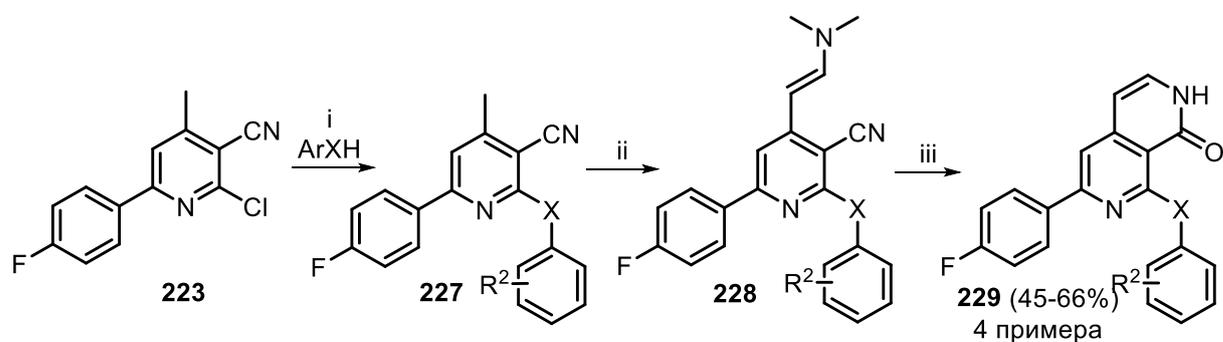
Схема 114



- (i) KOH, MeOH, кипячение, 8 ч, 72%; (ii) ТЭБАХ, POCl<sub>3</sub>, 90 °C, 10 ч, 65%; (iii) 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, диоксан-вода (20:1), 100 °C, 3.5 ч, 75%;  
 (iv) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Na<sup>t</sup>BuO, (2-дифенил)ди-трет-бутилфосфин, толуол, 100 °C, 2–3 ч;  
 (v) ДМФА-ДМА, ДМФА, 130 °C, 3 ч; (vi) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 70 °C, 1 ч, 50-90%.

Наличие в анилине электроноакцепторной группы, такой как нитро-группа, а также в случае реакций с фенолом и тиофенолом вместо анилина, были получены замещенные бициклические 2,7-нафтиридины **229**. (Схема 115)

Схема 115



- (i) X = O, S: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 90 °C, 2 ч; X = NH: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Na<sup>t</sup>BuO, (2-дифенил)ди-трет-бутилфосфин, толуол, 100 °C, 2–3 ч;  
 (ii) ДМФА-ДМА, ДМФА, 130 °C, 3 ч; (iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 70 °C, 4 ч, 54-55%.

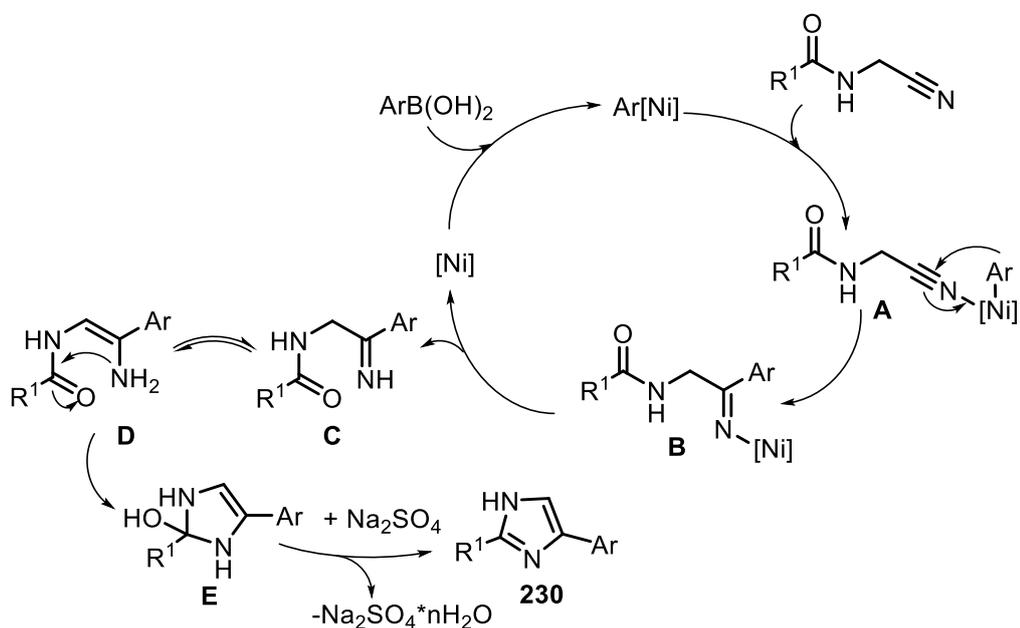
В 2019 году был разработан новый эффективный метод получения 2,4-дизамещенных имидазолов **230** из *N*-(цианометил)ацетамидов и арилборных кислот.[147] (Схема 116) Реакция наиболее эффективно протекает в присутствии никелевого катализатора Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> и лиганда, в качестве которого наилучшим образом подошел 5,5'-диметил-2,2'-бипиридин.

Схема 116



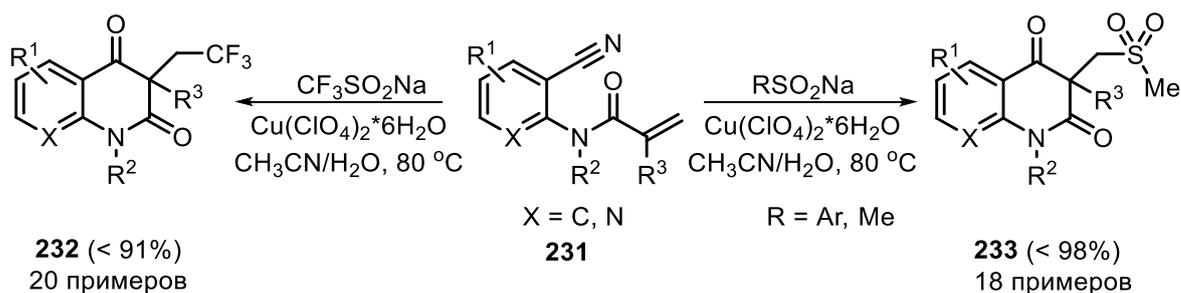
Механизм реакции образования имидазолов **230** представлен на схеме 117. Реакция включает C–C сочетание с последующим образованием внутримолекулярной связи C–N.

Схема 117



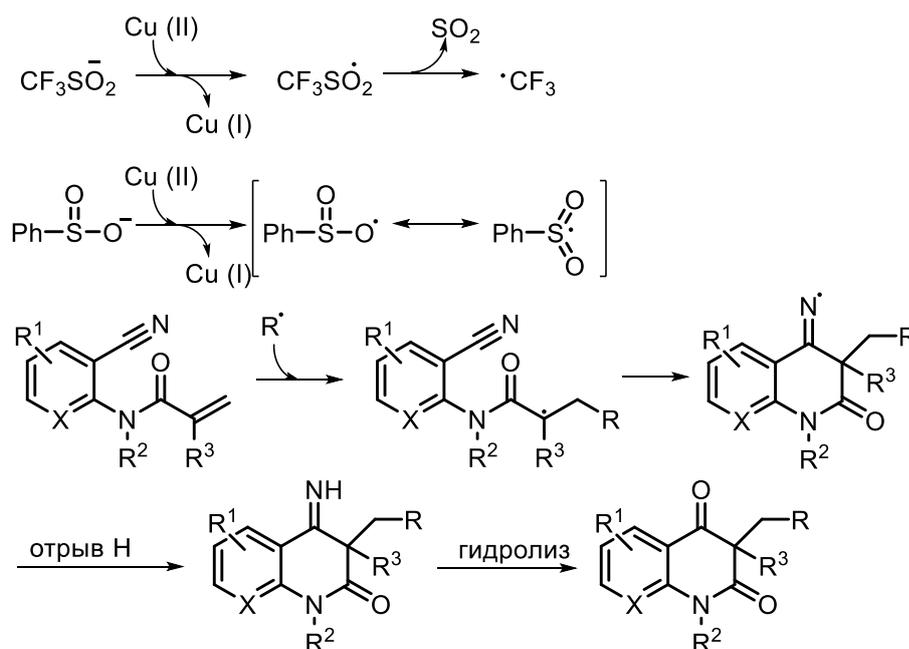
*o*-Цианоарилакриламиды взаимодействуют с трифторметансульфонатом натрия (реагентом Ланглюа), а также с сульфатами натрия, с образованием соответственно трифторметилированных хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **232** и сульфированных хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **233**. [148] Как показано на схеме 118 катализируемая солями меди (II) эта реакция протекает в водной среде через радикальное присоединение с последующей циклизацией. Для протекания реакции существенным является наличие заместителя у атома азота в исходном акриламиде **231**.

Схема 118



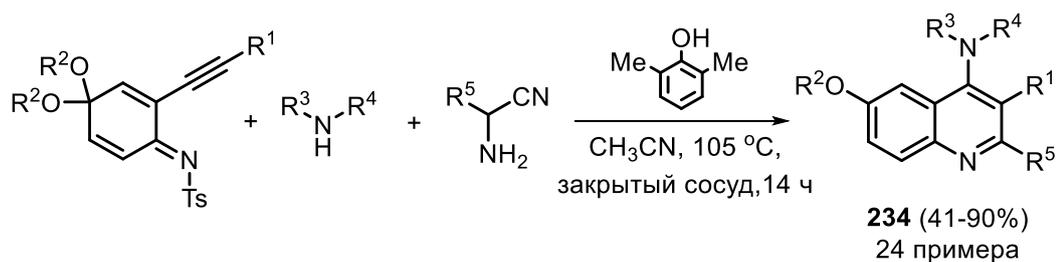
На схеме 119 приведен механизм образования хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **232** и **233**. Вначале под действием солей меди (II) образуется трифторметильный или сульфоновый радикал. Присоединение образовавшегося радикала к активированному алкену **231** генерирует алкильный радикальный промежуточный продукт **A**. Дальнейшее внутримолекулярное присоединение радикальной части **A** к нитрильной и последующий перенос атома водорода дает имин **C**. Наконец, имин **C** гидролизуется водой с образованием целевого продукта **232** или **233**.

Схема 119



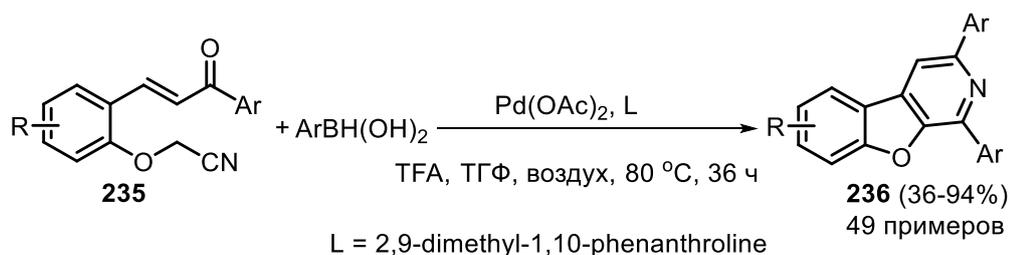
В 2016 году исследователями из Китая был представлен оригинальный метод синтеза полизамещенных 4-аминохинолинов **234** из таких легкодоступных субстратов как 2-аминоацетонитрилы, вторичные амины и деароматизированные 2-алкиниланилины. [149] (Схема 120) Реакция включает активированное вторичным амином трансиминирование деароматизированных 2-алкиниланилинов с  $\alpha$ -аминонитрилами и последующую каскадную перегруппировку, вызванную ароматизацией, нуклеофильную циклизацию и реакцию Штреккера.

Схема 120



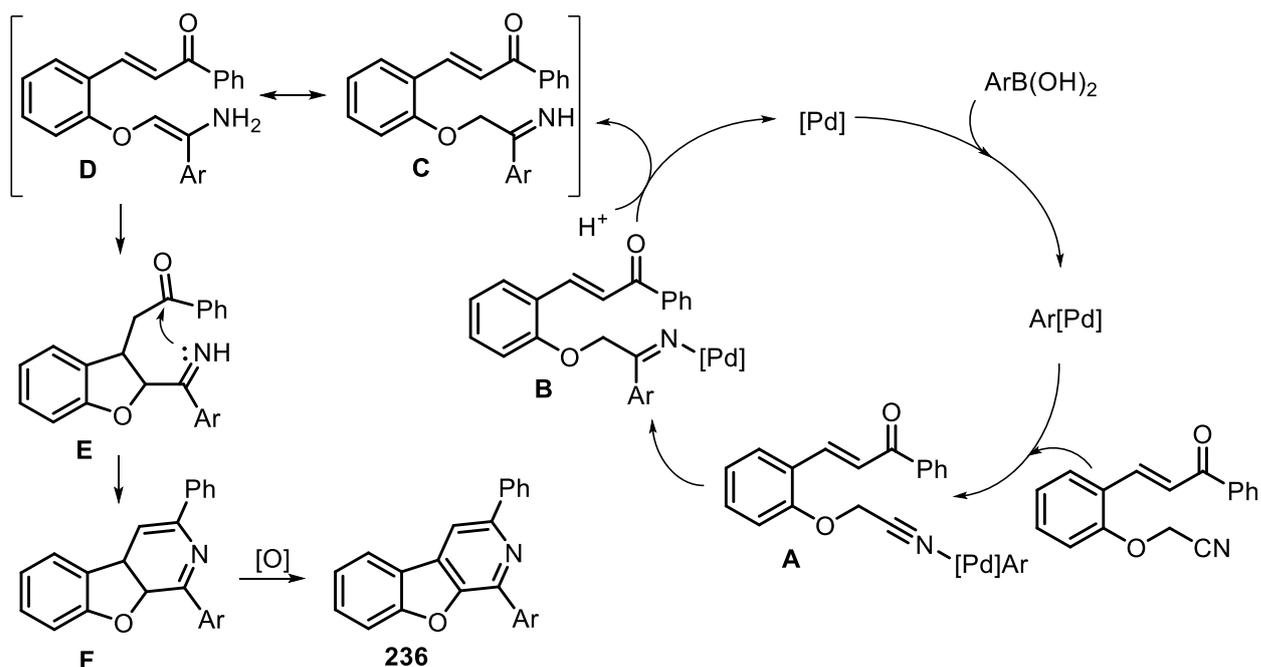
Катализируемые солями меди (II) каскадные реакции 2-(цианометокси)халконов **235** с арилбороновыми кислотами позволяют получать замещенные бензофуоро[2,3-*c*]пиридины **236** с хорошей селективностью и выходами до 94%. [150] (Схема 121) Данный метод также позволяет проводить реакции 2-(цианометокси)халконов с тиофен-3-илборной кислотой с образованием 3-арил-1-(тиофен-3-ил)бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов с умеренными и хорошими выходами. Получаемые продукты **236** представляют собой новый класс флуорофоров и их зачастую трудно получить традиционными методами.

Схема 121



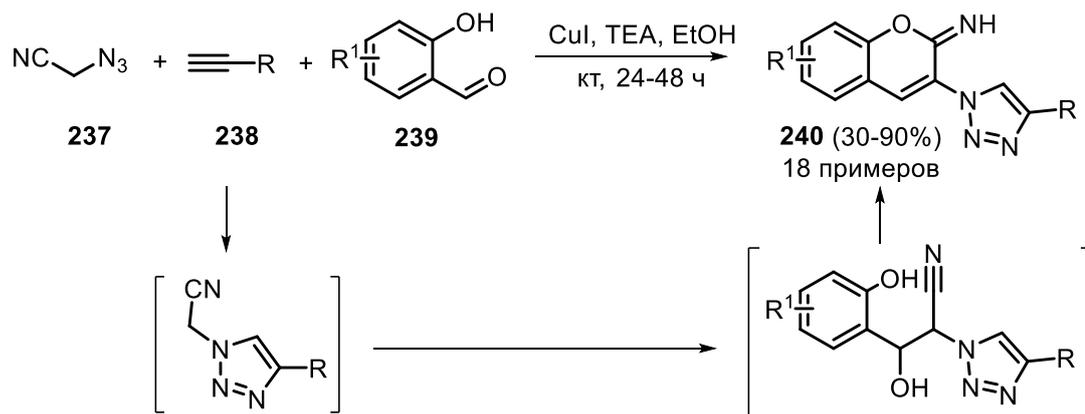
В процессе построения каркаса бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов в изученном превращении происходит образование связей C–C/C–C/C–N путем последовательных реакций нитрилкарбопалладирования, внутримолекулярного присоединения Михаэля, циклизации и ароматизации. (Схема 122)

Схема 122



Однореакторный трехкомпонентный синтез 3-триазолил-2-иминохроменов **240** был представлен в 2013 году группой ученых из США.[151] В качестве исходных реагентов были предложены 2-азидоацетонитрил **237**, терминальный алкин **238** и салициловый альдегид **239**. Реакция проводится в основной среде в присутствии  $CuI$  и протекает через первоначальное образование триазола, с последующим рядом превращений, включающим альдольную конденсацию, циклизацию и дегидратацию. (Схема 123)

Схема 123

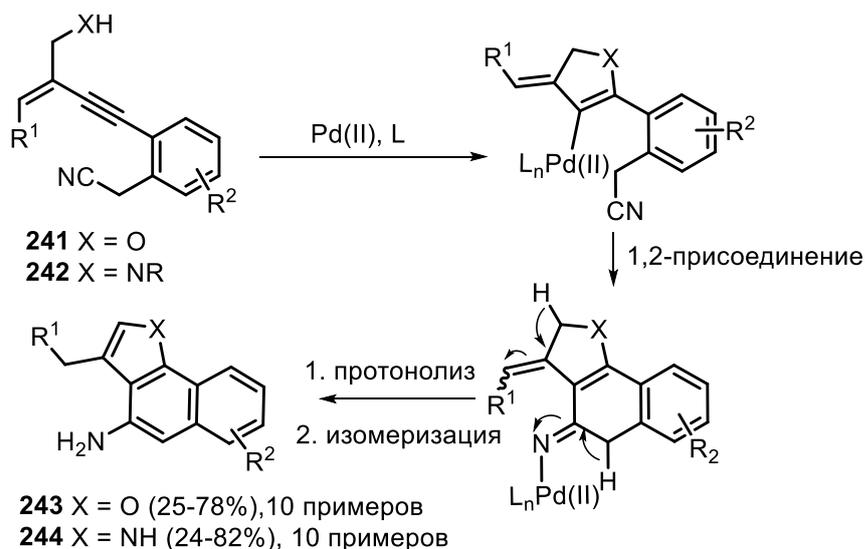


#### 2.4. Домино-реакции соединений, содержащих одновременно нитрильную и алкинильную группы

В 2019 году была описана эффективная катализируемая палладием(II) каскадная реакция  $\alpha$ -иновых субстратов **241** и **242**, несущих цианогруппу, приводящая к образованию 4-аминонафто[1,2-*b*]фуранов **243** и 4-аминобензо[*g*]индолов **244**. (Схема 124) [152] Предположительно, активация тройной связи исходных соединений палладиевым катализатором

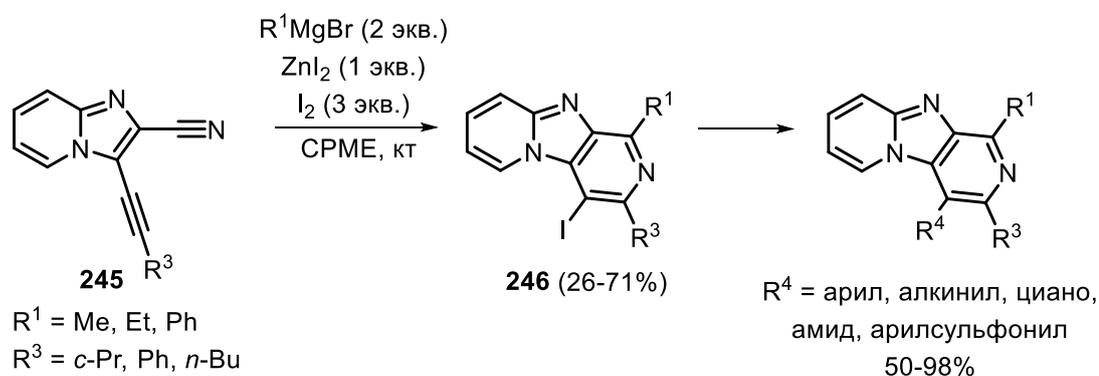
вызывает 5-эндо-диг-гетероаннелирование, приводящее к образованию промежуточного соединения **A**, который может подвергнуться последующему внутримолекулярному 1,2-присоединению к кратной связи углерод-гетероатом, что приводит к аддукту **B**. Протонолиз и изомеризация **B** приводят к образованию желаемых нафто[1,2-*b*]фуранов **243** и бензо[*g*]индолов **244** с хорошими выходами. Реакции просты в эксплуатации, совместимы с рядом функциональных групп и атомэкономичны.

Схема 124



В 2015 году был представлен оригинальный одnoreакторный трехстадийный синтез 1,3-дизамещенных 4-галогенимидазо[1,2-*a*:4,5-*c'*]дипиридинов **246**. (Схема 125) [153] Реакцию проводят последовательным добавлением к исходному нитрилу **245** реактива Гриньяра, йодида цинка и I<sub>2</sub> при непрерывном перемешивании при комнатной температуре в метоксициклопентане в атмосфере аргона. Наличие атома галогена в 4 положении получаемых трициклов дает возможность их дальнейшей функционализации посредством реакций кросс-сочетания (Судзуки-Мияуры, Соногаширы и др.).

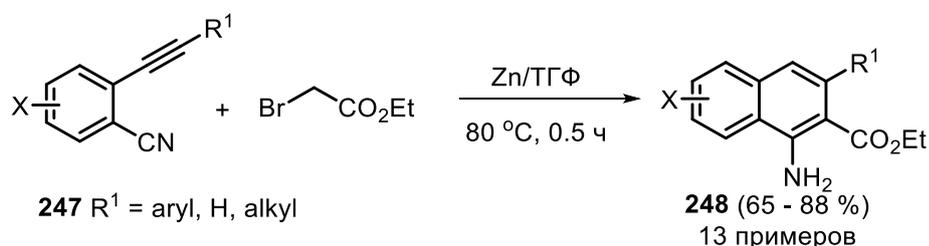
Схема 125



Тандемная реакция 2-алкинилбензонитрилов **247** с реактивом Реформатского оказалась новым и эффективным способом получения 1-аминонафталин-2-карбоксилатов **248**. (Схема 126)

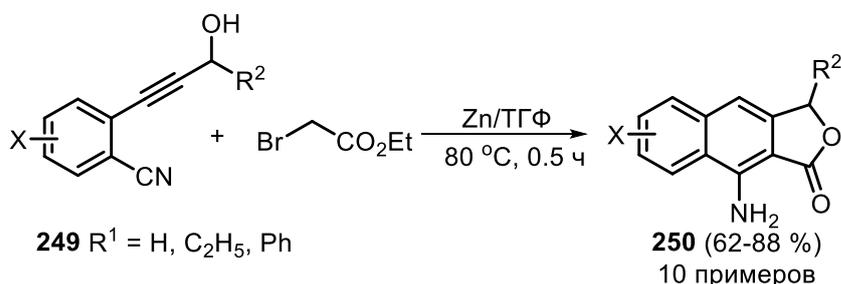
[154] Процесс образования соединений **248** включает в себя катализируемую цинком реакцию Блейза и последующую внутримолекулярную циклизацию образующихся *in situ* енаминовых интермедиатов. Авторами было показано, что представленный синтетический метод позволяет получать нафталины с различными типами заместителей с хорошими выходами.

Схема 126



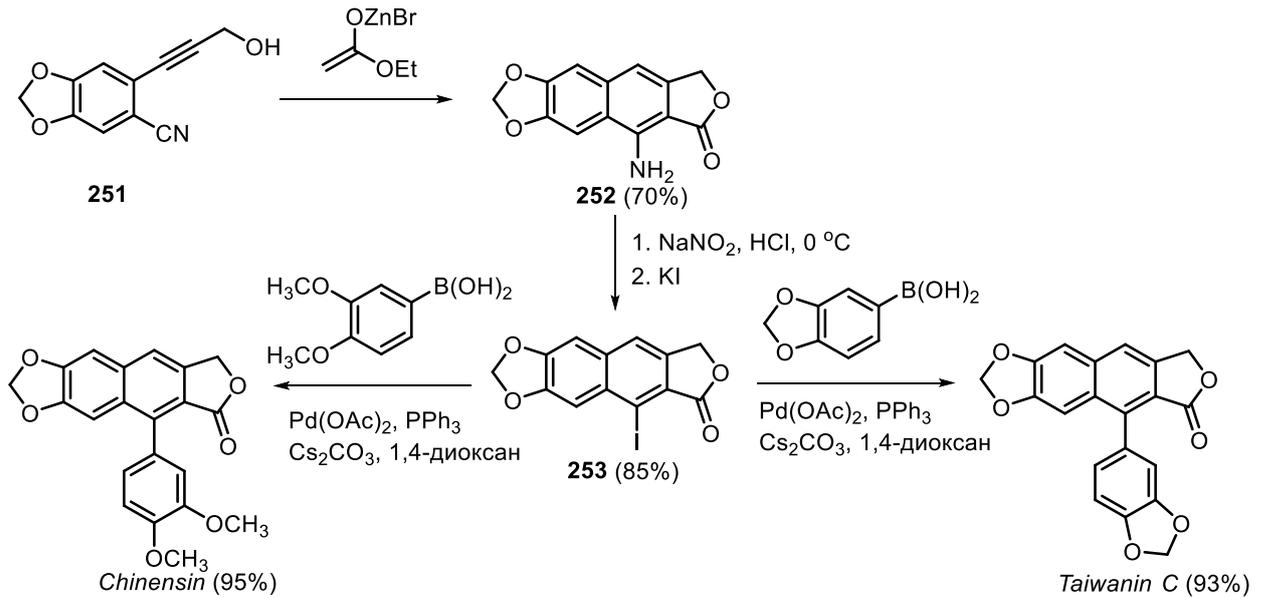
Интересно, что при использовании 2-(3-гидроксипроп-1-инил)бензонитрилов **249** в качестве субстратов происходит более сложный каскадный процесс, поскольку образующийся в результате реакции Блейза и внутримолекулярной циклизации 1-амино-3-(гидроксиметил)-2-нафтоат подвергается дальнейшей лактонизации с образованием 9-аминонафто[2,3-*c*]фуран-1(3*H*)-онов **250** с хорошими выходами. (Схема 127)

Схема 127



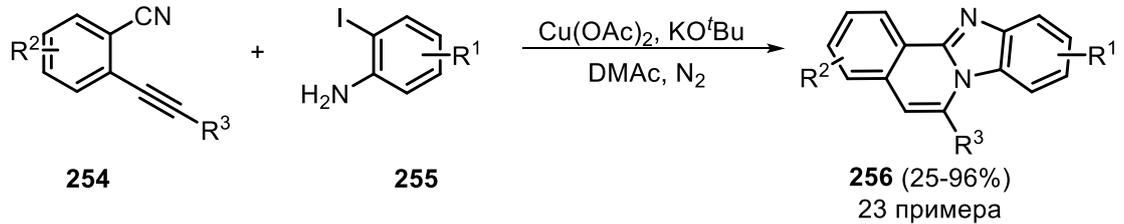
Используя эту тандемную реакцию в качестве ключевого этапа, была разработана краткая и универсальная стратегия полного синтеза встречающихся в природе арилнафталинлигнановых лактонов *Chinensin* и *Taiwanin C*. (Схема 128) Известно, что подобные лактоны лигнанов представляют собой продукты растительного происхождения с широким спектром медицинских свойств.

Схема 128



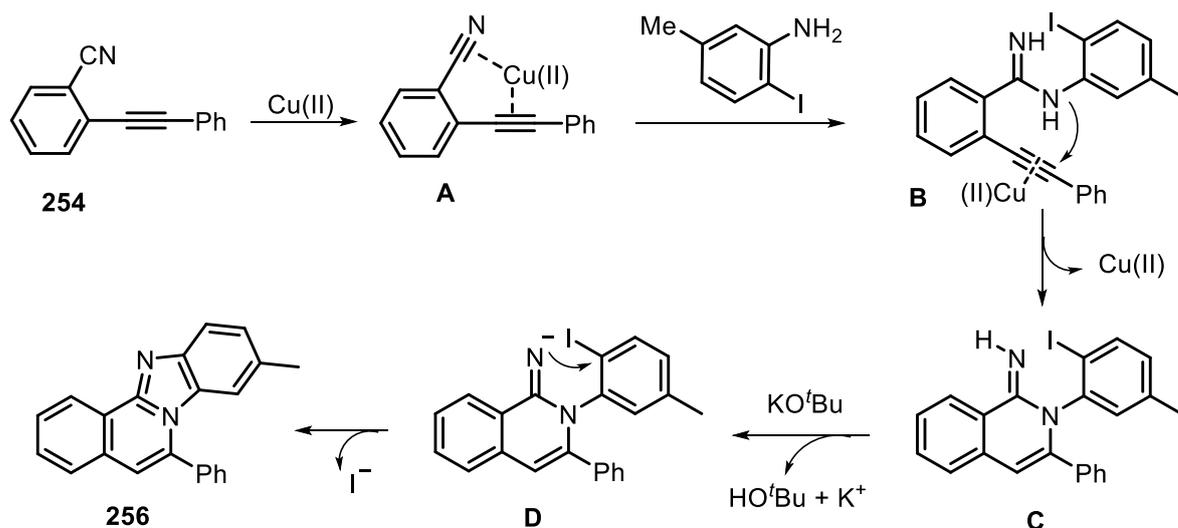
Взаимодействие алкинилбензонитрилов **254** с 2-йодоанилинами **255** в присутствии ацетата меди (II) и *трет*-бутилата калия приводит к образованию бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинов **256** с выходами от умеренных до высоких. (Схема 129) [155]

Схема 129



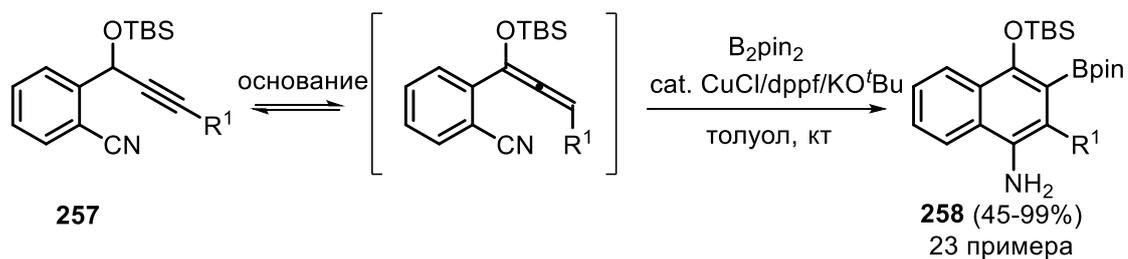
Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 130. На первой стадии происходит активация алкинилбензонитрила **254** медным катализатором с образованием комплекса **A**, нуклеофильное присоединение йодометиланилина к которому дает аддукт **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация **B** по активированной медию тройной связи приводит к образованию интермедиата **C**, депротонирование которого в присутствии *трет*-бутилата калия с дальнейшей реакцией нуклеофильного замещения дает конечный бензо[4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолин **256**.

Схема 130



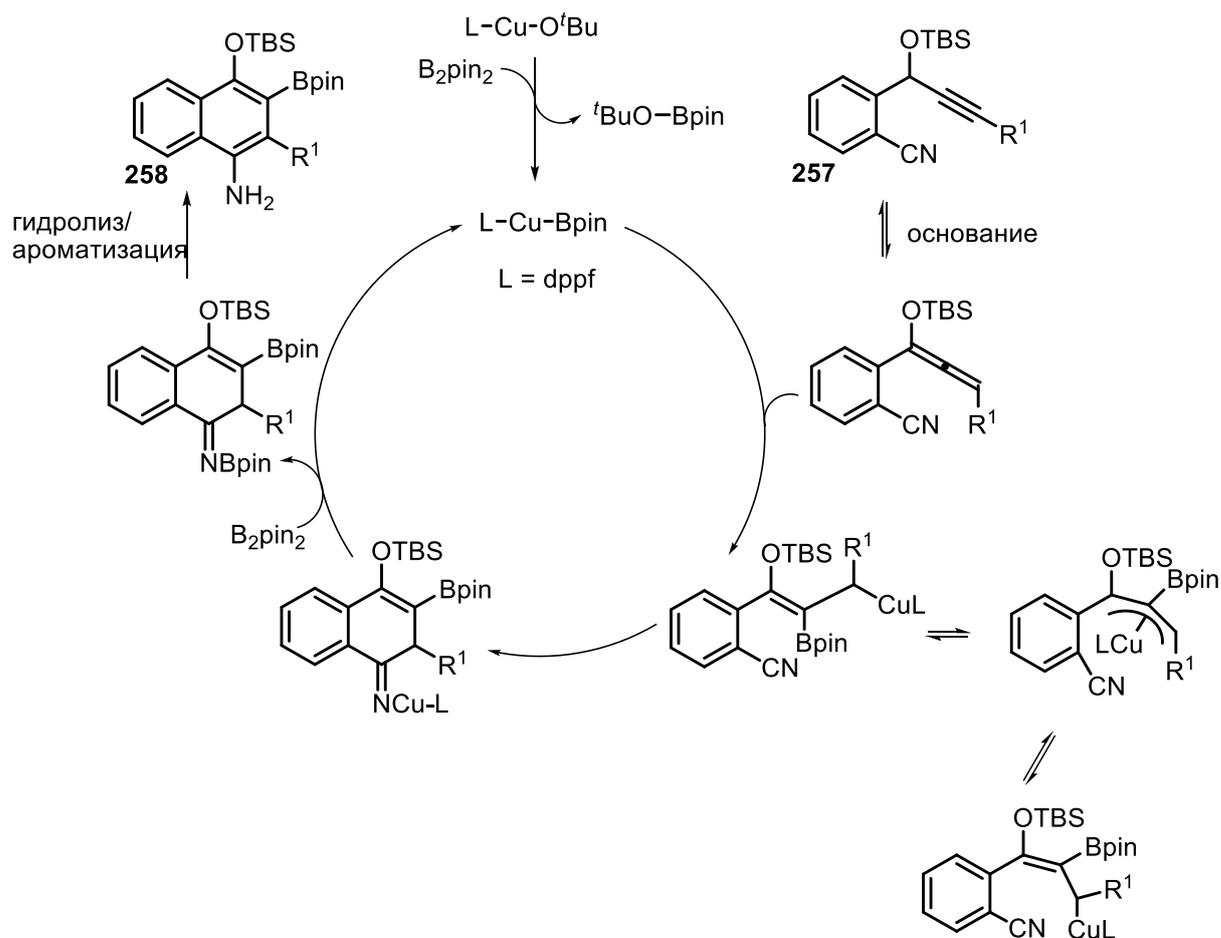
В 2017 году была опубликована работа, в которой взаимодействие алленитрилов, генерируемых *in situ* в основной среде из 3-фенилпроп-2-ин-1-илбензонитрила **257**, с  $\text{B}_2\text{pin}_2$  в присутствии хлорида меди (I), *трет*-бутилата калия и *dppf* позволяет получать полизамещенные 3-борил-1-нафтиламины **258** с хорошими выходами. (Схема 131) [156]

Схема 131



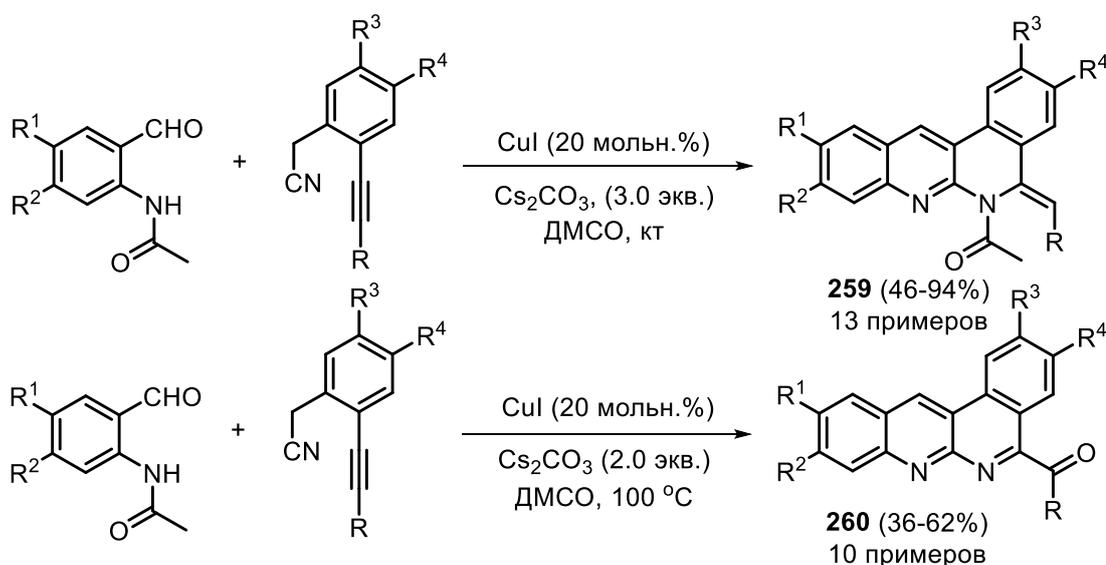
На схеме 132 представлен предполагаемый механизм образования соединений **258**. Реакция протекает с высокой региоселективностью и подходит для работы с широким спектром заместителей в исходном субстрате **257**.

Схема 132



В 2017 году был представлен каскадный синтез ряда производных дибензо[*b,f*][1,8]нафтиридина **259** и **260**. (Схема 133) Получение в изучаемой реакции того или иного нафтиридина регулируется контролем температуры реакционной среды. [157]

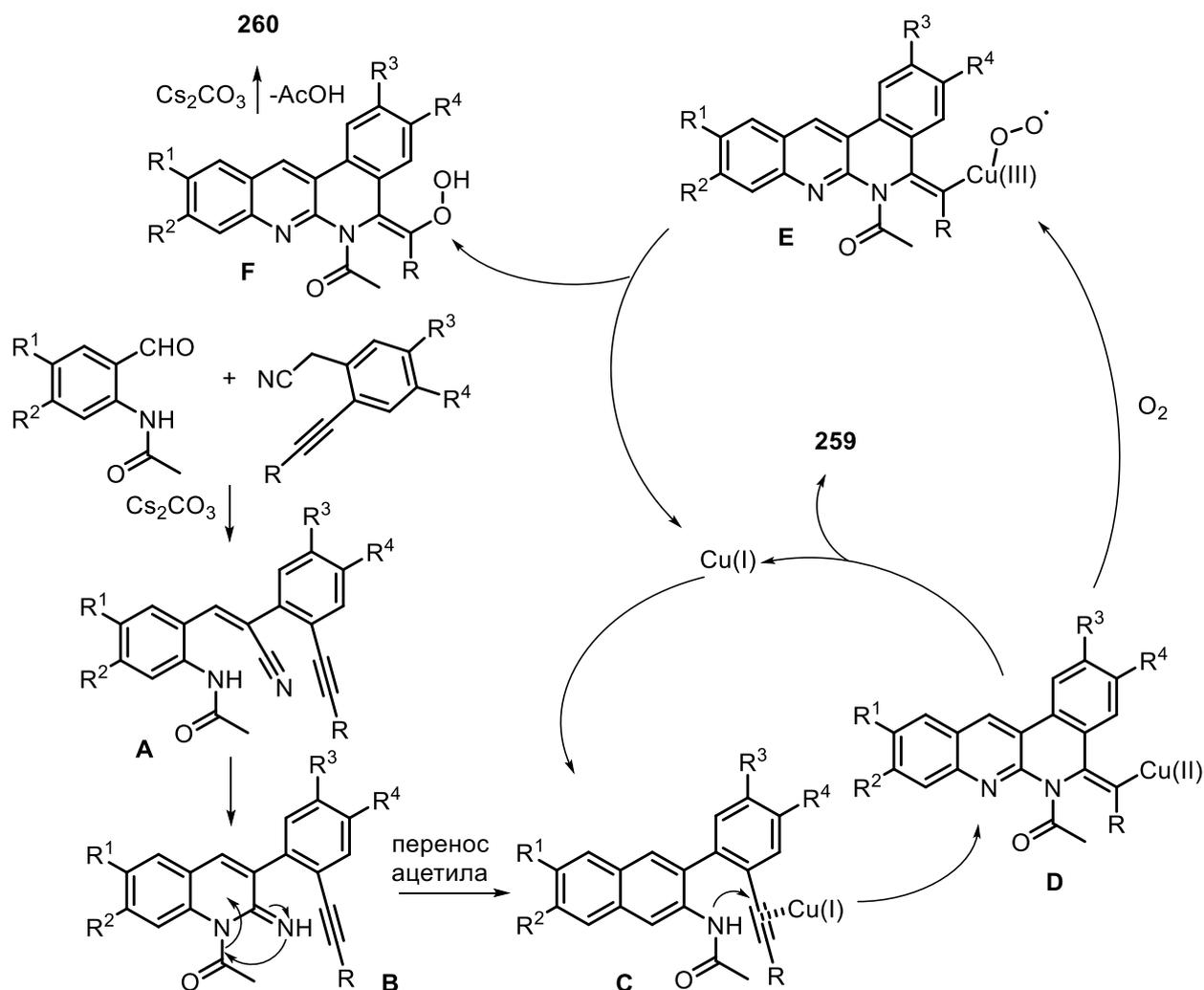
Схема 133



Процесс образования нафтиридинов **259** и **260** начинается с конденсации Кнёвенагеля с последующей внутримолекулярной атакой амидного азота в **A** по циано-группе с образованием

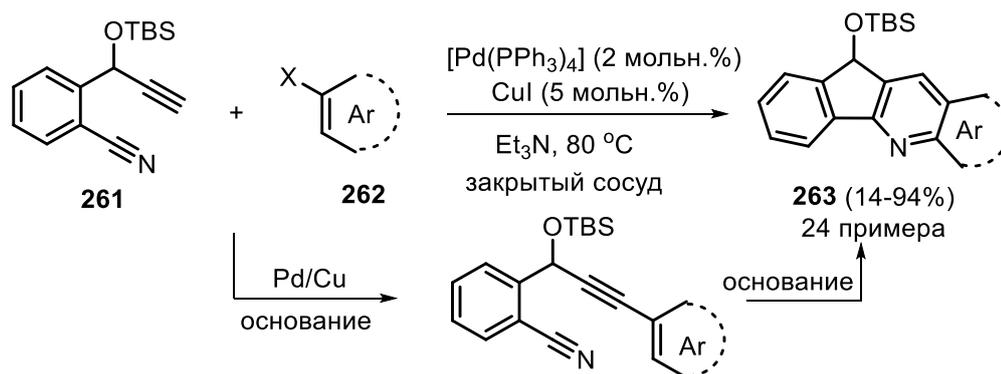
иминного интермедиата **B**. Ароматизация с последующей миграцией ацетильной группы в **B** приводит к образованию хинолинового промежуточного соединения **C**. Далее **C** подвергается внутримолекулярному гидроаминированию в присутствии  $\text{CuI}$  с образованием интермедиата **D**, водная обработка которого дает желаемый нафтиридин **259**. (Схема 134) При более высоких температурах окисление интермедиата **D** кислородом приводит к образованию пероксидного медного интермедиата **E**, восстановительное отщепление меди из которого и последующее отщепление из **F** уксусной кислоты в присутствии основания дает соединение **260**.

Схема 134



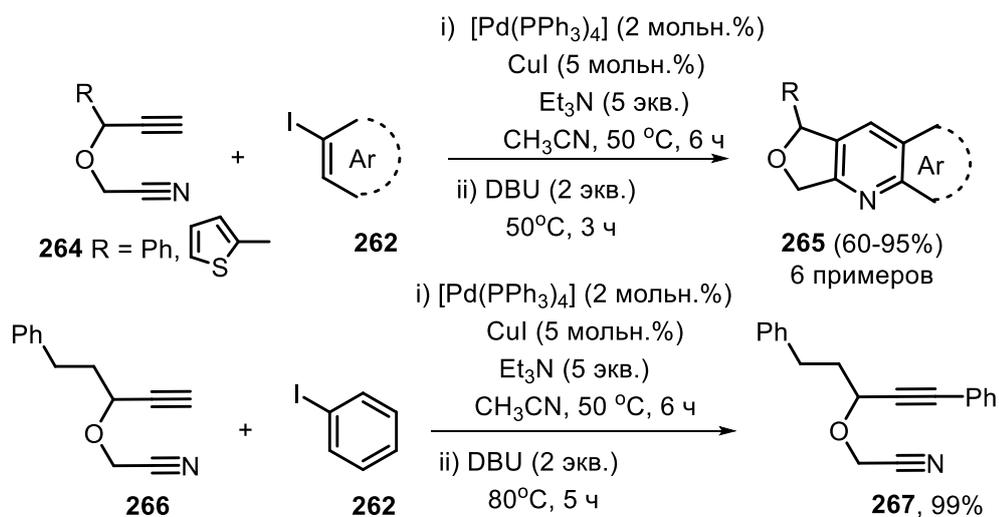
Терминальные алкины **261** могут быть введены в реакцию с широким рядом ароматических и гетероароматических галогенпроизводных **262** в присутствии  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  и  $\text{CuCl}$  при использовании  $\text{Et}_3\text{N}$  в качестве растворителя. Каскадный процесс, начинающийся с кросс-сочетания по Соногашире, с последующей катализируемой основанием пропаргил-алленильной изомеризацией/циклизацией приводит к образованию индено[1,2-*b*]хинолинов **263**. (Схема 135) [158]

Схема 135



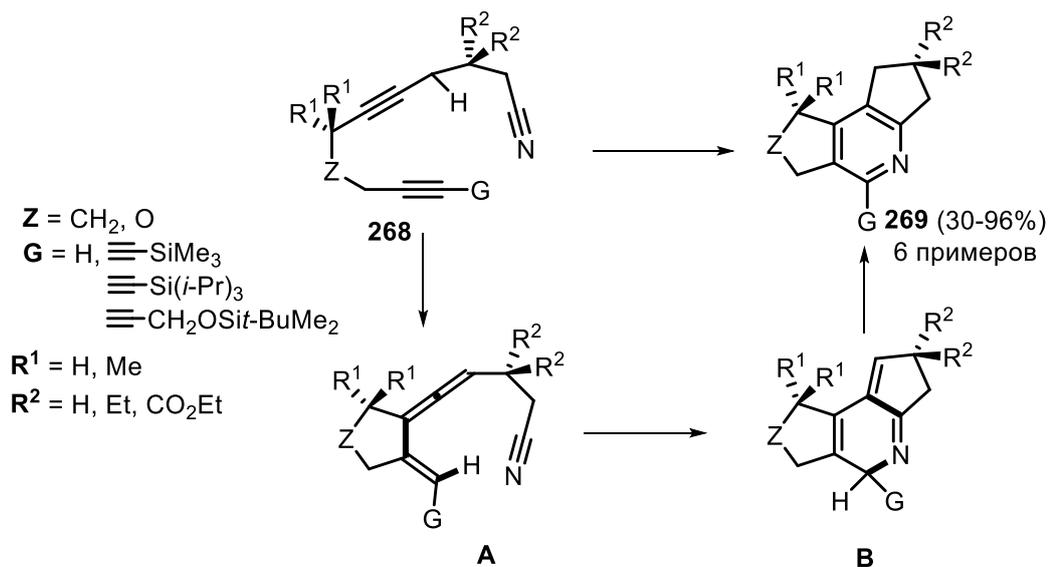
Авторами была также исследована возможность использования в качестве исходного алкинилнитрила соединений **264** (схема 136). В данном случае в аналогичных условиях реакция останавливалась на этапе образования продукта кросс-сочетания. Для получения же циклических продуктов **265** потребовалось дополнительное введение в реакционную смесь DBU. Было также отмечено, что в случае замены арильного заместителя в **264** на алкильный продукт циклизации не образуется вовсе.

Схема 136



В 2017 году было описано формальное [2+2+2]-циклоприсоединение соединений **268**, протекающее в отсутствие металлических катализаторов с образованием полициклических производных пиридина. Процесс протекает через первоначальное образование винилаллена **A**, с последующей реакцией [4+2] циклоприсоединения с участием циано-группы и изомеризацией **B** в конечный пиридин **269**. (Схема 137) [159]

Схема 137



Однако, в связи с невысокими выходами продуктов реакции в ряде случаев она имеет достаточно узкое применение и не имеет особой практической ценности.

Можно сказать, что существует ограниченное число примеров взаимодействия соединений, несущих одновременно тройную C-C и C-N связи. Все эти превращения используют металлорганические реагенты, соли или комплексы переходных металлов для активации домино-последовательностей, что оставляет значительное пространство для поиска новых реакций.

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

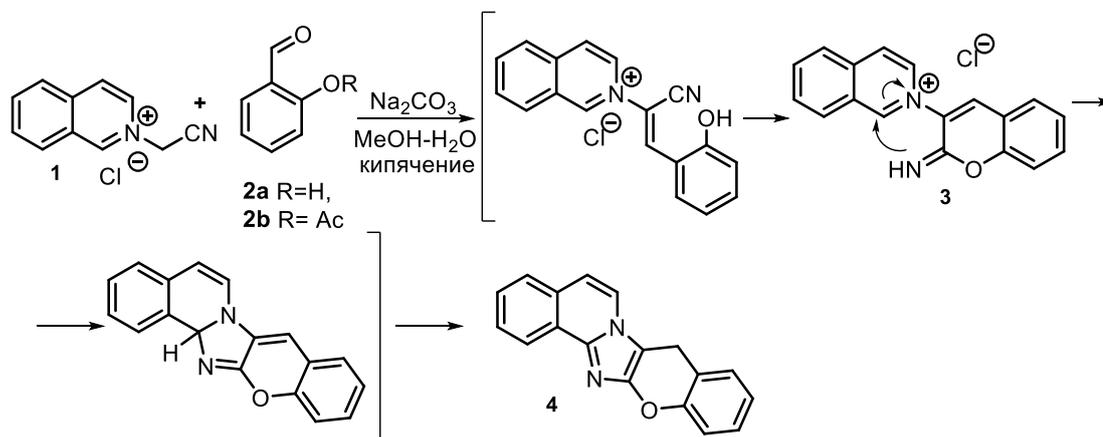
Концепция домино-реакций подразумевает создание таких методов, в которых в неизменных условиях в результате одной синтетической операции происходит образование двух и более новых ковалентных связей – образующийся на одном шаге реакционный центр (функциональная группа) реагирует, образуется новый реакционный центр, способный вступать в дальнейшее взаимодействие. И так далее, пока все реакционные центры не прореагируют, – выражаясь образно, пока не упадут все костяшки домино. Для успешного дизайна домино-процесса необходимо использование подходящих субстратов – молекул, предрасположенных к домино-реакционной способности. Интересной совокупностью свойств обладают нитрилы – доступный и распространенный класс органических соединений. Нитрилы имеют как электрофильный центр, так и являются слабыми нуклеофилами и (что еще важнее) пронукулеофилами – то есть после присоединения нуклеофила по тройной связи, сами превращаются в сильный нуклеофил. Более того, наличие протонов в  $\alpha$ -положении к нитрильной группе характеризуется СН-кислотностью, т.е. возможностью легкой генерации С-нуклеофилов. Такая комбинация свойств позволяет рассматривать нитрилы как удобный класс для создания новых домино-реакций.

Цель настоящей работы – раскрытие синтетического потенциала нитрилов для дизайна новых домино-процессов в синтезе гетероциклических соединений. Основные объекты исследования: (1) цианометильные соли гетероциклов, (2) соединения с двумя нитрильными группами, (3) соединения, включающие нитрильную и алкинильную группы. Далее обсуждение результатов разделено на три основные части по используемому объекту исследования.

### 3.1 Домино-реакции *N*-цианометильных производных гетероциклов

В 2009 году профессор Л.Г. Воскресенский обнаружил необычную реакцию *N*-(цианометил)изохинолиниевой соли **1** и *O*-ацетилсалицилового альдегида **2** (Схема 1). В результате этой реакции образовывалась полициклическая хроменоимидазоизохинолиновая система – за одну синтетическую операцию создавались три новых связи C-C, связь C-N, формировалось два цикла – протекала эффективная домино-реакция. [160] Независимо была обнаружена и изучалась аналогичная реакция на (цианометил)пиридиниевых солях. [161] Превращение начинается с конденсации Кнёвенагеля, за которой следует циклизация фенольного гидроксила по нитрильной группе. Образовавшийся 1-(2-иминохромен-3-ил)изохинолиний **3** претерпевает еще одну нуклеофильную циклизацию, а ароматизация имидазольного кольца завершает последовательность, приводящую к хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолину **4**.

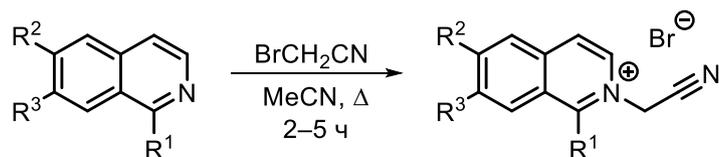
Схема 1



В кандидатской диссертации Фесты А.А. были более полно изучены взаимодействия *N*-(цианометил)изохинолиниевых солей, реакция была распространена на имидазолиевые и тиазолиевые производные, – их взаимодействие с *o*-гидроксibenзальдегидами приводило к продуктам альтернативного строения. [162] Учитывая интерес к эффективному получению новых полигетероциклов, в том числе недоступных другими методами, исследования были продолжены и изложены в настоящей работе.

Во-первых, представлялось интересным исследовать цианометильные соли различного строения. Например, использование в реакции с *o*-гидроксibenзальдегидами 1-замещенных-*N*-(цианометил)изохинолиниевых солей **5** могло привести к изменению регионарности процесса. Для проверки данного предположения, были получены 1-метил- и 1-фенил-*N*-(цианометил)изохинолиний бромиды **5a-c** кипячением соответствующих изохинолинов с бромацетонитрилом в ацетонитриле (Схема 2).

Схема 2



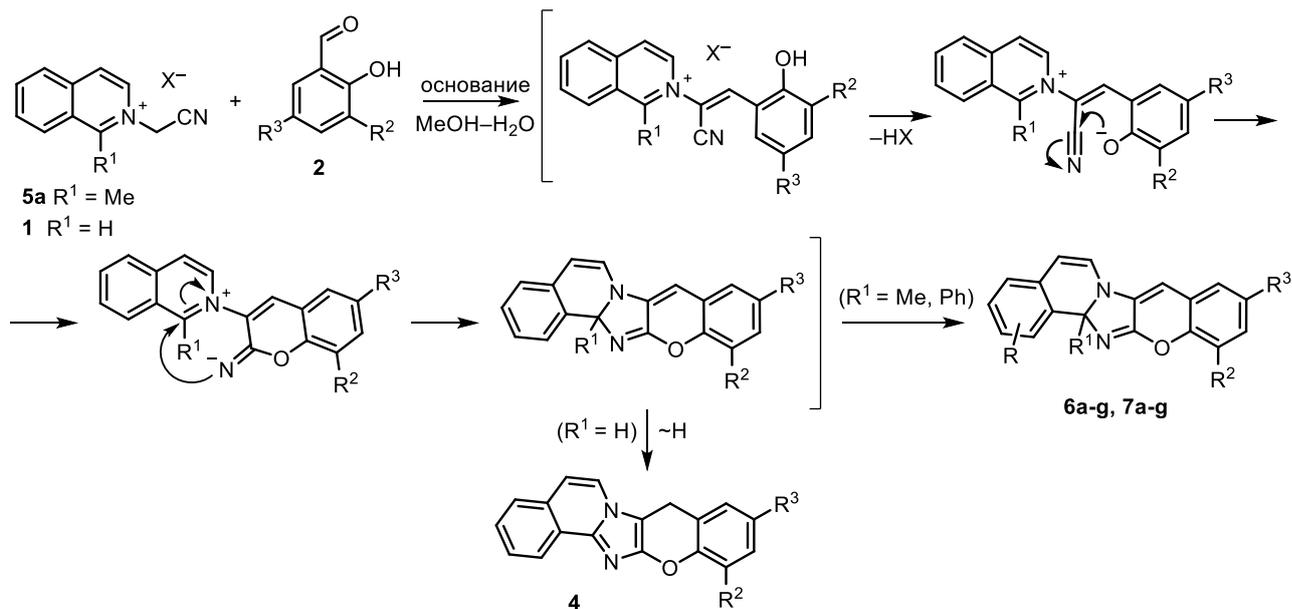
**5a** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, 77%;

**5b** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OMe, 89%;

**5c** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OMe, 53%

Полученную четвертичную соль **5a** вводили в реакцию с замещенными салициловыми альдегидами в водно-метанольной среде с добавлением карбоната натрия, реакционную массу кипятили 1-2,5 ч. По аналогии с 1-незамещенными изохинолиниевыми солями, реакция начиналась с конденсации Кнёвенагеля, за которой следовало образование 2-иминохромена (схема 3). Несмотря на наличие заместителя в С(1) изохинолина, атака имида следовала также по этому положению. Так как ароматизация имидазольного цикла не могла протекать как ранее за счет переноса водорода, реакция останавливалась на этой стадии.

Схема 3



Следует отметить, что применение карбоната натрия в качестве основания обеспечивало лишь умеренные выходы хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолинов **6b-f** (9–36%, Таблица 1). В целях оптимизации реакции карбонат натрия был заменён на органическое основание 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), а процесс проводили при комнатной температуре. Такой подход позволил повысить выходы соединений **6a-d**, полученных из салицилового, 5-метокси-, 3-этокси- и 3-хлорсалициловых альдегидов, до 36–58 % (Таблица 1). В то же время использование более электронодефицитных альдегидов – таких как 3,5-дихлор-, 5-бром- и 5-нитросалициловые – приводило к образованию нерастворимого осадка, содержащего как целевой продукт (**6e-g**), так и непрореагировавший исходный альдегид. Присутствие

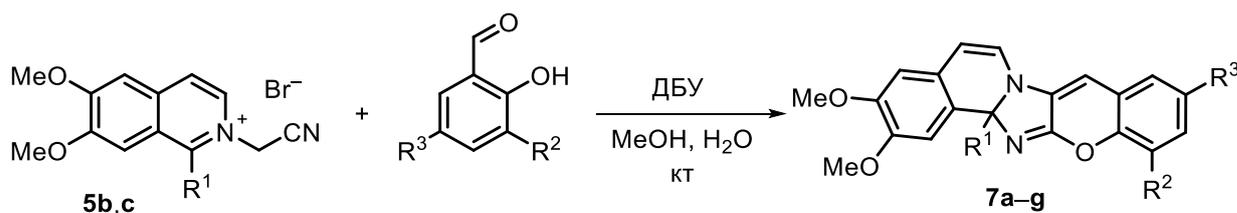
значительного избытка последнего серьёзно осложняло последующую очистку продуктов методом колоночной хроматографии.

Таблица 1.

Продукт	Основание	Соотношение реагентов соль <b>5a</b> : альдегид <b>2</b> : основание	Соотношение растворителей MeOH : H <sub>2</sub> O	Выход, %
<b>6a</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	–
	ДБУ	1 : 4 : 1		51
<b>6b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	28
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 4 : 1		36
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.4		35
<b>6c</b>	ДБУ	1 : 4 : 1	5 : 1	58
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2		10
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2		29
<b>6d</b>	ДБУ	1 : 4 : 1	4 : 1	36
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2		33
	ДБУ	1 : 4 : 1		48
<b>6e</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2	8 : 1	9
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2		17
	ДБУ	1 : 4 : 1		–
<b>6f</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2	5 : 1	11
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2		–
	ДБУ	1 : 0.5 : 0.2		37
<b>6g</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	–
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.6		11

Фенил-замещенные соли изохинолиния **5b,c** вводились в реакции с *o*-гидроксибензальдегидами в присутствии ДБУ (Схема 4, Таблица 2). Реакции проводили в водном растворе метанола при комнатной температуре в течение 2 дней с солью **5b** и в течение 2 часов с солью **5c**. Хроменоимидазоизохинолины **7a–g** были получены с выходами 8-44% и охарактеризованы полным набором данных физико-химических методов исследований.

Схема 4



**7a** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H; **7b** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OMe; **7c** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>;

**7d** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl; **7e** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H; **7f** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OMe; **7g** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=Cl

Таблица 2.

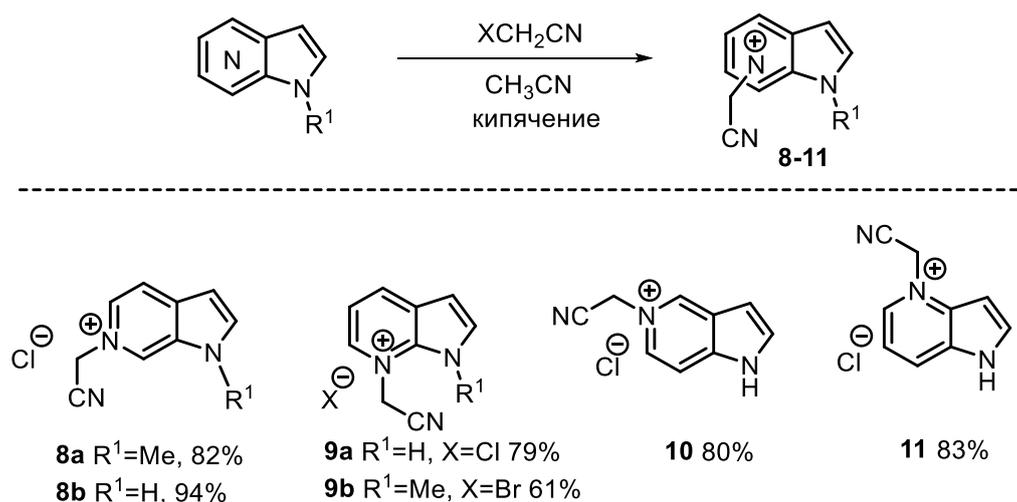
Соединение	Соотношение реагентов соль : альдегид : основание	Соотношение растворителей MeOH : H <sub>2</sub> O	Выход, %
<b>7a</b>	1 : 4 : 1	4 : 1	32
<b>7b</b>	1 : 1 : 0.2	4 : 1	8
<b>7c</b>	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	27
<b>7d</b>	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	25
<b>7e</b>	1 : 4 : 1	4 : 1	41
<b>7f</b>	1 : 4 : 1	4 : 1	39
<b>7g</b>	1 : 0.9 : 0.2	6 : 1	44

Была также осуществлена попытка получить *N*-цианометильное производное соли 1-бензилизохинолиния. Реакцию проводили в условиях, аналогичных тем, которые были описаны выше для солей изохинолиния **5a-c**, однако образовывалась неразделимая смесь продуктов. Переход на менее полярный растворитель (толуол, тетрагидрофуран) и проведение реакции в инертной атмосфере по-прежнему приводили к образованию сложных смесей.

Таким образом, наличие метильной или фенильной группы в положении С(1) *N*-(цианометил)изохинолиний бромида не изменяет региоселективности домино-циклизации, ароматизации имидазола не наблюдается и основными продуктами реакции становятся 14*aH*-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолины **6** и **7**.

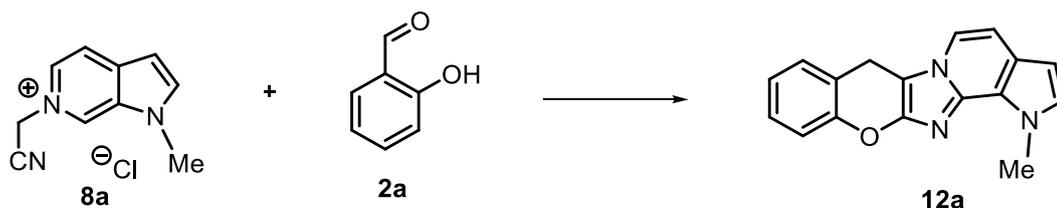
Важными гетероциклами для медицинской химии, способными также образовывать цианометильные соли являются азаиндолы. Кипячением 7-, 6-, 5- и 4-азаиндолов с хлорацетонитрилом (бромацетонитрилом в случае 7-азаиндола) с высокими выходами 79-94% были получены соответствующие четвертичные соли **8-11** (Схема 5).

Схема 5



Далее, *N*<sup>6</sup>-(цианометил)-6-азаиндолий хлорид **8a** вводился в реакцию с *o*-гидроксibenзальдегидом в различных условиях (Таблица 3). Наилучшего выхода удалось добиться при использовании ацетата аммония в качестве промотора и этанола в качестве растворителя. Целевой полициклический продукт **12a** выпадал из реакционной массы в виде осадка.

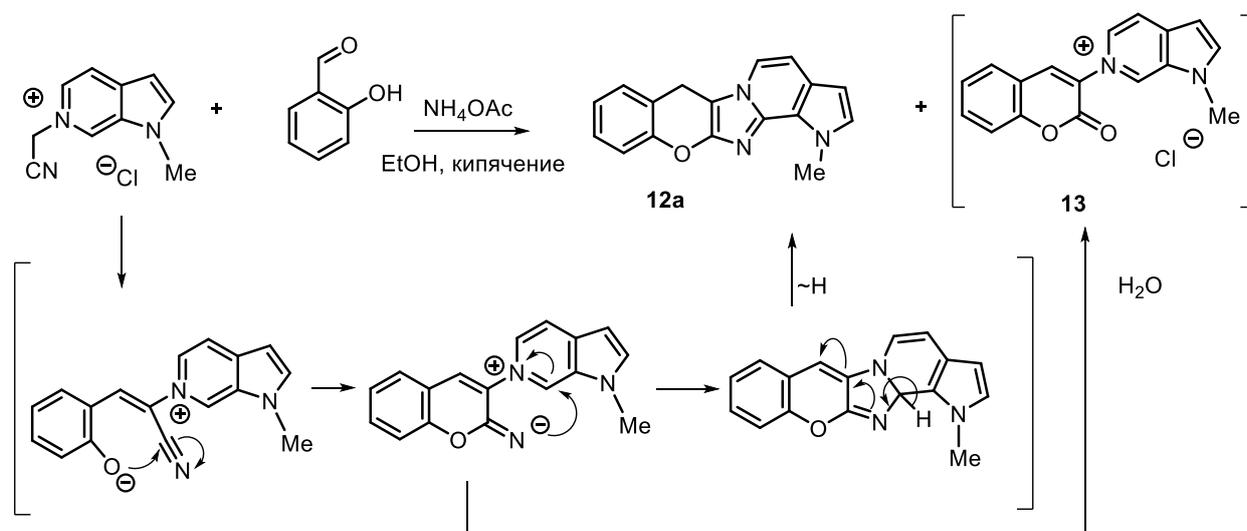
Таблица 3.



№	Условия	Выход <b>12a</b> (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 мольн.%), MeOH-H <sub>2</sub> O, 1 ч, кипячение	12
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%), EtOH, 1 ч, кипячение	13
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (200 мольн.%), EtOH, 3 ч, кипячение	40
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (200 мольн.%), EtOH, 3 ч, кипячение	28
5	ДБУ (100 мольн.%), EtOH, 3 ч, кипячение	-
6	NH <sub>4</sub> OAc (200 мольн.%), EtOH, 1 ч, кипячение	52
7	NH <sub>4</sub> OAc (200 мольн.%), EtOH, 3 ч, кипячение	57
8	NH <sub>4</sub> OAc (200 мольн.%), EtOH, 5 ч, кипячение	57

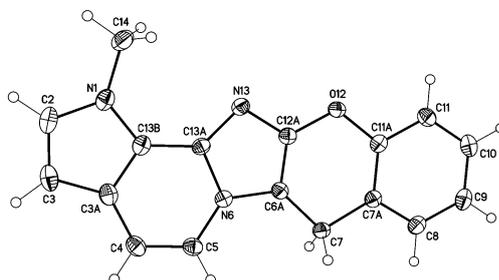
Так как целевое соединение было получено с умеренным выходом, который не удавалось повысить, был проведен ВЭЖХ-МС анализ фильтрата. Анализ показал наличие в смеси четырех соединений: исходная соль **8a**, салициловый альдегид **2a**, целевой продукт **12a** в следовых количествах, а также кумарил-замещенный азаиндол **13** – продукт гидролиза ключевого интермедиата. Исходя из этого эксперимента можно сделать вывод о том, что потеря продукта происходит не в результате фильтрования, а в следствие побочного процесса. Так как увеличение времени реакции не приводило к увеличению выхода, можно предположить, что постепенное увеличение концентрации воды (выделяющейся на стадии конденсации Кнёвенагеля) приводило к тому, что гидролиз начинает протекать быстрее искомой реакции (Схема 6).

Схема 6



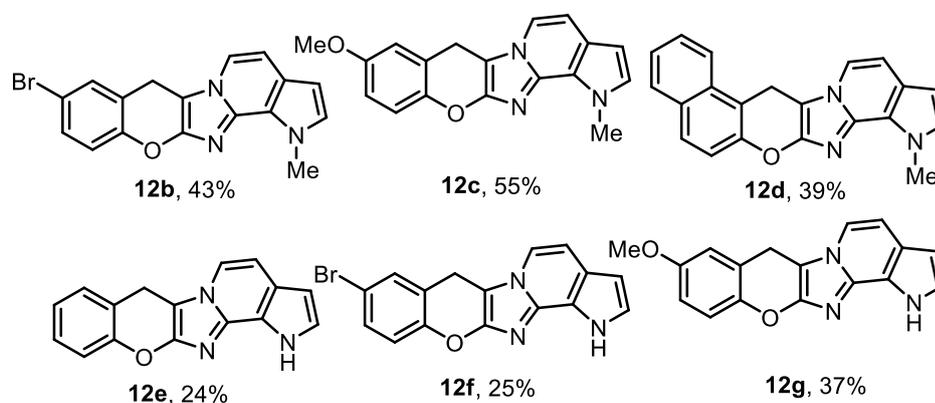
Структура соединения **12a** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла и показана на рисунке 1. Соединение **12a** состоит из

пентациклической системы и имеет почти плоское строение (среднеквадратичное отклонение атомов, отличных от водорода, составляет 0,042 Å) благодаря системе сопряженных связей.



**Рис. 1.** Структура соединения **12а**.

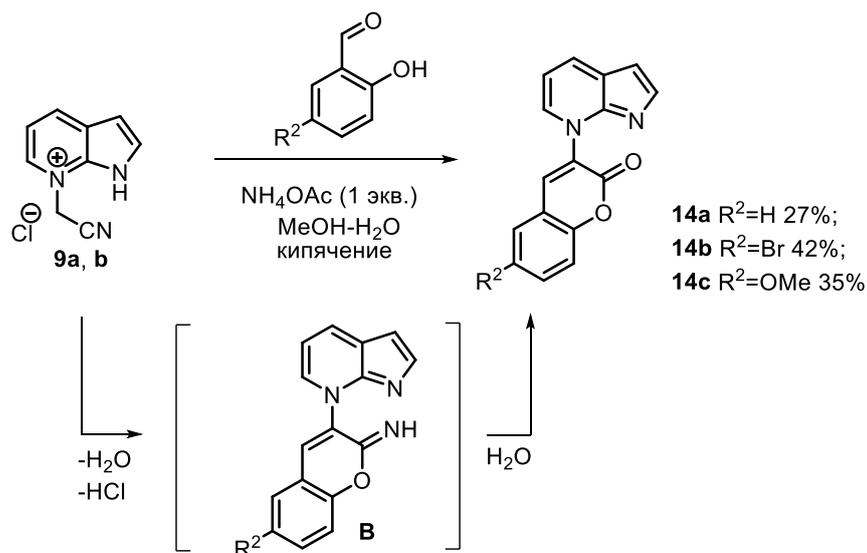
Определенные таким образом условия были использованы для синтеза различно замещенных хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,3-*c*]пиридинов **12b-g** с умеренными выходами (Рис. 2).



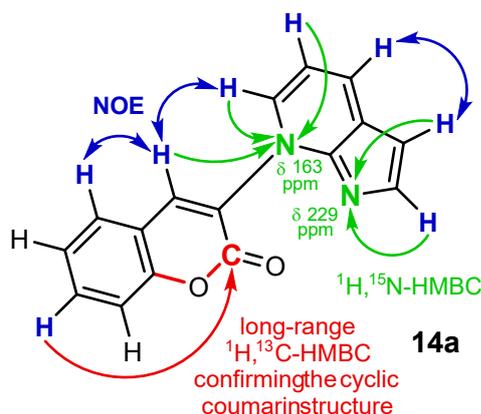
**Рис. 2.** Хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,3-*c*]пиридины **12b-g**.

Реакция 7-(цианометил)-7-азаиндолиевой соли **9** с салициловым альдегидом в условиях, ранее оптимизированных для 6-азаиндолиевой соли, не привела к образованию целевого полициклического продукта домино-процесса. Основным продуктом реакции стал кумарил-замещенный 7*H*-7-азаиндол **14a**, аналогично образовывались продукты **14b** и **c** (схема 7). Возможной причиной такого пути реакции является первоначальное депротонирование N(1) и образование ангидрооснования азаиндола. При отсутствии положительного заряда на N(7) азаиндола реакция теряет свою движущую силу, промежуточный продукт **B** гидролизует, и окончательной циклизации не происходит.

Схема 7



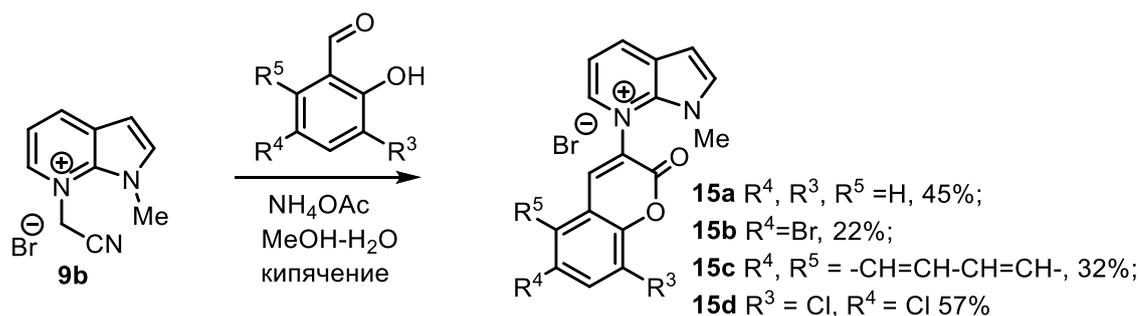
Структура соединения **14a** была определена с помощью ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  с использованием 2D спектров COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, отредактированного-HSQC, HMBC, дальнегодействующего HMBC и  $^{15}\text{N}$ -HMBC, ключевые взаимодействия представлены на рисунке 3.



**Рис. 3.** Ключевые кросс-пики и корреляции в 2D ЯМР спектрах соединения **14a**. (синие стрелки – NOE; красные –  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC; зеленые –  $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC).

Чтобы преодолеть эту проблему, в аналогичной реакции был исследован 1-метил-7-(цианометил)-7-азаиндолийбромид **9b**. Несмотря на отсутствие N-H в соли **9b** и невозможности образования ангидрооснований, процесс все же шел по нежелательному пути, давая соединения **15a-d** (Схема 8).

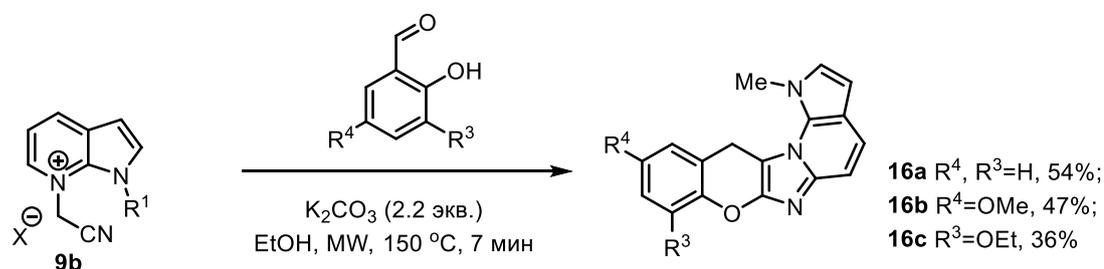
Схема 8



Было выдвинуто предположение, что проведение реакции в безводных условиях поможет избежать гидролиза иминового промежуточного продукта. Реакцию осуществляли в безводном этаноле в атмосфере аргона с добавлением различных осушающих агентов – включая молекулярные сита, безводный сульфат магния и безводный сульфат меди, – а также с использованием безводного карбоната натрия в качестве основания. Тем не менее, во всех случаях наблюдалось образование гидролитических побочных продуктов **15** (Таблица 4, №№1–6). Вероятно, даже незначительное количество воды, выделяющейся в ходе конденсации Кнёвенагеля, оказывалось достаточным для запуска гидролиза. Успешный синтез целевых полициклических соединений **16a–c** был достигнут при проведении реакции под микроволновым облучением в абсолютном этаноле в присутствии молекулярных сит и безводного карбоната калия. При этих условиях целевые продукты были выделены с умеренными выходами (см. Таблица 4).

Было также показано, что использование ДБУ (таблица 4, №№ 12-15) или  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (таблица 4, № 16) в качестве оснований или  $t\text{PrOH}$  в качестве растворителя (таблица 4, № 10) менее эффективно, чем  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в EtOH (таблица 4, № 7). Невысокие выходы могут быть связаны с нестабильностью продуктов **16** в условиях реакции, а сокращение времени реакции, достигаемое в условиях микроволнового облучения, объясняет успех этого подхода.

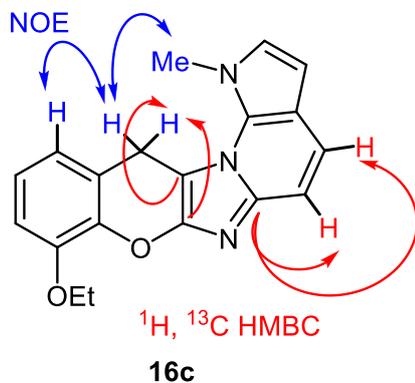
Таблица 4.



№	Условия	Выход (%), продукт
1	ДБУ (1 экв.), MeOH, MS 4 Å, 3 ч, кипячение	50, <b>15a</b>
2	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1 экв.), MeOH, MS 4 Å, 3 ч, кипячение	32, <b>15a</b>

3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), DMF, MS 4 Å, 3 ч, кипячение	43, <b>15a</b>
4	ДБУ (1 экв.), MeOH, MgSO <sub>4</sub> , 3 ч, кипячение	47, <b>15a</b>
5	Пиперидин (1 экв.), MeOH, CuSO <sub>4</sub> , 3 ч, кипячение	39, <b>15a</b>
6	NH <sub>3</sub> -MeOH (1 экв.), MeOH, 3 ч, кипячение	30, <b>15a</b>
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.2 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	54, <b>16a</b>
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.2 экв.), EtOH абс.; MW, 10 мин, 150°C, MS 4 Å	50, <b>16a</b>
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.2 экв.), EtOH абс.; MW, 5 мин, 150°C, MS 4 Å	48, <b>16a</b>
10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.1 экв.), <i>i</i> PrOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	11, <b>16a</b>
11	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.4 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	38, <b>16a</b>
12	ДБУ (0.2 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	23, <b>16a</b>
13	ДБУ (0.5 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	45, <b>16a</b>
14	ДБУ (0.7 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	40, <b>16a</b>
15	1.1 eq ДБУ (1.1 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	50, <b>16a</b>
16	NH <sub>4</sub> OAc (2.2 экв.), EtOH абс.; MW, 7 мин, 150°C, MS 4 Å	18, <b>16a</b>

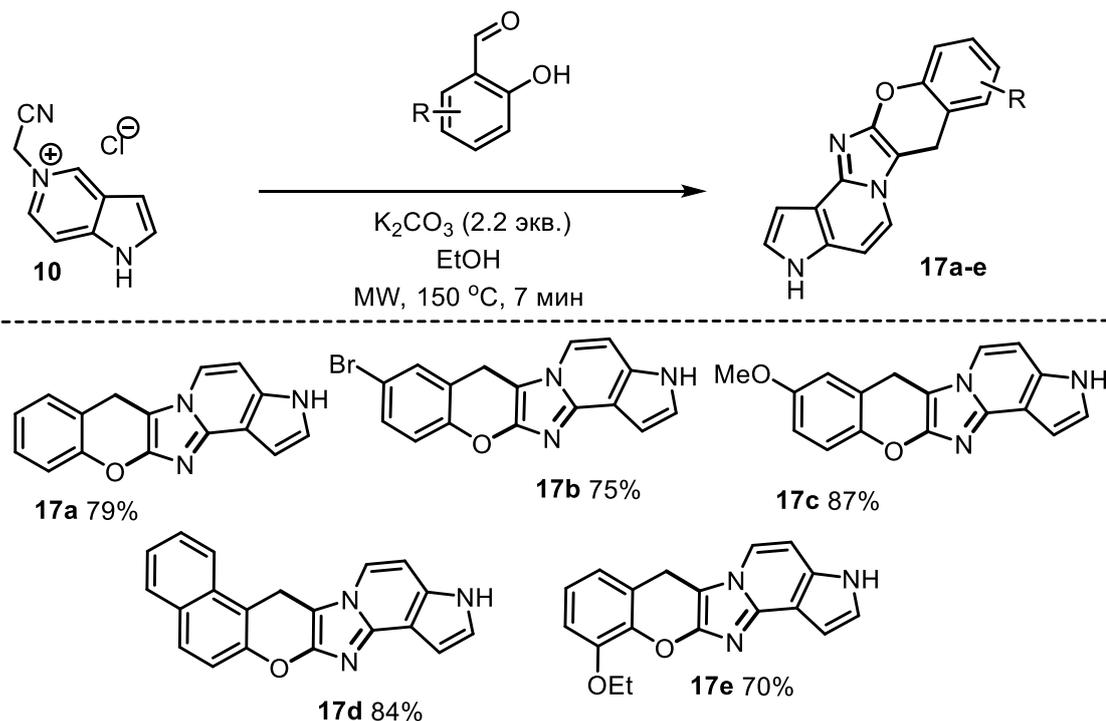
Структура соединения **16c** была достоверно подтверждена данными 2D ЯМР, а основные кросс-пики и взаимодействия представлены на рисунке 4.



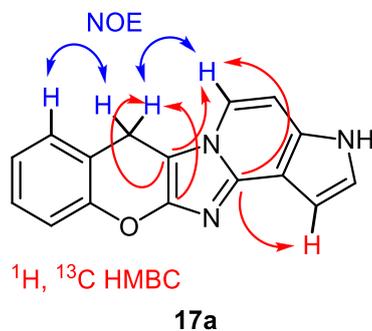
**Рис. 4.** Ключевые кросс-пики и корреляции, наблюдаемые в двумерных спектрах ЯМР для соединения **16c**.

Оптимизированные условия реакции были успешно применены к 5-азаиндолиевой соли **10** (см. Схема 9), что позволило синтезировать серию аннелированных пирроло[3,2-*b*]пиридинов **17a–e** с высокими выходами – от 70 до 87 %. В отличие от предыдущих систем, формирование соединений **17** оказалось значительно менее чувствительным как к присутствию следов воды, так и к продолжительности реакции. Так, например, при кипячении соли **10** с ацетатом аммония в смеси вода/MeOH в течение 8 часов удалось выделить соединение **17a** с удовлетворительным выходом 64 %.

Схема 9



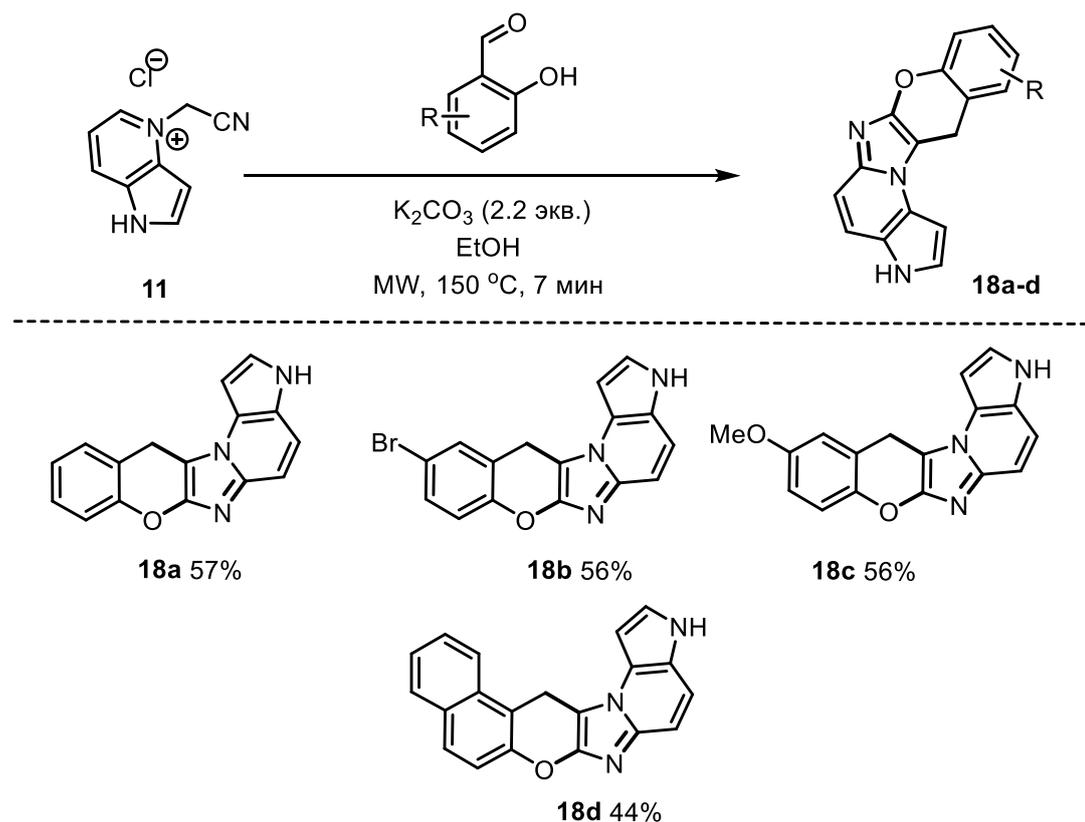
Структура соединения **17a** была достоверно подтверждена данными 2D ЯМР, а основные кросс-пики и взаимодействия представлены на рисунке 5.



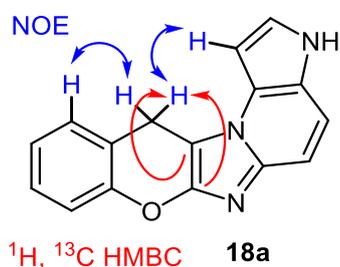
**Рис. 5.** Ключевые кросс-пики и корреляции, наблюдаемые в двумерных спектрах ЯМР для соединения **17a**.

Те же условия были использованы для изучения реакционной способности соли 4-(цианометил)-4-азаиндолия **11** в домино-реакции с *o*-гидроксibenзальдегидами. Было показано, что реакция протекала аналогично, с образованием изомерных хроменоимидазопирролопиридинов **18a-d** (схема 10).

Схема 10

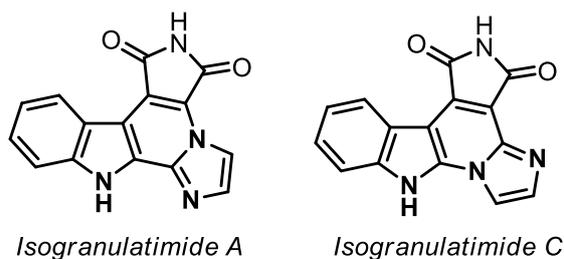


Структура соединения **18a** была установлена с помощью двумерных экспериментов ЯМР, – основные кросс-пики и взаимодействия представлены на рисунке 6.



**Рис. 6.** Ключевые кросс-пики и корреляции, наблюдаемые в двумерных спектрах ЯМР для соединения **18a**.

Таким образом, была продемонстрирована возможность протекания домино-реакции цианометильных солей с *o*-гидроксibenзальдегидами на всех четырех типах изомерных азаиндолов. В результате были получены полициклические соединения, в том числе содержащие в своем составе гетероциклический остов алкалоида морского происхождения *изогранулатимида* (рисунок 7).



**Рис. 7.** Алкалоиды морского происхождения, содержащие имидазопирролопиридиновые фрагменты

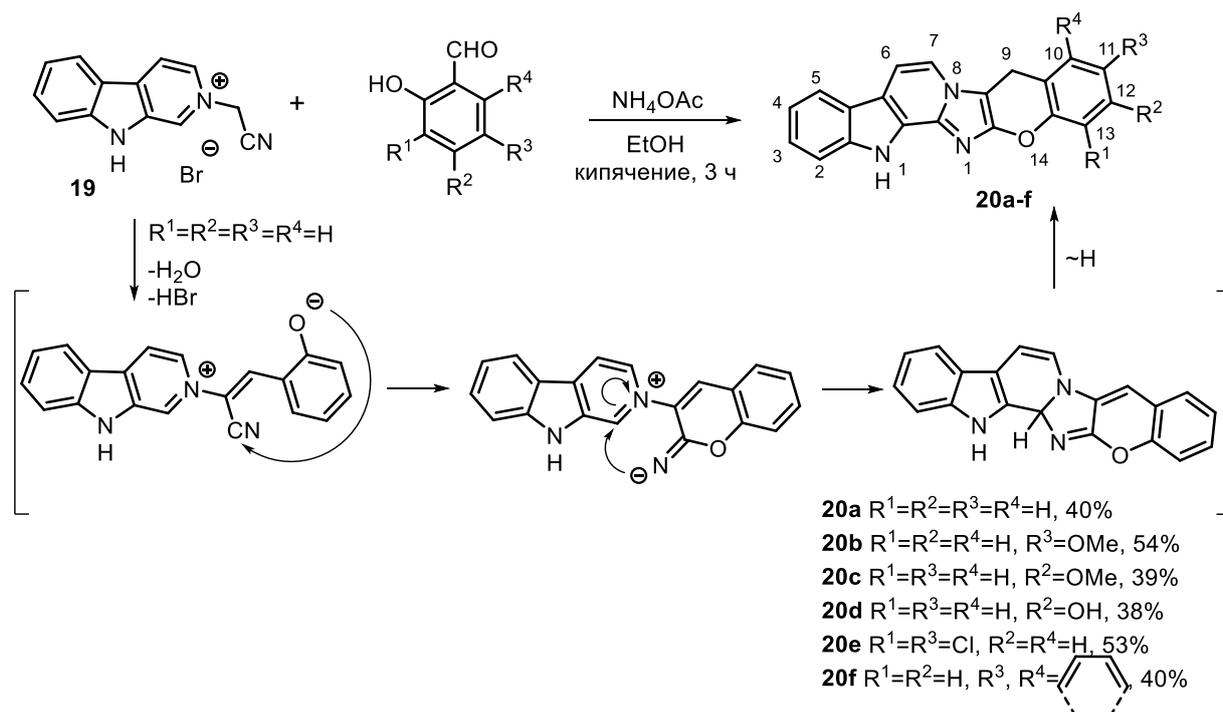
Карболиновый фрагмент встречается в большом количестве биологически активных соединений как природного, так и синтетического происхождения. Возможность модифицировать этот гетероцикл с помощью домино-реакции цианометильных солей позволила бы получить полицикл с потенциально интересными свойствами. Для оценки такой возможности, реакция цианометильных солей с *o*-гидроксibenзальдегидами была распространена на 9*H*-β-карболин. Четвертичная соль **19** была получена с высоким выходом кипячением β-карболина с бромацетонитрилом в ацетонитриле.

Схема 11



Полученная четвертичная соль **19** вводилась в реакцию с различными *o*-гидроксibenзальдегидами при перемешивании в этаноле с добавлением избытка NH<sub>4</sub>OAc. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой, снова этанолом и сушили на воздухе. В результате конденсации Кнёвенагеля, двух стадий нуклеофильной циклизации и ароматизация имидазольного кольца образовывались 1,9-дигидрохромено [2'',3''':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индолы **20a–f** с выходами 38-54% (схема 12). Умеренный выход этих продуктов может быть объяснен тем фактом, что подобные процессы сопровождаются нежелательными побочными реакциями: гидролизом иминохроменового интермедиата, димеризацией *N*-цианометильной соли, нуклеофильным присоединением по C4 в 2-иминохромене.

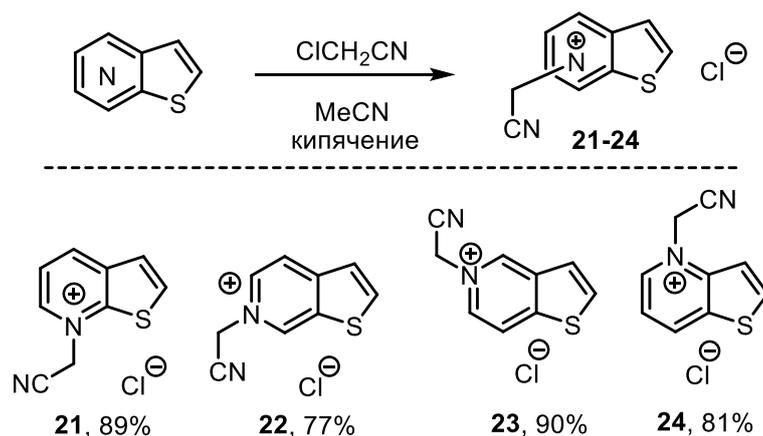
Схема 12



Теоретически, циклизация *N*<sup>2</sup>-(цианометил)-9*H*-β-карболиния бромида (**19**) с *o*-гидроксibenзальдегидами может протекать как по положению C(1) карболина, так и по C(3). Согласно <sup>1</sup>H ЯМР-спектрам соединения **2**, сигнал протона при C(1) имеет химический сдвиг 9,61 м.д., в то время как сигнал протона при C(3) – дублет с химическим сдвигом 8,96 м.д. Таким образом, положение C(1) оказывается более электронодефицитным и, как следствие, более предрасположенным к нуклеофильной атаке. Мультиплетность ароматических сигналов, наблюдаемых в ЯМР-спектрах <sup>1</sup>H соединений **3a–f**, четко указывает на протекание циклизации по C(1) карболиновой системы. Например, сигналы протонов H-6 и H-7 представлены в виде дублетов с характерной константой спин-спинового взаимодействия *J* = 6,0–6,8 Гц, которая отсутствовала бы в случае циклизации по C(3) карболина. <sup>1</sup>H Спектры ЯМР соединений **20a–f** также имели характеристичный синглетный сигнал 9-CH<sub>2</sub> метиленовой группы в 4,25–4,69 м.д, с интегральной интенсивностью, соответствующей двум протонам.

Аналогично азаиндолам, цианометильная домино-реакция была исследована на тиенопиридиновых солях. Необходимые соли были получены с высокими выходами алкилированием соответствующих изомерных тиенопиридинов хлорацетонитрилом (Схема 13).

Схема 13



Далее, реакция *N*-(цианометил)тиено[2,3-*b*]пиридиний хлорида **21** с салициловым альдегидом привела к образованию полигетероциклического продукта **25** с выходом 84% (схема 14, Таблица 5). Выбор ацетата аммония и смеси метанол-вода в качестве растворителя был основан на предыдущем опыте проведения аналогичных превращений азаиндолиевых солей. Границы применимости реакции были исследованы путем взаимодействия **21** с различными *o*-гидроксibenзальдегидами. В типичном эксперименте использовали 2 экв. ацетата аммония добавляли к перемешиваемому раствору четвертичной соли и *o*-гидроксibenзальдегида в смеси MeOH и воды. После нагревания с обратным холодильником в течение 3 часов осадок собирали фильтрованием, промывали смесью MeOH с водой и сушили на воздухе для получения продуктов **25a-g** с выходом 48-92% (таблица 5). Самые низкие выходы были получены у продуктов **25e** и **25f**, синтезированных из бензальдегидов, содержащих гидрокси- или метоксигруппы в *para*-положении относительно альдегидной функции. Донорные заместители должны были ослабить электрофильность альдегида, тем самым ухудшая конденсацию Кнёвенагеля – предположительно, первую стадию реакции.

Схема 14

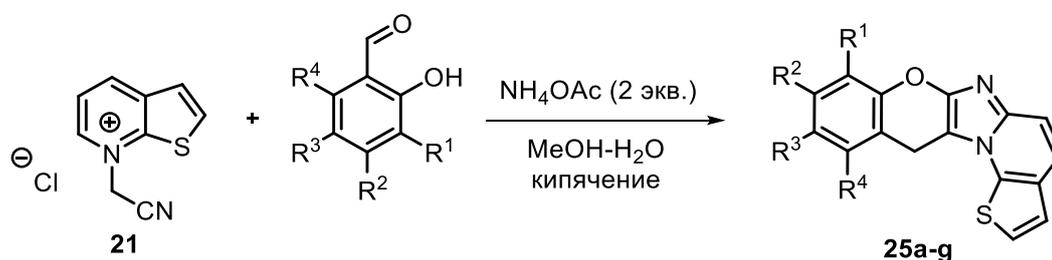


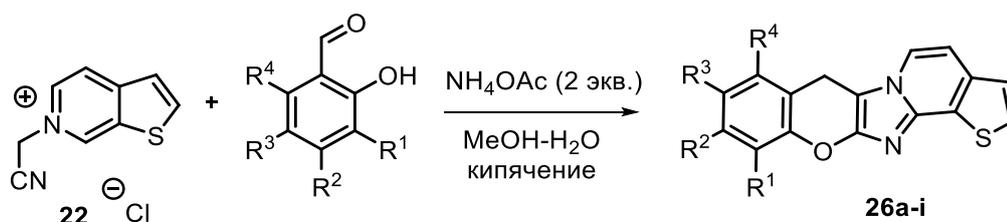
Таблица 5.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Продукт	Выход (%)
H	H	H	H	<b>25a</b>	84
H	H	OMe	H	<b>25b</b>	75
OEt	H	H	H	<b>25c</b>	78

Н	Н	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		<b>25d</b>	75
Н	ОН	Н	Н	<b>25e</b>	48
Н	OMe	Н	Н	<b>25f</b>	60
Н	Н	Br	Н	<b>25g</b>	92

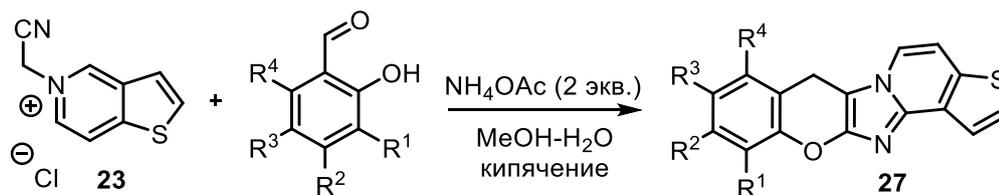
Чтобы оценить синтетические возможности метода, была изучена реакционная способность солей изомерных тиенопиридинов **22-24**. В случае соли **22** были синтезированы желаемые продукты **26a-i** с превосходными выходами (таблица 6). Свойство реакции к получению пониженных (но все еще умеренных) выходов бензальдегидов, содержащих донорные заместители при C(4), оставалась прежней (таблица 6, **26e,f**). Тиено[3,2-с]пиридиний хлорид **23** давал продукты **27a-d** с умеренным выходом (таблица 7). Взаимодействия соли **23** с донорными *o*-гидроксибензальдегидами оказались безуспешными, в результате чего были получены сложные смеси, содержащие лишь следовые количества целевых соединений.

Таблица 6.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Продукт	Выход (%)
Н	Н	Н	Н	<b>26a</b>	88
Н	Н	OMe	Н	<b>26b</b>	90
OEt	Н	Н	Н	<b>26c</b>	88
Н	Н	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		<b>26d</b>	86
Н	ОН	Н	Н	<b>26e</b>	58
Н	OMe	Н	Н	<b>26f</b>	65
Н	Н	Br	Н	<b>26g</b>	86
Н	Н	Cl	Н	<b>26h</b>	94
Cl	Н	Cl	Н	<b>26i</b>	96

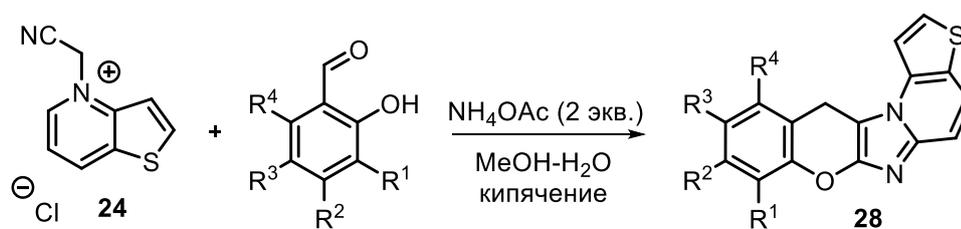
Таблица 7.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Продукт	Выход (%)
H	H	H	H	<b>27a</b>	63
H	H	OMe	H	<b>27b</b>	57
H	H	Br	H	<b>27c</b>	58
H	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		<b>27d</b>	57

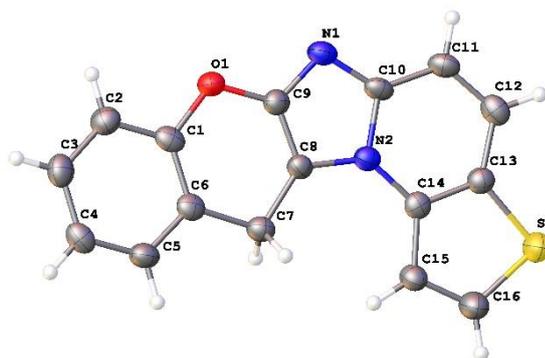
В свою очередь, реакция тиено[3,2-*b*]пиридиний хлорида **24** с *o*-гидроксибензальдегидами протекала аналогично, давая продукты **28a-f** с выходами от умеренных до хороших (таблица 8).

Таблица 8.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Продукт	Выход (%)
H	H	H	H	<b>28a</b>	88
H	H	OMe	H	<b>28b</b>	70
OEt	H	H	H	<b>28c</b>	86
H	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		<b>28d</b>	59
H	OMe	H	H	<b>28e</b>	37
H	H	Br	H	<b>28f</b>	53

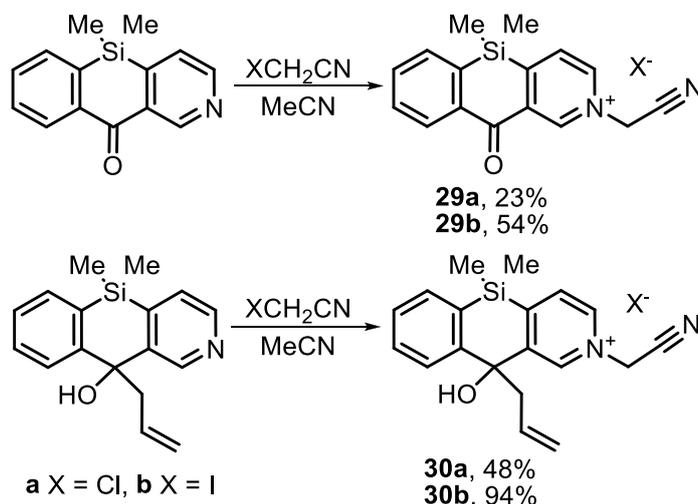
Структура соединения **28a** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа и показана на рисунке 8. Соединение **28a** состоит из аннелированной пентациклической системы и имеет почти плоскую конформацию благодаря системе сопряженных связей.



**Рис. 8.** Структура соединения **28a**

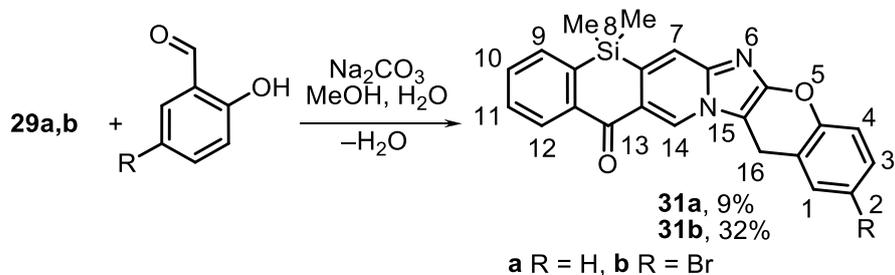
Возможность протекания реакции на необычных гетероциклических субстратах была продемонстрирована на примере цианометильных солей 5,10-дигидро[1]бензосилоно[3,2-*c*]пиридинов. Соли **29** и **30** были получены алкилированием соответствующих аннелированных пиридинов [163] хлор- или йодацетонитрилом в ацетонитриле (Схема 15).

Схема 15



Дальнейшее взаимодействие полученных солей с *o*-гидроксибензальдегидами проводилось в водно-метанольной среде в присутствии карбоната натрия. Производные **29a** превращались в полициклические молекулы **31a** и **31b** с небольшими выходами.

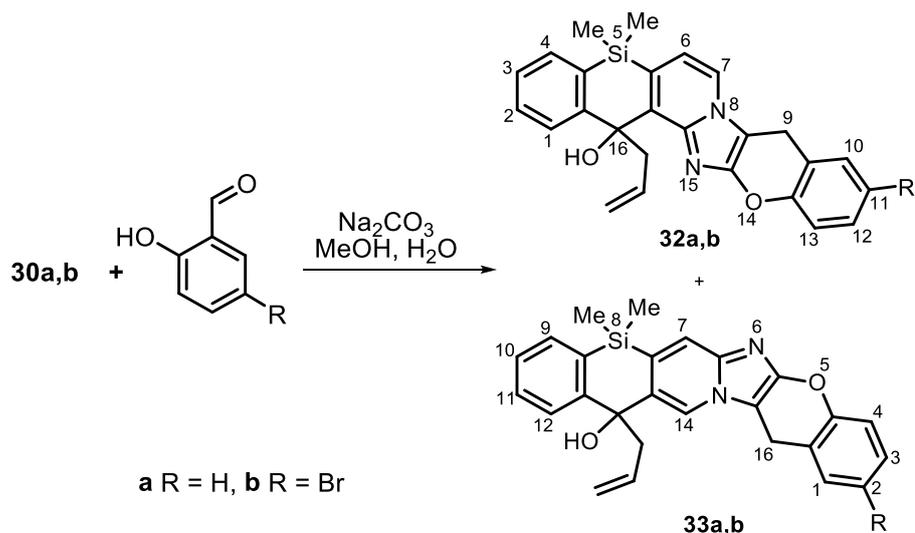
Схема 16



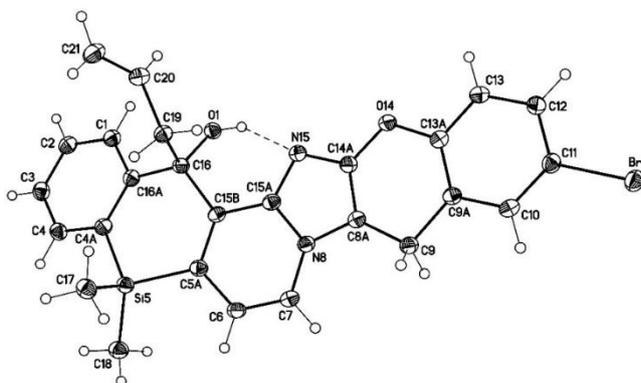
Взаимодействие солей **30a**, **b** в аналогичных условиях протекало не региоселективно – циклизация протекала как по C(1) пиридинового цикла, так и по C(3) (Схема 17). Общий выход смеси региоизомеров **32a** и **33a** составил 37%, а изомеров **32b** и **32b** – 31%. Соотношение

региоизомеров установлено данными ВЭЖХ-МС и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и для соединений **32a** и **33a** составляет 2:1, а для **32b** и **33b** – 1:1. Основное отличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  региоизомеров заключается в положении и мультиплетности сигналов протонов Н-6,7,9 соединений **32a,b** и протонов Н-7,14,16 соединений **33a,b**. Так, спектры соединений **32a,b** характеризуются двумя дублетами (6-Н, 7-Н) и синглетом протонов метиленовой группы (положение 9). А в спектрах соединений **33a,b** присутствуют два синглета (Н-7,14) и два дублета метиленовой группы (положение 16).

Схема 17

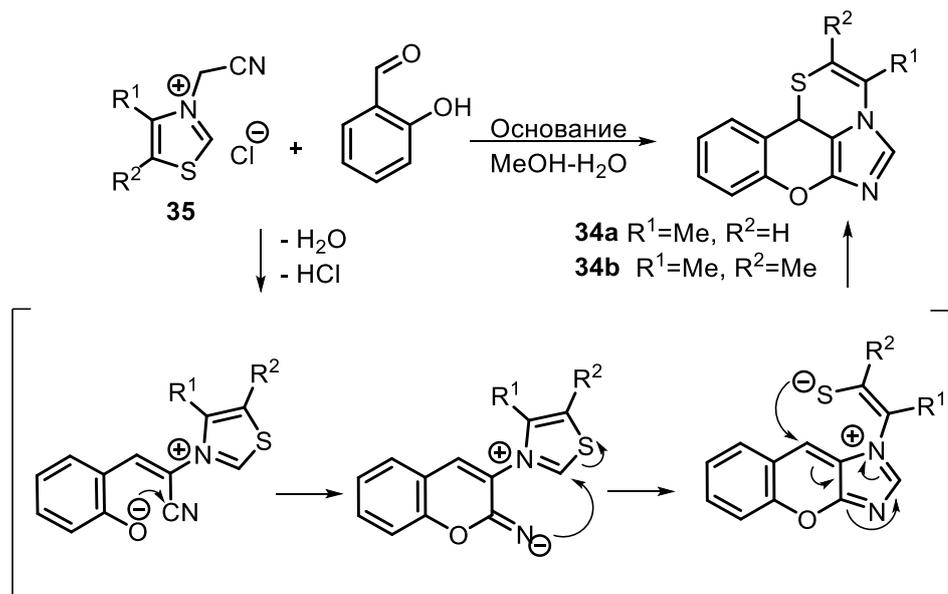


Для соединения **32b** структура достоверно подтверждена данными рентгено-структурного анализа (Рис. 9).

Рис. 9. Молекулярная структура соединения **32b**

Необычная реакционная способность наблюдалась у цианометильных тиазолиевых солей (Схема 18). Нуклеофильная атака имина по С(2) тиазола запускала последовательность ANRORC – *addition nucleophilic–ring opening–ring closure* – нуклеофильное присоединение–раскрытие цикла–закрытие цикла. В конечном итоге, хроменоимидазольная система оказывалась сочлененной с тиазиновым циклом, образовывались соединения **34a** и **b** с невысокими выходами.

Схема 18



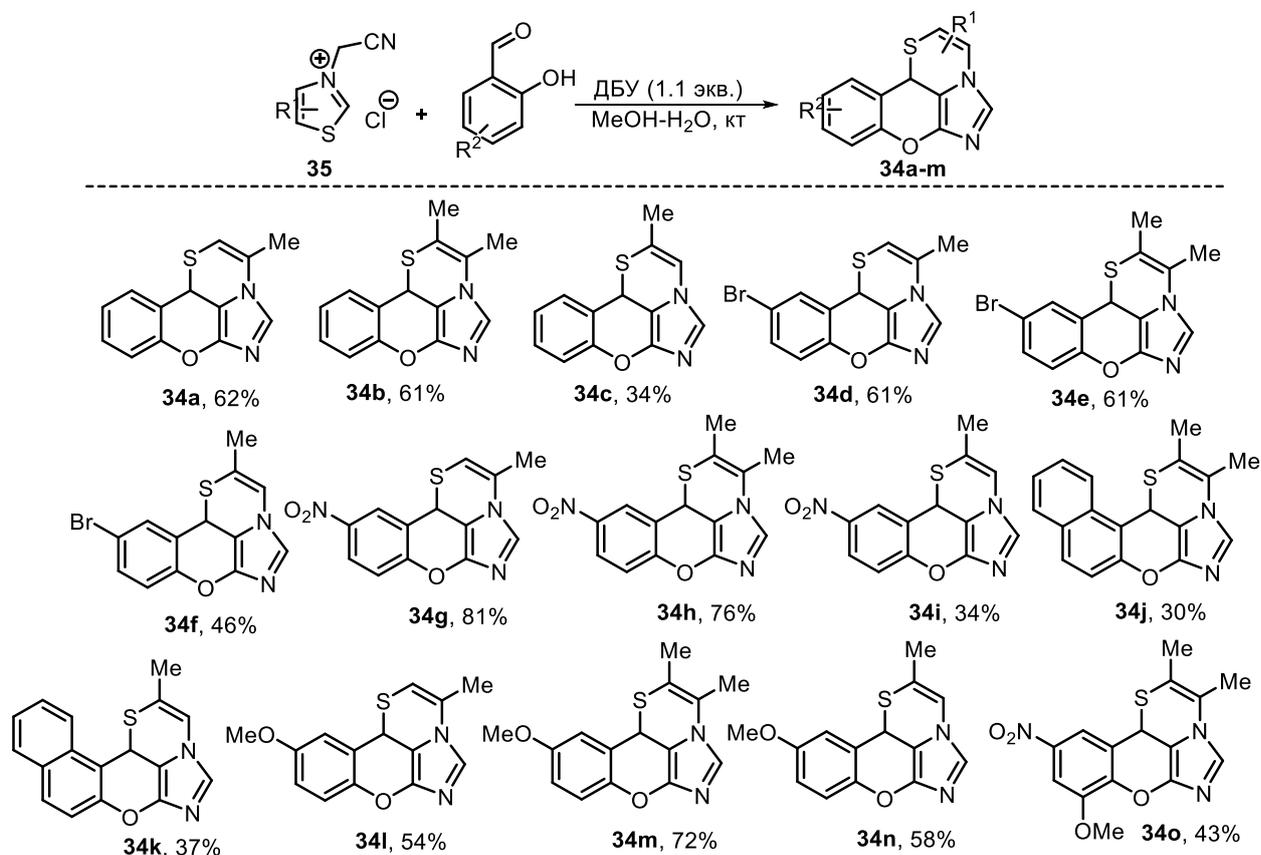
В качестве модельных, были выбраны реакции солей тиазолия **35b** и **35c** с салициловым альдегидом, результаты оптимизации обобщены в таблице 9. Было показано, что использование таких промоутеров, как ацетат аммония, *трет*-бутоксид калия, *L*-пролин, триэтиламин или диметиламинопиридин, приводило к образованию лишь следовых количеств целевых продуктов **34** (таблица 9, №№ 1-6). Применение карбоната калия в количестве 20 мольн.% при кипячении в смеси метанол–вода (3 ч) обеспечило образование соединения **34b** с выходом 18%. Увеличение количества основания до 60 мольн.% при тех же условиях реакции позволило почти вдвое повысить выход целевого продукта – до 38%. Дальнейшее увеличение количества  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 мольн.%) обеспечивало получение соединения **34b** с выходом 48% после 10-минутного кипячения, но приводило к образованию сложной смеси в случае **34a** (таблица 9, №№ 10 и 11). Использование ТФЭ или ДМФА в качестве растворителей не привело к какому-либо повышению выхода (таблица 9, №№ 13-15). Было установлено, что наиболее подходящим основанием является ДБУ, поскольку соединение **34b** было получено с выходом 61%, а соединение **34a** - с выходом 62%. Дальнейшие исследования эти выходы не увеличили. Таким образом, общие рекомендации по проведению этих реакций заключаются в том, чтобы избегать высоких температур и свести к минимуму время реакции при использовании эквивалентного или избыточного количества оснований.

Таблица 9.

№	T, °C	t, ч	Раст-ль	Промоутер	Продукт	Выход, %
1	кипячение	1	MeOH-H <sub>2</sub> O	NH <sub>4</sub> OAc (100 мольн.%)	<b>34b</b>	10
2	кипячение	3	MeOH-H <sub>2</sub> O-THF	<i>t</i> -BuOK (20 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
3	кт	12	MeOH-H <sub>2</sub> O	L-пролин (10 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
4	кипячение	3	MeOH-H <sub>2</sub> O	L-пролин (120 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
5	кт	3	MeOH-H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N (100 мольн.%)	<b>34a</b>	7
6	кипячение	3	MeOH-H <sub>2</sub> O	DMAP (100 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
7	кипячение	3	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 мольн.%)	<b>34b</b>	18
8	кипячение	1	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 мольн.%)	<b>34a</b>	19
9	кипячение	3	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (60 мольн.%)	<b>34b</b>	38
10	кипячение	0.1	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%)	<b>34b</b>	48
11	кипячение	0.1	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
12	40	1	MeOH-H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%)	<b>34a</b>	37
13	80	1	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
14	80	1	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%)	<b>34a</b>	следы
15	кипячение	0.1	ТФЭ	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 мольн.%)	<b>34a</b>	10
16	кипячение	1	MeOH-H <sub>2</sub> O	ДБУ (100 мольн.%)	<b>34b</b>	43
17	кт	18	MeOH-H <sub>2</sub> O	ДБУ (110 мольн.%)	<b>34b</b>	61
18	кт	18	MeOH-H <sub>2</sub> O	ДБУ (110 мольн.%)	<b>34a</b>	62

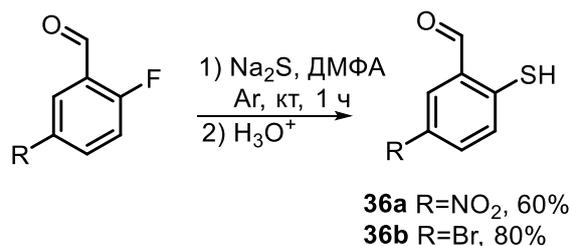
Реакция проходила успешно для альдегидов, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы, была получена широкая серия соединений **34a-m** с выходами от удовлетворительных до хороших (Схема 19).

Схема 19



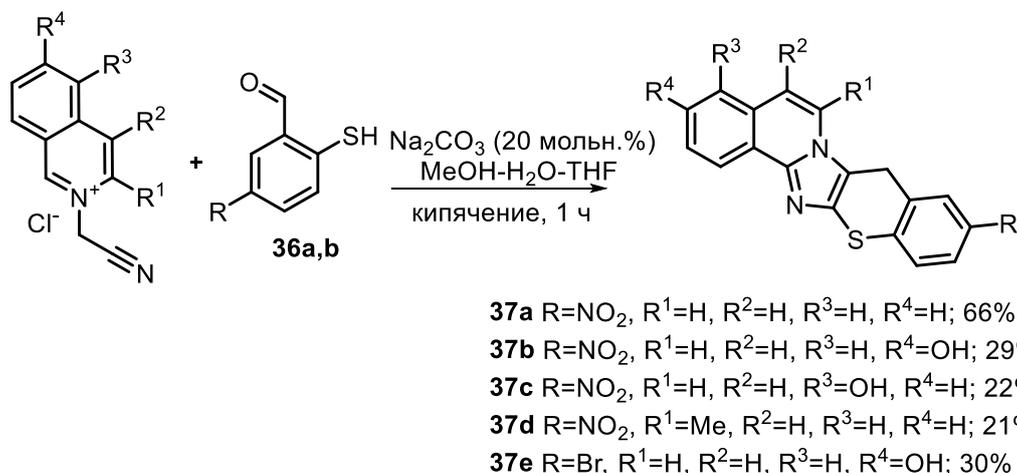
Использование *o*-меркаптобензальдегида (тиосалицилового альдегида) в реакциях цианометильных солей могло бы приводить к аннелированным тиохроменам, тем самым расширяя границы применимости домино-реакции. К сожалению, необходимый для такого превращения *o*-меркаптобензальдегид не был коммерчески доступен, и для его получения была выбрана литературная методика, основанная на нуклеофильном замещении атома галогена в *орто*-положении бензальдегида. [164] Целевые альдегиды **36a** и **b** были получены с выходами 60% и 80% согласно данным ВЭЖХ-МС, и были использованы без какой-либо дополнительной очистки из-за их малой стабильности (схема 20).

Схема 20



Далее, *o*-меркаптобензальдегиды вводились в реакции с *N*-(цианометил)изохинолиниевыми солями (Схема 21). Реакции проводились при кипячении в смеси MeOH-H<sub>2</sub>O-ТГФ. Полученный осадок отфильтровывали, промывали MeOH и высушивали на воздухе с получением тиохроменов **37**. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР этих соединений характеризуются синглетным сигналом метиленовой группы при 4,49-5,08 м.д. и отсутствием протона С(1) изохинолинового кольца. Масс-спектры соединений **37** подтверждают наличие атома серы. Структуры также подтверждаются данными <sup>13</sup>C, ИК-спектров и элементного анализа. Тиохромены, аннелированные с изохинолиновым и имидазольным циклами были получены с умеренными выходами 21-66%, подтверждая возможности использования тиоаналогов с помощью обнаруженной домино-реакции.

Схема 21

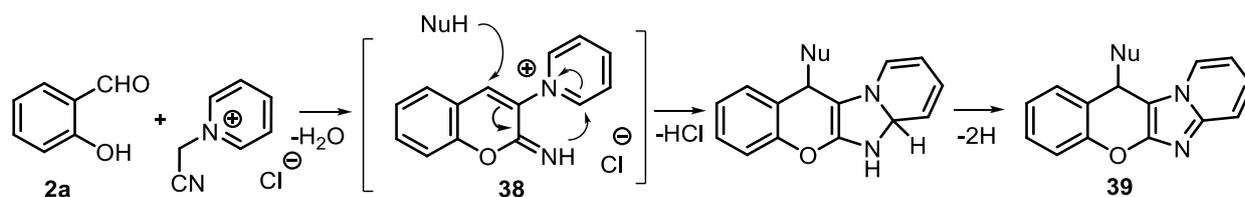


В целом, можно заключить, что взаимодействие цианометильных солей азиниевого ряда с *o*-гидроксibenзальдегидами представляет собой высокоэффективное домино-превращение, в ходе которого последовательно формируются связи C–C, O–C и N–C. Данный подход обеспечивает одновременное построение пиранового и имидазольного циклов и может рассматриваться как универсальный метод синтеза соответствующих полициклических систем. В то же время цианометильные соли азолов демонстрируют иное реакционное поведение. В частности, тиазолиевый фрагмент подвергается рециклизации по механизму ANRORC.

Завершающей стадией процесса выступает нуклеофильное присоединение к С(4)-позиции 2-иминохроменового промежуточного соединения.

Такие данные натолкнули нас на мысль о возможности использования реакционной способности 2-иминохроменового интермедиата в другом ключе. Мы предположили, что в присутствии внешнего нуклеофила, 2-иминохромен **38** может претерпевать нуклеофильное присоединение по С(4) и лишь затем циклизоваться по азиниевому фрагменту. Как видно из схемы 22, такая реакция подразумевает не только отщепление  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{HCl}$ , но и удаление двух атомов водорода, то есть окисление.

Схема 22



С целью верификации предложенного механизма была проведена модельная реакция между салициловым альдегидом, *N*-(цианометил)пиридиный хлоридом и нитрометаном в качестве нуклеофила. Процесс осуществляли в два этапа в этаноле при использовании триэтиламина в качестве основания и в условиях воздушной атмосферы. На первой стадии четвертичную соль обрабатывали салициловым альдегидом в присутствии триэтиламина при 0 °С в течение 30 мин. Затем на второй стадии к реакционной смеси добавляли нитрометан (10 экв.) и кипятили с обратным холодильником в открытом сосуде в течение 2 ч. Однако в этих условиях целевой продукт **39a** был выделен лишь в следовых количествах и в виде смеси с побочным соединением **40** (Таблица 10, №1). Установлено, что охлаждение на первой стадии является критически важным условием: оно предотвращает преждевременную циклизацию промежуточного 2-иминохромена в двухкомпонентный продукт **40**. Следует отметить, что превращение **38** → **40** протекает даже при комнатной температуре и существенно затрудняет выделение целевого соединения. Поскольку молекулярный кислород, присутствующий в воздухе, оказался недостаточным для необходимой окислительной циклизации, был инициирован поиск подходящего внешнего окислителя. Введение диацетоксиидбензола (PIDA, 1,1 экв.) на второй стадии в сочетании с заменой растворителя на 2,2,2-трифторэтанол (ТФЭ) позволило выделить **39a** с выходом 25% после 2 ч кипячения (Таблица 10, №2). Интересно, что выдерживание аналогичной реакционной смеси при комнатной температуре в течение 7 суток дало несколько лучший результат – 30% (Таблица 10, №3). Дополнительный скрининг окислителей показал, что молекулярный иод обеспечивает образование **39a** с выходом 27% (Таблица 10, №4), тогда как  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и система  $\text{CuI/TBHP}$  оказались неэффективными, приводя к образованию сложных, плохо разделяемых смесей (Таблица 10,

№№5–9). Церий(IV) аммоний нитрат (CAN) не инициировал реакцию вовсе (Таблица 10, №10). В то же время использование  $\text{KMnO}_4$  – окислителя, известного в литературе для аминирования пиридиновых систем [165] – позволило получить хромено[2,3-*d*]имидазо[2,1-*a*]пиридин **39a** с умеренным выходом 47 % (Таблица 10, №11). Наилучший результат – 54 % – был достигнут при применении  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Таблица 10, №12). Дальнейшая оптимизация, включавшая удлинение времени проведения первой стадии, позволила повысить выход **39a** до 64 % (Таблица 10, №13), что подтвердило эффективность разработанного подхода. Использование  $\text{EtOH}$  в качестве растворителя было признано нецелесообразным, так как выход снижался на 21% (таблица 10, №14), а использование меньшего количества нитрометана понижало выход на 5% (таблица 10, №15). Использование DIPEA (таблица 10, №16), DABCO (таблица 10, №17) или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (таблица 10, №18) не увеличивало выход **39a**. Увеличение количества  $\text{Et}_3\text{N}$  до 3,8 экв. на втором этапе упростило выделение **39a** (таблица 10, №19, далее – оптимальные условия), вероятно, благодаря улучшенной растворимости марганцевой соли.

Таблица 10.

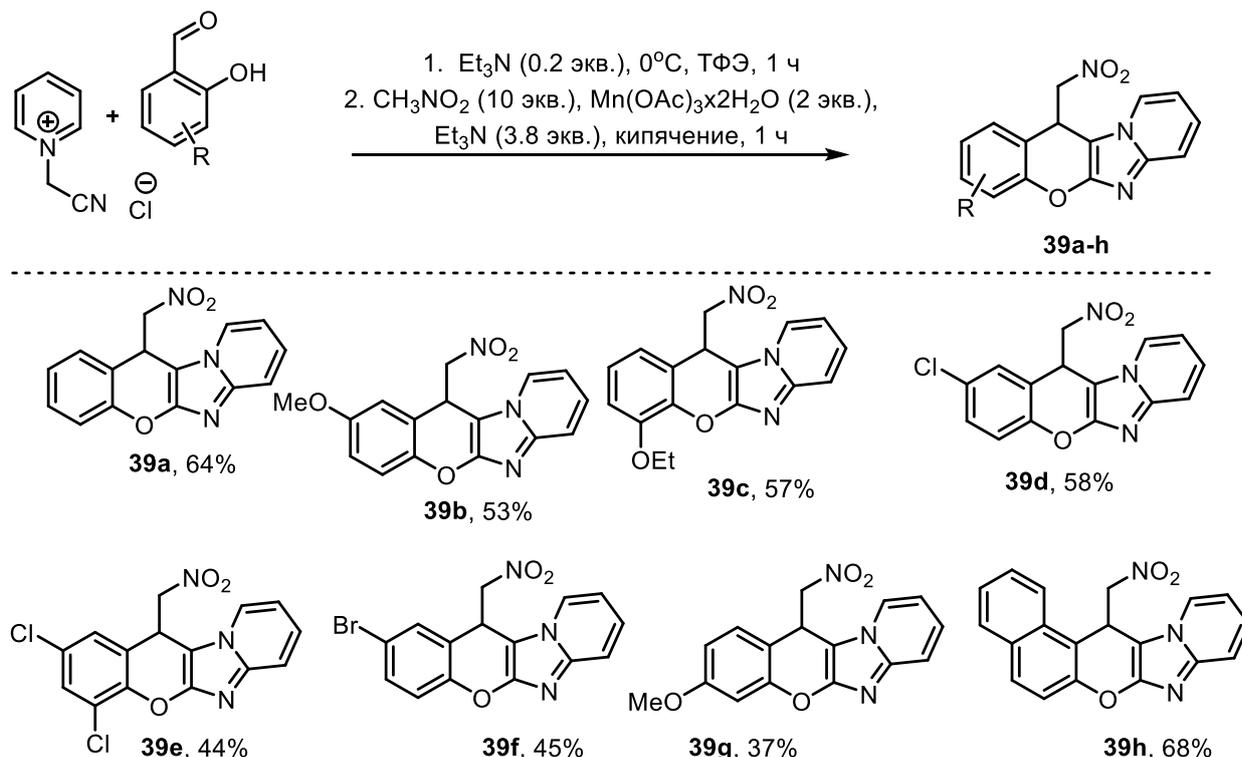


№	Первый шаг (I)	Ок-ль (экв.)	Второй шаг (II)	Выход <b>39a</b> (%)
1	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, $\text{EtOH}$ , 0.5 ч	--	кип., 2 ч	следы
2	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	PIDA (1.1 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (2 экв.), кип., 2 ч	25
3	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	PIDA (1.1 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (2 экв.), rt, 7 дней	30
4	$\text{Et}_3\text{N}$ (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	$\text{I}_2$ (1 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (0.8 экв.), кип., 1 ч	27
5	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	$\text{NaOCl}$ (5% аq, 3 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	МКС
6	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	$\text{NaIO}_4$ (0.5 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	МКС
7	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	$\text{MnO}_2$ (2 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	МКС
8	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	33% $\text{H}_2\text{O}_2$ (2 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	МКС
9	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	$\text{CuI}$ (0.1 экв.) / ТВНР (2 экв., 70% водн.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	МКС
10	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	CAN (2 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	-
11	$\text{Et}_3\text{N}$ (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	$\text{KMnO}_4$ (1 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (0.8 экв.), кип., 1 ч	47
12	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), 0°C, ТФЭ, 0.5 ч	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 экв.)	$\text{Et}_3\text{N}$ (1 экв.), кип., 1 ч	54

13	Et <sub>3</sub> N (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	Et <sub>3</sub> N (1.8 экв.), кип., 1 ч	64
14	Et <sub>3</sub> N (0.2 экв.), 0°C, ЕТОН dry, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	Et <sub>3</sub> N (1.8 экв.), кип., 1 ч	43
15 <sup>a</sup>	Et <sub>3</sub> N (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	Et <sub>3</sub> N (1.8 экв.), кип., 1 ч	59
16	DIPEA (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	DIPEA (1.8 экв.), кип., 1 ч	55
17	DABCO (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	DABCO (1.8 экв.), кип., 1 ч	42
18	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.8 экв.), кип., 1 ч	36
19	Et <sub>3</sub> N (0.2 экв.), 0°C, ТФЭ, 1 ч	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2 экв.)	Et <sub>3</sub> N (3.8 экв.), кип., 1 ч	64

Чтобы понять синтетические возможности этой трехкомпонентной реакции с нитрометаном, оптимизированные условия были использованы с различными *o*-гидроксibenзальдегидами. Соответствующие продукты **39a-h** были получены с выходами 37-68%, демонстрируя применимость различно замещенных альдегидов (схема 23).

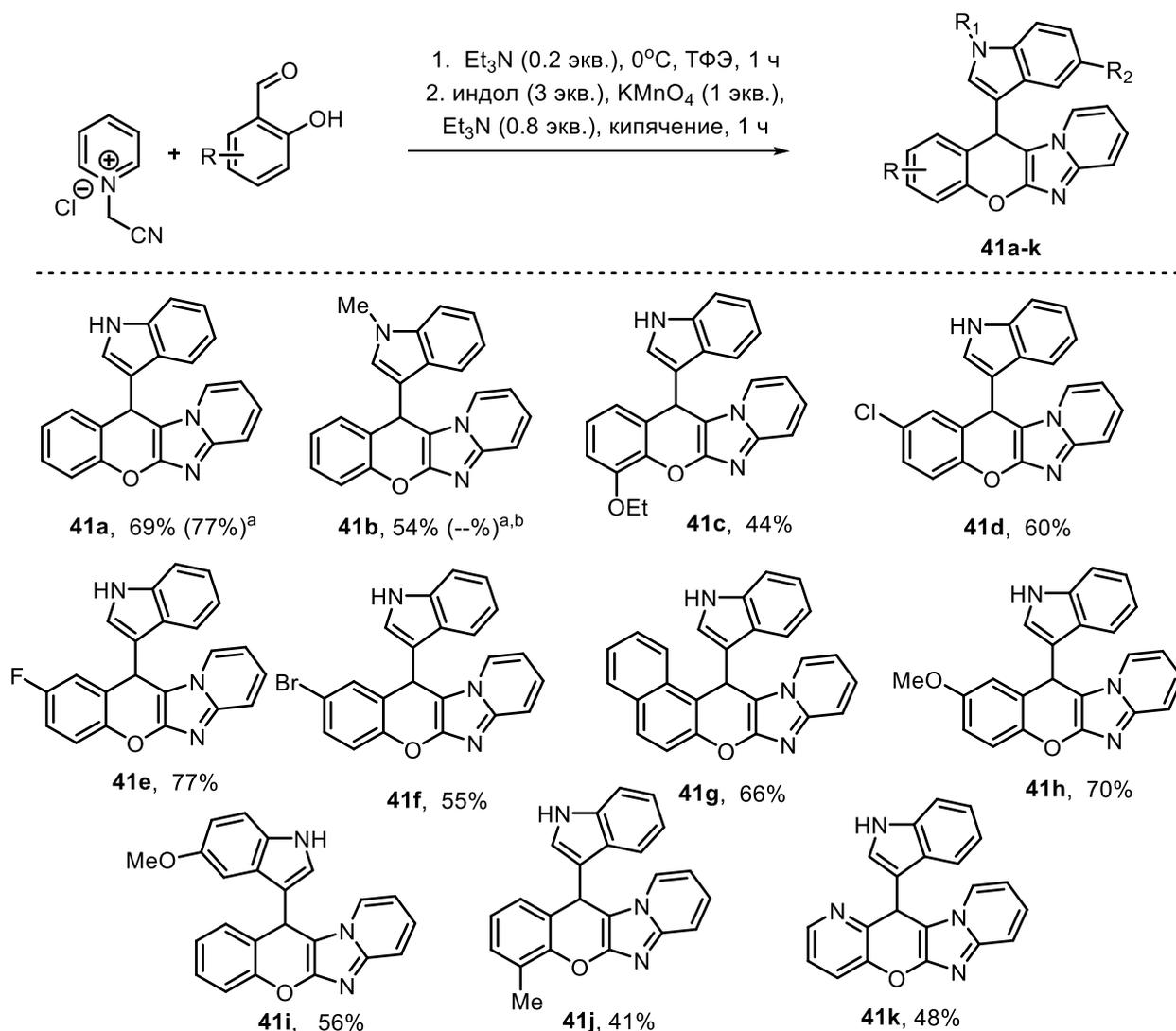
Схема 23



Согласно литературным данным, [166–169] введение индольного фрагмента в хромоновую систему представляет собой перспективное направление в синтетической органической химии. Это побудило нас исследовать возможность включения индола в качестве нуклеофила в ранее выявленный домино-процесс. Установлено, что ранее оптимизированные условия успешно применимы к трёхкомпонентной реакции *N*-(цианометил)пиридиний хлорида, *o*-гидроксibenзальдегида и индола, обеспечивая образование целевого хроменоимидазопиридина **41a** с высоким выходом 77% (Схема 24, примечание *a*). Однако замена

индола на *N*-метилиндол привела к образованию неразделимой смеси, содержащей как желаемый продукт **41b**, так и двухкомпонентный побочный продукт **40** (Схема 24, примечание *b*), что свидетельствует о необходимости разработки более универсальных условий. Дальнейшие исследования показали, что использование  $\text{KMnO}_4$  в качестве окислителя, несмотря на некоторое снижение выхода соединения **41a** до 69%, позволяет эффективно синтезировать *N*-метилиндолный аналог **41b** с выходом 54% (Схема 24). Эти условия были успешно применены для получения расширенной серии индолилзамещённых хроменоимидазопиридинов **41c–j** (Схема 24). Интересно, что в качестве альдегидной компоненты может быть также использован 3-гидроксипиридин-2-карбальдегид – необычная пиранопиридиновая система **41k** была получена с выходом 48%.

Схема 24

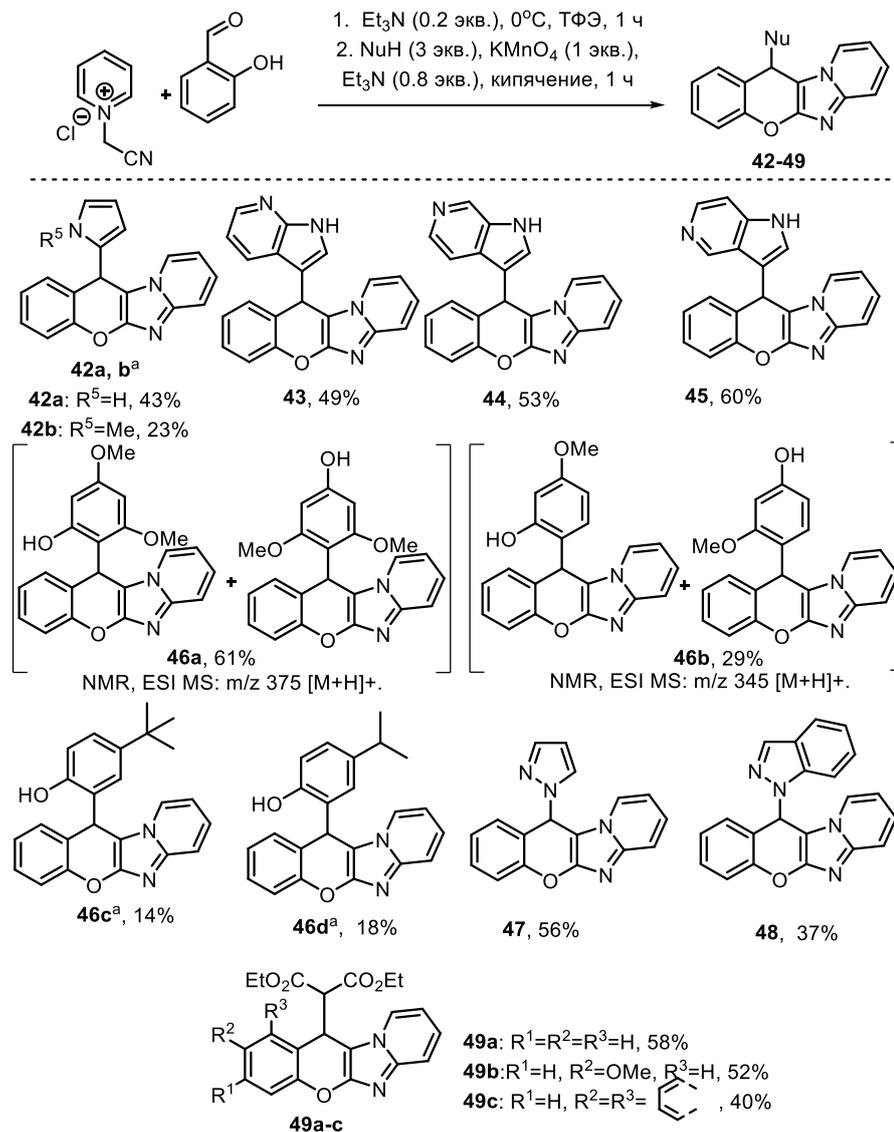


<sup>a</sup>На втором шаге в качестве окислителя использовался  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2 экв.); <sup>b</sup>образовалась неразделимая смесь с соед. **40**;

Чтобы продемонстрировать универсальность выбранного окислителя, в выбранных условиях был исследован широкий спектр нуклеофилов. Таким образом, использование пиррола в качестве нуклеофила дало продукт **42a** с выходом 43%, а *N*-метилпиррол способствовал

получению желаемого соединения **42b** с выходом 23% (схема 25). Было обнаружено, что изомерные 5-, 6- и 7-азаиндолы также являются подходящими нуклеофилами, образуя соответствующие молекулы **43-45** с выходами 60%, 53% и 49%, соответственно. Для реакции можно было бы использовать такие хорошо известные  $\pi$ -нуклеофилы, как фенолы, хотя 3-метоксифенол и 3,5-диметоксифенол давали неразделимые смеси региоизомеров **11a** и **11b** (ЯМР, ВЭЖХ-МС). При взаимодействии с *n*-изопропил- и *n*-трет-бутилфенолами реакция протекала с образованием единственного региоизомера; тем не менее, выходы соответствующих продуктов **11c** и **11d** оказались низкими. В то же время использование пиразола и бензопиразола в качестве *N*-нуклеофилов позволило успешно получить целевые соединения **12** и **13** соответственно, хотя и с умеренными выходами. Возможность использования СН-кислот в качестве нуклеофилов была окончательно продемонстрирована на диэтилмалонате, который позволил получить соединения **14a-c** с выходом 40-58%.

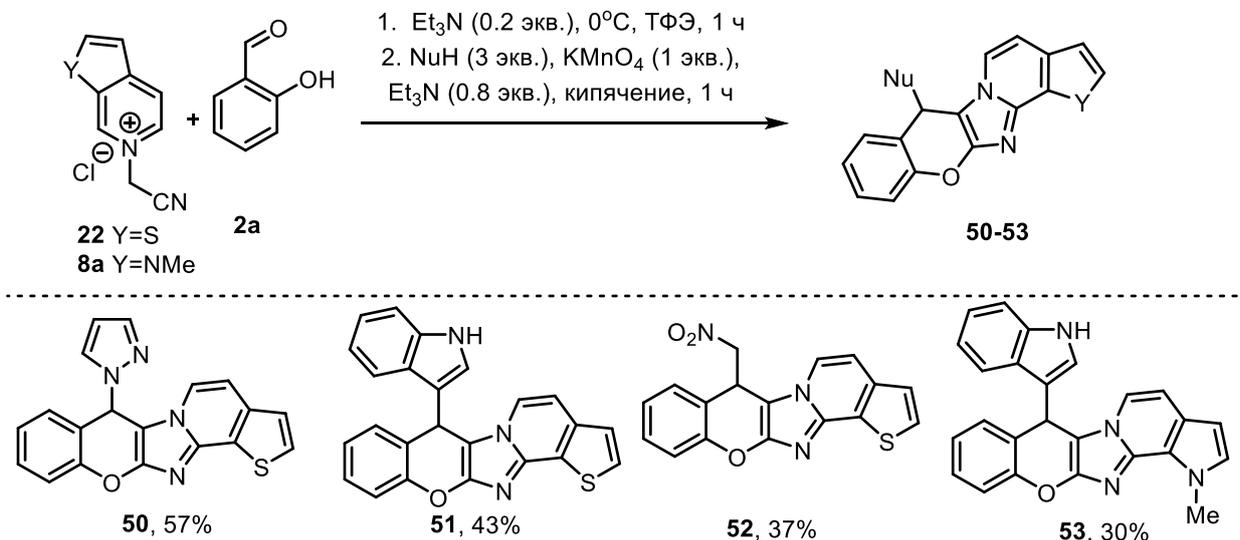
Схема 25



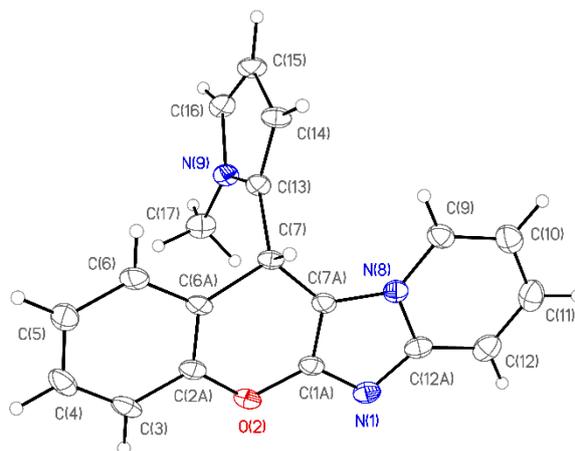
<sup>a</sup>Второй шаг выполнялся при температуре 0°C на протяжении 5—8 дней;

Чтобы окончательно раскрыть возможности реакции, мы использовали в этом превращении *N*-цианометил четвертичные соли тиено[2,3-*c*]пиридина **22** и 1-метил-6-азаиндола **8a**. Таким образом, полианнелированные хроменоимидазолы **50-53** были эффективно получены последовательным трехкомпонентным способом (схема 26).

Схема 26



Структуры синтезированных соединений **38a-h**, **42a-k**, **42-49**, **50-53** были подтверждены методами ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии и HRMS-спектров. Структура соединения **42b** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (рис. 10).

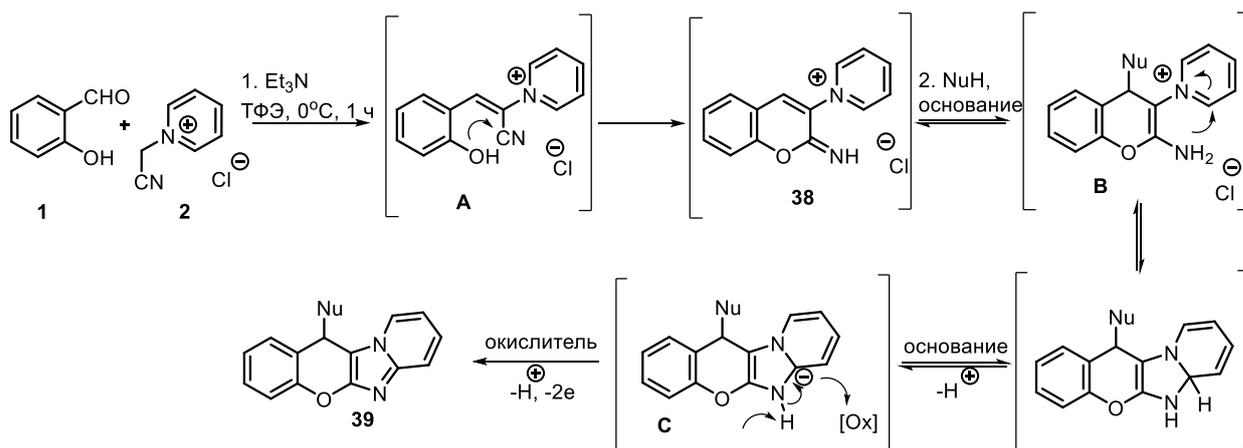


**Рис. 10.** Общий вид молекулы **42b** в кристаллическом состоянии (CCDC 1849215). Параметры анизотропного смещения приведены с вероятностью 50%.

Предполагается, что домино-процесс инициируется конденсацией Кнёвенагеля между *o*-гидроксибензальдегидом и *N*-(цианометил)пиридиниевой солью, в результате которой образуется промежуточное соединение **A**. Затем **A** подвергается внутримолекулярной циклизации с формированием четвертичной соли 2-иминохромена **38**. На следующем этапе

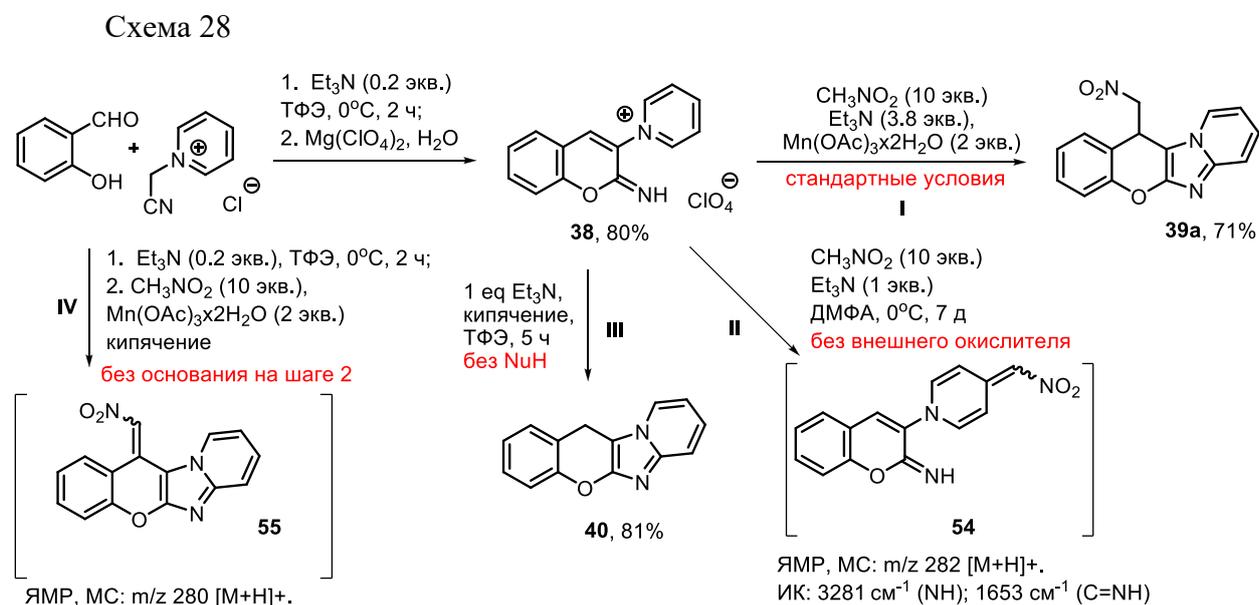
реакционная смесь обрабатывается нуклеофилом в присутствии основания и окислителя, что запускает присоединение по Михаэлю: нуклеофил атакует C(4)-позицию хроменого фрагмента, давая 2-аминохроменый интермедиат **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация сопровождается депротонированием и приводит к образованию анионного промежуточного соединения **C**. Завершает последовательность окисление **C**, которое обеспечивает формирование конечного полициклического продукта **39a** (см. Схема 27).

Схема 27



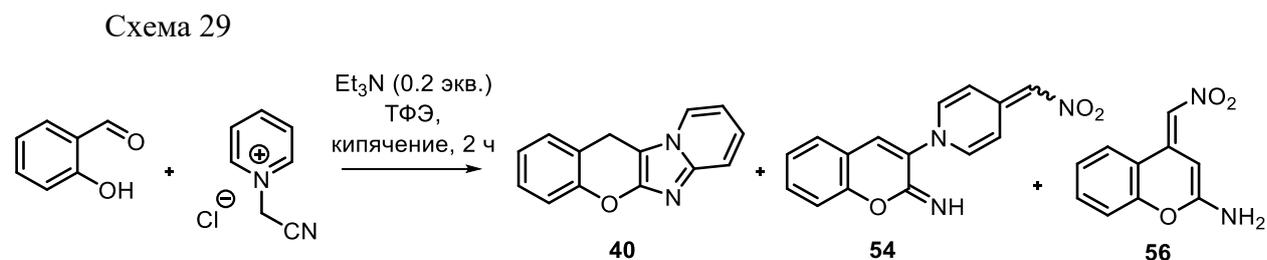
С целью экспериментального подтверждения предложенного механизма был проведён ряд модельных опытов. В первую очередь ключевой промежуточный продукт – 2-иминохромен **38** – был успешно выделен в виде перхлоратной соли с выходом 80% (Схема 28). При термическом нагревании соли **38** в отсутствие внешнего нуклеофила образовывался двухкомпонентный продукт **40** с выходом 81%, что согласуется с общей схемой рассматриваемых домино-процессов и подтверждает склонность интермедиата **38** к циклизации (Схема 28, путь III). Для верификации окислительного этапа перхлорат **38** подвергали обработке в стандартных условиях: в присутствии нитрометана, ацетата марганца(III) и основания (Схема 28, путь I). В этих условиях целевой продукт **39a** был выделен с высоким выходом – 71%, что согласуется с предложенным механизмом. Контрольный эксперимент без добавления внешнего окислителя показал, что реакция перхлората **38** с нитрометаном не приводит к образованию **39a**, однако удаётся выделить соединение **54** – продукт нуклеофильной атаки нитрометана по пиридиновому фрагменту (Схема 28, путь II). Наконец, была продемонстрирована принципиальная роль основания на втором этапе превращения: дополнительные эксперименты подтвердили его участие не только в депротонировании, но и в облегчении окислительной стадии процесса. Когда реакцию проводили в стандартных условиях, но на втором шаге не добавляли триэтиламин, целевой продукт **39a** не образовывался. При этом, соединение **55** выделялось в следовых количествах, его образование может быть объяснено первоначальным нуклеофильным

присоединением воды к интермедиату **38**, окислением до кето-производного и конденсацией с нитрометаном (схема 28, IV).



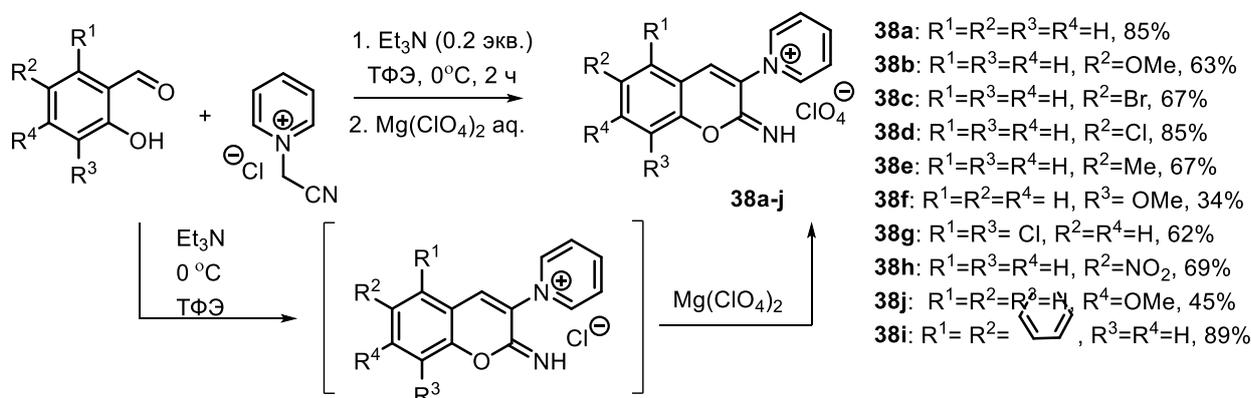
Таким образом, был разработан практический способ получения замещенных хромоимидазопиридинов с помощью последовательной трехкомпонентной домино-реакции Кневенагеля/циклизации/присоединения по Михаэлю/окислительной циклизации с использованием дешевых и доступных окислителей. Обнаруженный способ работает в широком диапазоне субстратов и с широким спектром нуклеофилов. Разработанный метод подходит для создания библиотек хромоимидазолов, разнообразно аннелированных и замещенных различными функциональностями.

Нас заинтересовала реакционная способность 2-иминохромоновых солей **38** – их реакции с нитрометаном были проведены без окислителя и при нагревании в ТФЭ. Помимо классического продукта цианометильной домино-реакции **40** и обнаруженного ранее соединения **54**, это привело к образованию 2-амино-4-(нитрометилен)хромонов **56** в результате присоединения нитрометана и отщепления пиридина (Схема 29).



Несмотря на то, что 2-аминохромены представляют интерес для медицинской химии и являются привилегированным скаффолдом, существует лишь небольшое число синтезов 2-аминохроменов, незамещенных по С(3). Следовательно, необходимые для дальнейших исследований 2-иминохромены **38a–j** были получены в две стадии в соответствии с несколько измененной методикой. Сначала смешивались соответствующие *o*-гидроксibenзальдегиды с *N*-цианометилпиридиний хлоридом в ТФЭ в присутствии каталитического количества триэтиламина, а затем хлориды преобразовывались в менее гигроскопичные перхлораты **38**, которые и использовались в дальнейших реакциях (Схема 30). Перхлораты **38a–i** были выделены с выходами от умеренных до очень хороших 45–89%.

Схема 30



Оптимизация условий взаимодействия перхлората **38a** с нитрометаном была проведена систематически; результаты представлены в Таблице 11. При кипячении **38a** с 10 эквивалентами MeNO<sub>2</sub> в присутствии 1 экв. триэтиламина в 2,2,2-трифторэтанол (ТФЭ) в течение 30 мин удавалось выделить 2-аминохромен **56** с выходом 36% (Таблица 11, №1). Структура соединения **56** была однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 11). Замена триэтиламина на другие основания – DIPEA (№4), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (№5) и *t*-BuOK (№3) – либо не оказывала существенного влияния на выход, либо снижала его. Наиболее эффективным оказалось использование ДБУ, обеспечившее выход **56** на уровне 48% (№2). Дальнейшее исследование роли растворителя (№№6–9) показало, что ТФЭ играет ключевую роль в реализации реакции. При замене на ДМСО, EtOH, *i*PrOH или ДХЭ целевой продукт не образовывался; вместо этого, согласно спектральным данным, в реакционной смеси одновременно присутствовали как соединение внутримолекулярной циклизации **56**, так и продукт нуклеофильной атаки нитрометана по пиридиновому фрагменту – соединение **54**. Учитывая особые свойства ТФЭ как полярного, но слабо нуклеофильного протонного растворителя, была предпринята попытка использовать другой фторсодержащий аналог – гексафторизопропанол (ГФИП) (строка 10). Однако в этих условиях реакция не инициировалась: даже при добавлении основания не наблюдалось характерного окрашивания, а данные ТСХ не

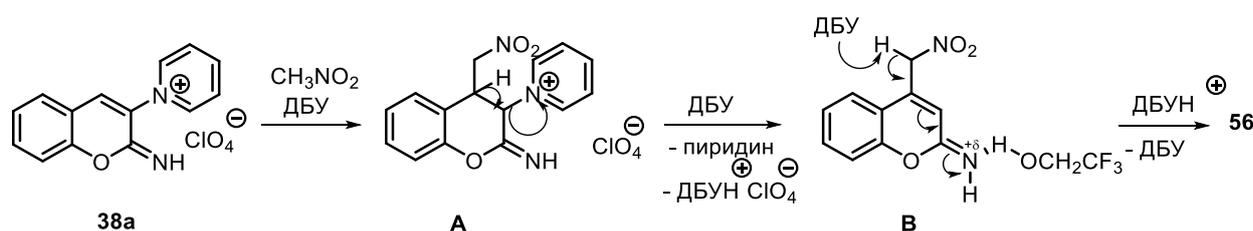
фиксируют образования новых продуктов. Исследование зависимости выхода от времени реакции показало, что увеличение длительности нагревания до 2 ч (№11) приводит к снижению выхода **56**, вероятно вследствие побочных процессов. Увеличение количества ДБУ до 2 экв. позволило повысить выход до 58 % (№12). В то же время как уменьшение, так и увеличение количества нитрометана (№№13–15) отрицательно сказывалось на эффективности процесса. Проведение реакции при комнатной температуре (№16) или при умеренном нагревании (№17) значительно замедляло процесс, требуя существенно большего времени для завершения. Попытки использовать в качестве добавок уксусную или трифторуксусную кислоты также не дали положительного результата. Таким образом, оптимальными условиями для синтеза 2-аминохроменов установлены: 2 экв. ДБУ, 10 экв. MeNO<sub>2</sub>, кипячение в ТФЭ в течение 30 мин. При охлаждении реакционной смеси целевой продукт **56** выпадает в виде осадка и может быть легко выделен простой фильтрацией. Еще 5-10% 2-аминохромена **56** может быть выделено из маточного раствора с помощью колоночной хроматографии. Использование в реакции других СН-кислот, таких как нитроэтан, диметилмалонат и этилцианоацетат, не увенчалось успехом и образования желаемых продуктов не происходило.

Таблица 11.

№	MeNO <sub>2</sub> , экв.	Основание, экв.	Раст-ль	Т°С, время	Выход <b>56</b> , %
1	10	Et <sub>3</sub> N (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	36
2	10	ДБУ (1)	ТФЭ	Δ, 30 мин	48
3	10	t-BuOK (1)	ТФЭ	Δ, 30 мин	31
4	10	DIPEA (1)	ТФЭ	Δ, 30 мин	17
5	10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	ТФЭ	Δ, 30 мин	39
6	10	ДБУ (1)	i-PrOH	Δ, 30 мин	МКС
7	10	ДБУ (1)	EtOH	Δ, 30 мин	МКС
8	10	ДБУ (1)	DMCO	90°С, 30 мин	МКС
9	10	ДБУ (1)	ДХЭ	Δ, 30 мин	МКС
10	10	ДБУ (1)	ГФИП	Δ, 30 мин	НР
11	10	ДБУ (1)	ТФЭ	Δ, 2 ч	34
12	10	ДБУ (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	58
13	2	ДБУ (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	-
14	5	ДБУ (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	42
15	20	ДБУ (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	41
16	10	ДБУ (2)	ТФЭ	к.т., 3 дня	45
17	10	ДБУ (2)	ТФЭ	55°С, 8 ч	56
1	10	Et <sub>3</sub> N (2)	ТФЭ	Δ, 30 мин	36

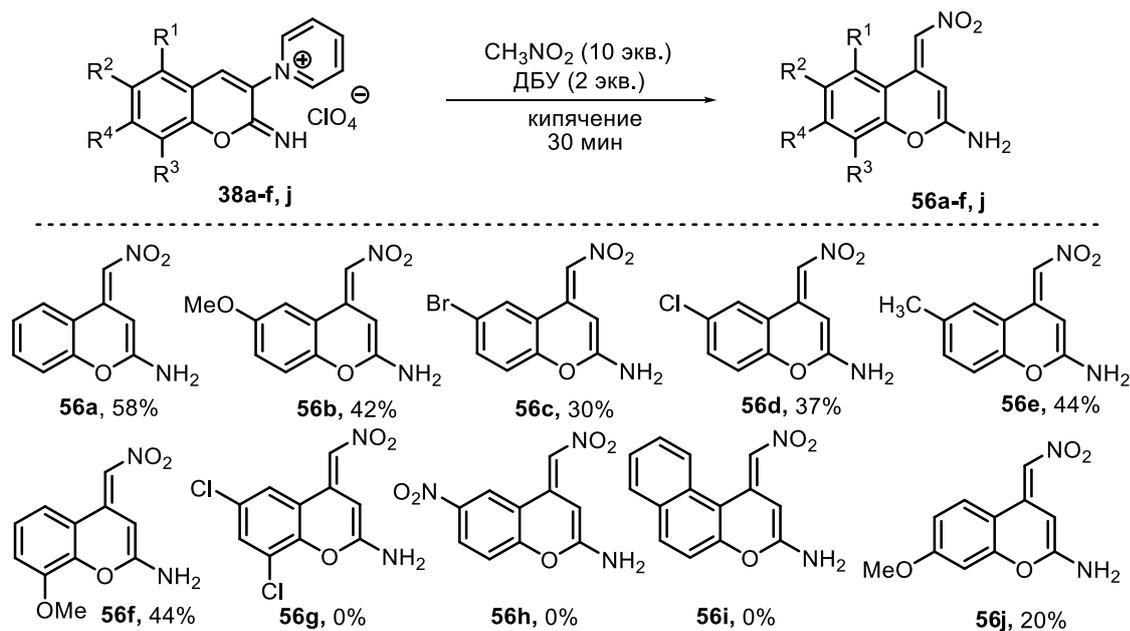
Предполагается, что реакция инициируется нуклеофильной атакой нитрометана по С(4)-позиции хроменого фрагмента в **38a** (Схема 31), что приводит к образованию промежуточного аддукта **A**. На следующем этапе под действием основания происходит элиминирование пиридинового фрагмента, формируя интермедиат **B**. Последующая таутомеризация **B**, катализируемая как основанием, так и способностью ТФЭ образовывать водородные связи с нитрогруппой, завершается образованием устойчивого продукта **56**. Наблюдаемая *E*-конфигурация двойной связи, вероятно, обусловлена стерическим отталкиванием между объёмной нитрогруппой и соседним бензольным кольцом, что делает альтернативную *Z*-форму энергетически менее выгодной.

Схема 31



Применение различных 2-иминохроменов **38a–j** в оптимизированных условиях позволило получить серию 4-(нитрометилен)-4*H*-хромен-2-аминов **56a–f,j** с умеренными выходами (Схема 32). Анализ результатов показал, что введение галогеновых заместителей в хроменый фрагмент снижает реакционную эффективность: так, соединения **56c** и **56d**, полученные из галогенсодержащих предшественников **38c** и **38d**, образуются с пониженными выходами. Более того, наличие двух атомов хлора (в **38g**) или нитрогруппы (в **38h**) полностью подавляет образование целевого 2-аминохромена. Эти наблюдения позволяют сделать вывод, что электроноакцепторные заместители в бензольном кольце 2-иминохромена оказывают неблагоприятное влияние на протекание данной трансформации, вероятно, за счёт снижения нуклеофильности С(4)-центра или стабилизации промежуточных форм, не ведущих к целевому продукту. Попытки использовать бензконденсированный 2-иминохромен **38i** также не увенчались успехом, вероятно за счет увеличения стерической напряженности и донорных свойств альдегида.

Схема 32



Структура соединения **56a** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 12).

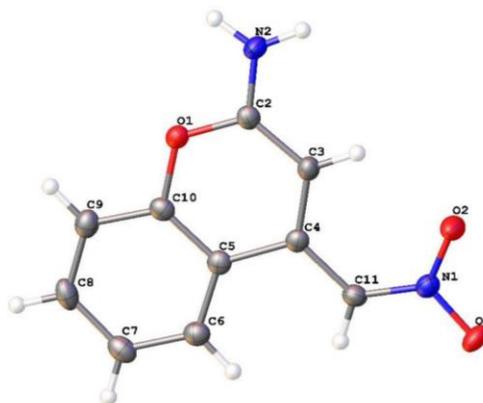


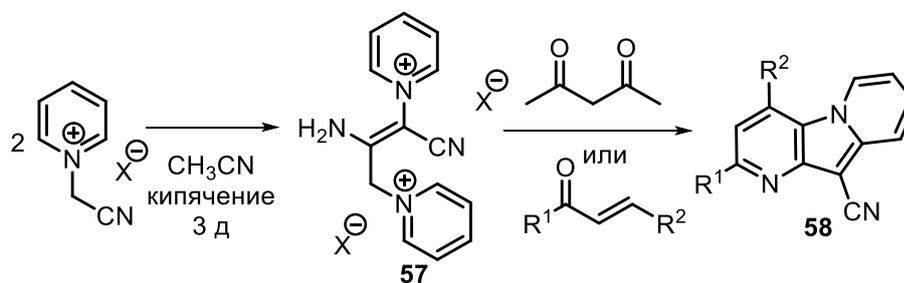
Рис. 12. Молекулярная структура соединения **56a**.

В заключение, мы продемонстрировали возможность использования 2-имино-3-(*N*-пиридинил)хроменов для синтеза 2-амино-4-(нитрометилен)хроменов, незамещенных в положении С(3) пиранового кольца с умеренными выходами. Ограничением метода является невозможность использования исходных иминов, содержащих сильные электрооакцепторные группы в бензольном кольце, а также невозможность использования растворителей, отличных от трифторэтанола.

На следующем этапе работы *N*-(цианометил)пиридиниевые соли были использованы в реакциях с другими 1,3-бифункциональными реагентами вместо *o*-гидроксибензальдегидов. Проença и соавторы обнаружили, что длительное кипячение *N*-(цианометил)пиридиний хлоридов в ацетонитриле приводит к их димеризации, а димеры **57** могут быть далее использованы для получения пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов **58** за счет взаимодействия с

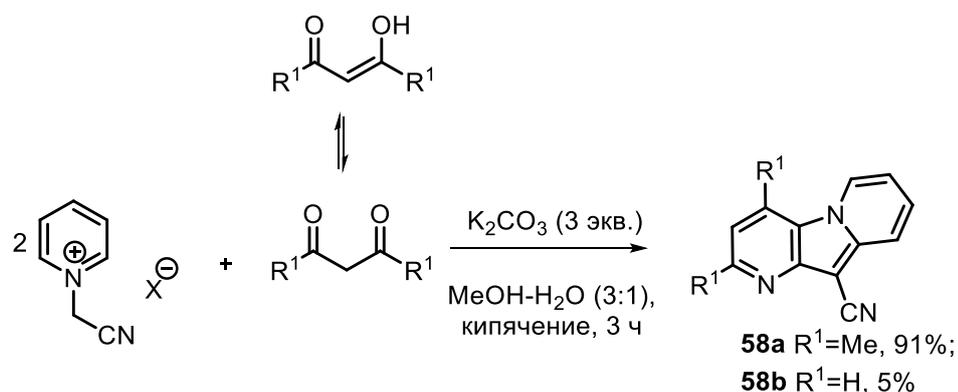
ацетилацетоном или халконами (схема 33).[170,171] Этот метод ограничен не только необходимостью предварительного получения димера соли, но и образованием пиридоиндолизинов, содержащих заместители только в положениях C(2) и C(4).

Схема 33



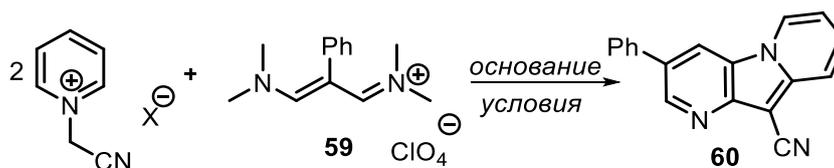
Независимо от Проенса, нами было обнаружено, что нагревание *N*-(цианометил)пиридиния с ацетилацетоном в водно-метанольной среде в присутствии карбоната калия приводит к образованию пиридо[2,3-*b*]индолизина **58a** с отличным выходом 91% (Схема 34). Можно предположить, что димеризации соли в этом случае происходит *in situ*, после чего происходит циклоконденсация с 1,3-дикарбонильным соединением. Перспективным направлением на наш взгляд стала бы возможность использования малонового диальдегида и его производных, так как это позволяло бы получить незамещенные по C(2) и C(4) пиридоиндолизины. К сожалению, использование самого малонового альдегида было неэффективным и целевой продукт **58b** был выделен лишь с незначительным выходом 5%.

Схема 34



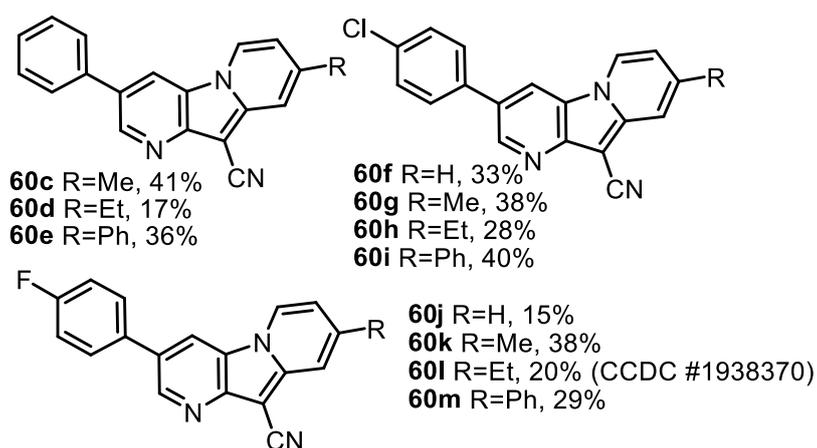
Оказалось, что реакция с синтетическими предшественниками малондиальдегидов, – солями винамидиния **59**, дает соответствующий пиридоиндолизин **60** с выходом 20% (таблица 12, №1). Оптимизация условий проведения реакции позволила увеличить выход этой псевдотрехкомпонентной реакции до 30% (таблица 12, №2). В стандартных условиях реагенты кипятят в абсолютном этаноле в течение 25 ч в присутствии Et<sub>3</sub>N. Использование различных оснований или растворителей, а также изменения времени реакции или проведение реакции в условиях микроволнового облучения, не улучшало выход продукта **60**.

Таблица 12.



№	Субстрат	Основание	Условия	Продукт, выход, %
1	<b>5</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 экв.)	MeOH, кипячение, 18 ч	<b>60</b> , 20
2	<b>5</b>	Et <sub>3</sub> N	EtOH, кипячение, 25 ч	<b>60</b> , 30
3	<b>5</b>	NH <sub>4</sub> OAc	EtOH, кипячение, 25 ч	<b>60</b> , 21
4	<b>5</b>	NH <sub>4</sub> OAc	EtOH, MW, 150 °C, 30 мин	<b>60</b> , 28

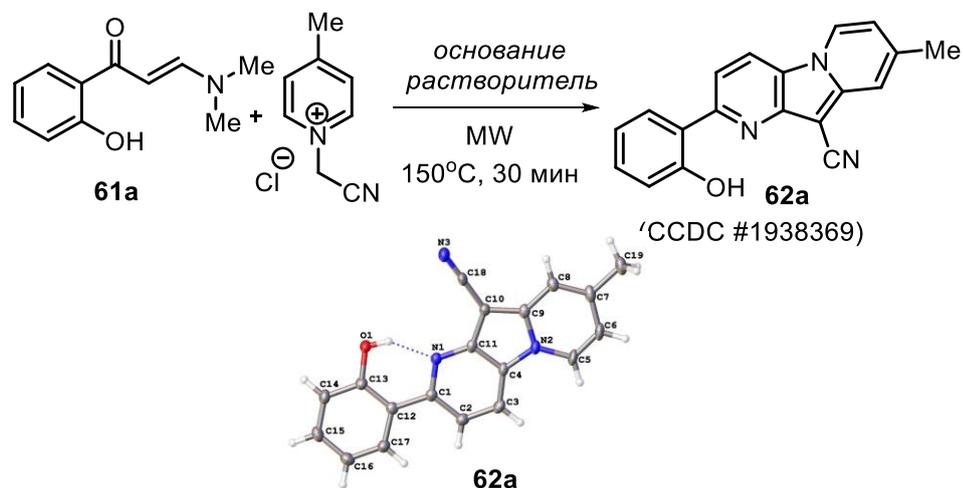
Несмотря на высокую реакционную активность перхлоратов винамидиния и склонность к образованию сложных реакционных смесей, было установлено, что соли с различными арильными заместителями могут использоваться в данном процессе. В частности, фенил-, *n*-хлорфенил- и *n*-фторфенилпроизводные пиридоиндолизинов были успешно получены, хотя и с низкими или умеренными выходами (Рис. 13). Помимо исходного хлорида *N*-(цианометил)пиридиния, были также исследованы 4-замещённые пиридиниевые соли. Реакция протекала эффективно для производных с 4-метильным, 4-этильным и 4-фенильным заместителями, что подтверждает значительную толерантность системы к изменениям в арильной части пиридиниевого фрагмента. Структура одного из полученных соединений – **60I** – была однозначно установлена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC № 1938370). В то же время использование 3-замещённых пиридиниевых солей приводило к образованию смесей региоизомеров, что, вероятно, связано с пониженной стереоэлектронной направленностью атаки на С(3)-позицию. Эти изомерные смеси в данном исследовании не были детально охарактеризованы и на схемах не представлены.



**Рис. 13.** Продукты реакции различных винамидиниевых и пиридиниевых солей.

В поисках лучшего партнера реакции мы обратили внимание на другие хорошо известные 1,3-дизэлектрофилы – енаминоны. Взаимодействие енаминона **61a** с пиридиниевой солью в стандартных условиях привело к получению целевого индолизина **62a** с незначительным выходом в 4% (таблица 13, №1). Проведение реакции в смеси этанол-вода увеличило выход до 31% (таблица 13, №2), в то время как замена спирта на *i*-PrOH привела к получению целевого продукта с выходом 44% (таблица 13, №3). Анализ оснований (таблица 13, №№4-8) показал, что наилучшим выбором является ацетат натрия, который обеспечивает получение соединения **62a** с выходом 51% (таблица 13, №6). Структура соединения **62a** была определена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC #1938369).

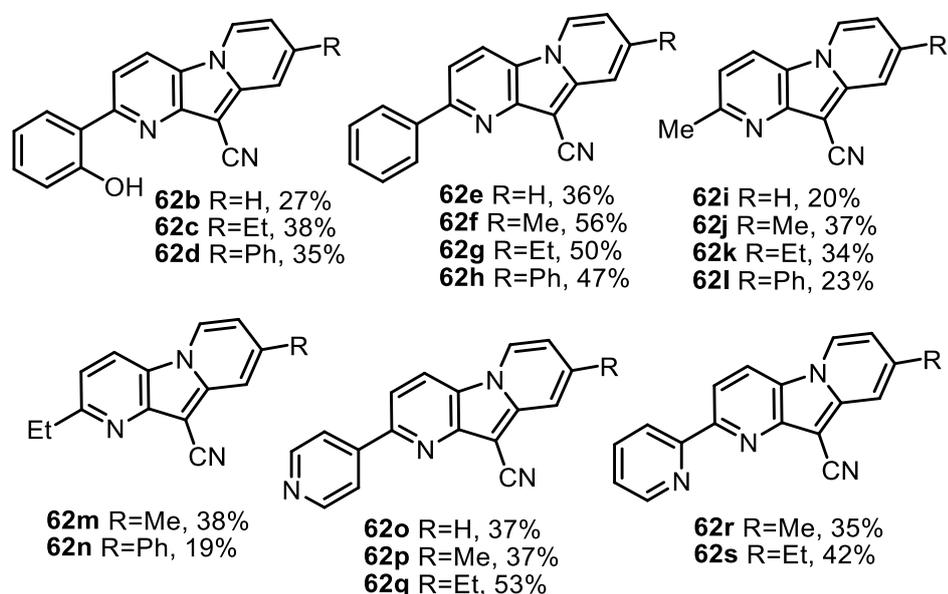
Таблица 13.



№	Основание	Растворитель	Выход <b>62a</b> , %
1	Et <sub>3</sub> N	EtOH	4
2	Et <sub>3</sub> N	EtOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	31
3	Et <sub>3</sub> N	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	44
4	DIPEA	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	36
5	NH <sub>4</sub> OAc	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	43

6	NaOAc	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	51
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	5
8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (3:1)	21

Выбранные условия были использованы для исследования синтетических границ метода. Енаминон **61a** взаимодействовал с незамещенными хлоридами 4-этил-, 4-фенил-*N*-(цианометил)пиридиния с образованием целевых молекул **62b-d** с умеренными выходами (рис. 14). Фенильный заместитель может быть введен в пиридоиндолизиновую систему с помощью соответствующего енаминона, приводя к образованию соединений **62e-h**. Алифатические енаминоны также могут быть использованы для получения 2-метил- и 2-этилзамещенных пиридоиндолизинов **62i-l** и **62m-n** соответственно. Гетероциклические енаминоны были успешно применены для получения пиридил-замещенных пиридоиндолизинов **62r** и **s**.

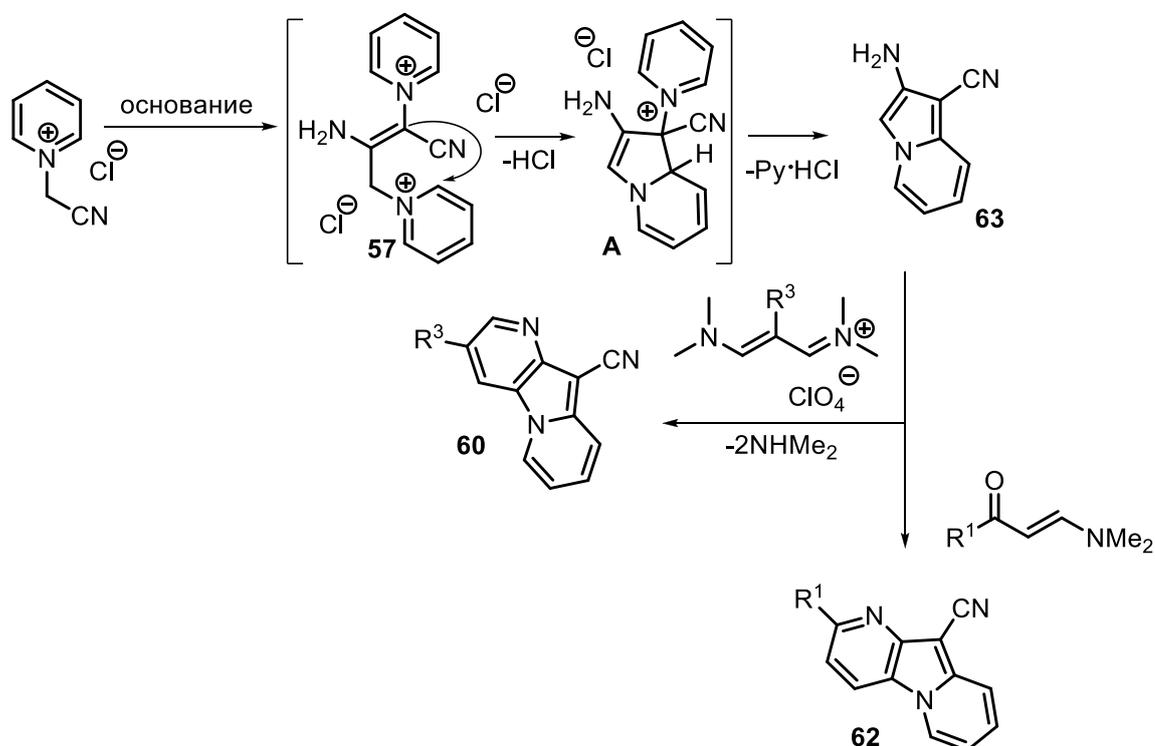


**Рис. 14.** Продукты взаимодействия енаминонов с цианометильными пиридиниевыми солями.

В согласии с литературными данными, [170,171] можно предположить следующий путь образования пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов. Сначала под действием основания происходит димеризация пиридиниевой соли. Димеризованная соль **57** подвергается циклизации с образованием интермедиата **A**, который может ароматизоваться за счет удаления пиридиний гидрохлорида. Полученный аминокиндолизин **63** конденсируется с 1,3-диэлектрофилами, образуя пиридоиндолизины **60** или **62** (схема 35). Этот ключевой интермедиат **63** был выделен из реакционной смеси, а предполагаемый путь реакции подтвержден тем, что его взаимодействие с енаминоном или винамидиниевой солью дает соответствующие пиридоиндолизины. Необходимо отметить, что в результате псевдо трехкомпонентной реакции образуются четыре

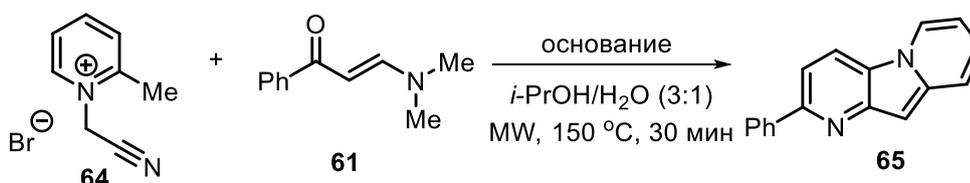
новые связи и два цикла за одну синтетическую операцию, что говорит о высокой эффективности изучаемых процессов.

Схема 35



Далее нами было обнаружено, что в реакциях солей 2-алкил-*N*-(цианометил)пиридиния **64** с енаминами **61** образуются не продукты псевдотрехкомпонентной реакции, а продукты реакции двухкомпонентной **65a** (Таблица 14). Основываясь на ранее исследованной реакции, оптимизация условий реакции началась с использования ацетата натрия в качестве основания и смеси изо-пропанол/вода в качестве растворителя (таблица 14, №№1-6). Варьируя соотношение исходных материалов и основания, получали целевое соединение **65a** с выходом 50% (таблица 14, №5). Использование других оснований, таких как Et<sub>3</sub>N, DIPEA или NH<sub>4</sub>OAc, не улучшало выход (таблица 14, №№7-9). Неорганические основания также не улучшали процесс (таблица 14, №№ 10 и 11).

Таблица 14.

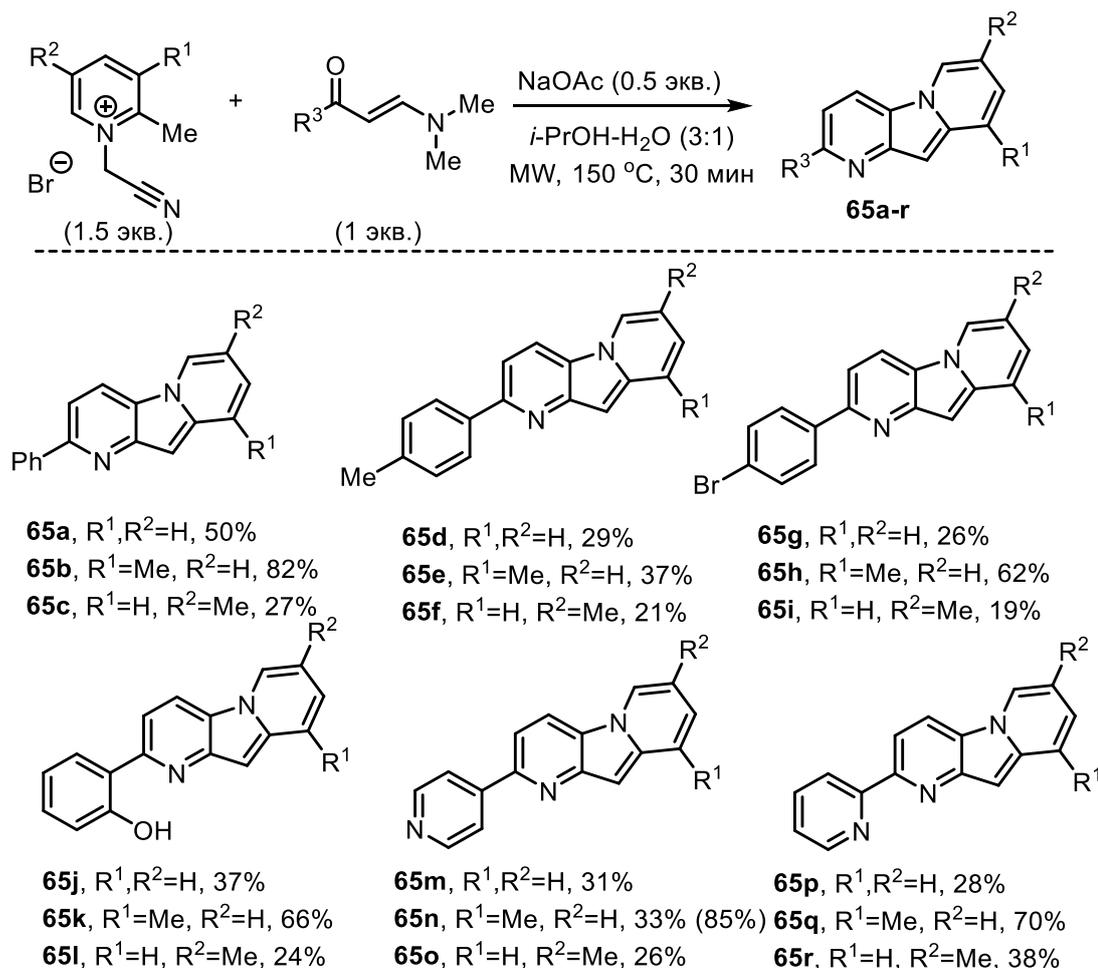


№	Основание	Соотношение <b>64a</b> : <b>61</b> : основание	Выход <b>65</b> , % <sup>b</sup>
1	NaOAc	3 : 1 : 5	34
2		3 : 1 : 1	40
3		3 : 1 : 0.5	46
4		3 : 1 : 0.1	12

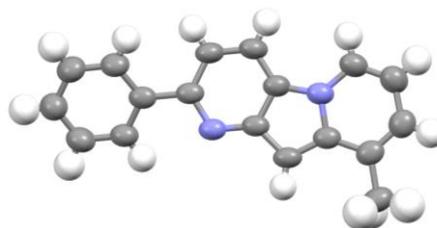
5		1.5 : 1 : 0.5	50
6		1 : 1 : 0.5	44
7	Et <sub>3</sub> N	1.5 : 1 : 0.5	31
8	DIPEA	1.5 : 1 : 0.5	25
9	NH <sub>4</sub> OAc	1.5 : 1 : 0.5	34
10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5 : 1 : 0.5	5
11	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5 : 1 : 0.5	21

Имея в своем распоряжении оптимизированные условия, мы приступили к изучению ограничений метода. Оказалось, что реакция *N*-цианометил-2,3-диметилпиридиниевой соли с енамином была более эффективной, и целевой продукт **65b** был выделен с выходом 82% (схема 36). Напротив, взаимодействие соли 2,5-диметилпиридиния с енамином привело к получению продукта **65c** с выходом 27%. При использовании *n*-метилфенилзамещенного енаминона соединения **65d-f** были выделены с выходами 21-37%. Бромзамещенные енаминоны можно также использовать с различными солями пиридиния для получения индолизинов **65g-i** с выходом 19-62%. Пиридоиндолизины **65j-l** с фенольной группой получали с выходами 24-66%. Более того, пиридил-содержащие енаминоны успешно работают в реакции, давая соответствующие соединения **65m-r** с низким или средним выходом. Стоит отметить, что применение *N*-цианометил-2,3-диметилпиридиния бромид в большом избытке увеличил выход соединения **65n** с 33% до 85%. К сожалению, увеличение количеств солей пиридиния в других случаях не приводило к повышению выхода. Использование алифатических енаминонов (R<sup>3</sup>=Me или Et) в реакциях с *N*-цианометил-2,3-диметилпиридиний бромидом приводило к образованию сложных смесей, выделить целевой продукт не удавалось. Как правило, использование 2,3-диметилпиридиния приводило к большому выходу целевых пиридоиндолизинов **65**. Енаминоны могли иметь различные арильные группы, в том числе фенольные и гетероциклические, в то время как алифатические енаминоны целевых продуктов не дают.

Схема 36



Структура пиридоиндолизина **65b** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (рисунок 15, CCDC 1922817).

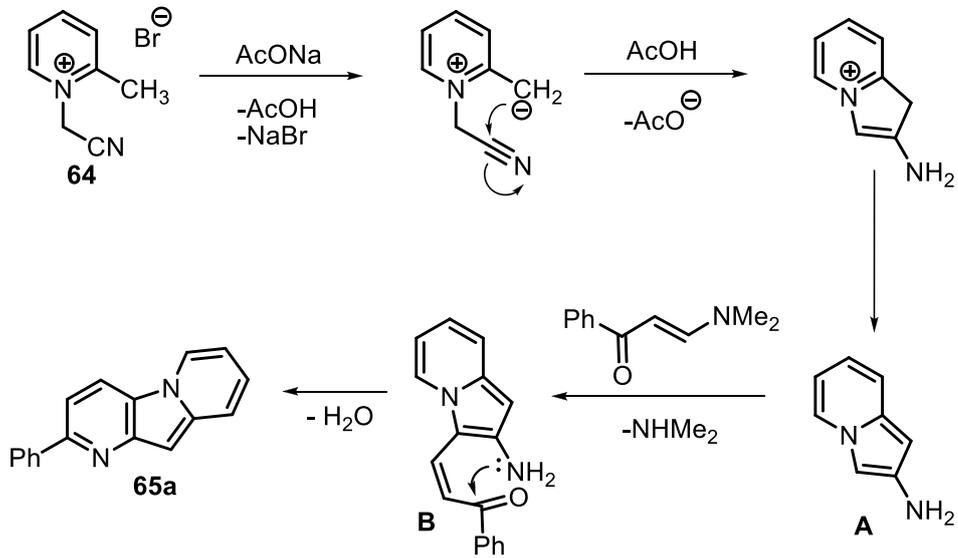


**Рис. 15.** Кристаллическая структура **65b** (CCDC 1922817).

Предположительно, реакция начинается с внутримолекулярной циклизации депротонированной  $\alpha$ -метильной группы по нитрильной группе, в результате чего образуется амининдолизиновый интермедиат **A** (Схема 37). При взаимодействии последнего с енамином образуется интермедиат **B**. Циклоконденсация **B** завершает последовательность реакции, в результате чего образуется пиридоиндолизин **65a**. Интермедиат **A**, очевидно, является высоконуклеофильным соединением, содержащим  $\pi$ -избыточный пиррольный фрагмент с аминогруппой, легко реагирующий с присутствующими электрофилами. К сожалению, выделить

этот интермедиат не удалось. Даже при проведении экспериментов в отсутствие енаминона были получены многокомпонентные смеси, указывающие на возможность взаимодействия **A** с исходной солью **64**.

Схема 37



### 3.1.2 Практическая значимость реакций цианометильных солей

#### 3.1.2.1 Цитотоксическая активность производных хроменоимидазола

Домино-реакции цианометильных солей позволяют получать разнообразные хроменоимидазолы. Многие из полученных соединений были испытаны на предмет цитотоксической активности по отношению к раковым клеткам линий рака полости рта KB и рака груди MCF-7. Данные исследования выполнялись под руководством профессора Нгуен Ван Туена во Вьетнамской академии науки и технологии, Ханой, Вьетнам (Prof. Nguen Van Tuen, VAST, Hanoi, Vietnam).

Так, среди производных хроменоимидазолов и 1-алкилизохинолинов **6** и **7** были найдены соединения с цитотоксическим действием, самое активное – **7d** (IC<sub>50</sub> 4.19 мкг/мл клетки рака ротовой полости KB, 19.47 мкг/мл клетки рака печени Hep-G2, вещество-эталон – эллиптицин, IC<sub>50</sub> 0.31 мкг/мл клетки KB, 0.41 мкг/мл клетки Hep-G2, KB) (Таблица 15).

Таблица 15.

№	Соединение	IC <sub>50</sub> мкг/мл KB	IC <sub>50</sub> мкг/мл Hep-G2
1	<b>6a</b>	>128	>128
2	<b>6b</b>	66,72	81,45
3	<b>6c</b>	33,1	14,84
4	<b>6f</b>	60,34	49,37
5	<b>7f</b>	>128	>128
6	<b>7e</b>	10,67	64
7	<b>7d</b>	4,19	19,47
8	<b>7g</b>	32,91	117,33
9	эллиптицин	0,31	0,43

В ряду полисочлененных азаиндолов также были найдены соединения с ярко выраженным цитотоксическим действием со значениями IC<sub>50</sub> в пределах 7.33-12.32 мкг/мл, при этом соединение **12c** обладало активностью сопоставимой с эллиптицином – IC<sub>50</sub> <0,5 мкг/мл на клетках линии KB, 0.65 мкг/мл клетки Hep-G2 (эллиптицин, IC<sub>50</sub> 0.31 мкг/мл клетки KB, 0.43 мкг/мл клетки Hep-G2) (Таблица 16).

Таблица 16.

№	Соединение	IC <sub>50</sub> мкг/мл KB	IC <sub>50</sub> мкг/мл Hep-G2
1	<b>12a</b>	12.72	2.21
2	<b>12b</b>	9.0	10.66
3	<b>12c</b>	<0,5	0.65
4	<b>12d</b>	>128	97.5
5	<b>14a</b>	64	75

6	<b>14b</b>	32,76	42,44
7	<b>17a</b>	>128	>128
8	<b>17c</b>	>128	>128
9	<b>17d</b>	3.55	11.02
10	<b>17e</b>	>128	>128
11	<b>18a</b>	>128	>128
12	<b>18b</b>	11.45	17.52
13	<b>18c</b>	63.13	77.59
14	<b>18d</b>	7.3	8.7
15	эллиптицин	0,31	0,43

Обширно на цитотоксическую активность был исследован ряд тиенопиридиновых производных, самые активные соединения **26c, d, e, h** со значениями  $IC_{50}$  в диапазоне 0.51-7.47 мкг/мл клетки линии KB, 1.74-40 мкг/мл клетки Hep-G2 (эллиптицин,  $IC_{50}$  0.23 мкг/мл клетки KB, 0.31 мкг/мл клетки Hep-G2) (Таблица 17).

Таблица 17.

№	Соединение	$IC_{50}$ мкг/мл KB	$IC_{50}$ мкг/мл Hep-G2
1	<b>25a</b>	36.42	53.50
2	<b>25b</b>	>128	>128
3	<b>25c</b>	>128	>128
4	<b>25f</b>	12.44	8.25
5	<b>25d</b>	118.07	128
6	<b>25e</b>	116.89	115.7
7	<b>25g</b>	90.03	82.28
8	<b>26a</b>	12,0	9,4
9	<b>26b</b>	36,27	46,93
10	<b>26c</b>	7,47	40,00
11	<b>26d</b>	1,42	1,74
12	<b>26e</b>	1,41	2,56
13	<b>26f</b>	6,66	9,3
14	<b>26g</b>	6,65	11,7
15	<b>26h</b>	0,51	12,8
16	<b>27a</b>	23.15	32.82
17	<b>27b</b>	17.68	19.62
18	<b>27c</b>	>128	>128
19	<b>27d</b>	38.47	37.52
20	<b>28a</b>	79.18	>128
21	<b>28c</b>	>128	>128
22	ellipticine	0.23	0.31

На четырех линиях клеток: KB, Hep-G2, LU (линия клеток рака легкого), MCF7 (клеточная линия рака молочной железы) были испытаны некоторые хроменоимидазотиазины **34b**, **34j**, **34k** (Таблица 18)

Таблица 18

№	Соединение	IC <sub>50</sub> мкг/мл			
		KB	Hep-G2	LU	MCF7
1	<b>34b</b>	32	>128	>128	>128
2	<b>34j</b>	4	80	>128	>128
3	<b>34k</b>	6.32	>128	99.76	>128
4	эллиптицин	0.31	0.35	0.45	0.53

Цитотоксическая активность продуктов трехкомпонентной реакции изучалась под руководством профессора Алтомаре в Университете Бари, Италия (Prof. Cosimo D. Altomare, University of Bari, Italy) Самый высокий потенциал проявил пиразолил-замещенный хроменоимидазопиридин **47** – IC<sub>50</sub> 32 ± 3 мМ на клетках HepG2 и 13 ± 5 мМ на клетках MCF7 (Таблица 19).

Таблица 19

Соединение	IC <sub>50</sub> ± SEM (мМ)	
	HepG2	MCF7
<b>41</b>	> 100	> 100
<b>42a</b>	> 100	> 100
<b>43</b>	92 ± 12	> 100
<b>44</b>	90 ± 4	89 ± 2
<b>41b</b>	69 ± 1	> 100
<b>41i</b>	> 100	> 100
<b>47</b>	32 ± 3	13 ± 5
<b>45</b>	> 100	> 100

### 3.1.2.2 Оптические свойства пиридоиндолизинов

У полученных пиридиноиндолизинов и пиридоиндолизин-10-карбонитрилов наблюдалась яркая люминесценция, что подтолкнуло нас к изучению оптических свойств этих соединений. Синтезированные выше соединения демонстрируют ярко выраженную зелёную флуоресценцию с квантовыми выходами 0,4–0,8, определёнными относительно кумарина 153 в этаноле в качестве стандарта (квантовый выход 0,546). [172] В таблице 20 представлены положения максимумов полос поглощения и эмиссии, квантовые выходы флуоресценции и Стоксовы сдвиги. Соединение **62m** показывает сильную полосу поглощения с частичным колебательным разрешением в области 350–470 нм. Расширение π-системы **62m** различными

фенильными заместителями приводит к красному сдвигу спектра поглощения. Этот эффект более выражен, когда фенильный фрагмент находится в положении 8 основного скелета пиридоиндолизина (**60i** и **62n**), тогда как у 2- и 3-замещённых соединений **60b** и **62g** он менее значителен. Индолизины **65a-c**, **m-q** показали максимумы пиков поглощения в диапазоне 403–420 нм. Максимумы эмиссионных пиков находятся в зелёной области 505–528 нм, и наибольший сдвиг Стокса ( $4950\text{ см}^{-1}$ ) был зарегистрирован для соединения **65b**. Наименьшие значения  $\Phi_f$  (55–63%) были зарегистрированы для 4-пиридилзамещённых пиридоиндолизинов **65m-o**, в то время как фенилзамещённый пиридоиндолизин **65b** продемонстрировал самый высокий квантовый выход флуоресценции – 82%. Такое оптическое поведение согласуется с литературными данными. Например, индолизины, конденсированные с изоиндолем, [173] хинолином [174, 175] или дигидропирролом, [176] также проявляют эмиссию в синей и зелёной областях (410–556 нм) с  $\Phi_f$  до 0.77.

Таблица 20.

Соединение	Раст-ль	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	$\Phi_f$	Стоксов сдвиг, $\text{см}^{-1}$
<b>60b</b>	EtOH	443	459	0.66	790
	ДХМ	447	460	0.69	630
	толуол	454	465	0.47	520
<b>60c</b>	EtOH	438	462	0.81	1190
<b>60g</b>	EtOH	440	463	0.46	1130
<b>60i</b>	EtOH	461	487	0.74	1160
	ДХМ	467	490	0.74	1010
	толуол	473	471	0.52	0
<b>60j</b>	EtOH	443	459	0.65	790
<b>60k</b>	EtOH	438	462	0.68	1190
<b>62f</b>	EtOH	431	456	0.74	1270
<b>62g</b>	EtOH	431	456	0.64	1270
	ДХМ	435	460	0.66	1250
	толуол	442	466	0.48	1170
<b>62l</b>	EtOH	446	471	0.69	1190
<b>62m</b>	EtOH	422	448	0.58	1380
	ДХМ	426	450	0.64	1250
	толуол	435	457	0.44	1110
<b>62n</b>	EtOH	447	472	0.75	1190
	ДХМ	450	475	0.76	1170
	толуол	458	482	0.56	1090
<b>65a</b>	толуол	413	511	0.77	4643
<b>65b</b>	толуол	404	505	0.82	4950

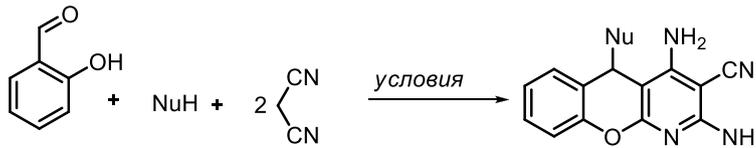
<b>65c</b>	толуол	414	520	0.64	4923
<b>65m</b>	толуол	418	519	0.57	4655
<b>65n</b>	толуол	410	513	0.63	4897
<b>65o</b>	толуол	420	528	0.55	4870
<b>65p</b>	толуол	416	516	0.64	4658
<b>65q</b>	толуол	409	512	0.77	4918

### 3.2 Мультикомпонентные и домино-реакции динитрилов с *o*-гидроксibenзальдегидами

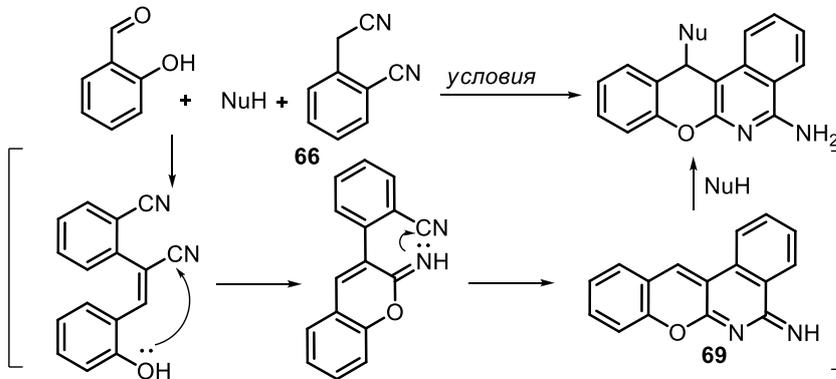
Динитрилы занимают важное место в органическом синтезе благодаря своей реакционной способности. [177, 178] Среди них особенно выделяется малонитрил – наиболее изученный и широко применяемый реагент в мультикомпонентных реакциях, направленных на построение 2-амино-4*H*-хроменового скелета [179–184]. Особенно хорошо охарактеризованы так называемые псевдочетырёхкомпонентные процессы, в которых участвуют *o*-гидроксibenзальдегиды, нуклеофилы и два эквивалента малонитрила (Схема 38, уравнение 1). [185–188] В таких трансформациях малонитрил выступает в качестве предшественника аминопиридинового фрагмента, обеспечивая формирование гетероциклического ядра через последовательные конденсации и циклизации. Интерес представляет также винилог малонитрила –  $\alpha$ -(циано)-*o*-толунирил (гомофталонитрил, **66**), содержащий аналогичный динитрильный мотив с дополнительным ароматическим заместителем. Этот реагент способен участвовать в построении аминоизохинолинового цикла по схожей логике. Тем не менее, его потенциал в мультикомпонентных синтезах до настоящего времени остаётся малоизученным и требует дальнейшего систематического исследования. Поскольку хромены, аннелированные с пиридиновым кольцом, представляют собой привилегированный класс гетероциклических соединений для поиска лекарств, мы предположили, что использование гомофталонитрила будет интересно для расширения множества мультикомпонентных реакций с малонитрилом.

Схема 38

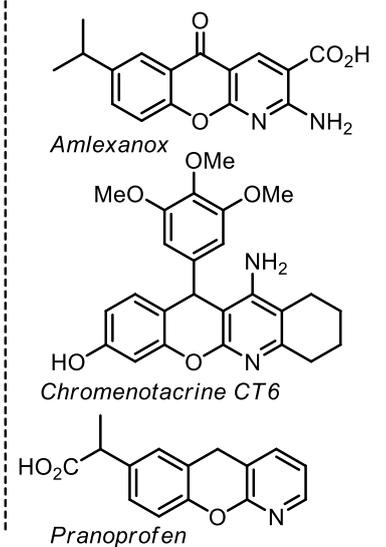
(1) Хорошо изученные и распространенные мультикомпонентные реакции:



(2) Использование винилога малонитрила - гомофталонитрила - не изучено:



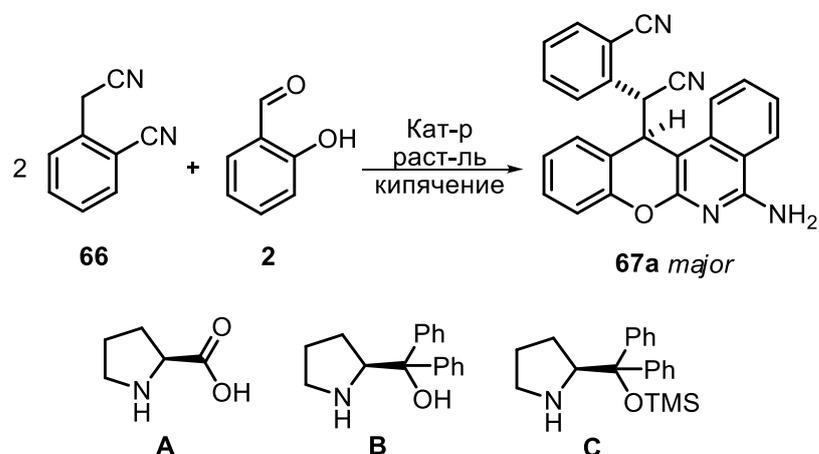
(3) Биоактивные вещества, содержащие аминопиридиновый фрагмент:



Реакция между гомофталонитрилом (2 эквивалента) и *o*-гидроксibenзальдегидом протекает как псевдотрехкомпонентная и приводит к образованию

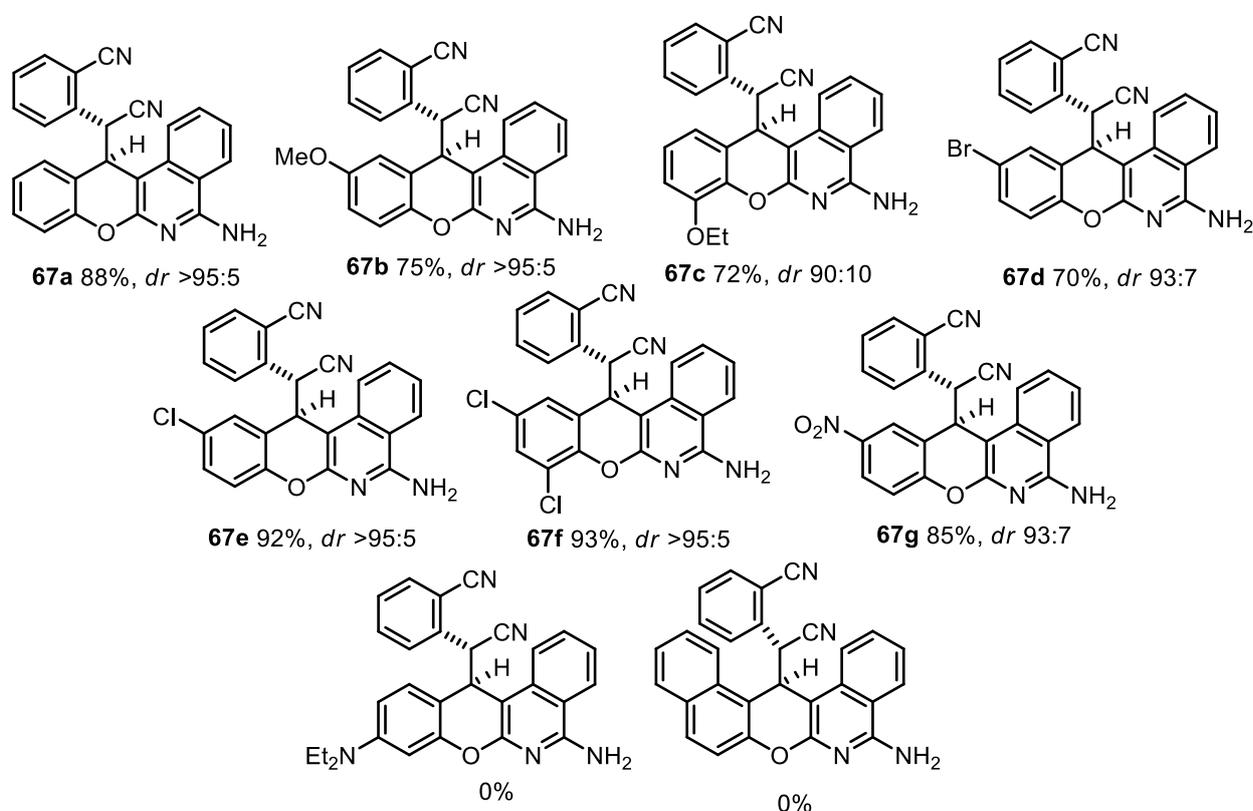
12-(*o*-цианопенил)хроменоизохинолинаминов **67**. Обработка раствора гомофталонитрила и *o*-гидроксibenзальдегида в этаноле карбонатом натрия приводила к образованию диастереомерной смеси хроменоизохинолинаминов **67** с соотношением *dr* 69:31 (таблица 21, №1). Учитывая потенциальную важность хроменопиридина, были предприняты попытки диастереоселективного синтеза этих соединений. Поскольку реакции, катализируемые *L*-пролином, хорошо известны для выполнения стереоселективных превращений, [189–192] мы планировали провести рассматриваемую реакцию в условиях органокатализа. Использование *L*-пролина **A** или катализаторов на основе *L*-пролина **B** и **C** в количестве 10 мольн.% для реакции гомофталонитрила **66** и салицилового альдегида при кипячении в этаноле или дихлорэтаноле привело лишь к следовым количествам необходимого соединения **67a** (таблица 21, №№3-6). Учитывая, что *L*-пролин является недорогим катализатором, его использование в больших количествах возможно. Увеличение количества *L*-пролина до 20 мольн.% привело к образованию **67a** с выходом 68% и соотношением *dr* 95:5 (таблица 21, №7). Применение избытка альдегида улучшило выход **67a** до 73%, не снижая диастереоселективности (таблица 21, запись 8). Когда гомофталонитрил был взят в избытке, выход реакции снизился до 58% (таблица 21, №9). Наилучший выход в 88% был достигнут с помощью 30 мольн.% *L*-пролина (таблица 1, №10).

Таблица 21.



№	Кат-р	Раст-ль	время, ч	Соотношение <b>66:2</b>	Выход, (%)	<i>dr</i>
1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 экв.)	EtOH	3	2:1	96	61:39
2	<b>A</b> (10 мольн.%)	EtOH	>200	2:1	-	-
3	<b>B</b> (10 мольн.%)	EtOH	>200	2:1	-	-
4	<b>C</b> (10 мольн.%)	EtOH	>200	2:1	-	-
5	<b>A</b> (10 мольн.%)	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	>200	2:1	-	-
6	<b>A</b> (20 мольн.%)	EtOH	45	2:1	68	95:5
6	<b>A</b> (20 мольн.%)	EtOH	45	2:1.5	73	95:5
8	<b>A</b> (20 мольн.%)	EtOH	45	2.5:1	58	95:5
9	<b>A</b> (30 мольн.%)	EtOH	45	2:1.5	88	>95:5

Использование этокси-, метокси-, бром-, хлор-, нитро- или дихлорсодержащих салициловых альдегидов привело к образованию соответствующих соединений **67b-i** с хорошими выходами и отличной диастереоселективностью (рисунок 16). Дальнейшее исследование синтетических границ реакции показало, что использование стерически затрудненного  $\alpha$ -гидроксиафталяльдегида, так же как и 4-диэтиламино-2-гидроксибензальдегида, имеющего сильную электронодонорную группу в *para*-положении к карбальдегидной группе, целевые продукты получить не удалось. Реакция бензилцианида (1 экв.), гомофталонитрила (1 экв.) и салицилового альдегида (1 экв.) дала продукт псевдотрехкомпонентной реакции **67a**, что свидетельствует о том, что бензилцианид неактивен в качестве третьего компонента. С другой стороны, использование более реакционноспособного *p*-нитробензилцианида привело к образованию сложной смеси продуктов.



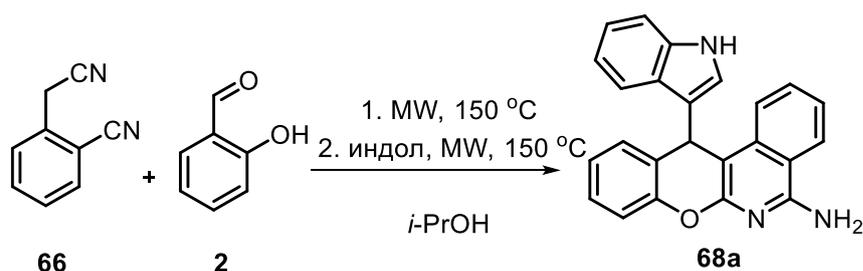
**Рис. 16.** Синтетические границы пролин-катализируемой псевдотрехкомпонентной реакции.

Структура **67a** была достоверно определена с помощью экспериментов  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC ЯМР. Относительная стереохимия была установлена для смеси диастереомеров с *dr* 69:31 на основе экспериментов NOESY. Стоит отметить, что соединения **67a-g** были подвержены эпимеризации, и количество минорного диастереомера увеличивалось при стоянии в растворе ДМСО.

Нас заинтересовала возможность продемонстрировать общность реакции путем использования другого нуклеофила в качестве третьего компонента. Из-за высокой

распространенности индола в биологически активных веществах и природных соединениях мы решили включить этот гетероцикл в положение С(12) хромено[3,2-с]изохинолинаминов. Выполнение одностадийной реакции гомофталонитрила, салицилового альдегида и индола в кипящем этаноле с использованием 20 мольн.% *L*-пролина не дало никаких признаков получения необходимого продукта. Был использован последовательный подход, и синтез проводился в два этапа. Сначала гомофталонитрил (1 экв.), салициловый альдегид (1 экв.) и ацетат аммония (2 экв.) в изопропанолу нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 10 минут. Затем добавляли индол (3 экв.) и Et<sub>3</sub>N (1 экв.), и реакционную смесь снова нагревали до 150°C в течение 10 минут. Этот последовательный протокол дал желаемый продукт **68a**, содержащий индол, с выходом 34% (таблица 22, №1). Использование карбоната калия не увеличивало выход существенно (таблица 22, №2), а увеличение времени реакции не оказывало влияния (таблица 22, №3), тогда как избыток альдегида (3 экв.) повышал выход до 65% (таблица 22, №4). Дальнейший скрининг количеств реагентов (таблица 22, №№5-8) выявил наилучшее соотношение 1:2:2 (гомофталонитрил:альдегид:индол), что дало **68a** с выходом 71% (таблица 22, №7).

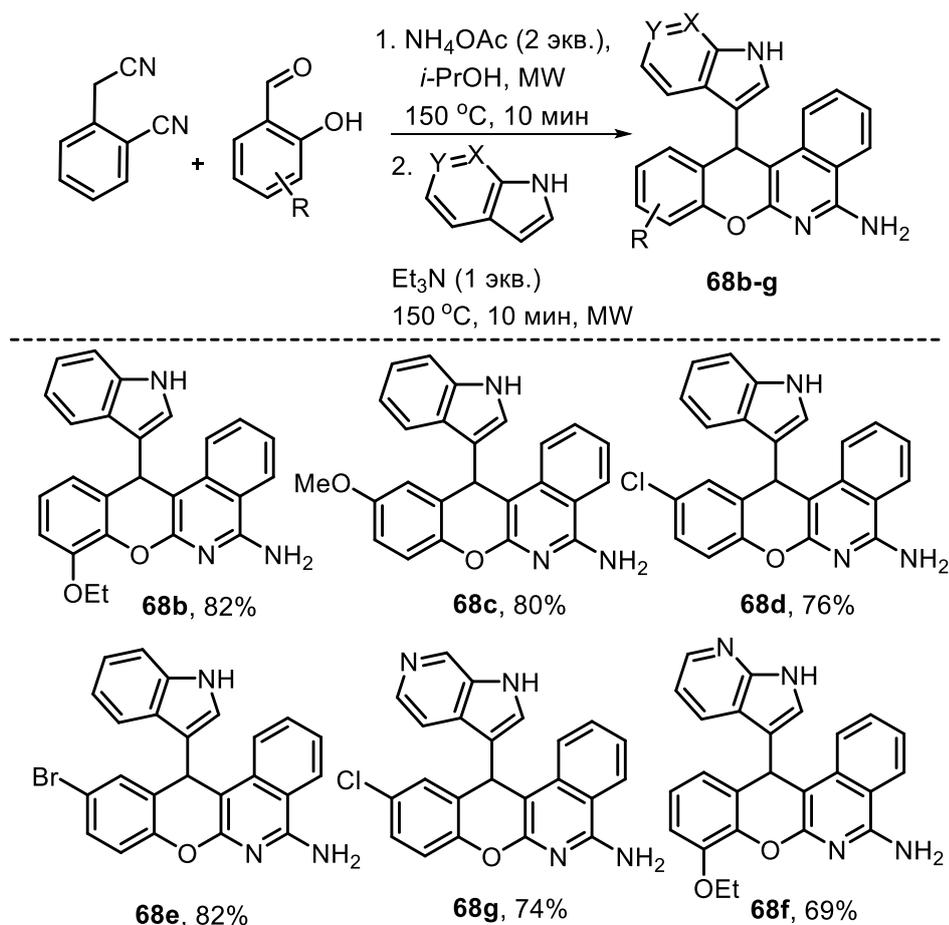
Таблица 22.



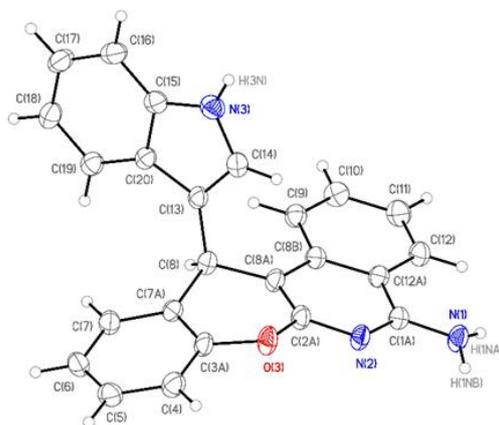
№	Соотн. <b>66</b> : <b>2</b> :индол	Шаг 1	Шаг 2	Выход <b>68a</b> , (%)
1	1:1:3	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 10 мин	индол (3 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 10 мин	34
2	1:1:3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 экв.), 10 мин	индол (3 экв.), 10 мин	40
3	1:1:3	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 20 мин	индол (3 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 20 мин	40
4	1:3:3	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 10 мин	индол (3 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 10 мин	65
5	1:1:1.2	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 20 мин	индол (1.2 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 20 мин	40
6	1:1.5:1.2	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 10 мин	индол (1.2 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 10 мин	57
7	1:2:2	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 10 мин	индол (2 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 10 мин	71
8	2:1:1.2	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), 10 мин	индол (1.2 экв.), Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 10 мин	48

Изучая границы этой последовательной трансформации, мы были рады обнаружить, что различные альдегиды работали должным образом и продукты **68b-e** были синтезированы с выходом 76-82% (схема 1). Мы также показали, что 6- и 7-азаиндолы могут участвовать в реакции, образуя соединения **68f** и **68g** с выходом 74% и 69% соответственно.

Схема 39



Структура соединения **68a** была подтверждена данными РСА (Рис. 17).

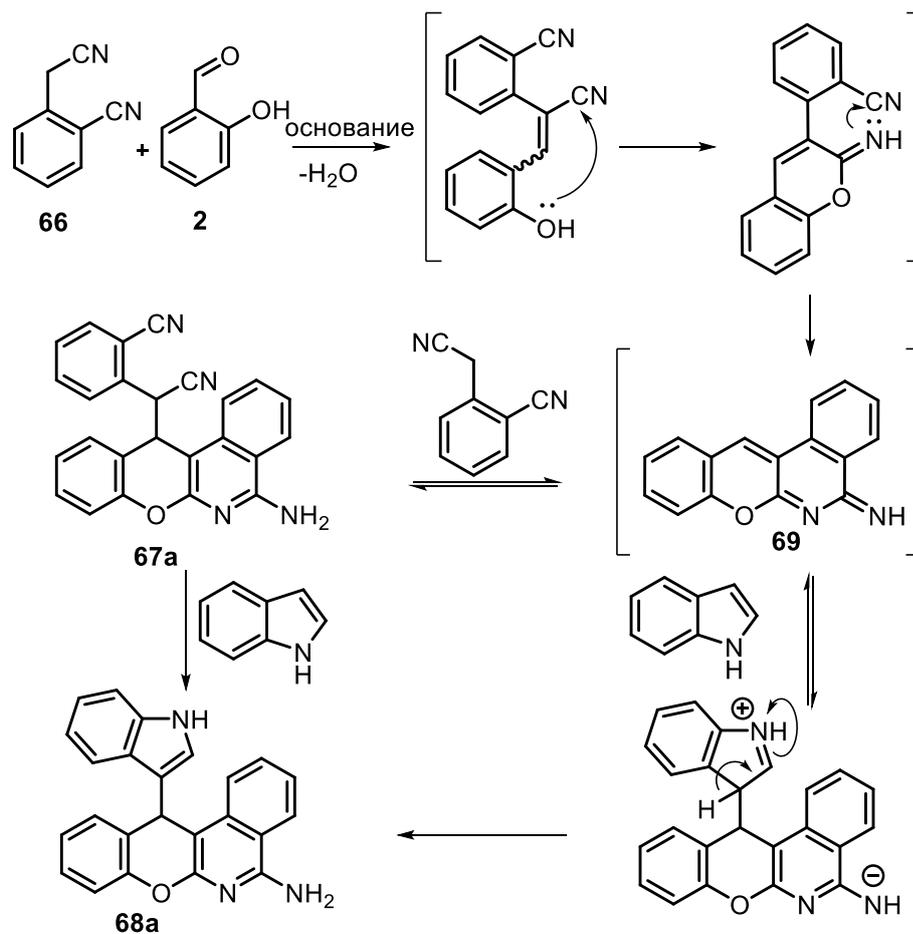


**Рис. 17.** Общий вид одной из двух симметрично независимых молекул в кристалле **68a**. Параметры анизотропного смещения показаны с вероятностью 50%.

Мы предполагаем, что взаимодействие гомофталонитрила **66** с салициловым альдегидом **2** начинается с конденсации Кнёвенагеля с образованием стирольного производного, которое может подвергаться двум последовательным внутримолекулярным циклизациям с образованием промежуточного продукта **69**. Образование продукта **67a** может быть объяснено присоединением по Михаэлю другого эквивалента гомофталонитрила к промежуточному продукту **69**. В свою

очередь, образование продукта **68a** может быть объяснено аналогичным присоединением по Михаэлю индола к этому интермедиату (схема 40). Принимая во внимание обратимость реакции присоединения Михаэля, мы предположили, что продукт **67a** может быть преобразован в **68a** под действием индола, добавление которого выглядит менее обратимым из-за ароматизации индольной части. Эта гипотеза и сам путь реакции были подтверждены нагреванием продукта **67a** с избытком индола в микроволновом реакторе в течение 10 мин при 150°C и выделением продукта **68a** с выходом 75%.

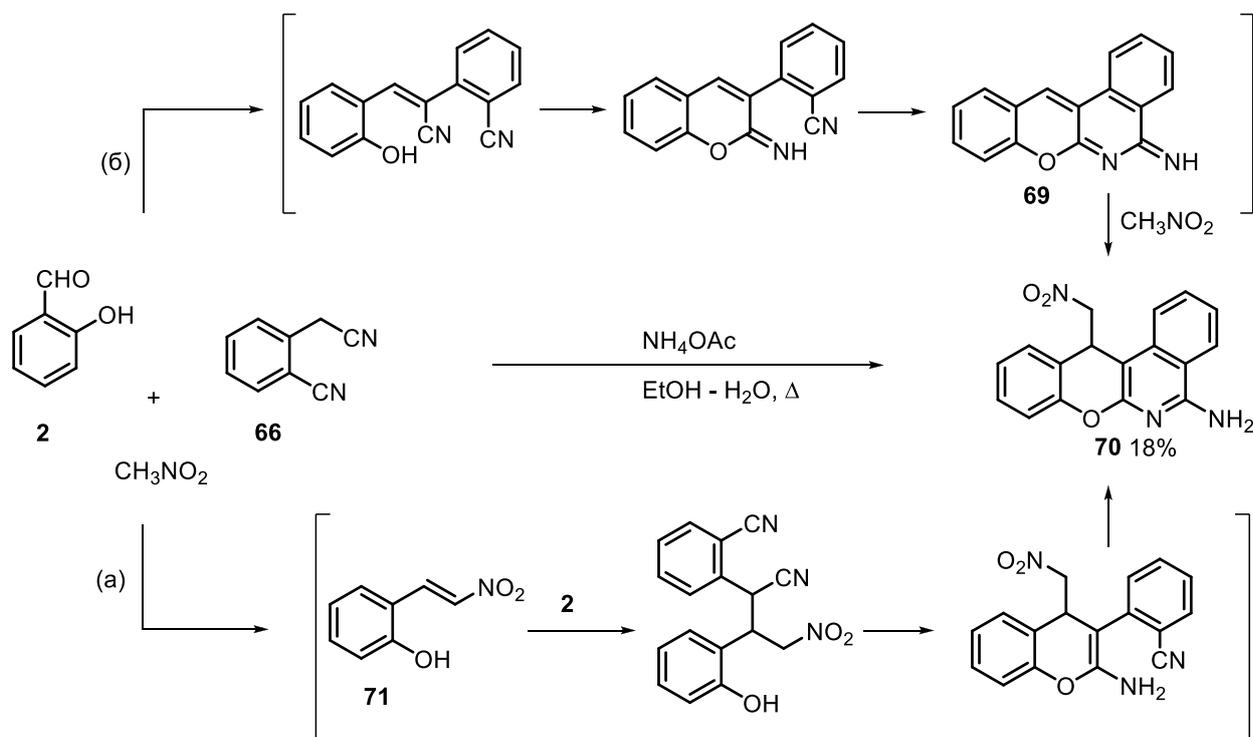
Схема 40



Мы предположили, что замена нуклеофила в качестве третьего компонента реакции позволит получить структурно близкие хроменоизохинолины с иным заместителем в хроеновом фрагменте. Действительно, при кипячении салицилового альдегида **2**, гомофталонитрила **66** и нитрометана в присутствии ацетата аммония в смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (3:1) был получен трёхкомпонентный продукт **70** с выходом 18% (Схема 41). Предложены два возможных пути реализации данной трансформации. Согласно **пути а**, реакция может начинаться с образования нитровинильного промежуточного соединения **71** в результате конденсации салицилового альдегида с нитрометаном; последующая нуклеофильная атака гомофталонитрила

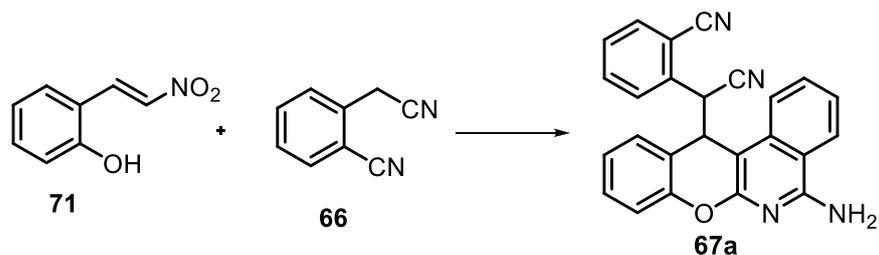
и две циклизации, завершающиеся таутомеризацией, приводят к целевому продукту **70**. Альтернативный путь **б** предполагает первоначальную конденсацию гомофталонитрила **66** с альдегидом **2**, сопровождающуюся двойной циклизацией и образованием промежуточного продукта **69**, к которому затем присоединяется нитрометан. Оба маршрута остаются вероятными и требуют дополнительной экспериментальной верификации.

Схема 41



Более чёткое представление о механизме реакции было получено при выделении промежуточного нитровинильного соединения **71** и его последующем взаимодействии с гомофталонитрилом **66** в различных условиях (Таблица 23). Однако целевой продукт **70** в этих экспериментах обнаружен не был. Вместо него основным продуктом реакции оказался хромен **67**, образовавшийся в результате псевдотрёхкомпонентного процесса между салициловым альдегидом, гомофталонитрилом и следами воды. Вероятно, соединение **71** в присутствии воды и основания подвергается обратной реакции Анри, регенерируя исходный салициловый альдегид и нитрометан. Высвободившийся альдегид затем вступает в реакцию с гомофталонитрилом **66**, давая хромен **67**. Полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу механизма, в котором ключевым этапом является первоначальное формирование изохинолинового фрагмента (путь **б**), а не последующее присоединение нитровинильного промежуточного соединения.

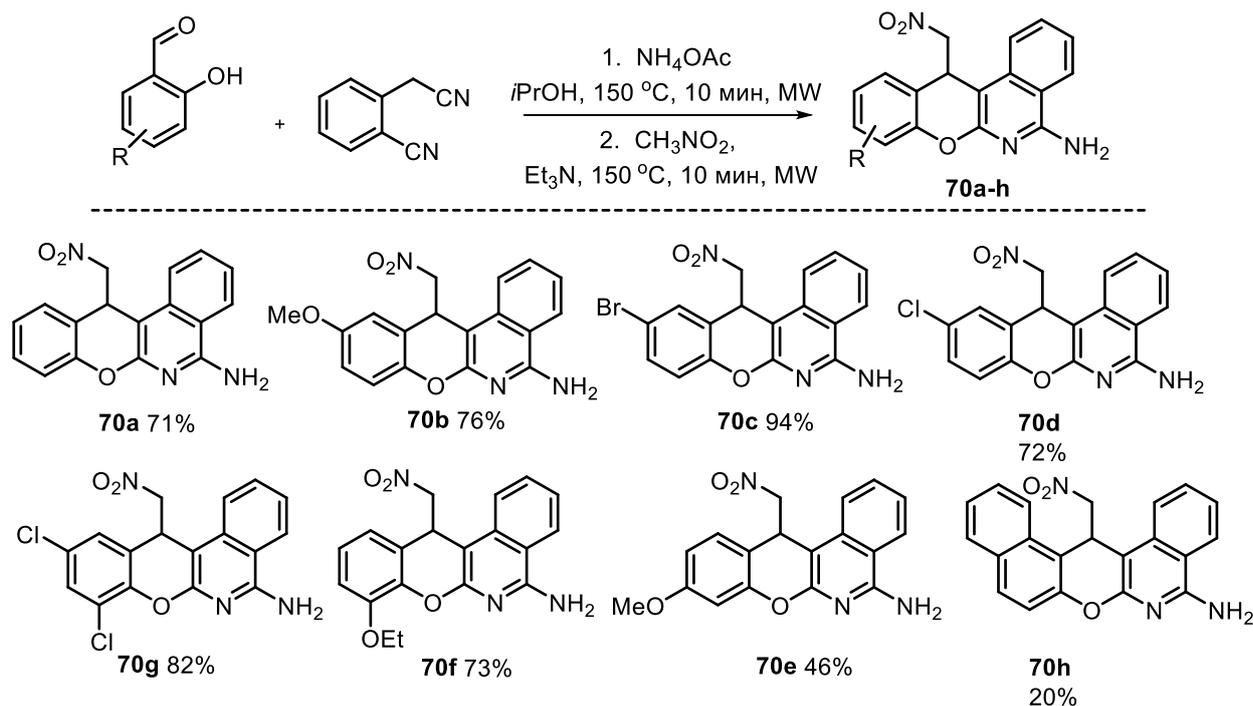
Таблица 23.



№	Условия	Выход <b>67a</b> , %
1	ДБУ (1 экв.), EtOH, кипячение, 8 ч	5
2	NaOAc (1 экв.), EtOH, кипячение, 8 ч	27
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), EtOH-H <sub>2</sub> O, 1 ч	-
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5 экв.), EtOH-H <sub>2</sub> O, 1 ч	-
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), ТГФ, 60°C, 10 мин, MW	Нет реакции
6	Et <sub>3</sub> N (1 экв.), <sup>i</sup> PrOH, 150°C, 10 мин, MW	30

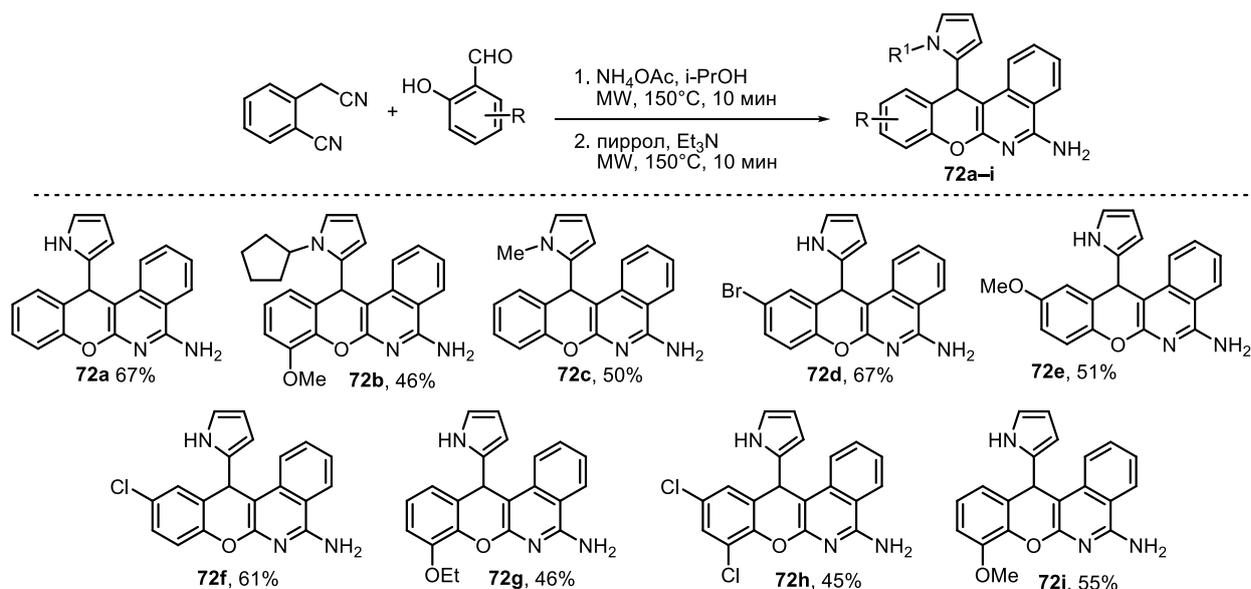
Так как образование нитровинильных производных сопутствовало процессу и снижало выход целевого соединения, предпочтительным является проведение реакции в последовательном режиме для накопления в реакционной смеси интермедиата **69**. Далее реакцию проводили путем нагревания раствора *o*-гидроксибензальдегида, гомофталонитрила и NH<sub>4</sub>OAc в изопропанол до 150°C в микроволновом реакторе на протяжении 10 мин, за чем следовало добавление нитрометана и Et<sub>3</sub>N и повторного нагревания в течение 10 мин при 150°C. Целевые соединения могут быть выделены как с использованием колоночной хроматографии, так и кристаллизацией. Метод был далее использован для изучения синтетических границ реакции (схема 42). Как оказалось, широкий спектр *o*-гидроксибензальдегидов может быть использован для получения очень хороших выходов различно замещенных хроменоизохинолинаминов **70a-f**. Изохинолин **70g** был получен с меньшим выходом (46%). Возможно, это связано с более низкой реакционной способностью 4-метокси-2-гидроксибензальдегида в конденсации Кнёвенагеля. Пентациклический продукт **70h** был получен с наименьшим выходом 20%, что, возможно, было связано со стерическими препятствиями, создаваемыми дополнительным бензольным кольцом.

Схема 42



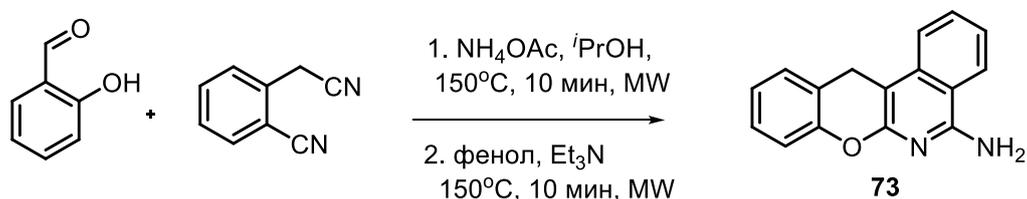
Разработанная методика была успешно адаптирована для введения пиррольного фрагмента в систему хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-аминов с минимальными модификациями условий. В типичном эксперименте гомофталонитрил **66** сначала конденсировали с салициловым альдегидом в изопропанол в присутствии ацетата аммония, нагревая реакционную смесь в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 10 мин. На втором этапе к полученной смеси добавляли пиррол и проводили повторный микроволновой нагрев при той же температуре (150 °C) в течение ещё 10 мин. Последующая очистка методом колоночной хроматографии позволила выделить целевое полициклическое соединение **72** с хорошим выходом – 67% (Схема 43). Увеличение температуры или времени реакции не оказывало существенного влияния на ход процесса. Возможно использование пирролов с различными заместителями у атома азота. Так, *N*-циклопентил- и *N*-метилпирролы образовывали соответствующие продукты **72b** и **72c** с выходами 46 и 50% соответственно. Область применения реакции была дополнительно исследована с использованием различных *o*-гидроксibenзальдегидов. Было показано, что 5-бром, 5-хлор или 5-метокси-*o*-гидроксibenзальдегиды дают соответствующие продукты **72d–f** с выходами 51–67%. В случае 3-этокси- и 3-метоксисалицилового альдегида продукты **72g** и **72i** были выделены с выходами 46 и 55% соответственно. 3,5-Дихлорсалициловый альдегид также участвовал в превращении и соединение **72h** было выделено с выходом 45%.

Схема 43



При использовании фенола в реакции с гомофталонитрилом и салициловым альдегидом в качестве нуклеофила было обнаружено, что основным продуктом реакции становится продукт **73** – продукт восстановления иминохроменового интермедиата **69**, т.е. фенол выступает в качестве восстановителя – источника водорода (Схема 44).

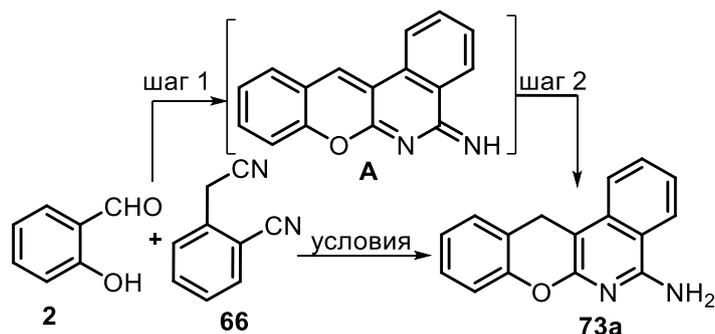
Схема 44



Так как соединения типа **73** представляют собой комбинацию привилегированного 2-аминохроменового ядра и изохинолина и могут проявлять полезную биологическую активность, были предприняты попытки оптимизации обнаруженной реакции. Для этого варьировались восстановители, промоторы, соотношения реагентов и времена реакции (таблица 24). Сначала реакции проводили в две стадии. Гомофталонитрил и салициловый альдегид нагревали в микроволновом реакторе в течение 10 мин при 150°C в присутствии ацетата аммония (2 экв.) для получения промежуточного продукта **A**. Затем в реакционный сосуд добавляли основание и восстановитель и снова выдерживали при 150°C в течение 10 минут. Использование гидрохинона (таблица 24, №2), муравьиной кислоты (таблица 24, №3) или эфира Ганча (таблица 24, №4) в качестве восстановителя на второй стадии приводило к выделению целевого продукта **73a** с выходами 53, 65 или 43% соответственно. Использование эфира Ганча в кислой среде привело к увеличению выхода **73a** до 66% (таблица 24, №5). Чтобы упростить методику и

избежать двухэтапной процедуры, мы попытались добавить муравьиную кислоту на первом этапе. В данном случае целевое соединение **73a** было выделено с умеренным выходом 39% (таблица 24, №6). Формиат аммония сочетает в себе свойства кислотного-основного реагента и восстановителя, его использование в одностадийном процессе позволило получить целевой продукт с выходом 45%. Изменение соотношения реагентов повысило выход вещества **73a** по одностадийной методике до 65% (таблица 24, №№7-9), а добавление воды к реакционной смеси довело выход целевого продукта до 75% (таблица 24, №10).

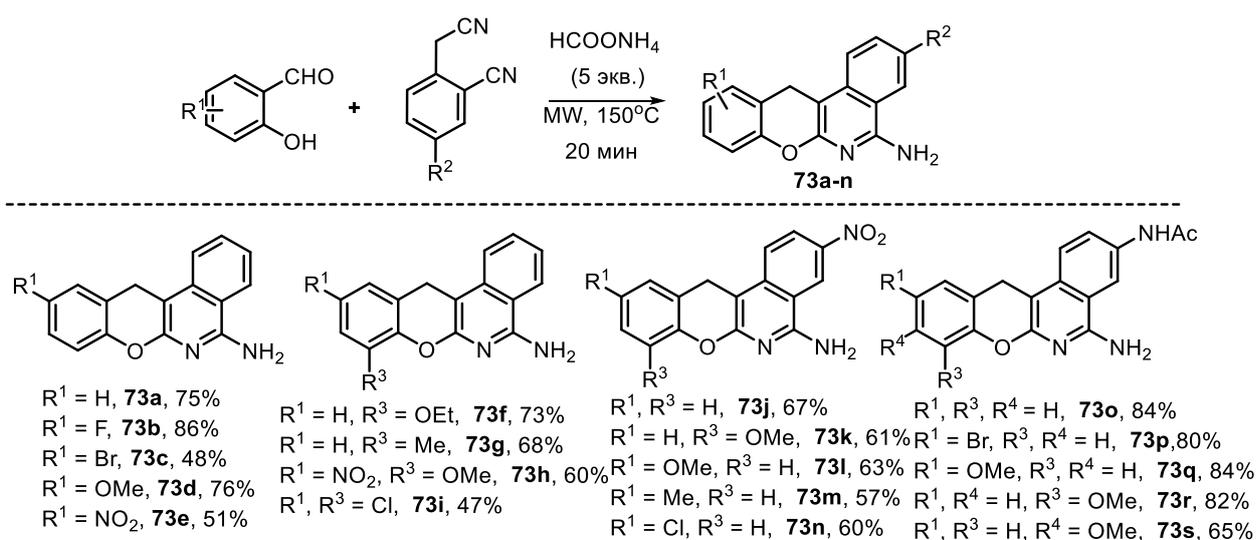
Таблица 24.



№	Соотн. 2:66	Раст-ль	Условия		Выход, %
			Шаг 1	Шаг 2	
1	1:2	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	Et <sub>3</sub> N (1 экв.), 4-трет-бутилфенол (2 экв.) MW, 150°C, 10 мин	47
2	1:2	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	Et <sub>3</sub> N (1 экв.), гидрохинон (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	53
3	1:2	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	Et <sub>3</sub> N (1 экв.), HCOOH (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	65
4	1:1.5	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	Et <sub>3</sub> N (1 экв.), эфир Ганча (2 экв.), MW, 150°C, 20 мин	43
5	1:1.5	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	ТФУК (2 экв.), эфир Ганча (2 экв.), MW, 150°C, 20 мин	66
6	1:1.5	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), HCOOH (5 экв.), MW, 150°C, 20 мин		39
7	1:1.2	<i>i</i> -PrOH	HCOONH <sub>4</sub> (5 экв.), MW, 150°C, 20 мин		45
8	1.5:1	<i>i</i> -PrOH	HCOONH <sub>4</sub> (5 экв.), MW, 150°C, 20 мин		54
9	1.3:1	<i>i</i> -PrOH	HCOONH <sub>4</sub> (5 экв.), MW, 150°C, 20 мин		65
10	1.3:1	<i>i</i> -PrOH-H <sub>2</sub> O (4:1)	HCOONH <sub>4</sub> (5 экв.), MW, 150°C, 20 мин		75

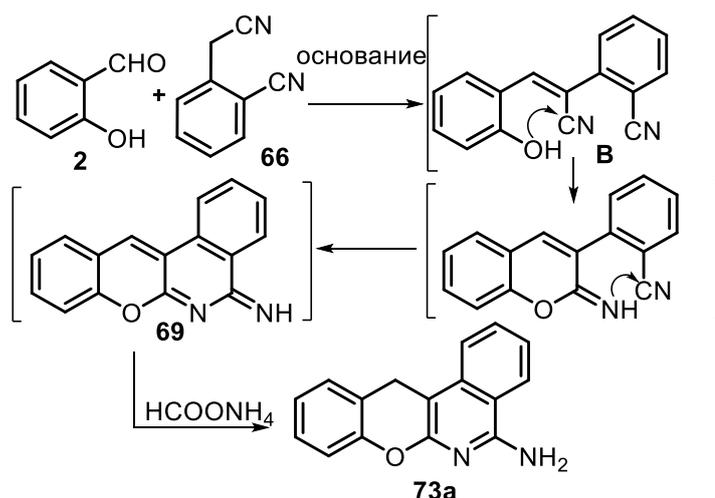
Общность реакции была изучена с использованием различных альдегидов салицилового типа. Так, восстановительная домино-реакция гомофталонитрила была эффективной с салициловым альдегидом, 5-фтор- и 5-метоксисалицилальдегидами, в результате чего были получены соединения **73a, b, d** с хорошими и очень хорошими выходами 75-86% (схема 45). Использование 5-бром- или 5-нитрозалицилальдегидов позволило получить продукты **73c, e** с умеренными выходами 48-51%. 3-Замещенные салициловые альдегиды давали этокси- и метилпроизводные **73f** и **73g** с хорошими выходами 73% и 68% соответственно. Дизамещенные альдегиды также были совместимы с условиями реакции, и продукты **73h, i** были выделены с выходами 60% и 47% соответственно. Для оценки влияния заместителей в гомофталонитриле на ход реакции использовали 4-нитрогомфталонитрил. Соответствующие соединения **73j-n** были синтезированы с несколько меньшими, но умеренными выходами 57-67%. Реакция 4-аминогомфталонитрила приводила к образованию сложных смесей. В свою очередь, защищенный 4-ацетиламиногомфталонитрил успешно превращался в соединения **73o-s** с выходами вплоть до очень хороших 65-84%.

Схема 45



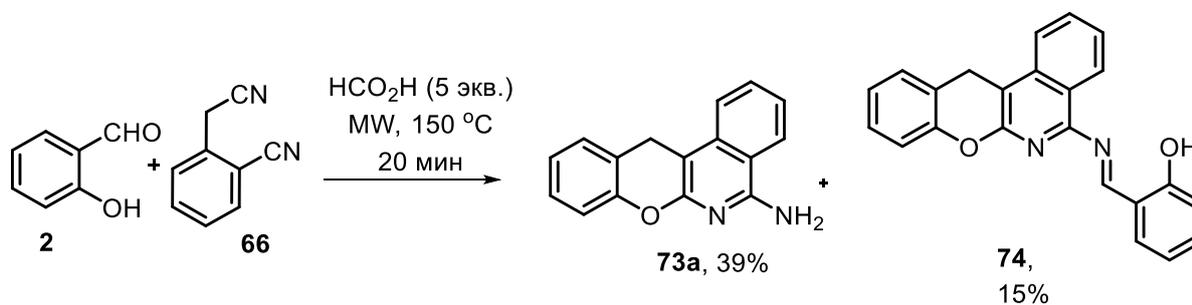
Мы предполагаем, что реакция протекает по пути, предложенному на схеме 46. Во-первых, при конденсации гомофталонитрила и салицилового альдегида по Кнёвенагелю образуется промежуточный продукт **69**, который последовательно подвергается двум нуклеофильным циклизациям. Формиат аммония действует как донор водорода, превращая иминовый промежуточный продукт **69** в конечный амин **73**.

Схема 46



В ходе изучения восстановительной домино-реакции гомофталонитрила с салициловым альдегидом в экспериментах с использованием муравьиной кислоты было обнаружено вещество, для которого была установлена структура псевдо-трехкомпонентного продукта – основания Шиффа **74** (Схема 47). Вещество обладало желтой флуоресценцией, что подтолкнуло к попыткам увеличить выход данного соединения.

Схема 47



Подбор условий проведения синтеза оснований Шиффа **74** показал, что наилучший выход 75% достигается при использовании двухстадийного процесса, в котором на первом шаге используется 3 экв. NH<sub>4</sub>OAc при нагревании до 150°C в течение 10 минут в микроволновом реакторе. На следующем шаге добавляют муравьиную кислоту и продолжают нагревание следующие 20 мин (Таблица 25, № 7).

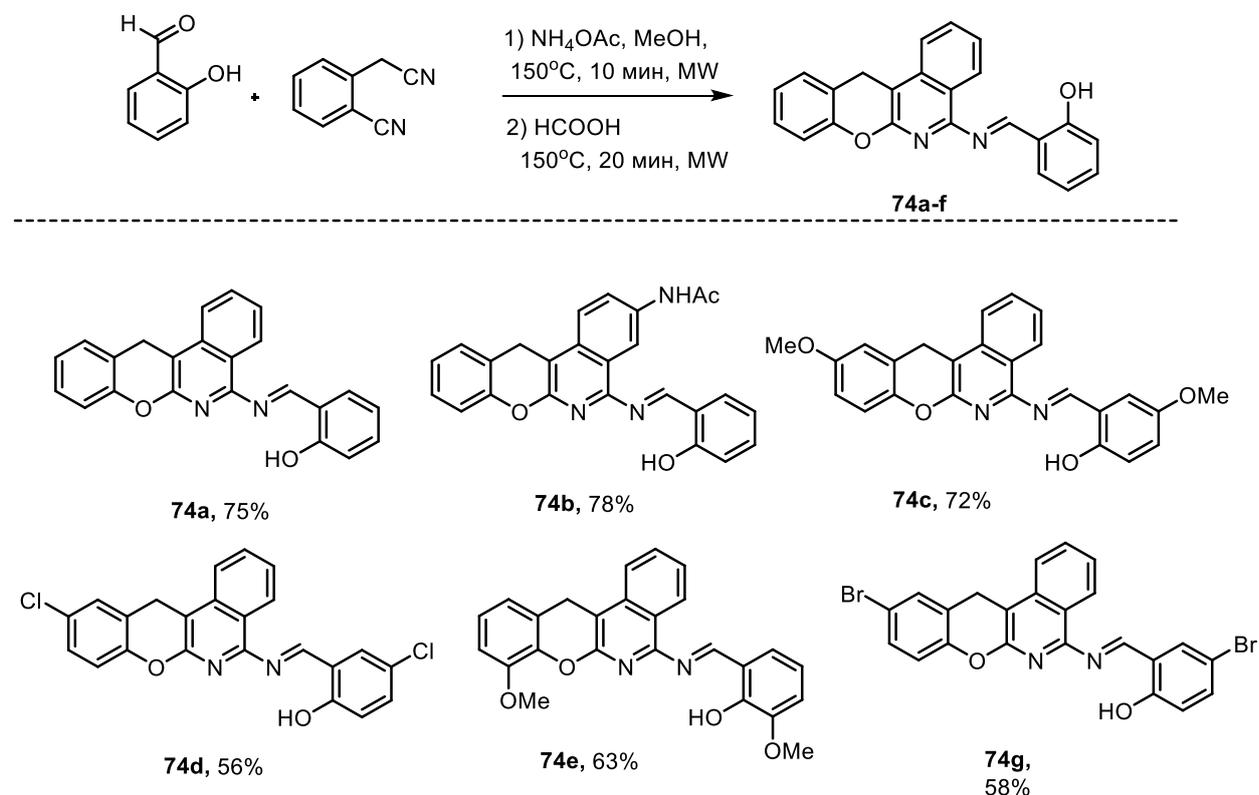
Таблица 25

№	избыток	растворитель	условие		Выход <b>8a</b> , %
			шаг 1	шаг 2	
1	1:2	<i>i</i> -PrOH	HCOONH <sub>4</sub> (5 экв.), HCOOH(5 экв.) MW, 150°C, 20 мин		-

2	1:2	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 10 мин	45
3	1:4	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 10 мин	65
4	1:3	<i>i</i> -PrOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 10 мин	63
5	1:3	EtOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 10 мин	65
6	1:3	MeOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 10 мин	70
7	1:3	MeOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 20 мин	75
8	1:3	MeOH	NH <sub>4</sub> OAc (2 экв.), MW, 150°C, 10 мин	HCOOH(5 экв.), MW, 150°C, 30 мин	71

Подобранные условия были использованы для синтеза различно замещенных оснований Шиффа **74** с выходами 56-78% (Схема 48).

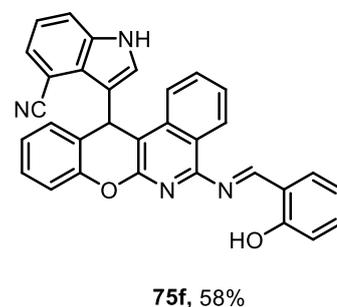
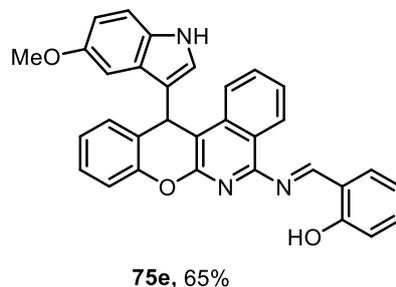
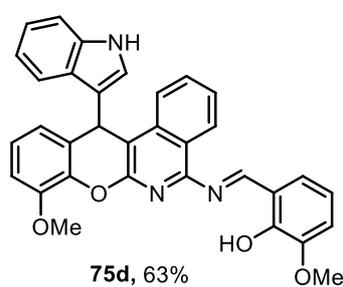
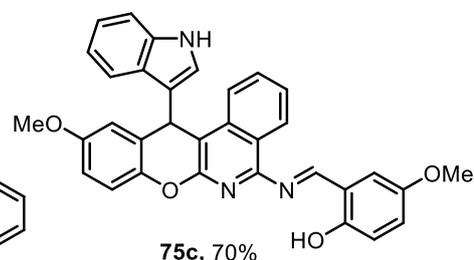
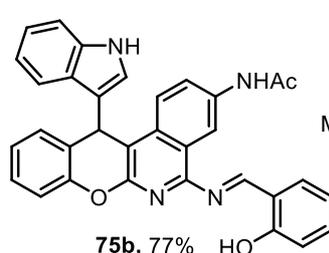
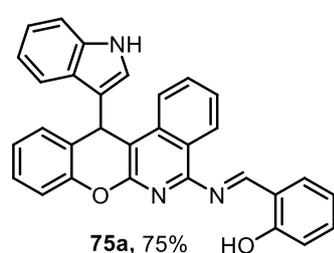
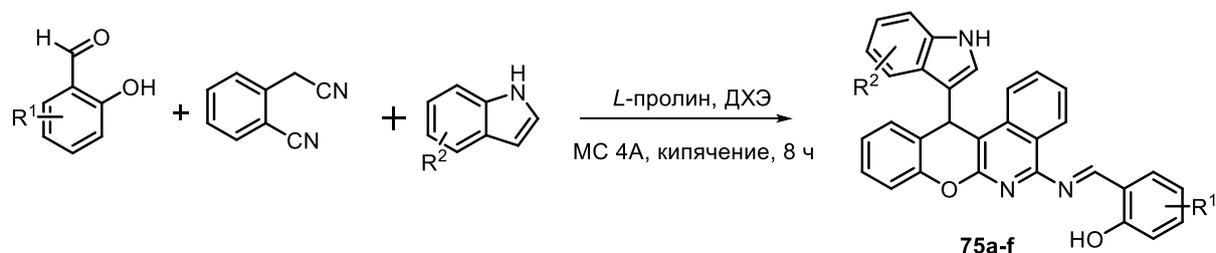
Схема 48



Было замечено, что постепенно вещества **74** теряют желтую флуоресценцию. В спектрах ЯМР появляются сигналы исходного салицилового альдегида и изохинолинамина **74**, т.е. деградация продуктов происходит за счет гидролиза имина. Таким образом вещества **74** оказались мало пригодными для дальнейшего изучения оптических свойств.

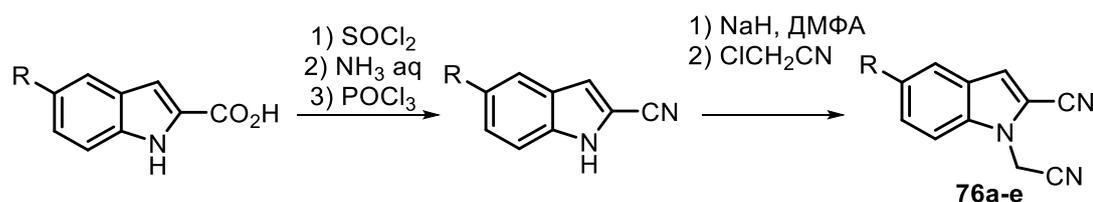
Трехкомпонентная реакция гомофталонитрила, *o*-гидроксibenзальдегида и индола аналогично была проведена в псевдочетырёхкомпонентном варианте. Оказалось, что удачными условиями для реакции стало кипячение реагентов в дихлорэтane в присутствии *L*-пролина в качестве катализатора (Схема 49). К сожалению, основания Шиффа **75** также оказались неустойчивы и деградировали при хранении.

Схема 49



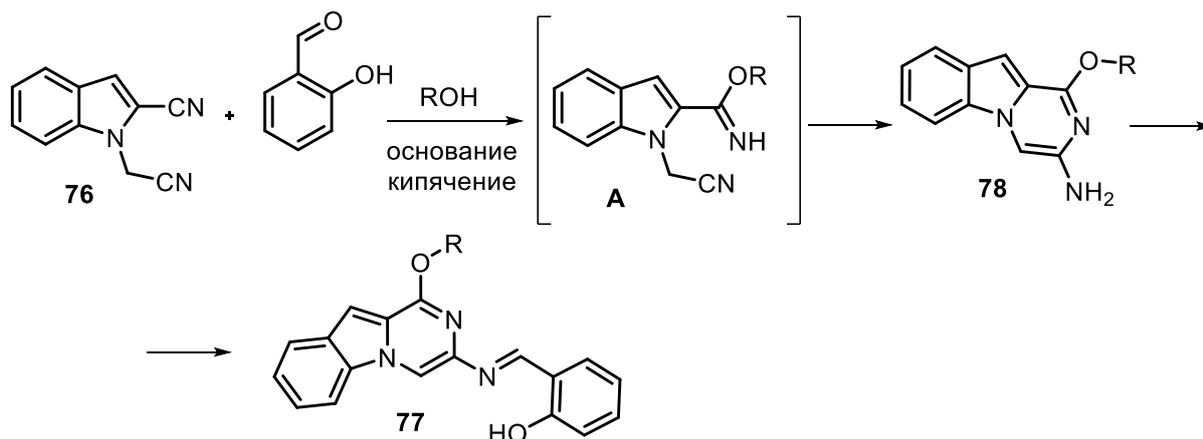
Учитывая разнообразие продуктов превращений гомофталонитрила с *o*-гидроксibenзальдегидами, а также их свойств, интересным было использовать гетероароматический динитрил в аналогичных превращениях. В качестве подходящего динитрила был выбран *N*-(цианометил)индол-2-карбонитрил **76**, который может быть получен из коммерчески доступной индол-2-карбоновой кислоты (Схема 50).

Схема 50

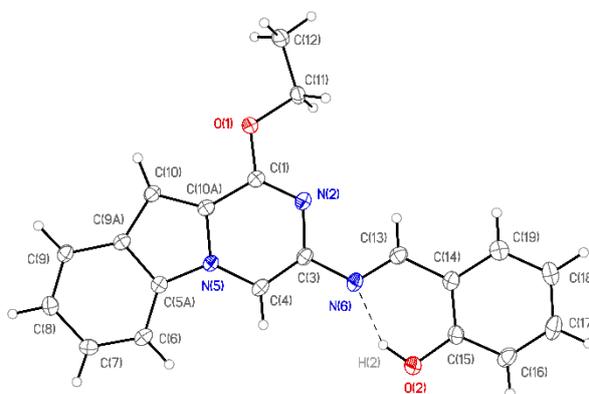


Полученный индольный динитрил **76** вводился в реакцию с салициловым альдегидом в метаноле в присутствии основания. В качестве основного продукта было выделено основание Шиффа **77**. Можно предположить, что динитрил **76** не вступает в конденсацию Кнёвенагеля, характерную для гомофталонитрила, однако присоединяет спирт по ароматической нитрильной группе, превращаясь в имидат **A**, способный претерпевать внутримолекулярную циклизацию с участием второй нитрильной группы. В результате образуется 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин **78**, конденсирующийся с альдегидом.

Схема 51



Структура соединения **77d** была достоверно установлена с помощью РСА монокристалла (рис. 17).



**Рис. 17.** Общий вид соединения **77d** в кристалле. Параметры анизотропного смещения отображены с вероятностью 50%

Далее проводилась оптимизация условий проведения реакции получения 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин **78a**. Обработка динитрила **76a** метаноатом натрия в кипящем метаноле или при комнатной температуре привела к образованию сложной смеси, а использование *t*-BuOK в качестве основания целевого продукта не давало (таблица 26, №№1-2). Обработка динитрила **76a** 20 мольн.% карбонатом натрия в кипящем метаноле привела к выпадению в осадок желаемого пиразино[1,2-*a*]индола **78a** с выходом 61% (таблица 26, №№3).

Увеличение содержания карбоната (таблица 26, №№3-6) показало, что оптимальное количество основания составляет 200 мольн.% при 80%-ном выходе целевого продукта (таблица 26, №5). Карбонат калия снижает как время реакции, так и выход продукта (таблица 26, №№7, 8). Было показано, что карбонат цезия позволяет получать многокомпонентные смеси за короткие промежутки времени (таблица 26, №9). Использование  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  увеличивало время реакции, но давало выходы, сравнимые с  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (таблица 26, №№12 и 13).

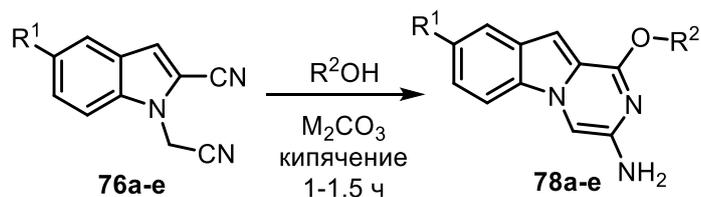
Таблица 26.

№	Основание	Время, мин	Выход, %
1	$\text{MeONa}$ (20 мольн.%)	60	-
2	<i>t</i> -BuOK (200 мольн.%)	60	НР
3	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (20 мольн.%)	60	61
4	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (100 мольн.%)	60	70
5	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (200 мольн.%)	60	80
6	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (300 мольн.%)	60	76
7	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (50 мольн.%)	25	54
8	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (100 мольн.%)	25	40
9	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (200 мольн.%)	10	-
10	KOH (200 мольн.%)	30	-
11	LiOH (200 мольн.%)	120	47
12	$\text{Li}_2\text{CO}_3$ (200 мольн.%)	90	63
13	$\text{Li}_2\text{CO}_3$ (300 мольн.%)	90	75

Выпадение целевого соединения из реакционной смеси в осадок было необходимо, поскольку соединение было нестабильно в растворе и при растворении образовывало смолу. В свою очередь, в твердом состоянии соединение **78a** стабильно – оно не претерпело изменений после трех месяцев пребывания на воздухе согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.

Несмотря на возможность разложения, ряд 1-метокси-3-аминопиразино[1,2-*a*]индолов **78a-e** был получен с хорошими выходами при выбранных условиях, демонстрирующих устойчивость к заместителям в индольном кольце (Таблица 27, №№1-5). Замена спирта на этанол показала неэффективность  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в качестве основания, – этоксизамещенный пиразиноиндол **78f** получен с выходом 9% (Таблица 27, №6). Использование  $\text{K}_2\text{CO}_3$  увеличило выход циклического продукта до 60% (Таблица 27, №7). При проведении реакции в пропанол, пропан-2-оле или 2,2,2-трифторэтаноле (Таблица 27, №№8-11) не удалось получить соответствующие продукты из-за быстрого разложения в растворе. Реакция пирролдинитрила **76f** не дала желаемого продукта даже с метанолом.

Таблица 27.



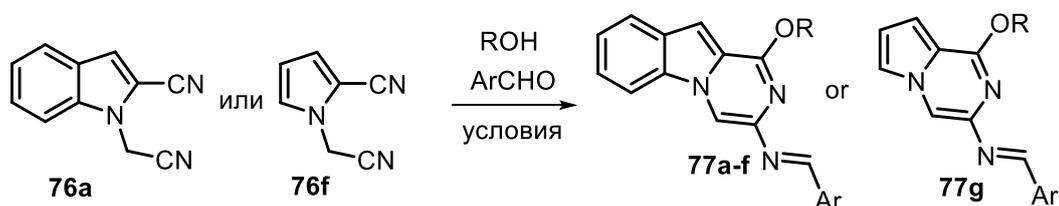
№	Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M	Выход, %
1	<b>78a</b>	H	Me	Na	80
2	<b>78b</b>	Cl	Me	Li	77
3	<b>78c</b>	Br	Me	Li	50
4	<b>78d</b>	Me	Me	Na	63
5	<b>78e</b>	OMe	Me	Li	62
6	<b>78f</b>	H	Et	Na	9
7	<b>78f</b>	H	Et	K	60
8	-	H	Pr	Na	-
9	-	H	Pr	K	-
10	-	H	<i>i</i> -Pr	K	-
11	-	H	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	K	-

Для лучшего понимания механизма разложения была использована ЯМР-спектроскопия. Анализ <sup>1</sup>H ЯМР-спектра **78f** после недельного пребывания в ДМСО-d<sub>6</sub> показал присутствие этанола. Мы предположили, что деградация происходит в результате межмолекулярного нуклеофильного замещения алкоксигруппы аминным фрагментом, что приводит к образованию продуктов олигомеризации. Нуклеофильное замещение в алкоксипиразинах является известным процессом, и большое количество низкоинтенсивных ароматических протонов, наблюдаемых в спектре, выступает в пользу этого предположения.

В попытке преодолеть нестабильность пиразино[1,2-*a*]индолов **78**, мы разработали трехкомпонентную реакцию, в ходе которой аминогруппа могла бы трансформироваться в ненуклеофильную форму. Наши попытки использовать Вос<sub>2</sub>O, метилформиат или 2,4-динитрофторбензол в качестве третьего компонента потерпели неудачу. Оказалось, что альдегиды оказываются наиболее предпочтительными электрофилами в качестве третьего компонента. Так, использование бензальдегида позволило получить соответствующее основание Шиффа **77a** с выходом 20% (таблица 28, №1). Это соединение было стабильным, не проявляло признаков разложения в растворе и позволяло выделить его с помощью колоночной хроматографии. Использование более реакционноспособного 4-фторбензальдегида дало соединение **77b** с выходом 25% (таблица 28, №2). Реакция с салициловым альдегидом была

наиболее эффективной, продукт **77с** был выделен с выходом 42% (таблица 28, №3). Использование динитрила **76а** в избытке и 3А MS в качестве осушителя повысило выход **77с** до 70% (таблица 28, №4), что сопоставимо с выходом соответствующего амина. Эффективное образование оснований Шиффа с салициловым альдегидом может быть объяснено внутримолекулярным участием фенольной группы-ОН в элиминировании воды. Этот метод также работал для этанола (таблица 28, №5), и было возможно выделение пропокси- и трифторэтоксизамещенных пиразино[1,2-а]индолов **77е** и **77f**, соответственно (таблица 28, №№6 и 7). Интересно также отметить, что пирролдинитрил **76f** также дает продукт циклизации **77g** с метанолом (таблица 28, №8).

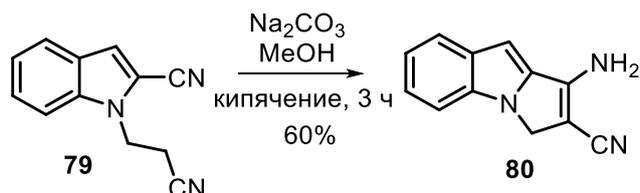
Таблица 28.



№	Исх. соед.	R	Ar	Условия <sup>а</sup>	Продукт	Выход (%)
1	<b>76а</b>	Me	Ph	A	<b>77а</b>	20
2	<b>76а</b>	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	<b>77b</b>	25
3	<b>76а</b>	Me	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	<b>77с</b>	42
4	<b>76а</b>	Me	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	<b>77с</b>	70
5	<b>76а</b>	Et	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C	<b>77d</b>	63
6	<b>76а</b>	Pr	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	D	<b>77е</b>	20
7	<b>76а</b>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	<b>77f</b>	18
8	<b>76f</b>	Me	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	E	<b>77g</b>	35

Чтобы оценить применимость этого метода к 1,6-динитрилам, 1-(цианэтил)индол-2-карбонитрил **79** взаимодействовал с метанолом в присутствии карбоната натрия, давая пирролоиндол **80** – продукт классической реакции Торпа-Циглера с выходом 60% (схема 52).

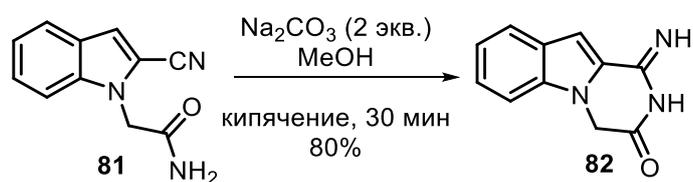
Схема 52



Интересные молекулы могут быть получены при переходе от цианометильной производной индол-2-карбонитрила к метиламидной – соединению **81**. Так, кипячение амидонитрила **81** в метаноле в присутствии карбоната натрия дает продукт **82**

внутримолекулярной циклизации амидной группы по нитрилу с высоким выходом 80% (Схема 53).

Схема 53



Таким образом, мы обнаружили селективный способ образования 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-аминов путем инициированной спиртом динитрильной циклизации *N*-(цианометил)индол-2-карбонитрилов в основной среде. Было показано, что полученные соединения нестабильны в растворе, и для решения этой проблемы была использована трехкомпонентная реакция динитрила, спирта и ароматического альдегида.

### 3.2.1. Практическая значимость хроменоизохинолинаминов.

#### 3.2.1.1. Биологическая активность.

Для ряда соединений хроменоизохинолинаминового ряда были изучены антипролиферативные свойства.<sup>1</sup> Эффекты ингибирования роста, вызванные производными хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амина **73a-i**, были оценены на группе линий опухолевых клеток человека с различной чувствительностью к цисплатину (CDDP), которые использовались в качестве положительного контроля в антипролиферативном тесте на сульфородамин-B (SRB). Кроме того, для первичной оценки взаимосвязи структуры и активности (SARs) были также протестированы два аналога **68a** и **68g**, содержащие фрагменты 1*H*-индол-3-ил и 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил, соответственно, на C(12) хромоизохинолинового каркаса. Разнообразие опухолевых клеток человека состоит из линий рака молочной железы (MCF-7), толстой кишки (HCT116) и клеток рака яичников (SKOV-3, A2780 и A2780cp8). Опухолевые клетки яичников характеризуются внутренней устойчивостью (SK-OV-3) и приобретенной устойчивостью (A2780cp8) к CDDP. Ингибирующие способности тестируемых соединений в отношении роста опухолевых клеток *in vitro*, выраженные в виде полумаксимальных ингибирующих концентраций (IC<sub>50</sub>), представлены в таблице 29.

Таблица 29.

Вещ-во	IC <sub>50</sub> (μM)					RF
	MCF-7	HCT116	SK-OV-3	A2780	A2780cp8	
<b>73a</b>	1.05	16.6	23.5	11.2	15.1	1.3
<b>73b</b>	1.80	15.7	28.1	9.41	16.4	1.7
<b>73c</b>	23.6	18.5	20.6	10.6	18.7	1.8
<b>73d</b>	7.10	7.90	17.5	5.32	9.71	1.8
<b>73e</b>	24.5	72.0	>100	78.3	>100	-
<b>73f</b>	14.5	10.3	12.5	4.04	9.40	2.4
<b>73g</b>	9.50	13.0	27.1	10.0	16.5	1.7
<b>73h</b>	11.7	13.3	53.5	16.5	56.2	3.4
<b>73i</b>	54.2	58.1	>100	52.5	>100	-
<b>68a</b>	75.0	74.3	57.3	24.8	81.5	3.3
<b>68g</b>	11.3	13.7	21.8	9.60	14.6	1.5
<b>CDDP</b>	1.50	2.31	3.90	1.55	10.4	6.7

Значения MCF-7 IC<sub>50</sub> не показали какой-либо линейной корреляции ( $r^2 < 0,50$ ) с показателями, определенными при 72-часовой экспозиции, по отношению к другим тестируемым клеточным линиям. Напротив, результаты определения IC<sub>50</sub> в опухолевых клеточных линиях толстой кишки (HCT116) и яичников (SK-OV-3, A2780) показали хорошую корреляцию ( $r^2 > 0,83$ ), что позволяет предположить, что физико-химические свойства производных хроменоизохинолина должны аналогичным образом влиять на антипролиферативную активность в отношении этих трех клеточных линий. Что касается клеток карциномы яичников,

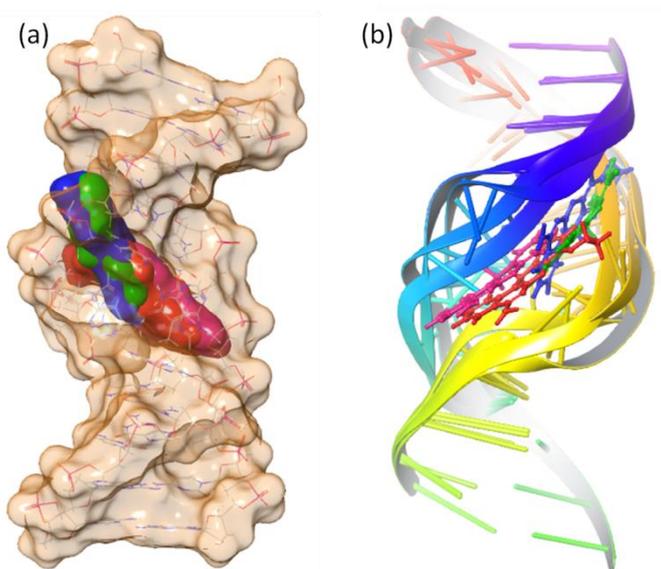
<sup>1</sup> Изучение антипролиферативных свойств изучалось в группе проф. К. Алтомаре, Университет Бари, Италия.

то IC<sub>50</sub>, определенные с помощью A2780, имели высокую корреляцию ( $r^2 = 0,95$ ) с таковыми из клеточной линии, обладающей внутренней устойчивостью к цисплатину (SK-OV-3), и в меньшей степени ( $r^2 = 0,80$ ) с IC<sub>50</sub> из раковых клеток с приобретенной устойчивостью к цисплатину (A2780cr8). Что касается роста клеток рака молочной железы человека (MCF-7), то соединения **73a** и его 10-F аналог **73b**, оба эквивалентные CDDP, проявили наивысшую антипролиферативную активность. Как показывает тенденция SAR, чем выше объемность/поляризуемость заместителей, тем ниже эффективность ингибирования. У некоторых других соединений IC<sub>50</sub> составляет около или менее 10 мкм (**73d, f, g** и **h**). Что касается 12-замещенных соединений, то допустима индол-3-иловая часть в **68a** (а не азаиндольная в **68g**) (IC<sub>50</sub> равна 11,3 мкм, что близко к 14,5 мкм, что соответствует IC<sub>50</sub> исходного **73g**). Среди наиболее мощных ингибиторов клеточного роста клеточных линий HCT116, SK-OV-3 и A2780 аналоги 10-метокси (**73d**) и 8-этокси (**73f**) достигали значений IC<sub>50</sub> в низком микромолярном диапазоне. Интересно, что в клеточной линии яичников A2780 оказалось, что **73d** и **73f** эффективно ингибируют рост клеток при значениях IC<sub>50</sub> 5,32 и 4,04 мкм соответственно. Антипролиферативная активность также сохранялась в отношении резистентных к цисплатину клеток A2780cr8; коэффициенты резистентности составили 1,8 и 2,4 для **73d** и **73f** соответственно. 8-этоксисоединение **73f** проявило антипролиферативную активность не только в отношении линии A2780cr8 (IC<sub>50</sub> = 9,40 мкм), характеризующейся приобретенной устойчивостью, но и в отношении линии SK-OV-3 (IC<sub>50</sub> = 12,5 мкм), обладающей внутренней устойчивостью. Оказалось, что большинство тестируемых соединений способны преодолевать приобретенную устойчивость к цисплатину линии карциномы яичников A2780cr8, которая ранее характеризовалась более высоким содержанием глутатиона и меньшим накоплением лекарства по сравнению с родительскими клеточными линиями.

Производные хромено[2,3-с]изохинолина обладают типичными признаками наиболее распространенных лигандов, интеркалирующих ДНК, т.е. плоской полиароматической частью, несущей положительно заряженную аминогруппу. При pK<sub>a</sub> ≈ 7,6 чуть более 50% 1-аминоизохинолиновой группы должно быть протонировано при физиологическом pH 7,4. Почти плоская тетрациклическая система может осуществлять π-π взаимодействия с двумя соседними фланкирующими парами оснований (обычно CG), тогда как положительно заряженная аммонийная группа может вносить энтропийный вклад в стабилизацию комплекса между ДНК и интеркалирующим лигандом (т.е. путем замещения катионов, которые обычно стабилизируют структуру ДНК).

Чтобы проверить, могут ли тестируемые соединения связываться с ДНК посредством интеркаляции, был проведен молекулярный докинг в сочетании с предварительными

экспериментальными спектроскопическими исследованиями с использованием некоторых типичных активных соединений. Был проведен молекулярный докинг для выявления вероятных взаимодействий связывания и расчета энергетики комплексов между ДНК (PDB ID: 1BNA) и соединениями **73a**, **d**, **f** и **i** с использованием стандартного прецизионного (SP) метода Glide из Schrödinger v. 2018-2. На рис. 18 показаны наилучшие ранжированные положения стыковки исследованных лигандов. Все тетрациклические плоские хромено[2,3-*c*]изохинолиновые системы взаимодействуют между соседними парами оснований ДНК, что указывает на то, что тестируемые соединения могут достигать определенного режима связывания с основной бороздкой ДНК. Показатели стыковки и энергии скольжения в таблице 30 показывают, что **73d** и **f**, по сравнению с **73a** и **i**, могут достигать несколько более сильных взаимодействий с аналогами ДНК, что соответствует их антипролиферативной активности, оцененной во всех тестируемых клеточных линиях и, в частности, в линиях яичников SK-OV-3, A2780 и A2780cp8.

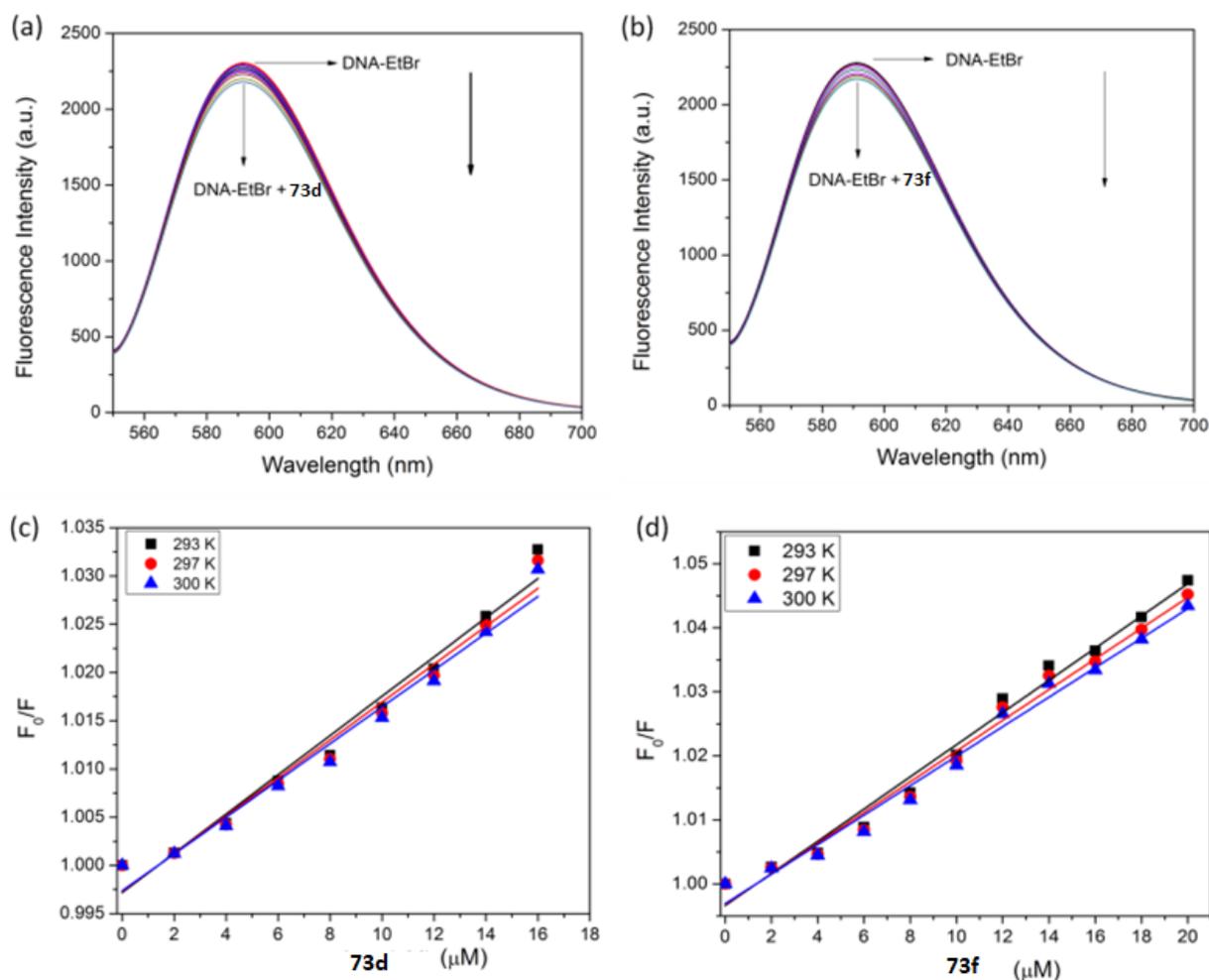


**Рис. 18.** Соединения **73a** (розовое), **73d** (синее), **73f** (красное) и **73i** (зеленое), получившие наибольшее количество баллов, встраиваются в основную бороздку двухцепочечного фрагмента ДНК (PDB ID: 1BNA).; (а) поверхностное изображение и (б) мультипликационное изображение комплекса ДНК с интеркалирующими лигандами.

Таблица 30.

Вещ- во	Docking score (kcal/mol)	Glide energy (kcal/mol)
<b>73a</b>	-7.81	-40.84
<b>73d</b>	-8.64	-47.02
<b>73f</b>	-8.15	-44.70
<b>73i</b>	-8.09	-42.65

Способность **73d** и **f** связываться с ДНК была дополнительно исследована с помощью подавления флуоресценции при взаимодействии тестируемых соединений с ДНК тимуса телят (ctDNA) в комплексе с этидий бромидом (EBr). ДНК обладает низкой интенсивностью флуоресценции. Краситель EBr, который специфически связывается между соседними парами оснований ДНК, был использован для усиления интенсивности системы ДНК-комплексов. В принципе, соединения, конкурирующие с EBr при интеркалировании ДНК, влияют на максимальную интенсивность флуоресценции ДНК-EBr. Как показано на рис. 19, спектр эмиссии комплекса ctDNA-EBr изменялся в присутствии различных количеств соединений **73d** и **f** (рис. 19, а и б). По мере увеличения концентрации добавляемого тестируемого соединения спектральный максимум излучения комплекса ДНК-EBr уменьшается. Это указывает на то, что в среде ctDNA-EBr, без каких-либо дальнейших изменений, существует возможность интеркаляции обоих соединений **73d** и **f**, благодаря их конкурентоспособности в комплексной системе ctDNA-EBr.



**Рис. 19.** Спектры излучения (а и б) и графики Штерна-Вольмера при трех температурах (с и д) комплекса ctDNA-EBr при добавлении соединений **73d** и **73f**, соответственно, от 0 до 20 мкМ (добавление с увеличением на 2 мкМ).

Разработанный метод получения хромено[2,3-с]изохиолин-5-аминов позволил получить полициклические производные с антипролиферативной активностью в отношении некоторых опухолевых клеток человека, а именно клеточных линий молочной железы (MCF-7), толстой кишки (HCT116) и карциномы яичников (A2780), включая устойчивые к цисплатину клетки рака яичников (SK-OV-3 и A2780cp8), с IC<sub>50</sub> в низком микромолярном диапазоне (< 10 мкМ). Результаты молекулярного докинга, экспериментально подтвержденные исследованиями по тушению флуоресценции, позволяют предположить, что в основе антипролиферативной активности хромено[2,3-с]изохиолин-5-аминов является связывание с ДНК, аналогичное другим интеркалирующим агентам.

Недавние исследования подчеркнули роль моноаминоксидаз (MAO) в поддержании устойчивости опухолей и их пролиферации. [193] Интересно, что среди хроменоизохиолинаминов соединения **72b** и **73d** достигли ингибирования MAO A и B с IC<sub>50</sub> в пределах однозначных микромолярных значений. Кроме того, было показано, что они ингибируют Р-гликопротеин (P-gp), который связан с множественной лекарственной устойчивостью раковых клеток. Многофакторные заболевания, такие как рак, могут быть преодолены с помощью мультитаргетного подхода, направленного на модуляцию двух или более мишеней с помощью одной молекулы/препарата. Таким образом, обнаружены соединения, интересные с точки зрения своей мультитаргетной активности.

Таблица 31.

Соединение	MAO A IC <sub>50</sub> (μM)	MAO B IC <sub>50</sub> (μM)	P-gp IC <sub>50</sub> (μM)
<b>72b</b>	(40%)	1.96	6.71
<b>73d</b>	6.94	1.28	12.3

Среди нитрометил-замещенных хроменоизохиолинаминов **70** были обнаружены вещества с цитотоксической активностью, сопоставимой с экспериментальным препаратом эллиптицином (Таблица 32).<sup>2</sup>

Таблица 32.

№	Соединение	IC <sub>50</sub> μg/ml KB	IC <sub>50</sub> μg/ml Hep-G2
1	<b>70a</b>	<0,51	<0,51
2	<b>70b</b>	<0,51	1,6
3	<b>70c</b>	51,2	119,17
4	<b>70d</b>	9,1	38,4
5	<b>70a</b>	<0.5	7,7
6	<b>70b</b>	1,08	1,63
7	эллиптицин	0,31	0,43

<sup>2</sup> Исследование выполнено в группе проф. Н. Ван Туена, Вьетнамская академия науки и технологий, Ханой, Вьетнам.

### 3.2.1.2. Оптические свойства.

Было замечено, что некоторые синтезированные соединения люминесцируют, то есть излучают синий свет, при воздействии ультрафиолетового излучения. Поскольку получение флуоресцентных соединений с полосами излучения в синей области представляет ценность, [194] а также для лучшего понимания потенциала этих молекул для использования в органической электронике, были изучены оптические свойства соединений **67a**, **68a-g**, которые обобщены в таблице 33. Во-первых, спектры поглощения соединений **67a**, **68a-g** демонстрировали сходные максимальные длины волн при 354-355 нм. Во-вторых, соединения **67a**, **68a-g** также обладают почти идентичными максимумами излучения, которые находятся при 415-416 нм. Использование хлороформа, ДМСО и метанола в качестве растворителей показало наиболее интенсивную флуоресценцию в последнем, и метанол был дополнительно использован для определения квантового выхода. Квантовый выход флуоресценции резко изменился при переходе от **67a** (QY 2,1%) к индол-3-ил замещенному соединению **68a** с заметным квантовым выходом QY 48%. Самый высокий показатель QY, равный 70%, был зарегистрирован для соединения **68f**, содержащего 7-азаиндол-3-ил и этокси-заместители.

Таблица 33.

Соединение	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$\epsilon$	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	QY, %
<b>67a</b>	354	7000	416	2.1
<b>68a</b>	355	4500	415	48
<b>68b</b>	354	6000	416	58
<b>68d</b>	354	4500	416	42
<b>68f</b>	354	4500	415	70
<b>68g</b>	354	4500	415	57

Было также замечено, что флуоресценция соединений **68** подавлялась в присутствии кислот. Таким образом, была проведена регистрация спектров эмиссии соединения **68a** с различными концентрациями трифторуксусной кислоты, которые показали полное тушение флуоресценции при 10-кратном избытке кислоты (рис. 20, а). Было обнаружено, что тушение является обратимым, и добавление триэтиламина в достаточном количестве возвращает интенсивность свечения к изначальному уровню (рис. 20, б). Полученные результаты говорят о том, что соединения **68** могут рассматриваться в качестве флуоресцентных pH-сенсоров.

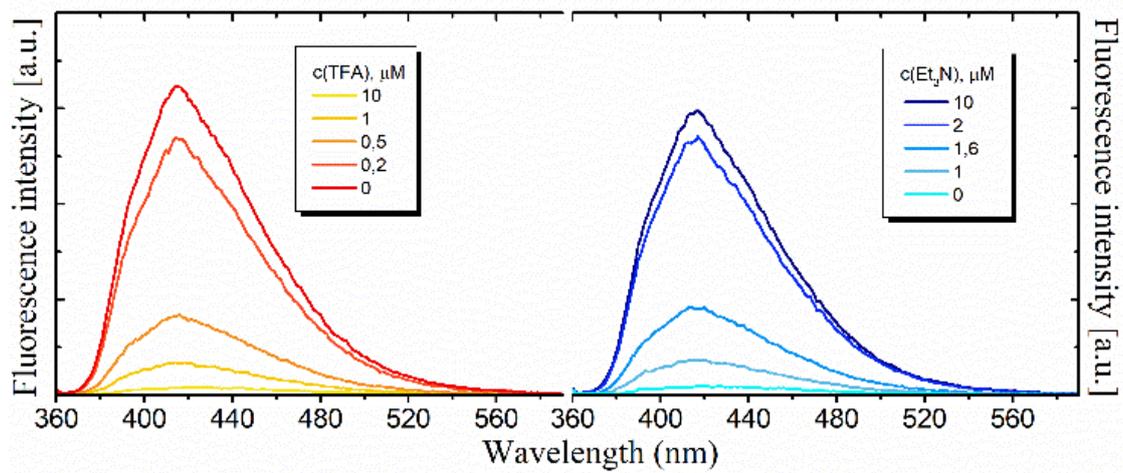
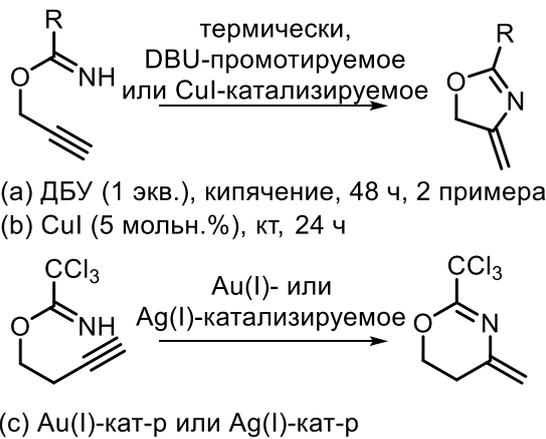


Рис. 20. Эксперименты по тушению флуоресценции **68a** в кислой среде.

### 3.3 Домино-реакции алкинилнитрилов

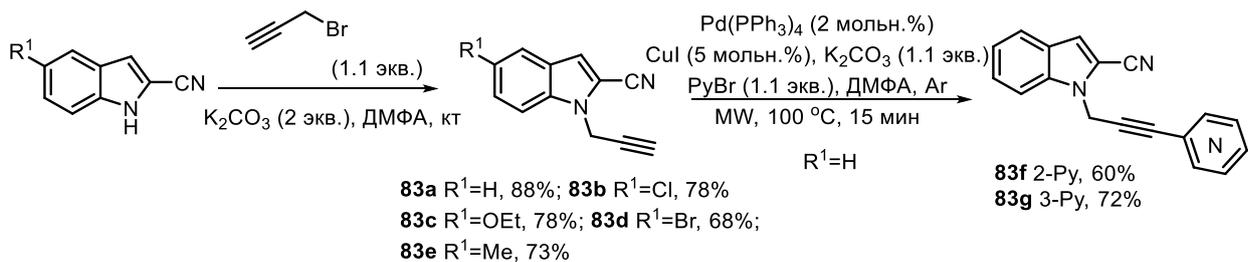
Алкины играют важную роль в органическом синтезе и широко используются при создании различных гетероциклических соединений. [195-204] Добавление *N*-нуклеофилов к алкинам хорошо изучено, в то время как гидроаминирование с использованием имидатов остается менее изученным. Оверман с коллегами сообщали о термической циклизации или ДБУ-прототируемой циклизации пропаргил имидатов с образованием оксазолинов (схема 54a). [205] Аналогичное превращение было достигнуто с помощью реакций, катализируемых иодидом меди (схема 54b), [206] но образование шестичленных колец ограничено трихлорацетимидатами, для которых требуются катализаторы из золота [207] или серебра (схема 54c). [208, 209] Гидроаминирование алкинов имидатами, образующимися *in situ*, в результате чего образуется пиазиновый цикл в литературе не представлено.

Схема 54



В продолжение изучения динитрильной циклизации под действием спиртов в основной среде было принято решение исследовать субстрат, содержащий одну нитрильную и одну алкинильную группы. Для этого были синтезированы 1-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы **83a-e** алкилированием соответствующих индол-2-карбонитрилов с использованием пропаргилбромида в присутствии  $K_2CO_3$ . Производное **83a** было дополнительно модифицировано посредством реакции Соногаширы с 2- и 3-бромпиридинами, давая продукты **83f** и **g** (схема 55).

Схема 55



Мы предполагали, что использование CuI, хорошо известного катализатора реакций гидроаминирования, и Et<sub>3</sub>N в качестве основания облегчит получение желаемых пиразино[1,2-*a*]индолов (схема 56). К сожалению, реакция не протекала при комнатной температуре в метаноле и при нагревании получалась сложная смесь (таблица 34, №№1, 2). Исходя из предположения, что образование ацетиленида меди может препятствовать циклизации, была проведена серия экспериментов в отсутствие медных солей. Действительно, нагревание нитрила **83a** в смеси метанол–ДМСО в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в течение 18 ч привело к образованию целевого циклического продукта **84a** с выходом 50% (Таблица 34, №3). Замена карбоната цезия на органическое основание ДБУ позволила значительно повысить эффективность процесса: выход **84a** возрос до 79% (Таблица 34, №4). Дальнейшая оптимизация с использованием микроволнового облучения при 150 °С сократила время реакции до 30 мин при сохранении высокого выхода (80%, Таблица 34, №5). Примечательно, что количество ДБУ может быть снижено до 5 мольн.% без заметной потери в выходе (Таблица 34, №№6–9), что подчеркивает каталитический характер его участия. В ходе очистки было замечено, что длительное пребывание продукта **84a** на обычном силикагеле приводит к его разложению. Применение силикагеля, предварительно обработанного аммиаком, позволило стабилизировать соединение и повысить выход до 88% (Таблица 34, №10). Контрольный эксперимент без ДБУ – нагревание **83a** в метаноле при 150 °С – не привёл к протеканию реакции (Таблица 34, №11), что подтверждает ключевую роль основания в инициации процесса.

Таблица 34.

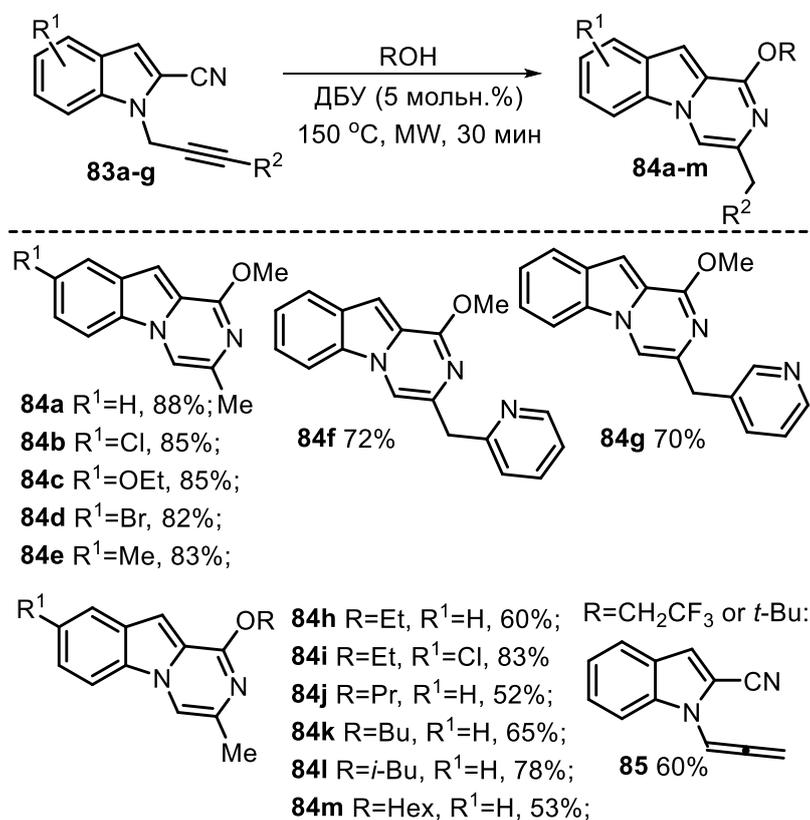


№	Основание	Условия	Выход <b>84a</b> , %
1	Et <sub>3</sub> N (1 экв.)	CuI (0.1 экв.), к.т., 40 ч	НР
2	Et <sub>3</sub> N (1 экв.)	CuI (0.1 экв.), кипячение, 18 ч	МКС
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 экв.)	DMSO, 80°C, 18 ч	50
4	ДБУ (1 экв.)	Кипячение, 18 ч	79
5	ДБУ (1 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	80
6	ДБУ (0.2 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	80
7	ДБУ (0.1 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	80
8	ДБУ (0.05 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	80
9	ДБУ (0.02 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	60
10	ДБУ (0.05 экв.)	MW, 150°C, 30 мин	88 <sup>a</sup>
11	-	MW, 150°C, 30 мин	0

<sup>a</sup>Хроматография проведена на силикагеле, нейтрализованном аммиаком.

Мы легко трансформировали индол-2-карбонитрилы **83b-e** в 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индолы **84b-e** в оптимизированных условиях с очень хорошими выходами. Реакции пиридин-замещенных алкинов также были успешными, в результате чего были получены соответствующие продукты **84f** и **g** с выходами 72% и 70% соответственно. Чтобы лучше понять ограничения реакции, мы исследовали различные спирты. Когда проводили реакцию в этаноле, пропаноле, бутаноле, изобутаноле или гексаноле в качестве растворителей, соответствующие алкоксизамещенные **84h-m** выделяли с хорошим или отличным выходами (схема 56). Однако вторичные спирты – изопропанол или циклогексанол не давали желаемых продуктов. В результате использования ненуклеофильных растворителей – трифторэтанола и *трет*-бутанола, – был выделен аллен **85** – вероятный интермедиат изучаемой реакции. Ни увеличение времени реакции, ни температуры не привели к получению желаемых соединений.

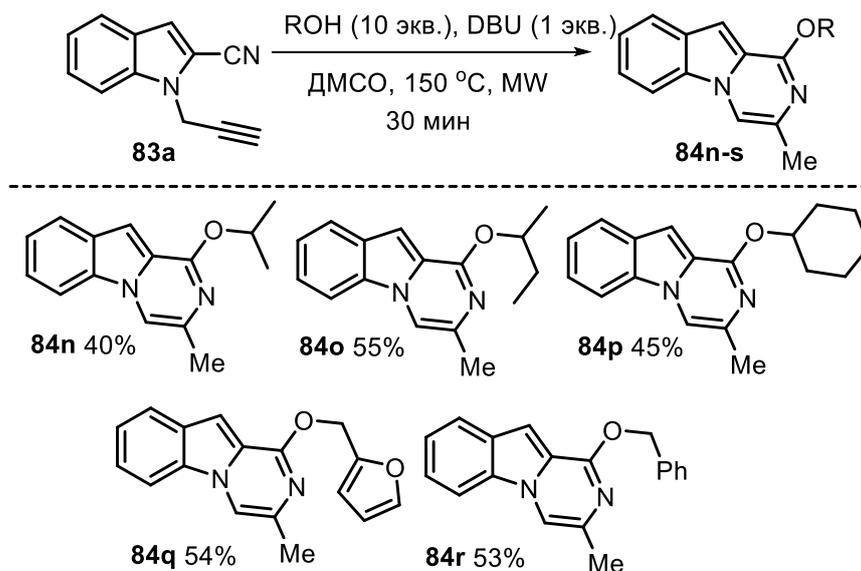
Схема 56



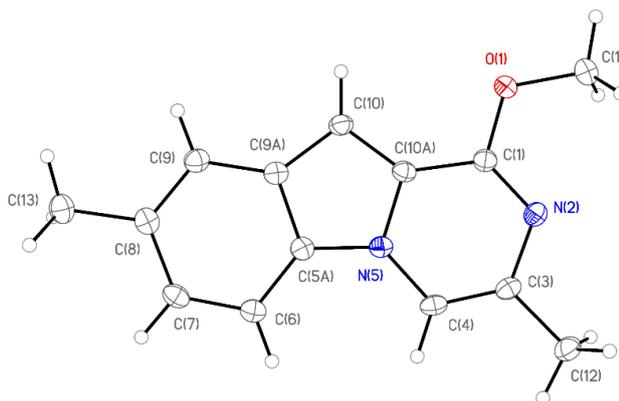
Стремясь преодолеть ограничения, связанные с использованием спиртов в качестве основного растворителя, мы перенесли реакцию в толуол, добавляя метанол в строго контролируемых количествах. При нагревании нитрила **83a** с 1 экв. MeOH и 5 мольн.% ДБУ в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 30 мин целевой продукт **84a** был получен лишь с выходом 20 %. Последовательное увеличение количества метанола до 10 экв. и ДБУ до 1 экв. позволило значительно повысить эффективность процесса: выход **84a** достиг 73%, что

сопоставимо с результатами, полученными в чистом метаноле. Дальнейшая замена толуола на ДМСО даже превзошла эти показатели – выход продукта **84a** составил 80%. Предложенные условия оказались применимы и к другим спиртам. Реакции с участием изoproпанола, 2-бутанола, циклогексанола, фурфурилового и бензилового спиртов успешно привели к соответствующим производным **84n–r**, которые были выделены с умеренными выходами (Схема 57). Это свидетельствует о хорошей функциональной совместимости метода и его потенциале для синтеза структурно разнообразных аналогов.

Схема 57



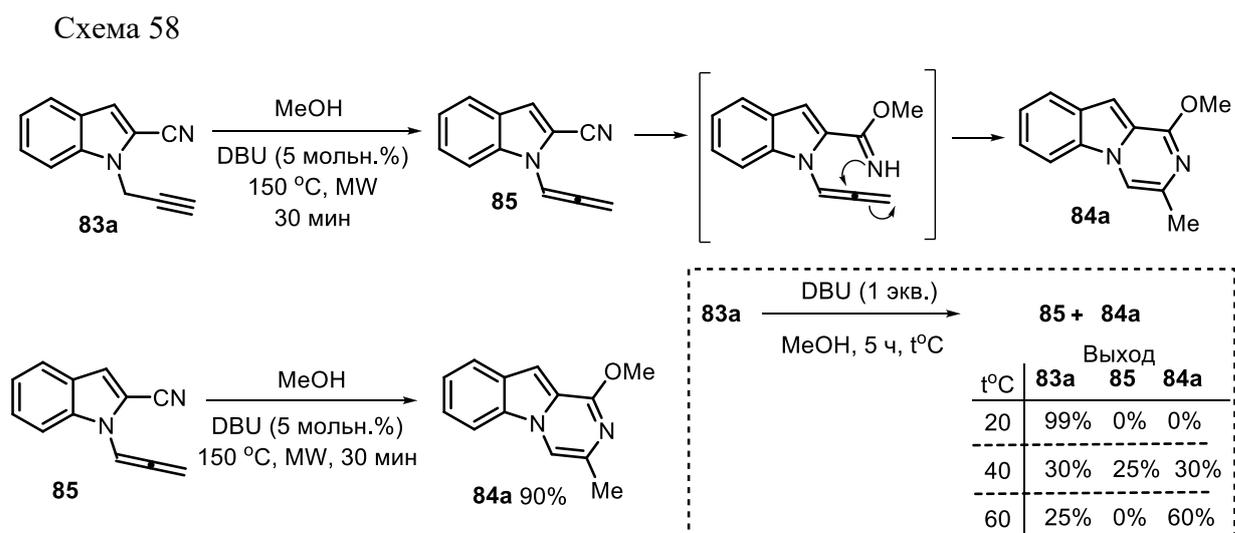
Структура соединения **84e** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC 1840160, Рис. 21).



**Рис. 21.** Вид молекулы **84e** в кристалле. Параметры анизотропного смещения отображены с вероятностью 50%.

Поскольку из реакционной смеси был выделен аллен **85**, для превращения был предложен путь, подразумевающий начало реакции с перегруппировки алкина в аллен с последующим образованием имидата и последующей нуклеофильной циклизацией (Схема 58, уравнение 1).

Если в реакцию со спиртом вводить непосредственно аллен **85**, то целевой пиразино[1,2-*a*]индол **84a** образуется с выходом 90%, тем самым подтверждая предложенный механизм (Схема 58, уравнение 2). В целях выделения возможного промежуточного имидата была проведена серия модельных экспериментов, в которых исходный нитрил **83a** подвергали обработке метанолом в отсутствие или при различных температурных режимах (Схема 58, уравнение 3). При комнатной температуре реакция не протекала. После 5 ч кипячения с обратным холодильником **83a** полностью превратился в циклический продукт **84a**, тогда как при выдерживании при 40 °С в течение того же времени в реакционной смеси обнаруживалось около 25% алленового соединения **85**. Промежуточный имидат в ходе анализа ни при каких условиях не был зафиксирован, что позволяет предположить – его образование, вероятно, представляет собой лимитирующую стадию всего процесса, а его циклизация происходит быстрее, чем его возможное накопление. Важно отметить, что в отсутствие ДБУ ни исходный нитрил **83a**, ни аллен **85** не приводили к образованию целевого продукта **84a**, подтверждая ключевую роль основания в протекании последовательности.

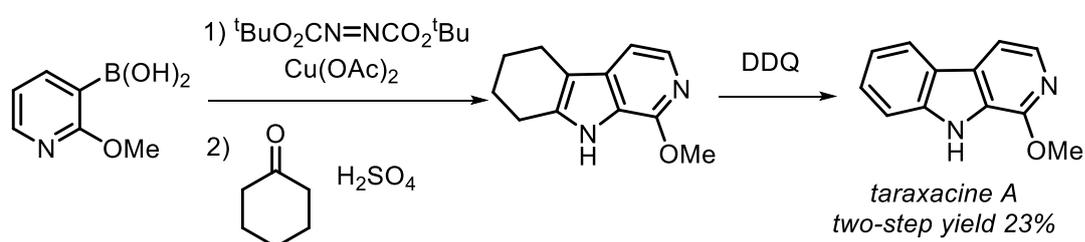


Карболины широко распространены в растениях и проявляют разнообразную биологическую активность. [210] Карболиновый алкалоид *тараксацин А* был выделен из экстрактов *taraxacum formasanum* – растения, известного своими противовоспалительными, бактерицидными и другими свойствами, используемое в традиционной медицине в Азии. [211] Позже оно было выделено из других лекарственных растений. [212, 213] Ранее, Беверидж предлагал превосходный полный синтез *тараксацина А*, но этот метод не позволял получить разнообразия структурных аналогов (схема 59). [214] Мы предположили, что необходимое β-карболиновое ядро может быть получено путем имидат-алкиновой циклизации, аналогично

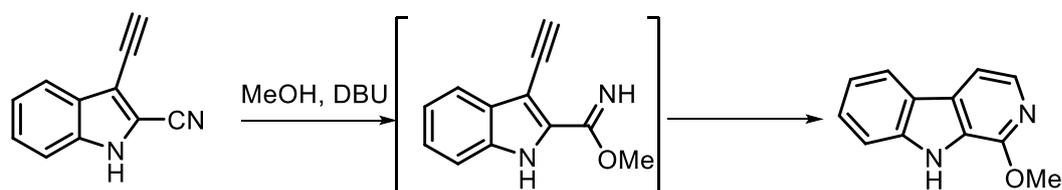
разработанной ранее. Необходимо отметить, что алкиновая часть в подходящем исходном 3-(этинил)индол-2-карбонитриле не может подвергаться алкин-алленовой перегруппировке, в то время как ранее предполагалось, что образование аллена обязательно для эффективной доминоциклизации. Преимуществами такого метода будут возможности варьировать количество заместителей при C(3) тараксацина A за счет использования различных алкинов, а различные алкоксильные группы в C(1) могут быть легко введены за счет использования различных спиртов. Интересно, что известно много способов синтеза карболинов, [215] но использование нитрильной группы для образования  $\beta$ -карболинового кольца встречается редко. [216]

Схема 59

**Beveridge, 2011:** двухстадийный синтез тараксацина A

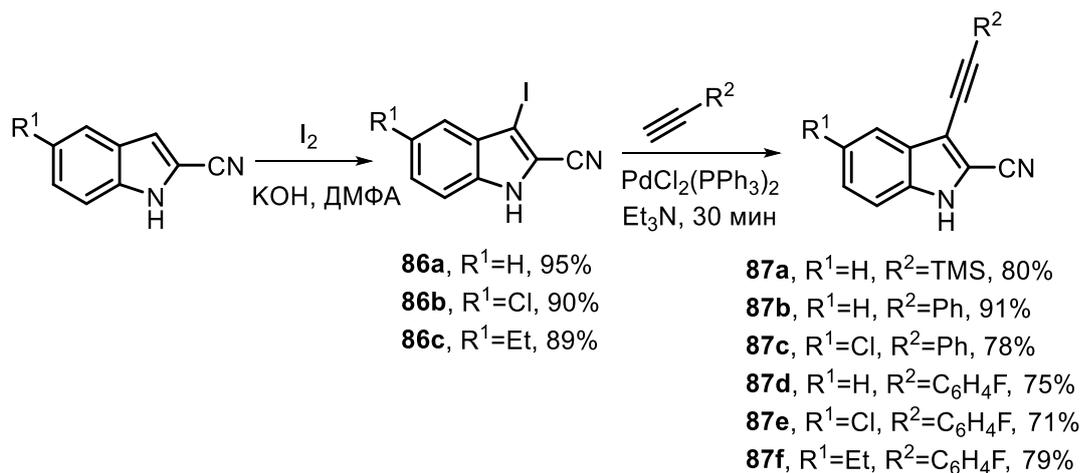


**настоящая работа:** имидат-алкиновая циклизация для синтеза тараксацина A



Для синтеза исходных соединений был использован подход Тибонне с модификациями (схема 60). [217] Полученные ранее 1*H*-индол-2-карбонитрилы сначала йодировались йодом в ДМФА. Полученные 3-йод-1*H*-индол-2-карбонитрилы **86a-e** затем подвергали кросс-сочетанию Соногаширы. Сочетание с ацетиленами проходило гладко для *N*-незамещенных индолов, и введения защитной группы не требовалось. ТМС-группа может быть легко удалена в метаноле в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Поскольку в будущих экспериментах ТМС-группа удалялась самопроизвольно в условиях реакции, далее использовался ТМС-защищенный индол **87a**.

Схема 60



Полученный таким образом 3-(этинил)-1*H*-индол-2-карбонитрил **87a** растворяли в метаноле и нагревали до 150°C в микроволновой печи в присутствии ДБУ (таблица 35, №1). Именно такие условия использовались ранее для имидат-алкина циклизации с целью получения пиразино[1,2-*a*]индолов. К сожалению, реакция не запускалась, и желаемый *тараксацин А* получить не удалось. Увеличение загрузки ДБУ и увеличение времени реакции также не помогли (таблица 35, №2). Мы предположили, что различная реакционная способность была обусловлена неспособностью субстрата **87a** подвергаться алкин-алленовой перегруппировке, таким образом, алкиновая часть была менее склонна к нуклеофильному присоединению. Существует несколько примеров использования кислот Льюиса для активации тройной связи с целью присоединения имидата. [206, 207, 209] Мы начали подбор возможных катализаторов с CuI и ZnCl<sub>2</sub>, но реакция не запускалась (таблица 35, №№3 и 4). К счастью, первый успех был достигнут с AgNO<sub>3</sub>, который позволил получить природное соединение **88a** с выходом 62% (таблица 35, №5). Анализ оснований показал, что триэтиламин делает реакцию более эффективной, и желаемое соединение **88a** было выделено с выходом 76% (таблица 35, №7). В качестве альтернативы, микроволновое облучение может быть заменено обычным нагревом с обратным холодильником в течение 8 ч, что позволяет получить соединение **88a** с выходом 78% (таблица 35, №8). Изменение количества серебряного катализатора не привело к повышению выхода, также как и использование других серебряных катализаторов (таблица 35, №№9-11). Следует отметить, что совместное использование основания и соли серебра было обязательным: использование только серебра или основания не приводило к трансформации (таблица 35, №№12 и 13). Таким образом, было получено природное соединение *тараксацин А* из коммерчески доступного 1*H*-индол-2-карбонитрила в результате трехстадийного синтеза с общим выходом 56%.

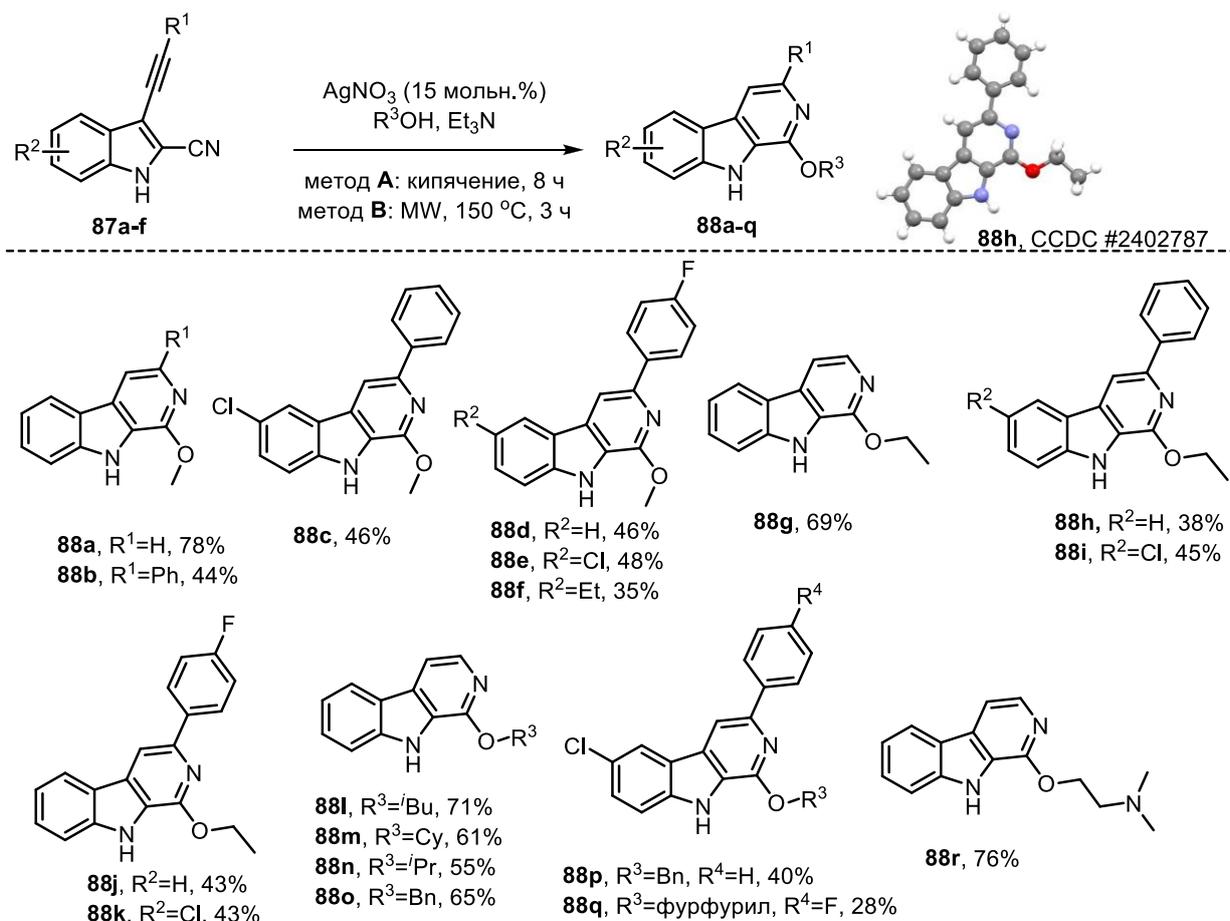
Таблица 35.



№	Условия	88a, Выход (%)
1	ДБУ (20 мольн.%), MW, 150°C, 1 ч	0
2	ДБУ (100 мольн.%), MW, 150°C, 3 ч	0
3	CuI (10 мольн.%), ДБУ (20 мольн.%), MW, 150°C, 3 ч	0
4	ZnCl <sub>2</sub> (10 мольн.%), ДБУ (20 мольн.%), MW, 150°C, 3 ч	0
5	AgNO <sub>3</sub> (10 мольн.%), ДБУ (20 мольн.%), кипячение, 8 ч	62
6	AgNO <sub>3</sub> (15 мольн.%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MW, 150°C, 3 ч	55
7	AgNO <sub>3</sub> (15 мольн.%), Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), MW 150°C, 3 ч	<b>76</b>
8	AgNO <sub>3</sub> (15 мольн.%), Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), кипячение, 8 ч	<b>78</b>
9	AgNO <sub>3</sub> (10 мольн.%), Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), MW 150°C, 3 ч	70
10	AgNO <sub>3</sub> (20 мольн.%), Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), MW 150°C, 3 ч	76
11	AgOTf (20 мольн.%), Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), MW 150°C, 3 ч	75
12	без серебра, Et <sub>3</sub> N (1:1 с MeOH), MW 150°C, 3 ч	0
13	AgNO <sub>3</sub> (15 мольн.%), без основания, MW 150°C, 3 ч	0

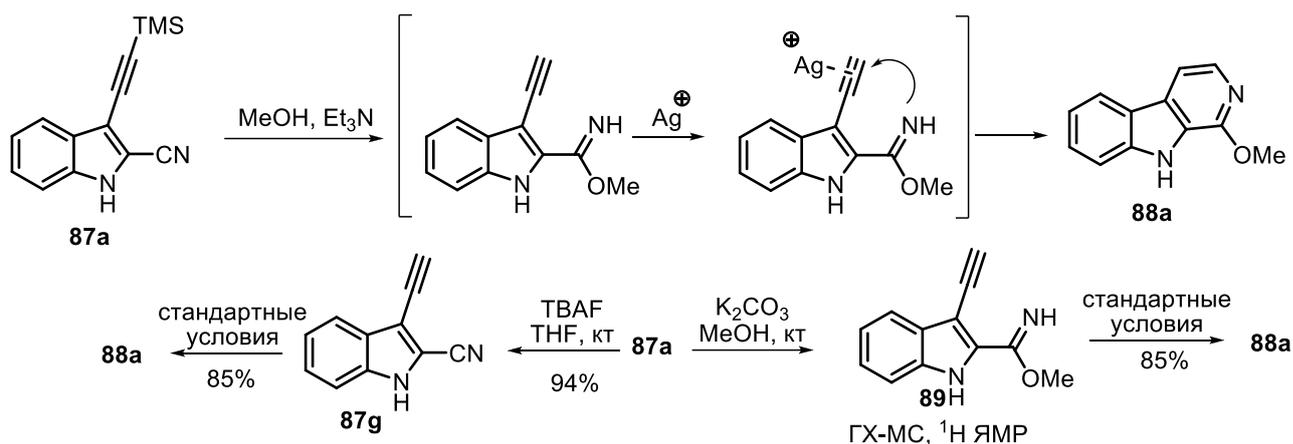
Добившись основной цели, мы захотели использовать разработанную методику для получения аналогов природных соединений. Так, соединения **88b-e**, содержащие различные заместители при C(3) и C(6), могут быть легко синтезированы в оптимизированных условиях (схема 61). Для проведения реакции были протестированы различные спирты, и были получены соответствующие этокси-производные **88f-j** и изобутокси-замещенное соединение **88k**, что показало применимость первичных спиртов для изучаемой реакции. Вторичные спирты также работали, – циклогексилокси- и изопропокси-производные **88l** и **88m** были выделены с выходом 61 и 55% соответственно. Было обнаружено, что третичные спирты и фторированные спирты в реакцию не вступают – реакции с *t*BuOH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH и (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH не запускаются. Тем не менее, спирты бензильного ряда работали хорошо, – соответствующие продукты **88o-q** были выделены с умеренными выходами, демонстрируя высокий потенциал разработанного процесса для синтеза различных аналогов *тараксацина*. Мы были рады обнаружить, что диметиламиноэтанол – предшественник холина и частый фрагмент многочисленных биологически активных соединений – без проблем дает желаемый продукт **88r** с очень хорошим выходом 76%. Структура соединения **88h** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC #2402787).

Схема 61



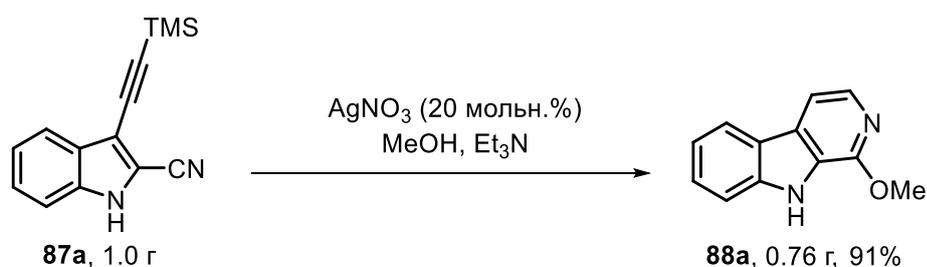
Для разработанного процесса можно предложить следующий химизм (схема 62, уравнение 1). Сначала происходит катализируемое основанием образование имидата. На этом этапе также может происходить удаление TMS-защиты. Соль серебра может активировать тройную связь для дальнейшего нуклеофильного присоединения имидата. Когда мы попытались удалить TMS-защитную группу под действием карбоната калия в MeOH, был выделен имидат **89**, что было подтверждено <sup>1</sup>H ЯМР и ГХ-МС анализом (схема 62, уравнение 2). Важно отметить, что если соединение **89** подвергнуть стандартным условиям реакции – нагреванию в MeOH-Et<sub>3</sub>N в присутствии AgNO<sub>3</sub>, то получается производное карболина **88a** (схема 62, уравнение 2). Кроме того, TMS-защита в соединении **87a** может быть удалена действием TBAF в ТГФ, давая продукта **87g**. Последний также превращается в карболин **88a** в стандартных условиях реакции. Проведенные эксперименты подтверждают предложенный механизм, выделенный имидат также дополнительно поддерживает химизм получения пиразино[1,2-*a*]индолов.

Схема 62



Чтобы продемонстрировать препаративность метода, была проведена реакция с граммовой загрузкой исходного соединения (схема 63). В данном случае *тараксацин А* удалось выделить без колоночной хроматографии с выходом 91%.

Схема 63

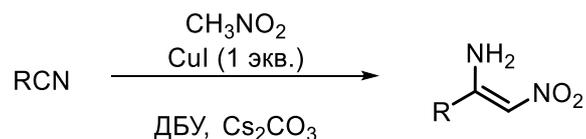


Таким образом, мы разработали новый подход к образованию β-карболинового ядра путем имидат-алкиновой циклизации, катализируемой серебром (I) в основной среде. Этот метод был использован для полного синтеза природного соединения *тараксацин А*. Обнаруженная реакция открывает возможности для получения различно замещенных аналогов карболиновых алкалоидов.

В поисках других соединений, способных взаимодействовать с нитрилами с образованием нуклеофильных интермедиатов, мы обратили внимание на *C*-нуклеофилы. Реакция между нитрилами и *C*-нуклеофилами может стать привлекательной альтернативой для получения различных енаминов, [217–219] что особенно ценно для гетероциклического синтеза. [220, 221] Новый метод генерации енаминов из нитрилов, разработанный Йошимацу, основан на медь-катализируемой реакции аза-Анри нитрометана с нитрилами, приводящей к образованию пуш-пульных енаминов (схема 64). [222]

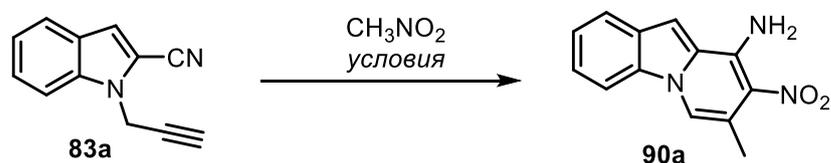
## Схема 64

Yoshimatsu, 2018:



Эта реакция побудила нас провести последовательность реакции аза-Анри с последующей циклизацией на ранее использованных *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилах **83**. В условиях реакции аза-Анри, разработанной Йошимацу, *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрил **83** действительно превращался в соответствующий пиридо[1,2-*a*]индол **90a** с выходом 82% (таблица 36, №1). Оказалось, что количество CuI можно снизить до 10 мольн.%, и продукт **90a** был выделен с выходом 89% (таблица 36, №2). Удивительно, но реакция без меди и со стехиометрическими количествами Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и ДБУ позволила получить целевой продукт с превосходным выходом 92% (таблица 36, №3). Использование только ДБУ привело к выделению желаемого пиридо[1,2-*a*]индола с выходом 93%, при этом полное превращение было достигнуто за 30 мин (таблица 36, №4). К нашему удовольствию, реакцию удалось успешно провести при каталитическом содержании ДБУ всего в 5 мольн.% (таблица 36, №№5 и 6). Без добавления ДБУ конверсии не наблюдалось (таблица 36, №7). Использование других азотистых оснований, таких как TEA или DIPEA, было менее эффективным (таблица 36, №№8 и 9).

Таблица 36.



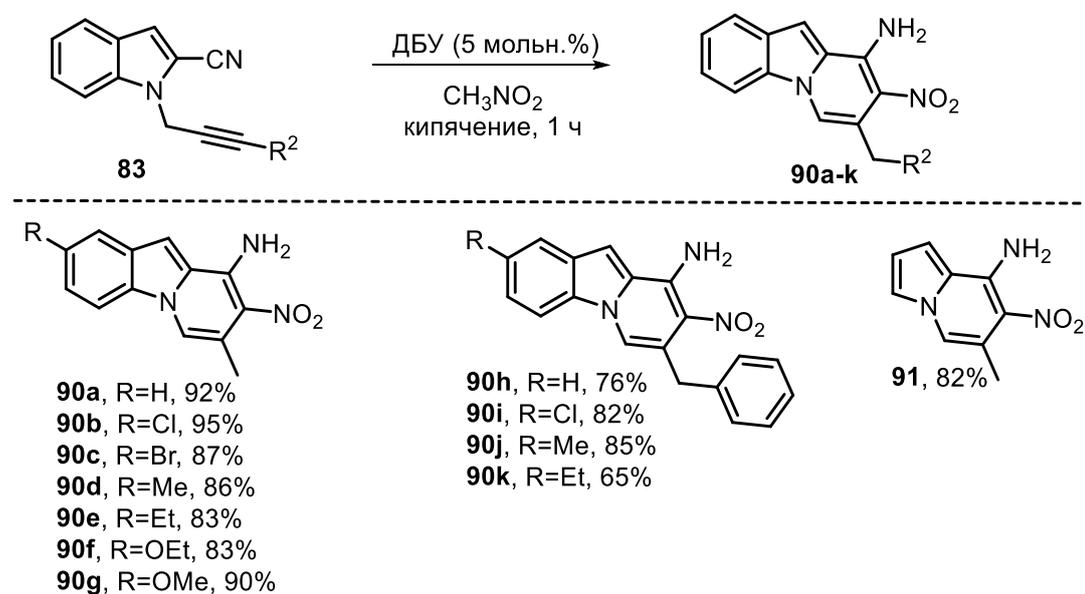
№	Условия	Выход <b>90a</b> , % <sup>b</sup>
1	CuI (1 экв.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), ДБУ (1 экв.), кипячение, 3 ч	82
2	CuI (10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), ДБУ (1 экв.), кипячение, 3 ч	89
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), ДБУ (1 экв.), кипячение, 1 ч	92
4	ДБУ (1 экв.), кипячение, 30 мин	93
5	ДБУ (20 мольн.%), кипячение, 40 мин	92
6	ДБУ (5 мольн.%), кипячение, 1 ч	92
7	без основания, кипячение, 1 ч	0
8	TEA (5 мольн.%), кипячение, 8 ч	25
9	DIPEA (5 мольн.%), кипячение, 8 ч	33

Стоит отметить, что полученные пиридоиндолы **90**, содержащие amino- и нитрогруппы, обладают высокой растворимостью в воде. Следовательно, к этапу экстракции следует подходить с осторожностью, иначе могут наблюдаться серьезные потери продукта. К

счастью, в условиях, не содержащих медь, можно избежать обработки водой и экстракции, а реакционную смесь сразу подвергать хроматографии, в результате чего получается продукт **90a** с превосходным выходом.

Оптимизированные условия были использованы для оценки границ применимости домино-последовательности аза-Анри/циклизации. Хлор-, бром-, метил-, этил-, этокси- и метоксизамещенные индолы могут быть успешно преобразованы в соответствующие пиридо[1,2-*a*]индолы **90b-g** с очень хорошим или превосходным выходом 83-95% (схема 65). В реакции также могут быть использованы интернальные алкины. В этом случае были получены продукты **90h-k** с несколько сниженными выходами. Реакция *N*-(пропаргил)пиррол-2-карбонитрила с нитрометаном в стандартных условиях позволила получить индолизин **91** с выходом 82%, подтвердив методологию для различных гетероциклов.

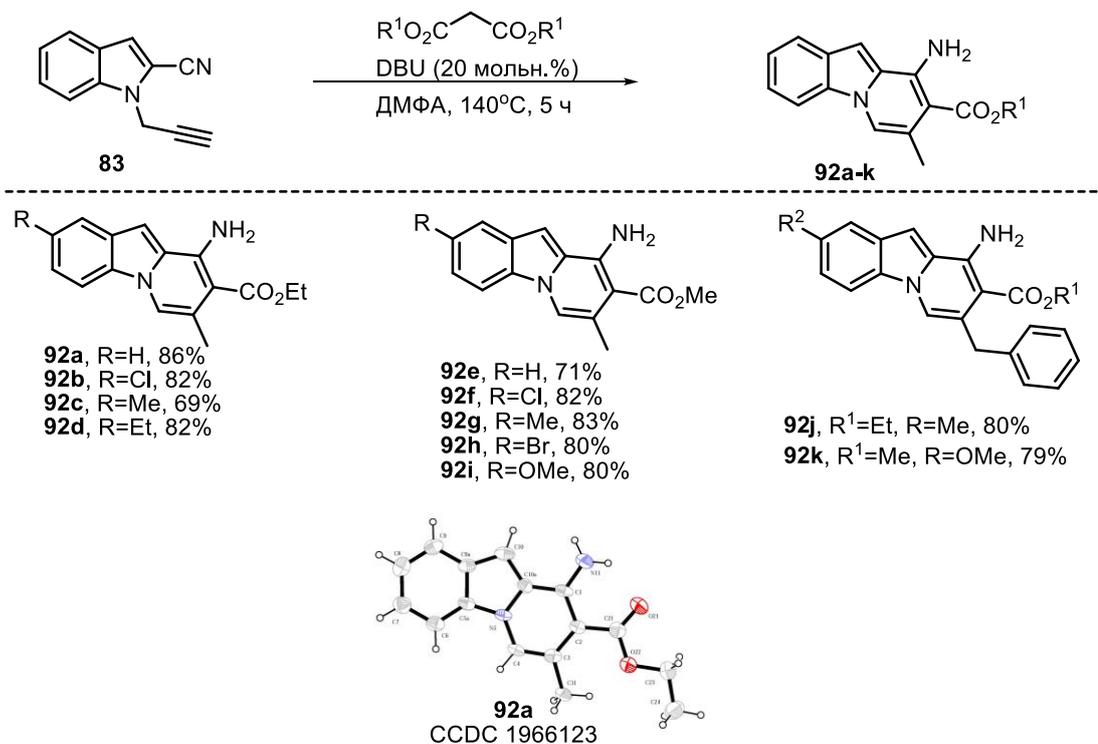
Схема 65



Чтобы лучше понять ограничения и область применения предложенной методики, было исследовано использование других СН-кислот. Сначала была проведена реакция с диэтилмалонатом. Несмотря на то, что желаемый продукт **92a** аза-Кнёвенагеля/циклизации/декарбоксилирования можно было получить в стандартных условиях с использованием малоната в качестве растворителя, выделение было трудоемким и требовало внесения модификаций. Решением стало использование меньших количеств СН-кислоты и ДМФА в качестве растворителя. Продукт **92a** был получен с выходом 86% после взаимодействия исходного индола **83a** и диэтилмалоната (10 экв.) в ДМФА в присутствии ДБУ (20 мольн.%) (схема 66). Соответственно, продукты **92b-d** из замещенных хлор-, метил- и этилиндолов были выделены с выходом 69-82%. Можно также использовать диметилмалонат, и продукты **92e-i** также могут быть получены с выходом 71-83%. Интернальные алкины с фенильной группой дают

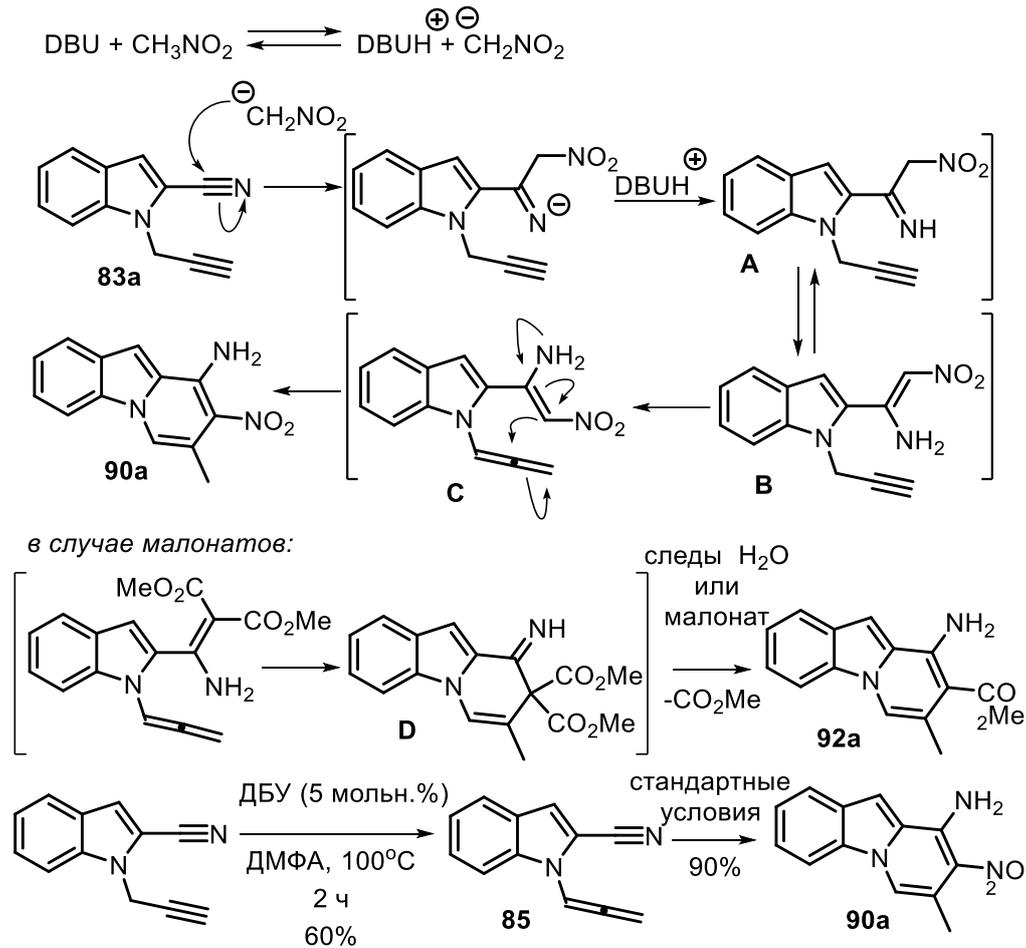
соответствующие продукты с выходом 80 и 79%. Интересно, что при использовании несимметричной СН-кислоты – бензоилацетата – был выделен этилкарбоксилат **92a** (выход 63%). При использовании ацетилацетона, дибензоилметана или ацетофенона получались сложные смеси. Структура соединения **92a** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (подробнее см. CCDC #1966123).

Схема 66



Согласно нашему предыдущему опыту с *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилами **83**, предложен механизм превращения (схема 67). Во-первых, СН-кислота, депротонированная ДБУ, присоединяется к нитрилу, образуя имин **A**, который таутомеризуется в более стабильный енамин **B**. Этот енамин может подвергаться катализируемой ДБУ алкин-алленовой перегруппировке с получением аллена **C**. Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация енамина по β-углероду аллена приводит к образованию цикла, который легко ароматизуется в результате таутомеризации. Когда в качестве СН-кислот используются малонаты, ароматизация промежуточного продукта **D** достигается путем декарбоксилирования. Ранее мы показали, что *N*-алленилиндол **85** образуется при нагревании и в присутствии ДБУ. Предлагаемый путь подтверждается превращением аллена **85** в целевой продукт **92a** в стандартных условиях (схема 67).

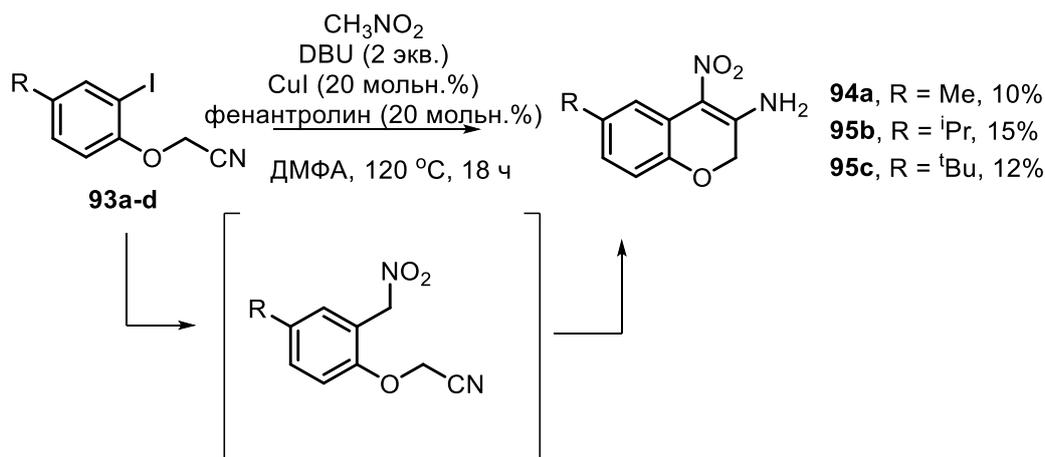
Схема 67



Таким образом, был разработан новый подход к синтезу пиридо[1,2-*a*]индолов без использования переходных металлов. Реакция начинается с катализируемого ДБУ присоединения СН-кислоты к нитрилу для получения реакционноспособного енамина, склонного к внутримолекулярной циклизации. Насколько нам известно, это первые примеры реакций аза-Анри и аза-Кнёвенагеля на нитрилах. Как будет показано далее, полученные соединения проявляют интересные оптические свойства: 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолы **90** являются красителями, а 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилаты **92** – флуоресцентными красителями.

Реакция аза-Анри на нитрилах была также применена в последовательности с медь-катализируемой реакцией С-С сочетания (Схема 68). Нагревание *o*-йодфеноксиацетонитрилов **93a-d** с избытком нитрометана в ДМФА в присутствии ДБУ, йодида меди и фенантролина позволило получить 4-нитро-2*H*-хромен-3-амины **94a-d** с невысокими выходами. Предполагается, что сначала проходит С-С сочетание йодида и нитрометана, после чего образовавшееся нитрометильное производное претерпевает внутримолекулярную циклизацию за счет присоединения СН-кислоты по нитрилу.

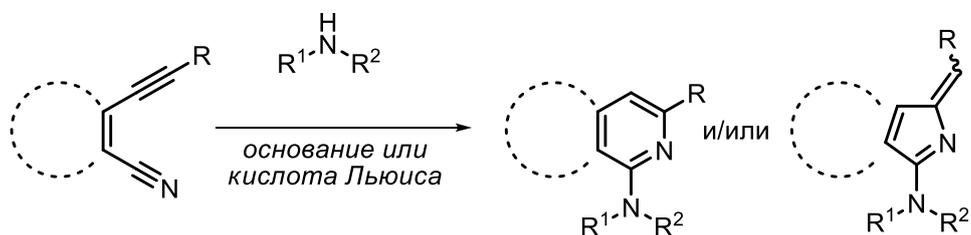
Схема 68



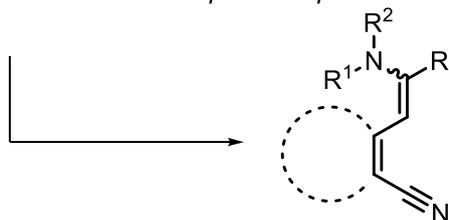
Далее мы обратили внимание на *N*-нуклеофилы. Превращения одного и того же вещества в различные соединения под действием одного реагента, но в зависимости от условий, катализатора и т.д., известны как хемодивергентные реакции и проявили себя как привлекательный способ достижения химического разнообразия. [223] Алкинил-замещенные нитрилы могли бы стать ценными соединениями для разработки хемодивергентных процессов, но, когда задействованы азотистые нуклеофилы, хемоселективность остается неконтролируемой. Обычно реакции алкинилнитрилов начинаются с нуклеофильного присоединения *N*-нуклеофила к CN-группе, в то время как тройная связь C≡C вступает в реакцию позже (схема 69, А). [224-230] Отдельно гидроаминирование алкинов является хорошо изученным процессом, [204] так же как и образование амидинов из нитрилов, [231] но в случае алкинилнитрилов известно лишь несколько примеров, позволяющих переключать реакцию способность (схема 69, В). [232–233]

Схема 69

(А) циклизации, инициируемые присоединением амина по нитрильной группе - большое число примеров:



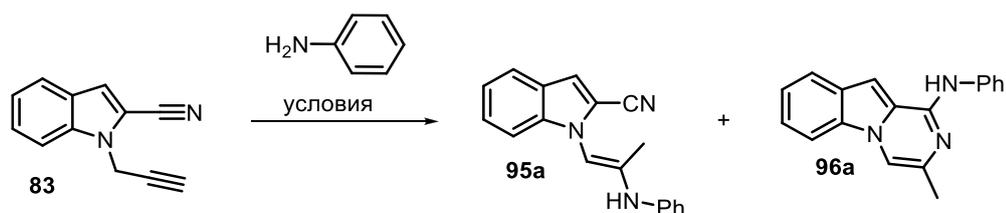
(В) Селективное гидроаминирование алкина - несколько примеров:



(С) Зависимое от условий переключение селективности - нет примеров.

Поскольку известно, что литиевая соль гексаметилдисилазана способствует присоединению аминов к нитрилам с образованием амидинов, мы начали наше исследование с использования этого основания. [234] Удивительно, но после обработки смеси *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрила **83** и анилина раствором LiHMDS (2 экв.) в ТГФ при комнатной температуре мы выделили продукт гидроаминирования алкина **95a** с выходом 50%, в то время как циклизованный пиразино[1,2-*a*]индол **96a** был выделен с незначительным выходом 6% (таблица 37, №1). Проведение реакции при кипячении с обратным холодильником увеличило выход циклизованного продукта **96a** до 15% (таблица 37, №2). Когда реакцию проводили при пониженной температуре, продукт гидроаминирования **95a** можно было выделить с выходом 65% (таблица 37, №3). При температуре -15°C гидроаминирование становилось единственным процессом, и соответствующий продукт **95a** был получен хемоселективно с хорошим выходом 77% (таблица 37, №4). К счастью, такого же выхода можно было достичь, проводя реакцию с каталитическими количествами LiHMDS (0,2 экв.) (Таблица 37, №5). Наши дальнейшие усилия были сосредоточены на получении продукта циклизации **96a**. Тан, Ванг и их коллеги разработали элегантный способ нуклеофильного замещения метоксигруппы в ароматических субстратах аминами, катализируемый солью металла HMDS. [235] Так как эффективный синтез алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов путем обработки *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов спиртами нами уже был разработан, получение метокси-производных не составляло труда. В этом случае нуклеофильное присоединение к фрагменту CN было исключительным, мы не наблюдали присоединения алкоксида к тройной связи CC. Более того, метоксипроизводное было получено с превосходным выходом в 92%. Мы также предположили, что желаемый аминоксодержащий пиразино[1,2-*a*]индол **96a** может быть получен путем нуклеофильного замещения метоксигруппы. Действительно, добавление метанола в реакционную смесь значительно увеличило выход **96a** до 55% (таблица 37, №6). Последовательное добавление реагентов для первоначального получения метокси-производного решило проблему, и целевой циклический продукт **96a** был селективно получен с выходом 82% (таблица 37, №7). Следует отметить, что при использовании K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДБУ в качестве основания или вообще без использования основания реакции гидроаминирования или циклизации не начинались (таблица 37, №8).

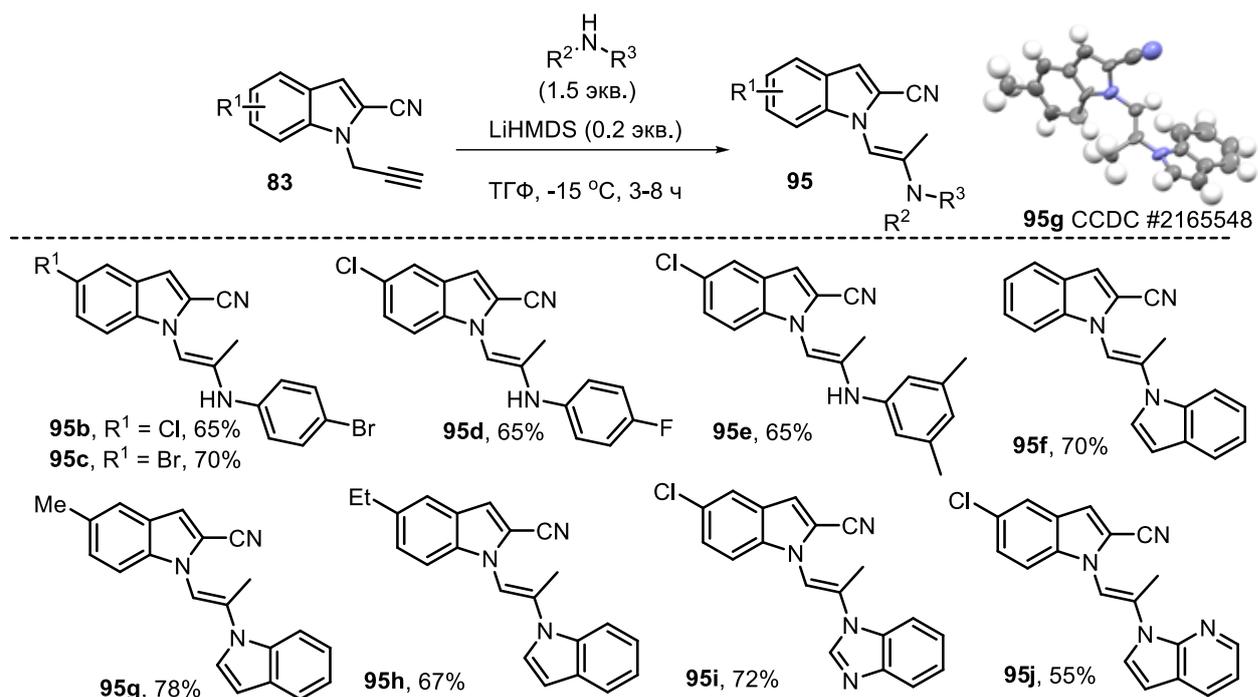
Таблица 37.



№	Условия	Выход <b>95a</b> , %	Выход <b>96a</b> , %
1	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, к.т., 30 мин	50	6
2	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, кипячение, 30 мин	50	15
3	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, 0°C, 4 ч	65	2
4	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, -15°C, 24 ч	77	0
5	LiHMDS (0.2 экв.), ТГФ, -15°C, 24 ч	77	0
6	MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, кипячение, 6 ч	35	55
7	1) MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, кипячение, 5 мин 2) PhNH <sub>2</sub> (2.5 экв.), кипячение, 6 ч	0	82
8	Без основания, нагревание без раст-ля, в ДМФА или ТГФ	0	0

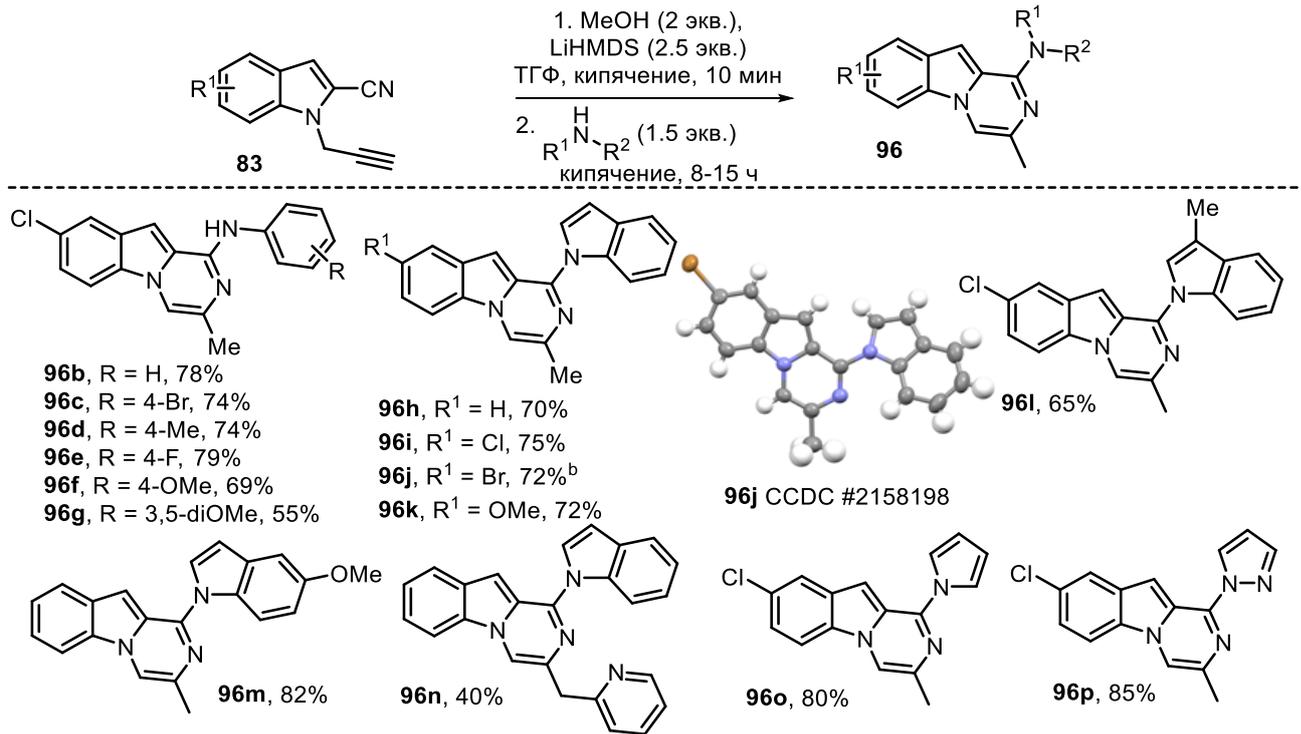
Подобрав оптимальные условия, мы в первую очередь приступили к исследованиям границ реакции гидроаминирования. Мы были рады обнаружить, что анилины, содержащие бром-, фтор- или метильные группы, дают соответствующие продукты **95b-e** с выходом 65-70% (схема 70). Важно отметить, что индол успешно использовался в качестве нуклеофила, давая продукты **95f-h** с выходами 67-78%. Интересно, что в этой реакции можно было использовать и другие азотистые гетероциклы. Бензимидазол давал продукт гидроаминирования **95i** с выходом 72%. К счастью, реакция также протекала гладко с 7-азаиндолом в качестве нуклеофила, и соответствующий индолилазаиндолилпропилен **95j** был выделен с выходом 55%. Структура соединения **95g** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования (CCDC #2165548).

Схема 70



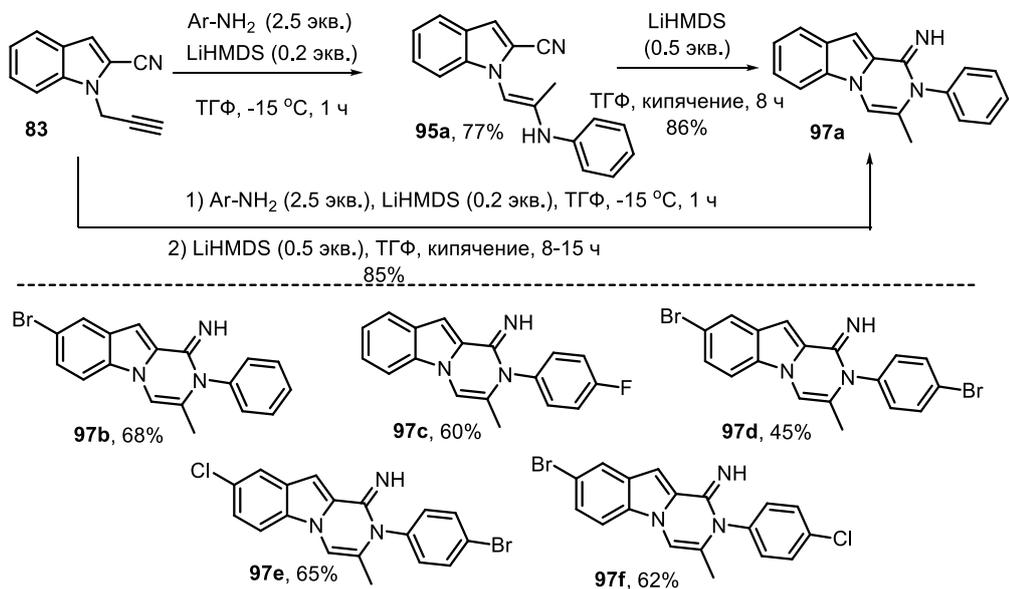
Для получения циклических продуктов, реакцию проводили последовательно. Первоначальная реакция с метанолом была очень быстрой и эффективной, исходный индол **83** полностью расходовался за 5-10 минут. Последующее нуклеофильное замещение метоксигруппы азотистым нуклеофилом занимало больше времени, и полное превращение достигалось за 8-15 часов кипячения с обратным охлаждением. Анилины, содержащие бром-, метил-, фтор- и метокси-заместители, легко превращались в 1-аминофенил-3-метилпиразино[1,2-*a*]индолы **96b-g** с выходом от умеренного до хорошего 55-78% (схема 71). Различные индолы были затем использованы для синтеза необычных индолилзамещенных пирацино[1,2-*a*]индолов **96h-m**. При использовании пиридинзамещенного алкина был выделен соответствующий продукт **96n** с выходом 40%. Было обнаружено, что пиррол и пиазол также являются подходящими нуклеофилами, образующими соединения **96o, p** с выходами 80 и 85%. Структура соединения **96j** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC #2158198).

Схема 71



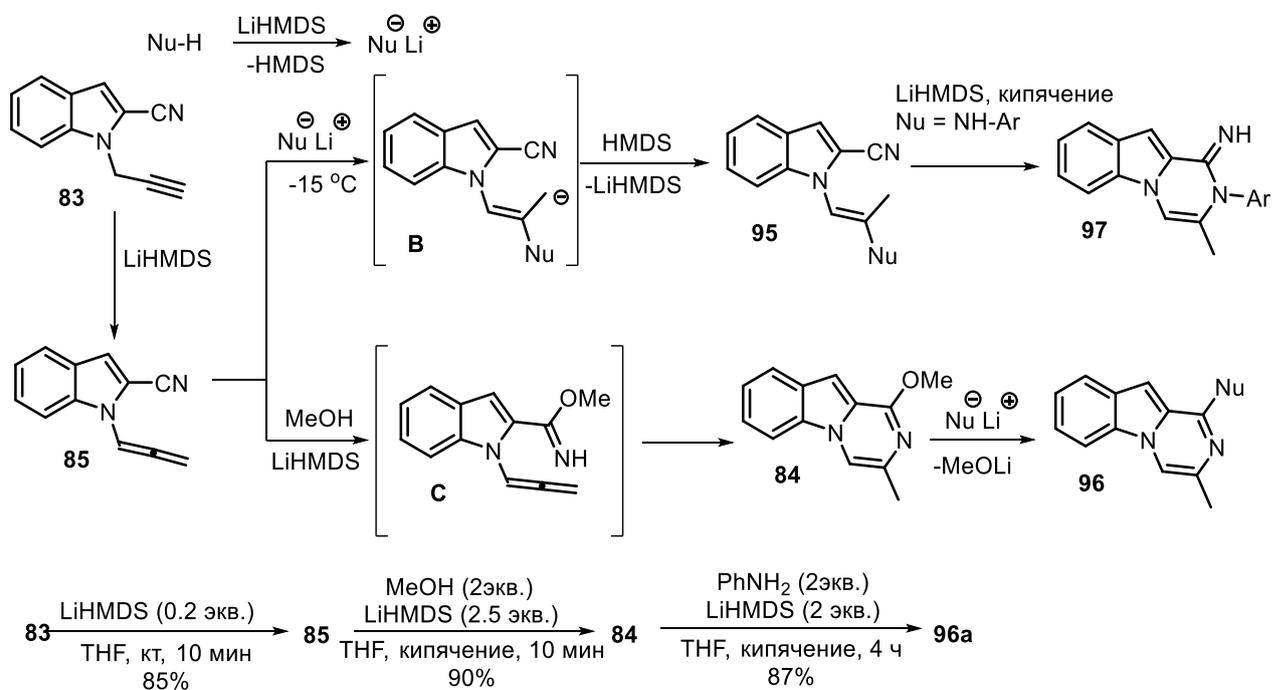
Мы предположили, что продукты гидроаминирования анилином **95** также могут претерпевать внутримолекулярную циклизацию в альтернативные гетероциклы. Действительно, кипячение **95a** с LiHMDS в ТГФ привело к образованию желаемого соединения **97a** с очень хорошим выходом 86% (схема 72). Несколько соединений ряда **97** были синтезированы в однореакторном режиме. Первоначально продукт гидроаминирования **95** образовывался при пониженной температуре, в то время как дальнейшее нагревание реакционной смеси с обратным холодильником приводило к внутримолекулярной циклизации с образованием 1-имино-2-фенилпиразино[1,2-*a*]индолов **97b-f**.

Схема 72



Согласно нашим предыдущим исследованиям, для разработанных протоколов можно предложить следующий механизм. Реакции могут начинаться с катализируемой LiHMDS алкин-алленовой перегруппировки соединения **83** с образованием аллена **85** (схема 73). При гидроаминировании депротонированный нуклеофил LiHMDS присоединяется к алленовому фрагменту (схема 73, а). Полученный анион **B** регенерирует катализатор, депротонируя HMDS, и превращается в целевую молекулу **95**. При обработке соединения **95** сильным основанием происходит *E-Z*-изомеризация с последующей внутримолекулярной циклизацией, в результате чего образуются циклические имины **97**. Когда в реакционной смеси присутствует метанол, катализируемое LiHMDS добавление метоксид-аниона образует имидат **C**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием метоксипиразино[1,2-*a*]индола **84** (схема 73, б). Последний подвергается нуклеофильному замещению метоксида на амид лития с образованием желаемого соединения **96**. Указанные пути были подтверждены следующими экспериментами (схема 73, в). Сначала алкин **83** превращался в аллен **85** в условиях реакции с выходом 85%. Кипячение аллена **85** в ТГФ в присутствии MeOH и LiHMDS в течение 10 мин приводило к образованию 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индола **84** с выходом 90%. Последний был далее преобразован в амин **96a** под действием анилина в присутствии LiHMDS с выходом 87%. Таким образом, все этапы домино-последовательности можно выполнить независимо, подтверждая предложенный путь.

Схема 73



Интересно протекала реакция с таким азотистым нуклеофилом как азид ион. Известно, что образование тетразолов из нитрилов и азидов может протекать под действием кислот Льюиса, гидрохлорида триэтиламина или пролина. Предположив, что для достижения последующей

циклизации тетразола по пропаргильному фрагменту потребуются присутствие основания, использовались именно гидрохлорид триэтиламина и пролин. Действительно, при взаимодействии *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрила **83** с азидом натрия в присутствии вышеназванных соединений образовывалась тетрациклическая система тетразоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индола **98** (Таблица 38). Так, при нагревании **83** в ДМФА с пролином на протяжении 4 часов был достигнут выход 56%. Несколько меньший выход 52% был получен при использовании гидрохлорида триэтиламина. Увеличение времени проведения реакции или загрузок реагентов выход не повышало.

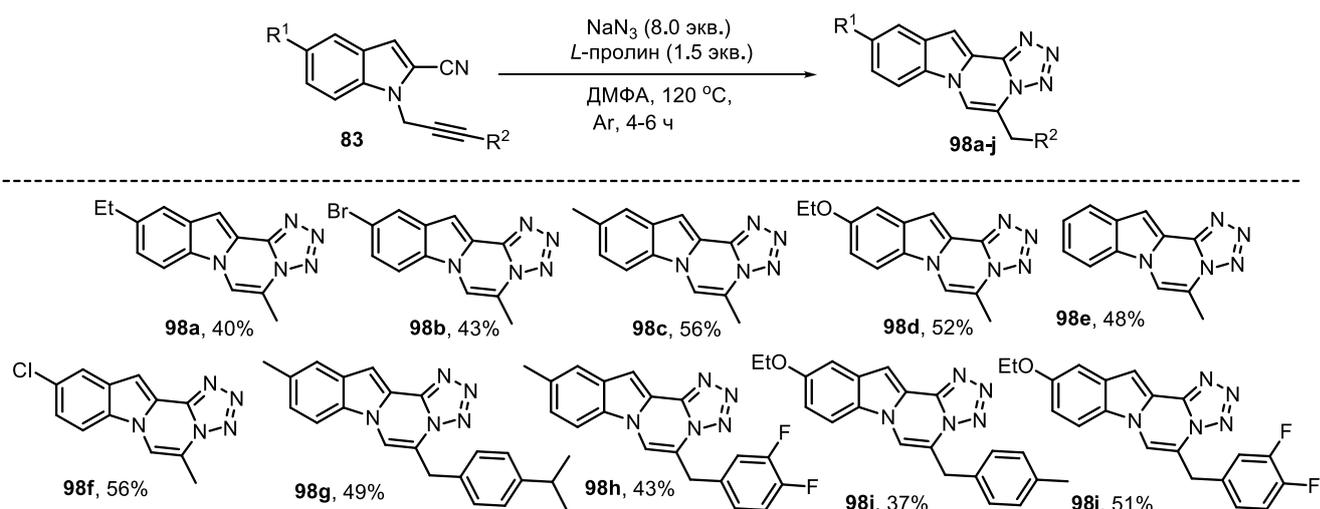
Таблица 38.



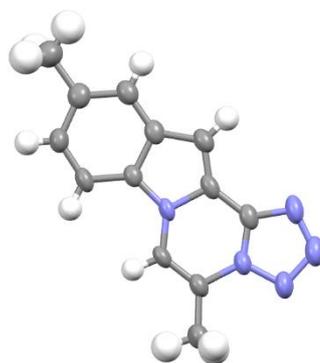
№	Кат-р (1.5 экв.)	Раст-ль	Т °С	Время (ч)	Выход (%)
1	<i>L</i> -пролин	MeCN	к.т.	48	-
2	<i>L</i> -пролин	MeCN	кипячение	16	15
3	<i>L</i> -пролин	толуол	кипячение	48	-
4	Et <sub>3</sub> N-HCl	толуол	кипячение	48	-
5	NH <sub>4</sub> F	ДМФА	100	72	20
6	Et <sub>3</sub> N-HCl	ДМФА	120	4	52
7	<i>L</i> -пролин	ДМФА	120	4	56
8	<i>L</i> -пролин	ДМФА	120	8	56

Введение в реакцию различных карбонитрилов позволило получить серию полициклических продуктов с умеренными выходами (Схема 74).

Схема 74



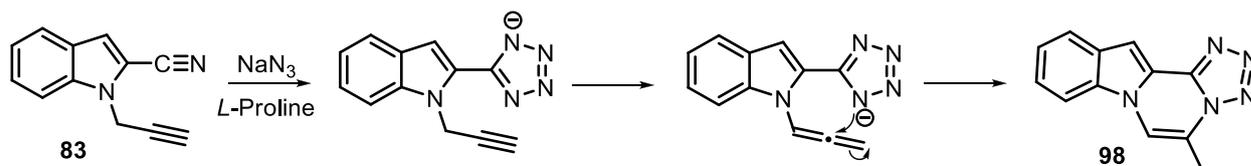
Структура соединения **98c** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа монокристалла (Рис. 22).



**Рис. 22.** Вид молекулы **98c** в кристалле. Параметры анизотропного смещения отображены с вероятностью 50%.

Для превращения может быть предложен следующий механизм. Пролин активирует нитрил к циклоприсоединению с азидом. Образовавшийся тетразол атакует *sp*-гибридный атом углерода пропаргильного фрагмента, давая тетрациклическую систему.

Схема 75



### 3.3.2. Практическая значимость аннелированных индолов

#### 3.3.2.1 Биологическая активность

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) является основной мишенью для многих биологически активных соединений, которые проходят клинические испытания. ДНК — это важнейшая природная макромолекула, которая обладает двумя основными функциями: транскрипцией и репликацией. Транскрипция подразумевает преобразование генетической информации из ДНК в РНК для синтеза белков в организме, включая гормоны, ферменты, транспортеры, рецепторы и регуляторы; и так далее. Репликация же представляет собой воспроизводство ДНК. Репликации необходимы для выживания и размножения клеток, а также для правильного функционирования всех физиологических процессов. ДНК начинает транскрибироваться или реплицироваться только тогда, когда получает сигнал. Обычно этот процесс осуществляется путем связывания регуляторных белков с определённой областью ДНК. Если малая молекула может взаимодействовать с конкретной областью ДНК, то поведение ДНК может быть искусственно изменено, что приведёт к ингибированию или активации функций ДНК. Таким образом, синтетические или природные молекулы могут быть использованы как лекарственные препараты для подавления или инициации функции ДНК. По предварительным результатам испытаний цитотоксического действия пиразино[1,2-*a*]индолов на раковые клетки были найдены соединения с высокой активностью. Цитотоксическое действие может быть связано с взаимодействием с молекулой ДНК. Поэтому соединение **84e** было изучено в качестве лиганда для ДНК. Модельной ДНК в исследовании стала ДНК, выделенная из тимуса теленка. УФ-спектроскопия показала возможность связывания соединения **84e** с ДНК. При добавлении соединения **84e** в различных концентрациях к ДНК в УФ-спектрах поглощения наблюдался гипохромный эффект со сдвигом на ~2 нм. Для связывания соединения **84e** с ДНК по уравнению Бенези-Гильдебранда была рассчитана константа связывания  $K_a = 7.06 \times 10^3$  л/моль при 297 К, что говорит об умеренном связывании. Флуоресцентная спектроскопия продемонстрировала статический механизм тушения флуоресценции и конкурентное вытеснение EtBr из комплекса с ДНК. Анализ FRET подтвердил взаимодействие на расстоянии  $r = 1.12$  нм между соединением и комплексом ДНК-EB. Спектроскопия кругового дихроизма (КД) выявила уменьшение интенсивности спектра ДНК без значительного сдвига полос, что согласуется с механизмом связывания в бороздках. Молекулярный докинг показал преимущественно гидрофобный характер связывания со свободной энергией связывания  $-21.07$  ккал/моль. Термодинамический анализ также указал на гидрофобную природу взаимодействия ( $\Delta H^\circ > 0$ ,  $\Delta S^\circ > 0$ ). Таким образом, различные методы исследования согласованно показали, что производное пиразино[1,2-*a*]индола **84e** связывается с ДНК преимущественно в бороздках за счет гидрофобных взаимодействий.

### 3.3.2.2 Оптические свойства

Было обнаружено, что полученные соединения обладают интересными оптическими свойствами. Чтобы лучше понять потенциал пиридо[1,2-*a*]индольной системы в области органической электроники, были зарегистрированы спектры поглощения и испускания выбранных соединений **90b**, **92a**, **b**, **e**, **f** и **j**. Нитрозамещенный пиридо[1,2-*a*]индол **90b** демонстрировал два максимума поглощения - при 338 нм и 485 нм, в то время как максимумы карбоксилатов **92** находились в области 409-415 нм. Спектры испускания также показали значительное различие между нитрозамещенным соединением **90b** и карбоксилатами **92**. Было обнаружено, что максимумы эмиссии **90b** при 438 и 672 нм имеют низкую интенсивность. В свою очередь, карбоксилаты **92a**, **b**, **e**, **f** и **j** демонстрировали флуоресценцию с высокими квантовыми выходами до 63% и полосами испускания, расположенными в области 475-490 нм. Фотофизические свойства соединений **90b**, **92a**, **b**, **e**, **f** и **j** обобщены в таблице 39.

Таблица 39.

Соединение	$\lambda_{Abs}$ нм	$\epsilon$ (M cm) <sup>-1</sup> (10 <sup>7</sup> )	$\lambda_{Em}$ нм	FQY %
<b>90b</b>	338, 485	6.76, 9.70	438, 672	6
<b>92a</b>	413	8.26	490	51
<b>92b</b>	415	8.30	489	47
<b>92e</b>	409	8.18	486	45
<b>92f</b>	415	8.30	475	63
<b>92j</b>	408	8.16	486	57

Синтезированные соединения **95**, **96** и **97** показали интенсивное испускание под воздействием ультрафиолетового излучения. Чтобы лучше понять их практический потенциал, мы решили исследовать оптические свойства этих соединений. Были зарегистрированы спектры поглощения и испускания, а также определены квантовые выходы флуоресценции (FQY). Данные для соединений **95g**, **95e**, **96o** и **97b** представлены в таблице 40. Флуоресценция продукта гидроаминирования **95e** была наиболее эффективной – FQY составил 24%. Интересно, что продукты гидроаминирования, а также циклические имины **97**, показали большие Стоксовы сдвиги вплоть до 9504 см<sup>-1</sup>.

Таблица 40.

Соединение	$\lambda_{Abs}$ нм	$\lambda_{Em}$ нм	Стоксов сдвиг см <sup>-1</sup>	FQY %
<b>95g</b>	315	450	9224	10
<b>95e</b>	350	434	7262	24
<b>96o</b>	400	496	6017	17
<b>97b</b>	372	464	9504	9

#### 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе JEOL-600 (600 и 150 МГц соответственно) и Bruker WP-400 (рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно). Растворители: DMSO- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (7.26 м.д. ( $\text{CHCl}_3$ ), 2.50 м. д. ( $\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$ ) для ядер  $^1\text{H}$ , 77.2 м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ) и 39.5 м.д.(DMSO- $d_6$ ) для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Эксперименты при микроволновом облучении проводили в микроволновом реакторе Anton Paar 300, в стеклянных ампулах, снабженных магнитной мешалкой и силиконовой септой. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены на спектрометре Bruker MicroTOF-Q II, ионизация электрораспылением (ESI). Масс-спектры низкого разрешения записаны на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-8040 с тройным квадруполем Shimadzu, а также на масс-спектрометре HP MS 5988 или хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT95XL с прямым вводом образца в источник ионов с ионизирующим напряжением 70 эВ. Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Bruker autoflexspeed (BrukerDaltonicsInc., Германия), оснащенный твердотельным УФ-лазером с  $\lambda=355$  нм и рефлектором, в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Для регистрации масс-спектров МАЛДИ использовали стальную мишень MTP 384 groundsteel (BrukerDaltonicsInc., Германия). Элементный анализ осуществлен на приборе Carlo Erba 1106 и EuroVector EA-3000. ИК-спектры зарегистрированы на приборе Infracum FT-801. Температуры плавления определены на приборе SMP 10 в открытых капиллярах. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Alugram® Xtra SIL G/UV254 и Sorbfil. Для колоночной хроматографии использовали силикагель фирмы Macherey Nagel GmbH&Co (0.06–0.2 мм и 0.04–0.06 мм), 60 Å. Данные рентгеноструктурного анализа получены на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Спектры поглощения получены с помощью UV/VIS Varian Cary 100 спектрофотометра. Спектры флуоресценции записаны на спектрофлуориметрах Hitachi F-7100 или Agilent Cary Eclipse, квантовые выходы определены с использованием стандарта.

#### Экспериментальная часть к разделу 1

##### Общая методика получения цианометильных солей 5а-с, 8–11.

К раствору 7 ммоль (8.5 ммоль в случае 10-11) азотистого гетероцикла в 6 мл MeCN (5 мл в случае 10-11) добавляют 10–14 ммоль (12 ммоль в случае 10-11) бром(хлор)ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 1–6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают два раза ацетонитрилом и сушат в вакууме. Четвертичные соли часто гигроскопичны, хранят в вакуум-эксикаторе над оксидом фосфора (V).

**Бромид 1-метил-2-(цианометил)изохинолиния (5a).** Выход 1.418 г (77%), светло-серые кристаллы, т. пл. 210–211 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР: 3.39 (3H, с), 6.29 (2H, с), 8.09 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 8.28 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 8.36 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.54 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 8.82–8.86 (2H, м). <sup>13</sup>С ЯМР: 17.6, 45.7, 75.5, 113.7, 124.4, 127.4, 128.0, 129.2, 131.4, 135.6, 137.1, 162.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2255 (C≡N). Масс-спектр,  $m/z$ : 183 [M–Br]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено: С 54.77, Н 4.21, N 10.65. Найдено: С 54.75, Н 4.16, N 10.77.

**Бромид 1-метил-6,7-диметокси-2-(цианометил)изохинолиния (5b).** Выход 2.013 г (89%), белые кристаллы, т. пл. 192–193 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР: 3.29 (3H, с), 4.08 (6H, с), 6.15 (2H, с), 7.79 (1H, с), 7.86 (1H, с), 8.24 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 8.62 (1H, д,  $J = 6.9$ ). <sup>13</sup>С ЯМР: 17.1, 45.2, 56.7, 57.0, 106.5, 106.6, 114.2, 122.0, 123.5, 134.5, 135.5, 152.5, 156.1, 157.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2251 (C≡N). Масс-спектр,  $m/z$ : 243 [M–Br]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 52.03, Н 4.68, N 8.67. Найдено: С 51.96, Н 4.65, N 8.77.

**Бромид 6,7-диметокси-1-фенил-2-(цианометил)изохинолиния (5c).** Выход 1.429 г (53%), белые кристаллы, т. пл. 181–182 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР: 3.68 (3H, с), 4.11 (3H, с), 5.66 (2H, с), 6.69 (1H, с), 7.75–7.84 (5H, м), 7.94 (1H, с), 8.50 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 8.89 (1H, д,  $J = 7.0$ ). <sup>13</sup>С ЯМР: 46.4, 56.4, 57.8, 107.0, 107.1, 114.8, 124.1, 124.8, 129.2, 130.1 (2C), 130.2 (2C), 132.4, 135.2, 137.4, 153.0, 155.6, 158.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2257 (C≡N). Масс-спектр,  $m/z$ : 305 [M–Br]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 59.24, Н 4.45, N 7.27. Найдено: С 59.21, Н 4.40, N 7.35.

**6-(Цианометил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий хлорид (8a).** Раствор 1-метил-6-азаиндола 1.18 г (8.9 ммоль) и 0.85 мл (13.4 ммоль) хлорацетонитрила в 3 мл ацетонитрила кипятят в течение 3 дней. Полученный осадок отфильтровывают и трижды промывают ацетонитрилом, сушат на воздухе. Выход 1.52 г (82%), серый порошок, т. пл. 196 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.08 (3H, с, -CH<sub>3</sub>), 6.26 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.97 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 8.22 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 8.46 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 8.63 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 10.11 (1H, с). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 100 МГц): 34.02, 46.00, 103.41, 115.10, 117.77, 113.17, 131.48, 131.90, 136.43, 144.64. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3107, 2932, 2195 (C≡N), 1644, 1482, 1200, 827, 626. ESI MS,  $m/z$ : 172 [M–Cl]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Cl. Вычислено: С 57.84, Н 4.85, N 20.24. Найдено: С 57.65, Н 4.76, N 20.02.

**6-(Цианометил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ий хлорид (8b).** Раствор 1H-6-азаиндола 0.32 г (2.7 ммоль) и 0.26 мл (4.1 ммоль) хлорацетонитрила в 2 мл ацетонитрила кипятят в течение 3 дней. Реакционную смесь упаривают, а маслянистый остаток дважды промывают эфиром для получения высокогигроскопичного порошка, который сушат под вакуумом. Выход 0.487 г (93%), светло-коричневый порошок. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.13 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.00 (1H, д,  $J = 2.9$ ), 8.23 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 8.44 (1H, д,  $J = 2.9$ ), 8.54 (1H, дд,  $J = 6.6, 1.4$ ), 9.57 (1H, с), 13.93 (1H, с, NH). <sup>13</sup>С ЯМР: (ДМСО-d<sub>6</sub>, 100 МГц): 46.13, 48.50, 103.88, 115.22, 117.65, 131.24, 131.56, 136.42,

141.20. ИК-спектр (тонкая пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3075–3850, 2195 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1642, 1566, 1453, 1134. ESI MS,  $m/z$ : 158  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ . Вычислено: С 55.83, Н 4.16, N 21.70. Найдено: С 55.57, Н 4.30, N 21.58.

**7-(Цианометил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий хлорид (9а).** Выход 2.587 г (79%), серый порошок, т. пл. 203 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 6.34 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.02 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 7.71–7.73 (1H, м), 8.03 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 8.85 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 8.87 (1H, д,  $J = 6.2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 43.26, 104.06, 113.87, 116.49, 127.07, 130.53, 136.61, 138.90, 139.04. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3123–2710, 1617, 1469, 1346, 1107, 886, 810, 738. ESI MS,  $m/z$ : 158  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 55.83, Н 4.16, N 21.70. Найдено: С 55.81, Н 4.15, N 21.67.

**7-(Цианометил)-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий бромид (9б).** Выход 1.190 г (61%), серый порошок, т. пл. 194 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 4.35 (3H, с), 6.50 (2H, с), 7.04 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.73 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 8.80 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 8.85 (1H, д,  $J = 7.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 37.07, 43.70, 103.22, 114.87, 116.54, 128.89, 136.92, 137.88, 138.66, 139.59. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3118, 3062, 2916, 2260, 1617, 1589, 1505, 1400, 1353, 1244, 1115, 806, 722, 592. ESI MS,  $m/z$ : 172  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Br}$ . Вычислено: С 47.64, Н 4.00, N 16.67. Найдено: С 47.62, Н 4.02, N 16.65.

**5-(Цианометил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-5-ий хлорид (10).** Выход 1.31 г (80%), серый порошок, т. пл. 212–214 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 6.10 (2H, с), 7.11 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 8.03 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 8.13 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 8.67 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 9.60 (1H, с), 13.62 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 46.2, 104.6, 110.3, 115.3, 124.8, 133.8, 134.3, 139.7, 141.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3203–2541, 1893, 1778, 1636, 1602, 1523, 1484, 1417, 1361, 1334, 1276, 1240, 1139, 924, 816, 729. ESI MS,  $m/z$ : 158  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 55.83, Н 4.16, N 21.70. Найдено: С 55.80, Н 4.12, N 21.74.

**4-(Цианометил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-ий хлорид (11).** Выход 1.358 г (83%), бежевый порошок, т. пл. 226–228 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 6.34 (2H, с), 7.21 (1H, д,  $J = 3.1$ ), 7.78 (1H, дд,  $J = 6.2, 1.5$ ), 8.46 (1H, д,  $J = 3.1$ ), 8.74 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 9.0 (1H, д,  $J = 6.2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 43.9, 66.2, 114.3, 117.2, 129.4, 132.7, 137.0, 138.3, 138.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3013–2573, 1637, 1583, 1462, 1384, 1342, 1286, 1237, 1168, 1131, 900, 822, 796, 764, 598. ESI MS,  $m/z$ : 158  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 55.83, Н 4.16, N 21.70. Найдено: С 55.86, Н 4.13, N 21.67.

**Бромид  $N^2$ -(цианометил)-9*H*- $\beta$ -карболиния (19).** К раствору 1.00 г (5.95 ммоль)  $\beta$ -карболина в 6 мл MeCN добавляют 0.84 мл (12 ммоль) бромацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают три раза MeCN и сушат на воздухе. Выход 1.543 г (90%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 170–172 °С (с разл.).  $^1\text{H}$

ЯМР: 6.13 (2H, c, -CH<sub>2</sub>), 7.48–7.52 (1H, м), 7.84–7.87 (2H, м), 8.55 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.86 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 8.96 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 9.61 (1H, с), 13.05 (1H, с, NH). <sup>13</sup>C ЯМР: 47.7, 113.8, 115.6, 118.8, 119.6, 122.5, 124.5, 131.0, 133.3, 133.8, 133.8, 135.3, 145.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3429 (NH), 2249 (C≡N), 1634, 1524, 1452. Масс-спектр,  $m/z$ : 208 [M–Br]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено: С 54.19, Н 3.50, N 14.58. Найдено: С 54.31, Н 3.48, N 14.67.

**7-(Цианометил)тиено[2,3-*b*]пиридин-7-ий хлорид (21).** К раствору тиено[2,3-*b*]пиридина массой 1.62 г (12 ммоль) добавляют 7.11 мл хлорацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 8 ч. Полученный осадок отфильтровывают и промывают ацетонитрилом, сушат на воздухе. Выход 2.235 г (89%), серый порошок, т. пл. 217 °С. В ДМСО-*d*<sub>6</sub> соль распалась на исходные тиено[2,3-*b*]пиридин и хлорацетонитрил. Характеристичные сигналы отсутствовали также в других растворителях (D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD). Структура соли была определена с помощью рентгено-структурного исследования <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 4.76 (4H, с), 6.41 (2H, с), 7.42–7.47 (4H, м), 7.88 (2H, д,  $J = 5.7$ ), 7.94 (1H, д,  $J = 5.7$ ), 8.19 (1H, т,  $J = 7.0$ ), 8.28 (2H, д,  $J = 7.6$ ), 8.34 (1H, д,  $J = 5.7$ ), 8.56 (2H, д,  $J = 3.2$ ), 9.18 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 9.36 (1H, д,  $J = 5.7$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 25.33, 46.93, 112.55, 116.43, 119.67, 121.99, 122.47, 123.85, 131.41, 135.50, 137.29, 138.76, 141.94, 144.31, 146.90, 152.98, 160.89. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3049, 2985, 2955–2880, 2792, 2370, 1955, 1601, 1460, 1434, 1365, 1283, 1208, 1186, 1014, 837, 817, 704. ESI MS,  $m/z$ : 175 [M]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>SCl. Вычислено: С 51.31, Н 3.35, N 13.30, S 15.22. Найдено: С 51.30, Н 3.32, N 13.29, S 15.19.

**6-(Цианометил)тиено[2,3-*c*]пиридин-6-ий хлорид (22).** Смешивают 1.0 г (5.7 моль) тиено[2,3-*c*]пиридина и 0.71 мл (11.2 ммоль) хлорацетонитрила в 4 мл ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 48 часов. Осадок отфильтровывают и промывают ацетонитрилом 3 раза, затем сушат на воздухе. Выход 1.20 г (77%), бежевый порошок, т. пл. 195 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 6.27 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.98 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 8.61 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 8.98 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 9.0 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 10.25 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 46.9, 114.6, 121.3, 124.2, 136.8, 137.0, 142.7, 147.7, 149.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3115–3091, 2993–2588, 2253, 1647, 1545, 1495, 1426, 1220, 1195, 1170–939, 855, 839, 796, 778, 710, 592. ESI MS  $m/z$ : 175 [M]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S. Вычислено: С, 51.31, Н, 3.35, N, 13.30. Найдено: С 51.60, Н 3.31, N 13.35.

**5-(Цианометил)тиено[3,2-*c*]пиридин-5-ий хлорид (23).** Смешивают 7 мл хлорацетонитрила и 1.9 г (1.03 ммоль) тиено[3,2-*c*]пиридина и кипятят в течение 3 ч. Затем ацетонитрил упаривают, а остаток промывают ацетонитрилом 3 раза и сушат под вакуумом. В следующие реакции вводят без дополнительной очистки. Выход 1.946 г (90%), оранжевое кристаллизующееся масло. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.33 (2H, с), 8.04 (1H, д,  $J = 5.4$ ), 8.46 (1H, д,  $J = 5.4$ ), 8.98 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 9.02 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 10.0 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150

МГц): 47.0, 114.7, 122.1, 124.1, 135.1, 136.7, 137.3, 142.1, 154.6. ИК-спектр (пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3115–2850, 2196, 1621, 1481, 1443, 1333, 1100, 830, 780, 707. ESI MS  $m/z$ : 175  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{SCL}$ . Вычислено: С 51.31, Н 3.35, N 13.30. Найдено: С 51.04, Н 3.40, N 13.15.

**4-(Цианометил)тиено[3,2-*b*]пиридин-4-ий хлорид (24).** Смешивают 1.30 г (9.6 ммоль) тиено[3,2-*b*]пиридина и 5.7 мл хлорацетонитрила. Смесь кипятят в течение 8 часов. Осадок отфильтровывают и промывают ацетонитрилом 3 раза, затем сушат на воздухе. Выход 1.637 г (81%), коричневатый порошок, т. пл. 206 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.59 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 8.14 (1H, дд,  $J = 8.3, 6.1$ ), 8.28 (1H, д,  $J = 5.8$ ), 9.04 (1H, д,  $J = 5.8$ ), 9.50 (1H, д,  $J = 6.1$ ), 9.53 (1H, д,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 45.5, 114.0, 117.3, 120.4, 138.6, 142.9, 144.3, 144.7, 145.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3102–3033, 2993–2673, 2253( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1603, 1572, 1486, 1424, 1360, 1321, 1279, 1211, 1180, 1157, 869, 801, 764. ESI MS  $m/z$ : 175  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$ . Вычислено: С, 51.31, Н, 3.35, N, 13.30. Найдено: С 51.18, Н 3.38, N 13.20.

**Хлорид 5,5-диметил-10-оксо-2-(цианометил)-5,10-дигидро[1]бензосилано[3,2-*c*]пиридиния (29а).** К раствору 0.5 г (2.1 ммоль) 5,5-диметилбензо[5,6]силино[3,2-*c*]пиридин-10(5H)-она в 3.5 мл MeCN добавляют 0.27 мл (4.2 ммоль) хлорацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при кипячении. Контроль за ходом реакции ведут методом ТСХ. Через сутки к реакционной смеси добавляют ещё 0.2 мл (3.15 ммоль) хлорацетонитрила. Через 4–5 ч растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток (бурое масло) растирают с Et<sub>2</sub>O, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 0.15 г (23%), бежевые кристаллы, т. пл. 170–171 °С (с разл.) (MeCN).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 0.61 (6H, с,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.19 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 7.73 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-8), 7.81 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-7), 7.61 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6), 8.34 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-9), 8.84 (1H, д,  $J = 6.1$ , H-4), 9.42 (1H, д,  $J = 6.1$ , H-3), 9.82 (1H, с, H-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): -2.2 (2C), 48.5, 114.6, 129.6, 131.5, 133.6, 134.2, 135.0, 138.2, 139.0, 139.6, 144.6, 145.8, 163.0, 183.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2358 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1658 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 742 (Si-C). Масс-спектр,  $m/z$ : 279  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , 239, 225, 224, 59, 48, 43.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OSi}$ . Вычислено: С 61.04, Н 4.80, N 8.90. Найдено: С 60.95, Н 4.75, N 8.99.

**Иодид 5,5-диметил-10-оксо-2-(цианометил)-5,10-дигидро[1]бензосилано[3,2-*c*]пиридиния (29b).** К раствору 1 г (4.2 ммоль) 5,5-диметилбензо[5,6]силино[3,2-*c*]пиридин-10(5H)-она в 7 мл MeCN добавляют 0.61 мл (8.4 ммоль) иодацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при кипячении. Контроль за ходом реакции ведут методом ТСХ. Через сутки из реакционной смеси выпадают кристаллы, которые отфильтровывают и промывают MeCN. Выход 0.93 г (54%), оранжевые кристаллы, т. пл. 209–210 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 0.64 (6H, с,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.10 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 7.75–7.78 (1H, м, H-8), 7.82–7.86 (1H, м, H-7), 8.02 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6), 8.38 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-9), 8.86 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-4), 9.36 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-3), 9.83 (1H,

с, Н-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): -2.7 (2С), 48.1, 114.2, 129.3, 131.0, 133.0, 133.7, 134.5, 137.7, 138.4, 139.0, 143.9, 145.3, 162.5, 183.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 279 [M-I] $^+$ , 240, 239, 226, 225, 224, 197, 167, 128, 127.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{OSi}$ . Вычислено: С 47.30, Н 3.72, N 6.89. Найдено: С 47.26, Н 3.66, N 6.98.

**Хлорид** **10-Аллил-10-гидрокси-5,5-диметил-2-(цианометил)-5,10-дигидро-[1]бензосилано[3,2-с]пиридиния (30а)**. К раствору 1 г (3.56 ммоль) 10-аллил-5,5-диметил-5,10-дигидробензо[5,6]силино[3,2-с]пиридин-10-ола в 12 мл MeCN добавляют 0.25 мл (3.9 ммоль) хлорацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при кипячении. Контроль за ходом реакции ведут методом ТСХ. Через 5 дней добавляют ещё 0.4 мл (6.3 ммоль) хлорацетонитрила и кипятят ещё сутки. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Соль не кристаллизуется из ацетонитрила. Полученное бурое масло растворяют в ацетоне и кристаллизуют добавлением EtOAc. Выход 0.61 г (48%), коричневые кристаллы, т. пл. 119–120 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 0.55 (3H, с, SiCH $_3$ ), 0.61 (3H, с, SiCH $_3$ ), 2.38–2.43 (1H, м), 2.51–2.56 (1H, с, CH $_2$ CH=CH $_2$ ), 4.60 (1H, д,  $J = 17.2$ ), 4.85 (1H, д,  $J = 10.2$ , CH $_2$ CH=CH $_2$ ), 5.49–5.60 (1H, м, CH $_2$ CH=CH $_2$ ), 6.16 (2H, д,  $J = 3.9$ , CH $_2$ CN), 6.96 (1H, с, OH), 7.36–7.39 (1H, м, Н-7), 7.51–7.55 (1H, м, Н-8), 7.70 (1H, д,  $J = 7.4$ , Н-6), 7.91 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-9), 8.58 (1H, д,  $J = 6.4$ , Н-4), 9.17 (1H, д,  $J = 6.4$ , Н-3), 9.38 (1H, с, Н-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): -2.2 (2С), 48.3, 53.7, 76.2, 115.0, 119.9, 126.2, 127.6, 129.9, 130.8, 133.0, 133.1, 134.4, 141.5, 142.2, 151.3, 153.8, 159.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3399 (OH), 2200 (C $\equiv$ N), 742 (Si-C). Масс-спектр,  $m/z$ : 320 [M-HCl] $^+$ , 319, 318, 281, 279, 242, 241, 240, 225, 224, 210, 182, 45, 43.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OSi}$ . Вычислено: С 63.94, Н 5.93, N 7.85. Найдено: С 63.82, Н 5.90 N 7.99.

**Иодид** **10-Аллил-10-гидрокси-5,5-диметил-2-(цианометил)-5,10-дигидро-[1]бензосилано[3,2-с]пиридиния (30b)**. К раствору 1 г (3.56 ммоль) соединения 10-аллил-5,5-диметил-5,10-дигидробензо[5,6]силино[3,2-с]пиридин-10-ола в 12 мл MeCN добавляют 0.28 мл (3.9 ммоль) иодоацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при кипячении. Контроль за ходом реакции ведут методом ТСХ. Через 2 суток растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученное бурое масло кристаллизуют в Et $_2$ O. Выход 1.50 г (94%), желтые кристаллы, т. пл. 90–91 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 0.55 (3H, с, SiCH $_3$ ), 0.61 (3H, с, SiCH $_3$ ), 2.38–2.44 (1H, м) и 2.49–2.54 (1H, м, CH $_2$ CH = CH $_2$ ), 4.61 (1H, д,  $J = 17.7$ ) и 4.86 (1H, д,  $J = 10.5$ , CH $_2$ CH = CH $_2$ ), 5.48–5.58 (1H, м, CH $_2$ CH = CH $_2$ ), 6.00–6.09 (2H, м, CH $_2$ CN), 6.81 (1H, уш. с, OH), 7.36–7.40 (1H, м, Н-7), 7.52–7.56 (1H, м, Н-8), 7.71 (1H, д,  $J = 7.4$ , Н-6), 7.89 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н-9), 8.58 (1H, д,  $J = 6.1$ , Н-4), 9.08 (1H, д,  $J = 6.1$ , Н-3), 9.35 (1H, с, Н-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): -2.0 (2С), 48.5, 53.7, 76.2, 115.0, 120.0, 126.3, 127.9, 130.1, 130.9, 133.0, 133.2, 134.5, 141.5, 142.4, 151.3, 153.9, 159.3. Масс-спектр,  $m/z$ : 242, 241, 240, 224, 167, 128, 45, 43, 42.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{OSi}$ . Вычислено: С 50.90, Н 4.72, N 6.25. Найдено: С 50.83, Н 4.67 N 6.41.

### Общая методика получения солей тиазолия в микроволновом реакторе 35a-d.

Смесь соответствующего тиазола (8.5 ммоль) и хлорацетонитрила (25.5 ммоль) нагревают при 140 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. После охлаждения реакцию смесь обрабатывают ацетонитрилом (2 мл) и тщательно перемешивают перед охлаждением в морозильной камере. Через 1 ч осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом (3×5 мл) и сушат под вакуумом до получения тиазолиевой соли 35a-d.

**3-(Цианометил)-1,3-тиазол-3-ий хлорид (35a).** Выход 81%, коричневый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 6.16 (2H, с), 8.46 (1H, дд, *J* = 3.7, 2.3), 8.80 (1H, дд, *J* = 3.7, 1.4), 10.66 (1H, дд, *J* = 2.3, 1.4). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 42.2, 114.8, 128.4, 137.4, 163.1.

**3-(Цианометил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ий хлорид (35b).** Выход 79%, коричневый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 2.62 (3H, с), 6.09 (2H, с), 8.13 (1H, д, *J* = 2,5), 10.46 (1H, д, *J* = 2.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 13.3, 40.5, 114.2, 123.6, 146.1, 162.8.

**3-(Цианометил)-4,5-диметил-1,3-тиазол-3-ий хлорид (35c).** Выход 82%, коричневый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 2.51 (6H, уш. с), 6.09 (2H, с), 10.35 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 11.6, 12.5, 40.9, 114.4, 134.5, 141.9, 159.4.

**3-(Цианометил)-5-метил-1,3-тиазол-3-ий хлорид (35d).** Выход 81%, коричневый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 2.58 (3H, с), 5.84 (2H, с), 8.45 (1H, с), 10.17 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 12.9, 42.4, 114.6, 134.3, 141.1, 161.1.

### Общая методика получения соединений 14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-a]изохинолинов 6a-g, 7a-g.

**Методика I.** К раствору 0.79 ммоль соли 5a-c в 5 мл смеси MeOH-H<sub>2</sub>O 4:1, добавляют 3.20 ммоль соответствующего *o*-гидроксibenзальдегида и 85 мг (0.80 ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь кипятят в течение 2 ч, затем добавляют 50 мл H<sub>2</sub>O и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией, элюент этилацетат-гексан 1-10.

**Методика II.** К раствору 0.76 ммоль соли 5a-c в 5 мл смеси MeOH-H<sub>2</sub>O 4:1, добавляют 3.00 ммоль соответствующего *o*-гидроксibenзальдегида и 113 мкл (0.76 ммоль) ДБУ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч – 3 суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. В случае соединений 6f, 7a, 7b, 7c вещества выделяют хроматографически, элюент этилацетат-гексан.

**14a-Метил-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-a]изохинолин (6a).** Методика II. Выход 110 мг (51%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 198–199 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР: 1.53 (3H, с), 5.78 (1H, с), 6.03 (1H, д, *J* = 7.2), 6.66 (1H, д, *J* = 7.2), 7.02–7.09 (3H, м), 7.11–7.13 (2H, м), 7.20–7.23 (1H,

м), 7.25–7.27 (1H, м), 7.59 (1H, д,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 88.0, 95.2, 109.8, 116.4, 121.9, 122.2, 124.2, 124.5, 125.1, 125.6 (2C), 127.6, 127.9, 129.2, 132.9, 135.4, 148.8, 161.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: С 79.70, Н 4.93, N 9.78. Найдено: С 79.67, Н 4.95, N 9.91.

**14а-Метил-10-метокси-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6b).**

Методика I. Выход 90 мг (36%). Методика II. Выход 140 мг (58%), желтые кристаллы, т. пл. 190–191 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.40 (3H, с), 3.74 (3H, с), 6.15 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 6.25 (1H, с), 6.71 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 6.78 (1H, с), 7.06 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 7.14 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 7.21–7.25 (3H, м), 7.42–7.43 (1H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.8, 55.5, 87.3, 95.5, 108.9, 109.6, 111.2, 116.6, 122.8 (2C), 123.6, 125.5, 127.5, 127.7, 129.2, 132.5, 134.8, 142.3, 156.1, 160.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено: С 75.93, Н 5.10, N 8.85. Найдено: С 75.89, Н 5.05, N 8.95.

**14а-Метил-12-этокси-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6с).**

Методика I. Выход 25 мг (10%). Методика II. Выход 90 мг (36%), желтые кристаллы, т. пл. 140–141 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.48 (3H, т,  $J = 7.0$ ), 1.54 (3H, с), 4.12 (2H, к,  $J = 7.0$ ), 5.77 (1H, с), 6.04 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 6.67–6.72 (3H, м), 6.96 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.12 (1H, д,  $J = 7.3$ ), 7.21–7.28 (2H, м), 7.63 (1H, д,  $J = 7.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 15.1, 29.9, 64.9, 88.1, 95.2, 109.7, 110.5, 117.3, 121.9, 123.1, 124.2, 124.3, 125.5, 127.6, 127.8, 129.2, 133.1, 135.4, 138.3, 147.0, 161.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено: С 76.34, Н 5.49, N 8.48. Найдено: С 76.29, Н 5.45, N 8.65.

**14а-Метил-12-хлор-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6d).** Методика I. Выход 71 мг (33%). Методика II. Выход 40 мг (48%), желтые кристаллы, т. пл. 223–224 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.57 (3H, с), 5.76 (1H, с), 6.08 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 6.67 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 6.95–6.99 (2H, м), 7.12–7.15 (2H, м), 7.22–7.30 (2H, м), 7.63 (1H, д,  $J = 6.9$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 88.5, 94.4, 110.4, 121.6 (2C), 123.4, 124.1, 124.3, 124.7, 125.7, 126.3, 127.8, 128.0, 129.0, 133.3, 135.4, 144.3, 161.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ . Вычислено: С 71.14, Н 4.08, N 8.73. Найдено: С 71.12, Н 4.06, N 8.85.

**14а-Метил-10,12-дихлор-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6е).**

Методика I. Выход 21 мг (9%). Методика II. Выход 40 мг (17%), желтые кристаллы, т. пл. 155–156 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.58 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 5.67 (1H, с, Н-8), 6.12 (1H, д,  $J = 7.5$ , Н-5), 6.66 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 6.96 (1H, уш. с), 7.12–7.15 (2H, м), 7.23–7.31 (2H, м), 7.62 (1H, д,  $J = 7.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 88.9, 93.1, 111.3, 121.3, 122.2, 122.8, 124.2, 125.3, 125.5, 125.9, 127.9, 128.2, 128.8, 129.5, 134.0, 135.4, 142.9, 160.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: С 64.24, Н 3.41, N 7.89. Найдено: С 64.17, Н 3.39, N 8.01.

**10-Бром-14а-метил-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6f).** Методика I. Выход 24 мг (11%). Методика II. Выход 51 мг (37%), желтые кристаллы, т. пл. 217–218 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.56 (3H, с), 5.68 (1H, с), 6.09 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.66 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.00 (1H, д,  $J =$

9.1), 7.13–7.16 (2H, м), 7.21 (1H, д,  $J = 1.6$ ), 7.23–7.30 (2H, м), 7.59 (1H, д,  $J = 7.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 88.4, 93.7, 110.6, 117.2, 117.9, 121.5, 124.2, 124.4, 125.8, 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 129.0, 133.6, 135.4, 147.6, 161.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ . Вычислено: С 62.48, Н 3.59, N 7.67. Найдено: С 62.45, Н 3.55, N 7.78.

**14а-Метил-10-нитро-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (6g).** Методика II. Выход 25 мг (11%), оранжевые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.56 (3H, с), 5.76 (1H, с), 6.11 (1H, д,  $J = 6.2$ ), 6.65 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.12–7.27 (4H, м), 7.55 (1H, д,  $J = 6.2$ ), 7.89–7.95 (2H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 89.0, 93.1, 111.6, 116.9, 120.1, 120.6, 121.2, 123.8, 124.1, 126.1, 128.0, 128.3, 128.9, 134.2, 135.4, 144.8, 152.4, 160.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1515 и 1341 ( $\text{NO}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено: С 68.88, Н 3.95, N 12.68. Найдено: С 68.84, Н 3.89, N 12.83.

**14а-Метил-2,3-диметокси-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7а).** Методика II. Выход 85 мг (32%), ярко-жёлтые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.53 (3H, с), 3.88 (3H, с), 3.93 (3H, с), 5.78 (1H, с), 5.97 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 6.61 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 6.66 (1H, с), 7.05–7.11 (3H, м), 7.14–7.15 (2H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР 29.9, 31.0, 56.3, 88.0, 94.9, 107.6, 109.0, 109.8, 116.4, 120.4, 122.1, 122.4, 124.5, 125.1, 125.5, 128.6, 131.2, 148.4, 148.8, 149.1, 161.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено: С 72.82, Н 5.24, N 8.09. Найдено: С 72.75, Н 5.21, N 8.13.

**14а-Метил-2,3,10-триметокси-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7b).** Методика II. Выход 8 мг (8%), жёлтые кристаллы, т. пл. 159–161 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.53 (3H, с), 3.79 (3H, с), 3.88 (3H, с), 3.93 (3H, с), 5.74 (1H, с), 5.98 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 6.59–6.66 (4H, м), 7.07 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.16 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 55.7, 56.1, 56.3, 88.1, 94.9, 107.6, 109.0, 109.5, 110.0, 111.0, 116.9, 120.4, 122.0, 123.1, 128.7, 133.6, 143.1, 148.4, 149.1, 156.4, 161.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 377  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено: С 70.20, Н 5.36, N 7.44. Найдено: С 70.18, Н 5.33, N 7.53.

**14а-Метил-2,3-диметокси-10-нитро-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7с).** Методика II. Выход 45 мг (27%), оранжевые кристаллы, т. пл. 178–179 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.57 (3H, с), 3.89 (3H, с), 3.93 (3H, с), 5.78 (1H, с), 6.07 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.61 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.68 (1H, с), 7.12 (1H, с), 7.22 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 7.93 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.5$ ), 7.98 (1H, д,  $J = 2.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.8, 56.1, 56.3, 89.0, 92.9, 107.3, 109.2, 111.6, 116.9, 119.1, 119.8, 120.0, 120.5, 121.7, 123.9, 128.5, 134.4, 144.7, 149.3, 152.3, 160.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1509, 1340 ( $\text{NO}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: С 64.45, Н 4.38, N 10.74. Найдено: С 64.44, Н 4.33, N 10.80.

**14а-Метил-2,3-диметокси-10-хлор-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7d).** Методика II. Выход 40 мг (25%), жёлто-зелёные кристаллы, т. пл. 177–178 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.54

(3H, c), 3.89 (3H, c), 3.93 (3H, c), 5.69 (1H, c), 6.01 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.60 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.66 (1H, c), 7.01 (1H, дд,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.5$ ), 7.06–7.07 (2H, м), 7.13 (1H, c).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 29.9, 56.1, 56.3, 88.4, 93.6, 107.3, 109.0, 110.6, 117.4, 120.1, 121.8, 124.1, 124.3, 124.9, 128.6, 129.7, 133.9, 147.1, 148.4, 149.1, 161.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Вычислено: С 66.23, Н 4.50, N 7.36. Найдено: С 66.18, Н 4.52, N 7.51.

**2,3-Диметокси-14а-фенил-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7е).**

Методика II. Выход 43 мг (41%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 230–231 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 3.80 (3H, c), 4.20 (3H, c), 6.90 (1H, c), 7.47–7.49 (3H, м), 7.55–7.63 (5H, м), 7.86–7.94 (2H, м), 8.19 (1H, уш. c), 8.30–8.31 (1H, м), 8.81 (1H, c).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 56.4, 57.4, 100.0, 106.2, 107.4, 117.2 (2C), 122.8, 124.3, 125.5, 128.4, 128.8, 129.7, 130.0, 130.2, 131.5, 132.5, 134.0, 138.1, 138.9, 149.8, 151.1, 154.1, 156.5, 160.6, 162.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено: С 76.46, Н 4.94, N 6.86. Найдено: С 76.42, Н 4.96, N 6.93.

**2,3,10-Триметокси-14а-фенил-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7ф).**

Методика II. Выход 45 мг (39%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 208–209 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 3.80 (3H, c), 3.90 (3H, c), 3.96 (3H, c), 5.88 (1H, c), 5.99 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 6.66–6.69 (4H, м), 7.10 (1H, д,  $J = 9.9$ ), 7.19–7.26 (5H, м), 7.33 (1H, c).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 55.8, 56.1, 56.4, 90.3, 95.8, 100.0, 108.8, 109.0, 109.6, 111.0, 111.3, 117.0, 120.9, 122.8, 123.0, 125.4 (2C), 126.4, 128.0, 128.3 (2C), 134.1, 143.1, 148.6, 149.0, 156.4, 162.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено: С 73.96, Н 5.06, N 6.39. Найдено: С 73.91, Н 5.02, N 6.51.

**2,3-Диметокси-14а-фенил-10,12-дихлор-14аН-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (7г).** Методика II. Выход 52 мг (44%), жёлтые кристаллы, т. пл. 247–248 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 3.77 (3H, c), 3.84 (3H, c), 6.13 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 6.33 (1H, c), 6.92 (1H, c), 7.03 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.14–7.15 (2H, м), 7.19 (1H, c), 7.22–7.27 (3H, м), 7.33 (1H, c), 7.39 (1H, c).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 56.1, 56.3, 90.8, 94.7, 100.3, 109.1, 110.1, 111.8, 121.3, 121.8, 123.2, 123.9, 125.2, 125.7 (2C), 125.9, 126.1, 128.5, 128.7 (2C), 129.1, 134.7, 143.0, 149.0, 149.1, 161.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено: С 65.42, Н 3.80, N 5.87. Найдено: С 65.36, Н 3.78, N 5.99.

**Общая методика получения соединений 12а-г.**

К раствору четвертичной соли **8а** или **8б** (0.96 ммоль) в 4 мл этанола добавляют соответствующий 2-гидроксибензальдегид (0.96 ммоль) и ацетат аммония (1.93 ммоль). Реакционную смесь кипятят в течение трех часов. Полученный осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе.

**1-Метил-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12а).**

Выход 0.150 г (57%), светло-серый порошок, т. пл. 200 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.20 (3H, c,  $\text{CH}_3$ ), 4.32 (2H, c,  $\text{CH}_2$ ), 6.51 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.16 (1H, дд,  $J = 7.4$ , 1.3), 7.1–7.21 (2H,

м), 7.30–7.34 (2H, м), 7.41 (1H, дд,  $J = 7.4, 1.3$ ), 7.82 (1H, д,  $J = 6.9$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 100 МГц): 21.9, 36.1, 99.9, 104.5, 106.5, 113.1, 115.9, 116.3, 117.8, 125.3, 125.6, 129.1, 129.7, 130.4, 134.7, 140.9, 149.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3097–2833, 1653, 1456, 1376, 887, 777, 745, 685. EI MS,  $m/z$ : 276,  $[\text{M}^+]$  275, 274, 273, 136.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 74.17, Н 4.76, N 15.26. Найдено: С 74.12, Н 4.59, N 15.13.

**9-Бром-1-метил-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12b)**. Выход 0.160 г (47%), бежевый порошок, т. пл. 161 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 600 МГц): 4.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.32 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.51 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.16 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.19 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.33 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.47 (1H, дд,  $J = 8.3, 2.2$ ), 7.61 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.78 (1H, д,  $J = 6.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 100 МГц): 22.40, 34.78, 96.44, 102.40, 107.20, 114.35, 116.19, 119.18, 121.02, 121.47, 121.77, 128.32, 130.35, 132.12, 132.56, 148.73, 150.60. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 2911, 2824, 1654, 1477–1460, 1375, 1322, 1114, 891–865, 712, 683. EI MS,  $m/z$ : 356, 353  $[\text{M}^+]$ , 352, 274, 273, 137, 131, 122.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr}$ . Вычислено: С 57.65, Н 3.41, N 11.86. Найдено: С 57.43, Н 3.19, N 11.69.

**9-Метокси-1-метил-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12c)**. Выход 0.160 г (55%), бежевый порошок, т. пл. 170 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 600 МГц): 3.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.50 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 6.90 (1H, дд,  $J = 8.9, 3.0$ ), 6.93 (1H, д,  $J = 3.0$ ), 7.13 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.18 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.32 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.78 (1H, д,  $J = 6.9$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 100 МГц): 22.99, 35.10, 55.37, 96.63, 102.56, 107.20, 113.92, 114.47, 116.51, 118.06, 119.09, 121.50, 121.86, 128.48, 132.05, 145.23, 149.32, 154.86. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3085, 2913–2833, 1655–1628, 1493, 1378, 1194, 1040, 769, 730, 638. EI MS,  $m/z$ : 306, 305  $[\text{M}^+]$ , 304, 261, 153.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С 70.81, Н 4.95, N 13.76. Найдено: С 70.64, Н 4.86, N 13.57.

**1-Метил-1,7-дигидробензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12d)**. Выход 0.116 г (37%), бежевый порошок, т. пл. 218 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 600 МГц): 4.10 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.36 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.78 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.18 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.46 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.62–7.71 (4H, м), 7.83 (2H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 100 МГц): 22.79, 60.19, 97.13, 103.25, 104.08, 107.16, 116.54, 117.42, 118.58, 121.50, 121.65, 123.32, 123.95, 124.13, 127.94, 128.59, 130.69, 132.08, 135.97, 148.98, 151.38. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3050, 2949, 2815, 1657, 1458–1432, 1379, 1229, 794–773, 684. MALDI:  $m/z$  324  $[\text{M-H}]$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 77.52, Н 4.65, N 12.91. Найдено: С 77.67, Н 4.84, N 12.78.

**1,7-Дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12e)**. Выход 0.060 г (24%), серый порошок, т. пл. 265 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ , 400 МГц): 4.33 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, с), 7.16 (1H, т,  $J = 6.8$ ), 7.21 (2H, м), 7.31 (2H, м), 7.40 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.82 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 12.18 (1H, с, NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3130, 2921, 2847, 1658, 1455, 1429, 1383, 1197, 1105,

883, 772, 750. ESI MS,  $m/z$ : 262 [M+H]. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 73.55, Н 4.24, N 16.08. Найдено: С 73.30, Н 4.14, N 15.95.

**9-Бром-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12f).**

Выход 0.082 г (25%), серый порошок, т. пл. 235 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.34 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.54 (1H, с), 7.18 (1H, д,  $J = 4.8$ ), 7.23 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 7.32 (1H, уш. с), 7.45 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.5$ ), 7.62 (1H, д,  $J = 1.7$ ), 7.8 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 12.20 (1H, с, NH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3127, 2921, 2839, 1661, 1473, 1429, 1384, 1197, 1114, 815, 773. MALDI,  $m/z$ : 340 [M+H]. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O. Вычислено: С 56.49, Н 2.96, N 12.35. Найдено: С 56.31, Н 3.10, N 12.17.

**9-Метокси-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (12g).**

Выход 0.103 г (37%), серый порошок, т. пл. 218 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.78 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.29 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.54 (1H, с), 6.87 (1H, дд,  $J = 9.1, 2.5$ ), 6.94 (1H, д,  $J = 2.51$ ), 7.14 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.21 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.31 (1H, уш. с), 7.8 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 12.18 (1H, с, NH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3094, 3011, 2918, 2831, 1661, 1492, 1433, 1384, 1195, 1041, 771. ESI MS,  $m/z$ : 291 [M+], 292 [M+H], 308 [M+H<sub>2</sub>O]. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 70.09, Н 4.50, N 14.42. Найдено: С 69.87, Н 4.42, N 14.30.

**Общая методика получения соединений 14 и 15.**

К раствору соли **9a** или **9b** (0.991 ммоль) и соответствующего альдегида (0.991 ммоль) в 4 мл смеси метанол-вода (1-1) добавляют NH<sub>4</sub>OAc (0.991 ммоль). Реакционную смесь кипятят в течение 3 часов. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении и продукт выделяют методом колоночной хроматографии.

**3-(7H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ил)-2H-хромен-2-он (14a).** Выход 0.07 г (27%), желтый порошок, т. пл. 142 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.68 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.12 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.51 (1H, т,  $J = 7.2$ ), 7.62 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.80 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.88 (1H, дд,  $J = 7.6, 1.4$ ), 8.21 (1H, д,  $J = 6.2$ ), 8.36 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 8.71 (1H, с). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 101.47, 108.84, 116.56, 118.22, 125.43, 126.75, 129.60, 130.39, 131.44, 132.47, 133.47, 141.84, 145.00, 148.03, 153.22, 156.99. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3098, 1726, 1608, 1272, 1048, 761, 737. EI MS,  $m/z$ : 263, 262 [M]<sup>+</sup>, 261, 235, 234, 206, 205, 145, 131, 118, 103, 102, 90, 89, 76, 63. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 73.27, Н 3.84, N 10.68. Найдено: С 73.25, Н 3.81, N 10.64.

**6-Бром-3-(7H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ил)-2H-хромен-2-он (14b).** Выход 0.119 г (35%), желтый порошок, т. пл. 240 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.68 (1H, д,  $J_1 = 2.8$ ), 7.09–7.13 (1H, м), 7.61 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.64 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.95 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.2$ ), 8.13 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 8.16 (1H, д,  $J = 6.1$ ), 8.36 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 8.63 (1H, с). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>COOH, 100 МГц): 104.7, 116.4, 118.3, 118.9, 119.2, 124.9, 128.2, 130.8, 132.1, 135.8, 138.4, 139.4, 139.6, 143.5, 152.7, 156.4. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3071, 2921–2853, 1726, 1539, 1341, 1268, 1147, 1048, 928,

721. EI MS,  $m/z$ : 340  $[M]^+$ , 339, 312, 223, 205, 204, 177, 167, 130, 118, 117, 91, 89, 88, 76, 75, 63, 62.  $C_{16}H_9BrN_2O_2$ . Вычислено: С 56.33, Н 2.66, N 8.21. Найдено: С 56.32, Н 2.63, N 8.20.

**6-Метокси-3-(7H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ил)-2H-хромен-2-он (14с).** Выход 0.120 г (42%), желтый порошок, т. пл. 150 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.85 (3H, с, -O-CH<sub>3</sub>), 6.68 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.10–7.12 (1H, м), 7.39 (1H, дд,  $J = 9.0, 2.8$ ), 7.42 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.57 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 8.20 (1H, д,  $J = 6.8$ ), 8.35 (1H, д,  $J = 6.2$ ), 8.62 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 55.9, 101.4, 108.7, 111.4, 117.7, 118.7, 120.9, 126.9, 130.3, 131.3, 132.3, 141.5, 145.0, 147.5, 148.0, 156.1, 157.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3165, 3104–3046, 2994–2838, 1720, 1580, 1488, 1344, 1269, 1149, 1050, 729. EI MS,  $m/z$ : 293, 292  $[M]^+$ , 265, 264, 249, 221, 193, 192, 176, 175, 146, 131, 119, 118, 103, 76.  $C_{17}H_{12}N_2O_3$ . Вычислено: С 69.86, Н 4.14, N 9.58. Найдено: С 69.82, Н 4.12, N 9.57.

**1-Метил-7-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий бромид (15а).** Выход 0.160 г (45%), бежевый порошок, т. пл. 179 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.80 (3H, с), 7.12 (1H, д,  $J = 3.8$ , Н-3'), 7.59 (1H, т,  $J = 7.6$ , Н-6), 7.68 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-8), 7.85 (1H, т,  $J = 7.0$ , Н-5'), 7.90 (1H, м, Н-7), 7.93 (1H, д,  $J = 3.2$ , Н-2'), 7.96 (1H, д,  $J = 7.6$ , Н-5), 8.73 (1H, д,  $J = 6.4$ , Н-6'), 8.98 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-4'), 9.01 (1H, с, Н-4).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 36.4 (CH<sub>3</sub>), 103.2 (C-3'), 116.1 (C-5'), 116.9 (C-8), 117.3 (C-4a), 125.0 (C-3), 125.8 (C-6), 128.2 (C-3a'), 130.6 (C-5), 134.7 (C-7), 136.5 (C-2'), 137.6 (C-7a'), 139.6 (C-6'), 140.1 (C-4'), 144.4 (C-4), 153.6 (C-8a), 157.3 (C-2). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3078, 3005, 1716, 1604, 1258, 1052, 808, 761, 728. MALDI: 277  $[M-Br]^+$ .  $C_{17}H_{13}BrN_2O_2$ . Вычислено: С 57.16, Н 3.67, N 7.84. Найдено: С 57.01, Н 3.52, N 7.77.

**7-(6-Бром-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий бромид (15b).** Выход 0.095 г (22%), оранжевый порошок, т. пл. 125 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.80 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.12 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 7.68 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.8, 6.7$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 8.04 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.5$ ), 8.24 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 8.68 (1H, дд,  $J = 6.7, 1.0$ ), 8.92 (1H, с), 8.97 (1H, дд,  $J = 7.8, 1.0$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 36.6, 103.5, 116.3, 117.4, 119.3, 119.3, 126.0, 128.5, 132.5, 136.7, 137.1, 137.7, 139.5, 140.4, 143.3, 152.9, 157.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3091, 2922–2853, 1742, 1598, 1449–1409, 1354, 1253, 116–1046, 818, 723. MALDI: 355  $[M-Br]^+$ .  $C_{17}H_{12}Br_2N_2O_2$ . Вычислено: С 46.82, Н 2.77, N, 6.42. Найдено: С 46.98, Н 2.72, N 6.33.

**1-Метил-7-(3-оксо-3H-бензо[*f*]хромен-2-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий бромид (15с).** Выход 0.130 г (32%), темно-серый порошок, т. пл. 176 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.82 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.16 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.75 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 7.84 (2H, д,  $J = 8.8$ ), 7.90 (1H, т,  $J = 7.0$ ), 7.95 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 8.20 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.49 (2H, д,  $J = 8.8$ ), 8.81 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 9.02 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 9.91 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 36.6, 103.3, 104.8, 112.1, 116.2, 116.7, 122.5, 124.2, 126.9, 128.2, 129.1 (2C), 130.2, 136.3, 136.6, 137.6, 140.0, 140.2, 141.2, 154.3, 157.3.

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3078, 3005, 1716, 1604, 1258, 1052, 808, 761, 728. ESI MS,  $m/z$ : 327  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено: для: С 61.93, Н 3.71, N 6.88. Найдено: С 62.09, Н 3.60, N 6.69.

**7-(6,8-Дихлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ий бромид (15d).** Выход 0.197 г (57%), желтый порошок, т. пл. 118 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.04 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.50 (1H, с), 7.60 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.66 (1H, дд,  $J = 7.6, 6.2$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 8.66 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 8.78 (1H, д,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 36.6, 102.6, 115.4, 116.3, 121.3, 124.2, 125.7, 127.6, 130.4, 131.2, 134.9, 136.0, 136.8, 137.7, 139.9, 135.9, 163.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3092–3020, 2954–2767, 1737, 1619, 1527, 1447–1410, 1357, 1232, 1048, 808, 727. ESI MS,  $m/z$ : 345  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено: С 58.98, Н 3.20, N 6.09. Найдено: С 59.12, Н 3.14, N 6.00.

### Общая методика получения соединений 16.

Раствор соли **9b** 0.13 г (0.570 ммоль) с 0.512 ммоль соответствующего альдегида в 4 мл сухого этанола с 2.2 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.170 г) помещают в закрытом сосуде в микроволновый реактор, где раствор нагревают при 150 °С в течение 7 минут. Затем в реакцию смесь добавляют 8 мл воды и 3 мл этанола, образовавшийся осадок отфильтровывают, трижды промывают смесью этанол–вода (7-8) и сушат на воздухе.

**1-Метил-1,12-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[3,2-*e*]пиридин (16a).** Выход 0.076 г (54%), коричневый порошок, т. пл. 148 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.68 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, д,  $J = 2.6$ ), 7.14–7.19 (4H, м), 7.30 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 9.2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 28.2, 38.2, 96.3, 102.3, 107.7, 113.6, 116.8, 119.1, 120.5, 123.2, 125.4, 127.9, 129.2, 130.5, 140.7, 149.9, 150.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500–2841, 1625, 1561, 1490, 1454–1422, 1368, 1285, 1249, 1224, 799, 755, 707, 656. ESI MS,  $m/z$ : 276  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 74.17, Н 4.76, N 15.26. Найдено: С 74.06, Н 4.83, N 15.20.

**10-Метокси-1-метил-1,12-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[3,2-*e*]пиридин (16b).** Выход 0.074 г (47%), коричневый порошок, т. пл. 188 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.64 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 6.87 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.8$ ), 7.03 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.11–7.16 (3H, м), 7.54 (1H, д,  $J = 8.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 28.6, 38.2, 55.4, 95.9, 102.2, 107.7, 113.6, 114.1, 114.2, 117.5, 119.7, 120.4, 125.4, 129.2, 140.7, 144.1, 150.2, 154.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3655–2837, 1709, 1624–1568, 1495–1369, 1284–1210, 1035, 794, 720, 655. ESI MS  $m/z$ : 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С 70.81, Н 4.95, N 13.76. Найдено: С 70.59, Н 4.99, N 13.69.

**8-Этокси-1-метил-1,12-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[3,2-*e*]пиридин (16c).** Выход 0.058 г (36%), коричневый порошок, т. пл. 149 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.42 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4.10–4.13 (5H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 4.68 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H,

д,  $J = 2.9$ , Н-3), 6.97–6.99 (2Н, м, Н-11, Н-9), 7.05 (1Н, т,  $J = 7.7$ , Н-10), 7.13 (1Н, д,  $J = 2.9$ , Н-2), 7.16 (1Н, д,  $J = 9.1$ , 7.16), 7.56 (1Н, д,  $J = 9.1$ , Н-4).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 96.2 (С-12а), 102.2(С-3), 107.7 (С-5), 111.5 (С-11), 113.6 (С-3а), 119.8 (С-8а), 120.5 (С-4), 121.6 (С-9), 122.8 (С-10), 125.4 (С-2), 129.2 (С-13а), 140.1 (С-11а), 140.7 (С-6а), 147.2 (С-8), 149.9 (С-7а). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3624–2845, 1708–1567, 1500–1423, 1270, 1209, 1115–1000, 793, 760, 721, 655. ESI MS,  $m/z$ : 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С, 71.46, Н, 5.37, N, 13.16. Найдено: С 71.34, Н 5.46, N 13.05.

#### Общая методика получения соединений 17, 18.

Раствор соли **10** или **11** 0.10 г (0.570 ммоль) с 0.512 ммоль соответствующего альдегида в 4 мл сухого этанола с 2.2 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.170 г) помещают в закрытом сосуде в микроволновый реактор, где нагревают до 150 °С в течение 7 минут. Затем в реакционную смесь добавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, два раза промывают этанолом и один раз водой, сушат на воздухе.

**3,7-Дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин (17а).** Выход 0.104 г (79%), бежевый порошок, т. пл. 276–278 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.30 (2Н, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.71(1Н, уш. с, Н-1), 7.13–7.19 (3Н, м, Н-10, Н-4, Н-11), 7.30 (1Н, т,  $J = 7.6$ , Н-9), 7.35 (1Н, т,  $J = 2.8$ , Н-2), 7.39 (1Н, д,  $J = 7.6$ , Н-8), 7.88 (1Н, д,  $J = 7.6$ , Н-5), 11.63 (1Н, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 96.1 (С-3а), 100.1 (С-1), 101.1 (С-4), 112.9 (С-13а), 117.3 (С-11а), 117.9 (С-11), 118.6 (С-5), 123.1 (С-10), 123.7 (С-2), 127.8 (С-9), 130.5 (С-8, С-13б), 136.7 (С-6а), 149.1 (С-12а), 151.4 (С-7а). ESI MS,  $m/z$ : 262  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3157–2695, 1722, 1778, 1649, 1427, 1392, 1369, 1327, 1212, 881, 750, 733.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 73.55, Н 4.24, N 16.08. Найдено: С 73.45, Н 4.34, N 15.96.

**9-Бром-3,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин (17б).** Выход 0.13 г (75%), светло-коричневый порошок, т. пл. > 300 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.31 (2Н, с), 6.70 (1Н, с), 7.17 (2Н, м), 7.35 (1Н, с), 7.47 (1Н, дд,  $J = 8.3$ , 1.7), 7.60 (1Н, с), 7.85 (1Н, д,  $J = 7.4$ ), 11.65 (1Н, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 22.7, 95.8, 100.2, 101.4, 112.9, 114.6, 118.1, 119.6, 121.5, 123.9, 130.6, 133.0, 136.8, 148.9, 150.6, 155.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3157–2721, 1649, 1472, 1427, 1393, 1320, 1113, 874, 820, 732. ESI MS,  $m/z$ : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$ . Вычислено: С 56.49, Н 2.96, N 12.35. Найдено: С 56.36, Н 2.99, N 12.30.

**9-Метокси-3,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин (17с).** Выход 0.130 г (87%), светло-коричневый порошок, т. пл. >300 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.77 (3Н, с), 4.26 (2Н, с), 6.70(1Н, с), 6.89 (1Н, д,  $J = 8.3$ ), 6.93 (1Н, с), 7.14 (2Н, м), 7.34 (1Н, с), 7.85 (1Н, д,  $J = 7.4$ ), 11.62 (1Н, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц, 45°С): 23.8, 55.1, 95.4, 99.8, 100.7, 112.6, 113.6, 114.3, 117.7, 117.8, 119.0, 123.4, 130.3, 136.4, 145.1, 149.2, 154.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

3155–2834, 1651, 1491, 1434, 1368, 1197, 1040, 802, 730. ESI MS  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено: С 70.09, Н 4.50, N 14.42. Найдено: С 69.95, Н 4.67, N 14.32.

**3,7-Дигидробензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин (17d).**

Выход 0.134 г (84%), серый порошок, т. пл. 293–296 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.58 (2H, с), 6.75 (1H, с), 7.24 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.38 (1H, с), 7.44 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.54 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.70 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.94 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.98 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 8.04 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.08 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 11.69 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.0, 97.0, 100.2, 101.3, 111.2, 113.0, 118.2, 118.5, 123.0, 123.8, 124.6, 127.0, 128.2, 128.6, 129.9, 130.6, 132.3, 136.8, 148.7, 148.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3209, 3116, 3049, 2981, 2821, 1661, 1596, 1583, 1518, 1427, 1390, 1310, 1224, 741. ESI MS,  $m/z$ : 312  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{13}N_3O$ . Вычислено: С 77.16, Н 4.21, N 13.50. Найдено: С 77.03, Н 4.30, N 13.39.

**11-Этокси-3,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин (17e).**

Выход 0.109 г (70%), бежевый порошок, т. пл. 299–304 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.41 (3H, с), 4.09 (2H, м), 4.28 (2H, с), 6.68 (1H, с), 6.91 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 6.96 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.02 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.16 (1H, д,  $J = 5.8$ ), 7.35 (1H, с), 7.86 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 11.71 (1H, с). Из-за плохой растворимости соединения спектр  $^{13}C$  не был зарегистрирован, использование смеси  $CDCl_3/CF_3COOH$  в качестве растворителя привело к разложению анализируемого соединения. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3160–2837, 1655, 1574, 1470, 1422, 1393, 1326, 1262, 1199, 1082. 877, 753, 711. ESI MS,  $m/z$ : 306  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{15}N_3O_2$ . Вычислено: С 70.81, Н 4.95, N 13.76. Найдено: С 70.75, Н 4.99, N 13.70.

**3,12-Дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-е]пиридин (18a).**

Выход 0.077 г (57%), бежевый порошок, т. пл. 280–283 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.69 (2H, с,  $CH_2$ ), 6.83 (1H, уш. с, Н-1), 7.13–7.15 (2H, м, Н-9, Н-5), 7.17 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-4), 7.30 (1H, т,  $J = 7.4$ , Н-10), 7.41–7.43 (2H, м, Н-2, Н-11), 7.46 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-8), 11.67 (1H, уш. с, NH).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 24.2 ( $CH_2$ ), 94.2 (С-1), 97.9 (С-12а), 108.6 (С-5), 113.2 (С-8), 117.4 (С-4), 118.7 (С-7а), 122.4 (С-13а), 123.3 (С-9), 123.5 (С-2), 124.3 (С-3а), 128.0 (С-10), 130.7 (С-11), 137.4 (С-5а), 150.0 (С-6а), 151.5 (С-11а). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3186–2723, 1643, 1569, 1429, 1207, 888, 751. ESI MS,  $m/z$ : 262  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{11}N_3O$ . Вычислено: С 73.55, Н 4.24, N 16.08. Найдено: С 73.42, Н 4.31, N 15.99.

**10-Бром-3,12-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-е]пиридин (18b).**

Выход 0.103 г (56%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.70 (2H, с), 6.78 (1H, с), 7.13–7.17 (2H, м), 7.43–7.47 (3H, м), 7.62 (1H, с), 11.69 (1H, уш. с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 23.9, 94.1, 97.4, 108.5, 113.3, 114.6, 119.6, 121.5, 122.3, 123.5, 124.1, 130.7, 132.9, 137.3, 149.6, 150.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3188–2733, 1635, 1470, 1429, 1247, 1210, 789, 696.

ESI MS,  $m/z$ : 340  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{10}BrN_3O$ . Вычислено: С 56.49, Н 2.96, N 12.35. Найдено: С 56.40, Н 3.01, N 12.29.

**10-Метокси-3,12-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиридин (18c).** Выход 0.070 г (47%), бежевый порошок, т. пл. 273–276 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.77 (3H, с), 4.67 (2H, с), 6.81 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 6.89 (1H, дд,  $J = 8.9, 3.0$ ), 6.98 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.13 (2H, м), 7.41 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.44 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 11.67 (1H, уш. с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 24.5, 55.4, 94.1, 97.5, 108.4, 113.1, 114.1, 114.5, 118.1, 119.3, 122.2, 123.4, 124.2, 137.2, 145.2, 150.1, 154.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3188–639, 1638, 1494–1430, 1429, 1199, 883, 712. ESI MS,  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено: С 70.09, Н 4.50, N 14.42. Найдено: С 69.98, Н 4.58, N 14.38.

**3,14-Дигидробензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиридин (18d).** Выход 0.070 г (44%), бежевый порошок, т. пл. 273–276 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.56 (2H, с), 6.75 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.24 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.37 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.44 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.70 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.95 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.99 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 8.05 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 8.08 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 11.68 (1H, уш. с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 20.9, 96.9, 100.2, 101.3, 111.2, 112.9, 118.2, 118.5, 123.0, 123.8, 124.6, 126.9, 128.2, 128.6, 129.9, 130.7, 132.3, 136.9, 148.7, 148.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3432–2713, 1643, 1576, 1428–1396, 1230, 1311, 802, 707. ESI MS,  $m/z$ : 312  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{13}N_3O$ . Вычислено: С 77.16, Н 4.21, N 13.50. Найдено: С 77.09, Н 4.25, N 13.42.

#### Общая методика получения соединений 20а–f.

К раствору 300 мг (1.04 ммоль) соли **19** в 5 мл EtOH добавляют 0.94 ммоль соответствующего *o*-гидроксibenзальдегида и 160 мг (2.08 ммоль)  $NH_4OAc$ . Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно этанолом (1 мл), водой (3×10 мл) и снова этанолом (1 мл). Сушат на воздухе.

**1,9-Дигидрохромено[2'',3''':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20a).** Выход 117 мг (40%), светло желтый порошок, т. пл. 238–240 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР: 4.39 (2H, с,  $CH_2$ ), 7.11–7.16 (1H, м, Н-11), 7.17–7.25 (2H, м, Н-12,13), 7.27–7.32 (1H, м, Н-4), 7.33–7.37 (1H, м, Н-3), 7.39 (1H, д,  $J = 6.3$ , Н-10), 7.52 (1H, д,  $J = 6.3$ , Н-2), 7.73 (1H, д,  $J = 6.0$ , Н-6), 8.00 (1H, д,  $J = 6.0$ , Н-7), 8.07 (1H, д,  $J = 6.4$ , Н-5), 12.28 (1H, с, NH).  $^{13}C$  ЯМР: 22.6, 98.7, 105.8, 111.6, 114.8, 115.9, 117.1, 118.2, 119.3, 121.3, 122.6, 123.1, 124.4, 125.9, 127.7, 130.3, 131.0, 138.7, 142.6, 151.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3264 (NH), 3059, 2832, 1657, 1527, 1428, 1380, 1186. Масс-спектр,  $m/z$ : 312  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{13}N_3O$ . Вычислено: С 77.16, Н 4.21, N 13.50. Найдено: С 77.03, Н 4.26, N 13.43.

**11-Метокси-1,9-дигидрохромено[2'',3''':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20b).** Выход 173 мг (54%), бежевый порошок, т. пл. 245–246 °С.  $^1H$  ЯМР: 3.79 (3H, с,  $OCH_3$ ), 4.36 (2H, с,  $CH_2$ ), 6.92 (1H, д,  $J = 7.4$ , Н-12), 6.97 (1H, с, Н-10), 7.19 (1H, д,  $J = 7.4$ , Н-13), 7.23 (1H, т,  $J$

= 6.8, H-4), 7.39 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-3), 7.56 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-2), 7.77 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-6), 8.02 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-7), 8.11 (1H, д,  $J = 6.5$ , H-5), 12.30 (1H, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 23.2, 55.5, 98.6, 106.1, 111.9, 114.1, 114.6, 115.0, 115.9, 116.2, 118.2, 119.2, 119.6, 119.8, 122.8, 124.8, 126.0, 131.2, 138.8, 145.2, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3212, 3020, 2835, 1658, 1525, 1431, 1378, 1203. Масс-спектр,  $m/z$ : 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С 73.89, Н 4.43, N 12.31. Найдено: С 73.72, Н 4.46, N 12.17.

**12-Метокси-1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20с).** Выход 125 мг (39%), бежевый порошок, т. пл.  $>300$  °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3235, 3035, 2833, 1657, 1503, 1429, 1378, 1153.  $^1\text{H}$  ЯМР: 3.80 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 4.31 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.79 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-11), 6.81 (1H, м, H-4), 7.23 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-3), 7.33 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-11), 7.39 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-3), 7.56 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-2), 7.78 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-6), 8.03 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-7), 8.12 (1H, д,  $J = 6.5$ , H-5), 12.30 (1H, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 22.2, 55.4, 99.4, 102.3, 106.2, 110.2, 110.4, 110.4, 111.9, 115.0, 116.3, 119.7, 119.8, 122.8, 124.8, 126.0, 131.1, 138.8, 149.7, 152.0, 159.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С 73.89, Н 4.43, N 12.31. Найдено: С 73.76, Н 4.48, N 12.22.

**12-Гидрокси-1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20d).** Выход 117 мг (38%), красный порошок, т. пл.  $>300$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 4.25 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.60 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-13), 6.62 (1H, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 2.2$ , H-11), 7.20–7.25 (2H, м, H-4,10), 7.38 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-3), 7.56 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-2), 7.76 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-6), 8.02 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-7), 8.11 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-5), 9.65 (1H, с, OH), 12.27 (1H, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 22.1, 99.4, 103.7, 106.2, 108.5, 111.4, 111.9, 115.0, 116.3, 119.6, 119.8, 122.8, 124.8, 126.1, 131.0, 138.8, 149.7, 151.9, 157.1, 162.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3256, 1618, 1507, 1456, 1338, 1148. Масс-спектр,  $m/z$ : 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено: С 73.39, Н 4.00, N 12.84. Найдено: С 73.35, Н 4.02, N 12.78.

**11,13-Дихлор-1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20е).** Выход 189 мг (53%), бежевый порошок, т. пл. 216–218 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 4.44 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.0$ , H-3), 7.40 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.0$ , H-4), 7.51 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-10), 7.58 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-2), 7.66 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-12), 7.79 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-6), 8.02 (1H, д,  $J = 6.0$ , H-7), 8.12 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-5), 12.29 (1H, с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 23.7, 99.2, 107.0, 112.3, 115.7, 116.8, 120.2, 120.3, 122.9, 123.0, 123.1, 125.4, 126.4, 127.3, 128.5, 129.6, 131.8, 139.2, 146.7, 149.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3256, 1618, 1507, 1456, 1338, 1148. Масс-спектр,  $m/z$ : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 63.18, Н 2.92, N 11.05. Найдено: С 63.01, Н 2.96, N 10.98.

**8,17-Дигидробензо[5'',6'']хромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (20f).** Выход 136 мг (40%), светло-коричневый порошок, т. пл. 235–237 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР: 4.69 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.24 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-3), 7.40 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-4), 7.50 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-2), 7.56–7.60 (2H, м, H-6,12), 7.73 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-11), 7.85 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-7), 7.98 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-10), 8.02 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-14), 8.09 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-13), 8.14 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-15), 8.25 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-5),

12.35 (1H, c, NH).  $^{13}\text{C}$ : 21.7, 100.4, 106.9, 111.8, 112.5, 115.7, 117.0, 119.1, 120.3, 120.4, 123.4, 123.7, 125.4 (2C), 126.6, 127.7, 128.8, 129.4, 130.5, 131.9, 132.8, 139.4, 149.3, 149.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3055, 2826, 1661, 1516, 1432, 1384, 1227. Масс-спектр,  $m/z$ : 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 79.76, Н 4.18, N 11.63. Найдено: С 79.52, Н 4.23, N 11.50.

#### Общая методика получения соединений 25-28.

К раствору соли **21-24** (0.570 ммоль) и соответствующего альдегида (0.512 ммоль) в 4 мл смеси метанол-вода (1-1) при кипячении добавляют 200 моль%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (0.099 г, 1.024 ммоль). Реакционную смесь кипятят в течение 3 часов. Затем осадок отфильтровывают, промывают смесью метанол-вода (1:1) и сушат на воздухе

#### **6a,12a-Дигидро-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]тиено[3,2-e]пиридин (25a).**

Выход 0.12 г (84%), желтый порошок, т. пл. 203 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.75 (2H, c), 7.14-7.20 (2H, м), 7.30 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.42-7.45 (2H, м), 7.47 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.61 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.71 (1H, д,  $J = 8.9$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 23.6, 98.8, 112.6, 117.4, 117.9, 120.3, 121.0, 123.6, 123.6, 126.3, 128.2, 130.7, 135.3, 138.4, 150.7, 150.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3116-3032, 2876-2835, 1631, 1566, 1433, 1396, 1215, 787, 751, 627. ESI MS,  $m/z$ : 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено: С 69.05, Н 3.62, N 10.06. Найдено: С 68.95, Н 3.66, N 10.00.

**10-Метокси-6a,12a-дигидро-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]тиено[3,2-e]пиридин (25b).** Выход 0.118 г (75%), светло-коричневый порошок, т. пл. 193-194 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 3.76 (3H, c), 4.68 (2H, c), 6.85 (1H, дд,  $J = 8.9, 1.9$ ), 6.97 (1H, уш. c), 7.09 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 9.5$ ), 7.44 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.58 (1H, д,  $J = 5.7$ ), 7.67 (1H, д,  $J = 9.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 23.9, 55.4, 98.4, 112.6, 114.3, 114.5, 118.1, 118.5, 120.3, 120.9, 123.6, 126.3, 135.3, 138.4, 144.8, 150.0, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3095, 2925-2842, 1629, 1488, 1453-1434, 1284, 1199, 1028, 793. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 66.15, Н 3.97, N 9.01.

**8-Этокси-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]тиено[3,2-e]пиридин (25c).** Выход 0.128 г (78%), светло-зеленый порошок, т. пл. 188-191 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.40 (3H, т,  $J = 6.6$ ), 4.06-4.10 (2H, м), 4.68 (2H, c), 6.91-6.95 (2H, м), 7.02 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.41 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 4.8$ ), 7.59 (1H, д,  $J = 4.8$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 9.0$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц, 70 °С): 14.3, 23.6, 64.1, 98.5, 112.3, 118.4, 119.7, 120.6, 121.59, 121.63, 122.9, 123.2, 126.0, 135.1, 138.3, 141.0, 147.3, 150.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3097, 3060, 3043, 2976, 2930, 2883, 2835, 1633, 1570, 1473, 1454, 1429, 1397, 1320, 1266, 1200, 1117, 1074, 796, 754, 713, 630. ESI MS,  $m/z$ : 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 67.06, Н 4.38, N 8.69. Найдено: С 66.95, Н 4.42, N 8.52.

**6a,14a-Дигидро-14H-бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]тиено[3,2-e]пиридин (25d).** Выход 0.123 г (73%), оранжевый порошок, т. пл. 249 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600

МГц): 4.97 (2H, с), 7.39–7.53 (4H, м), 7.65–7.74 (3H, м), 7.90–7.96 (3H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.6, 99.4, 110.2, 112.7, 118.3, 120.4, 121.5, 122.8, 123.6, 124.7, 126.4, 127.2, 128.2, 129.0, 129.9, 131.8, 135.5, 138.5, 148.4, 150.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3121, 3070–3049, 1637, 1571, 1450–1434, 1395, 1228, 798. ESI MS,  $m/z$ : 329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено: С 73.15, Н 3.68, N 8.53. Найдено: С 73.03, Н 3.80, N 8.39.

**12H-Хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-е]пиридин-9-ол (25e).** Выход 0.073 г (48%), красный порошок, т. пл. 250 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц, 50 °С): 4.61 (2H, с), 6.57 (1H, с), 6.61 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.22 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.41 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.57 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.70 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 9.54 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц, 50 °С): 22.8, 99.1, 103.5, 107.8, 111.4, 112.5, 120.0, 120.7, 123.4, 126.2, 130.9, 135.2, 138.3, 150.7, 151.4, 157.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3101, 3074, 3026, 2980–2833, 1631, 1566, 1505, 1395, 1271, 1192, 1092, 827, 630. ESI MS,  $m/z$ : 295  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 65.29, Н 3.42, N 9.52. Найдено: С 65.06, Н 3.40, N 9.42.

**9-Метокси-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-е]пиридин (25f).** Выход 0.094 г (60%), светло-коричневый порошок, т. пл. 186–189 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (3H, с), 4.62 (2H, с), 6.73–6.74 (2H, м), 7.31 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.42 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.59 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.70 (1H, д,  $J = 9.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц, 70 °С): 22.8, 55.1, 98.8, 102.1, 109.4, 110.1, 112.4, 119.8, 120.6, 123.2, 126.0, 130.7, 135.1, 138.3, 150.6, 151.5, 158.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3101, 3074, 3026, 2980–2833, 1631, 1566, 1505, 1395, 1271, 1192, 1092, 827, 630. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 66.00, Н 4.01, N 9.01.

**10-Бром-6а,12а-дигидро-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-е]пиридин (25g).** Выход 0.143 г (78%), светло-коричневый порошок, т. пл. 202–204 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 4.73 (2H, с), 7.13 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.41–7.43 (2H, м), 7.46 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.60 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.66 (1H, уш. с), 7.70 (1H, д,  $J = 8.9$ ). Из-за плохой растворимости соединения спектр  $^{13}\text{C}$  не был зарегистрирован, использование смеси  $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$  в качестве растворителя привело к разложению анализируемого соединения. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3123, 2920–2852, 1631, 1475–1398, 812, 794, 630. MALDI,  $m/z$ : 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ . Вычислено: С 53.80, Н 2.54, N 7.84. Найдено: % С 53.65, Н 2.70, N 7.71.

**7H-Хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (26a).** Выход 0.126 г (88%), светло-коричневый порошок, т. пл. 193 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.33 (2H, с), 7.15 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.20 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.31 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.54 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.19 (1H, д,  $J = 6.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 22.6, 98.9, 108.5, 117.5, 118.4, 121.4, 123.7, 125.0, 125.3, 127.5, 128.2, 130.7, 135.6, 135.7, 149.9,

151.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3105–3080, 2912–2834, 1646, 1572, 1462, 1366, 1213, 1103, 1022, 883, 782, 745, 682, 643. ESI MS,  $m/z$ : 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено: 69.05, Н, 3.62, N, 10.07. Найдено: С 68.81, Н 3.74, N 10.01.

**9-Метокси-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пирин (26b).** Выход 0.143 г (90%), бежевый порошок, т. пл. 207 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (3H, с), 4.29 (2H, с), 6.88 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 6.91 (1H, с), 7.14 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.16 (1H, д,  $J = 6.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 22.9, 55.5, 98.5, 108.4, 114.1, 114.6, 118.3, 119.0, 121.3, 125.0, 125.2, 127.5, 135.6, 135.7, 145.1, 150.2, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3119–2834, 1646, 1494, 1467, 1369, 1202, 1032, 846, 821, 777, 642. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 66.07, Н 3.99, N 9.01.

**11-Этоккси-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пирин (26c).** Выход 0.146 г (88%), светло-коричневый порошок, т. пл. 173 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.41 (3H, т,  $J = 7.4$ ), 4.09 (2H, кв,  $J = 7.4$ , 14), 4.32 (2H, с), 6.92 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 6.98 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.05 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.18 (1H, д,  $J = 7.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.8, 22.8, 64.2, 98.9, 108.4, 111.9, 119.1, 121.3, 121.8, 123.3, 125.0, 125.3, 127.5, 135.6, 135.7, 141.1, 147.7, 149.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3089, 2971, 2878, 1647, 1573, 1472, 1428, 1369, 1201, 1076–780, 711, 647. ESI MS,  $m/z$ : 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, % С, 67.06, Н, 4.38, N, 8.69. Найдено: С 66.82, Н 4.44, N 8.57.

**7H-Бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пирин (26d).** Выход 0.145 г (86%), бежевый порошок, т. пл. > 300 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.64 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.46 (д,  $J = 9.1$ , 1H), 7.55–7.57 (3H, м), 7.72 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.95 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 8.00 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.03 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.39 (1H, д,  $J = 6.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 20.9, 99.6, 108.5, 111.1, 118.4, 121.5, 123.0, 124.8, 125.0, 125.3, 127.1, 127.6, 128.2, 128.9, 130.0, 132.1, 135.7, 135.8, 148.6, 149.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 2871–2833, 1649, 1579, 1514, 1467, 1429, 1365, 1228, 961, 802, 785, 736, 679, 640. ESI MS,  $m/z$ : 329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено: С 73.15, Н 3.68, N 8.53. Найдено: С 73.06, Н 3.74, N 8.33.

**7H-Хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пирин-10-ол (26e).** Выход 0.087 г (58%), красный порошок, т. пл. > 300 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.20 (2H, с), 6.59 (1H, с), 6.62 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.18 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.16 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 9.68 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.9, 99.3, 103.7, 108.3, 111.5, 121.29, 121.32, 124.9, 125.2, 127.4, 131.0, 135.5, 135.53, 149.9, 151.7, 157.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090–2592, 1656, 1585, 1509, 1462, 1430, 1368, 1233, 1152, 1092, 975, 838, 777, 640. ESI MS,  $m/z$ : 295  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С, 65.29, Н, 3.42, N, 9.52. Найдено: С 65.14, Н 3.51, N 9.42.

**10-Метокси-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (26f).** Выход 0.103 г (65%), светло-коричневый порошок, т. пл. 197 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.79 (3H, с), 4.25 (2H, с), 6.78 (2H, м), 7.30 (1H, с), 7.47–7.54 (2H, м), 7.85 (1H, с), 8.18 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 22.0, 55.4, 99.3, 102.4, 108.5, 110.1, 110.5, 121.4, 125.0, 125.3, 127.6, 131.2, 135.7 (2C), 149.9, 151.9, 159.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3078–2837, 1648, 1609, 1504, 1465, 1432, 1364, 1288, 1157, 1113, 1022, 854, 839, 788, 646. ESI MS, *m/z*: 309 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, % С, 66.22, Н, 3.92, N, 9.08. Найдено: С 66.01, Н 3.75, N 8.89, S 10.37.

**9-Бром-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (26g).** Выход 0.158 г (86%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц) 4.36 (2H, с), 7.20 (1H, с), 7.49–7.62 (4H, м), 7.86 (1H, с), 8.19 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 22.6, 98.6, 108.6, 115.0, 119.7, 121.2, 121.4, 125.0, 125.2, 127.7, 130.9, 133.0, 135.7, 135.8, 149.6, 150.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3100–3061, 2871–2831, 1645, 1470, 1428, 1365, 1222, 116, 1114, 871, 855, 808, 781, 681, 644. ESI MS, *m/z*: 359 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS. Вычислено: С, 53.80, Н, 2.54, N, 7.84. Найдено: С 53.55, Н 2.60, N 7.67.

**9-Хлор-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (26h).** Выход 0.151 г (94%), бежевый порошок, т. пл. 237 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.37 (2H, с), 7.26 (1H, д, *J* = 8.5), 7.38 (1H, д, *J* = 8.5), 7.49–7.51 (2H, м), 7.55 (1H, д, *J* = 4.9), 7.86 (1H, *J* = 4.9), 8.20 (1H, д, *J* = 7.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 22.6, 98.5, 108.5, 119.3, 120.7, 121.4, 125.0, 125.2, 127.1, 127.7, 128.0, 130.0, 135.7, 135.8, 149.7, 150.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3101–3036, 2874–2833, 1648, 1472, 1432, 1371, 1219, 1170, 1112, 853, 796, 680, 643. ESI MS, *m/z*: 313 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено: С, 61.44, Н, 2.90, N, 8.96. Найдено: С 61.33, Н 2.94, N 8.78.

**9,11-Дихлор-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (26i).** Выход 0.171 г (96%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 4.41 (2H, с), 7.51 (2H, м), 7.56 (1H, д, *J* = 5.0), 7.65 (1H, с), 7.88 (1H, д, *J* = 5.0), 8.20 (1H, д, *J* = 7.4). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 23.1, 98.7, 108.7, 121.6, 122.4, 122.5, 125.0, 125.3, 127.0, 127.9, 128.1, 129.1, 135.86, 135.89, 146.1, 149.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3117–2824, 1646, 1454, 1404, 1369, 1234, 1168, 796, 777, 704, 680, 646. ESI MS, *m/z*: 347 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено: С, 55.35, Н, 2.32, N, 8.07. Найдено: С 55.25, Н 2.33, N 8.01.

**7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-с]пиридин (27a).** Выход 0.90 г (63%), оранжевый порошок, т. пл. 218 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.34 (2H, с), 7.14 (1H, т, *J* = 7.4), 7.19 (1H, д, *J* = 7.4), 7.30 (1H, т, *J* = 7.4), 7.39 (1H, д, *J* = 7.4), 7.64 (1H, д, *J* = 6.6), 7.75 (1H, д, *J* = 5.0), 7.91 (1H, д, *J* = 5.0), 8.19 (1H, д, *J* = 7.4). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 22.7, 98.6, 107.5, 117.6, 118.5, 120.8, 121.1, 123.6, 126.5, 128.1, 128.8, 130.7, 134.7, 136.5, 149.6, 151.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3074, 2913–2833, 1649, 1572, 1470–1430, 1379, 1245–1174, 1078, 879, 837, 749, 718.

ESI MS,  $m/z$ : 278  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{10}N_2OS$ . Вычислено: С 69.04, Н 3.62, N 10.06. Найдено: С 68.89, Н 3.68, N 9.99.

**9-Метокси-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-с]пириндин (27b).** Выход 0.90 г (57%), оранжевый порошок, т. пл. 215 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (3H, с), 4.29 (2H, с), 6.88 (1H, дд,  $J = 9.1, 2.5$ ), 6.92 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.13 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.63 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 5.2$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 5.2$ ), 8.16 (1H, д,  $J = 7.4$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 23.0, 55.5, 98.1, 107.4, 114.1, 114.5, 118.3, 119.1, 120.7, 121.1, 126.4, 128.7, 134.7, 136.5, 145.1, 149.9, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3084, 2915–2840, 1630, 1488, 1453, 1275, 1199, 1028, 793. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{12}N_2O_2S$  (308.36). Вычислено: С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 65.99, Н 3.95, N 8.99.

**9-Бром-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-с]пириндин (27c).** Выход 0.106 г (58%), оранжевый порошок, т. пл. 239–242 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.36 (2H, с), 7.18 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.61 (1H, с), 7.65 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.18 (1H, д,  $J = 6.6$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3074, 2907–2829, 1643, 1471, 1429, 1384, 1216, 1167, 837, 808, 711. ESI MS,  $m/z$ : 357  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_9BrN_2OS$ . Вычислено: С 53.80, Н 2.54, N 7.84. Найдено: С 53.62, Н 2.55, N 7.75.

**7H-бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[3,2-с]пириндин (27d).** Выход 0.95 г (57%), оранжевый порошок, т. пл. 250–252 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.64 (2H, с), 7.45 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.56 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.70–7.73 (2H, м), 7.78 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.94–7.96 (2H, м), 7.99 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 8.03 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.38 (1H, д,  $J = 6.6$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 20.9, 99.4, 107.7, 111.2, 118.5, 120.9, 121.1, 123.1, 124.9, 126.5, 127.2, 128.3, 128.9, 128.9, 130.0, 132.2, 134.9, 136.6, 148.7, 149.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3063, 2822, 1650, 1580, 1454, 1432, 1379, 1228, 945, 699. ESI MS,  $m/z$ : 329  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{12}N_2OS$ . Вычислено: С 73.15, Н 3.68, N 8.53. Найдено: С 73.01, Н 3.75, N 8.41.

**12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пириндин (28a).** Выход 0.130 г (88%), бежевый порошок, т. пл. 162 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.72 (2H, с), 7.13 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.15 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.28 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 7.40 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 5.4$ ), 8.03 (1H, д,  $J = 5.4$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 24.9, 99.8, 112.1, 116.0, 117.3, 118.4, 119.6, 123.5, 124.6, 128.1, 129.1, 130.6, 134.3, 138.4, 150.2, 150.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3107–3075, 2864–2829, 1680, 1631, 1596, 1568, 1486, 1448, 1365, 1296, 1240, 1216, 1184, 1155, 1095, 858, 797, 780, 746, 702, 684, 632. ESI MS,  $m/z$ : 279  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{10}N_2OS$ . Вычислено: С 69.05, Н 3.62, N 10.07. Найдено: С 68.81, Н 3.66, N 9.95.

**10-Метокси-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пириндин (28b).** Выход 0.111 г (70%), бежевый порошок, т. пл. 190 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (3H,

с), 4.71 (2H, с), 6.87 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 6.94 (1H, с), 7.11 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.41 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.84–7.87 (2H, м), 8.04 (1H, д,  $J = 5.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 25.2, 55.4, 99.4, 112.1, 114.1, 114.4, 115.9, 118.0, 119.1, 119.5, 124.5, 129.1, 134.2, 138.4, 144.7, 150.5, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3109–3088, 3021–2828, 1624, 1568, 1491, 1446, 1364, 1293, 1241, 1201, 1031, 854, 803, 782, 747, 710, 685. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 66.25, Н 3.95, N 8.95.

**8-Этокси-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пиридин (28с).** Выход 0.142 г (86%), желто-зеленый порошок, т. пл. 203 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.40 (3H, с), 4.11 (2H, с), 4.74 (2H, с), 6.95–7.05 (3H, м), 7.44 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.86–8.05 (3H, м), 8.05 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.7, 25.0, 64.1, 99.8, 111.9, 112.2, 116.1, 119.2, 119.6, 121.7, 123.2, 124.6, 129.1, 134.3, 138.4, 140.7, 147.5, 150.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3111, 2928–2835, 1563, 1469, 1442, 1273, 1201, 1073, 893, 762, 721, 705, 683. ESI MS,  $m/z$ : 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 67.06, Н 4.38, N 8.69, S 9.94. Найдено: С 67.05, Н 4.39, N 8.68, S 9.93.

**14H-Бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пиридин (28d).** Выход 0.099 г (59%), темно-коричневый порошок, т. пл. 236 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.98 (2H, с), 7.41 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.53 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.68 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.89–7.92 (2H, м), 7.95 (1H, д,  $J = 7.4$ ), 8.09 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 8.30–8.32 (2H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 23.2, 100.5, 111.1, 112.2, 117.0, 118.3, 119.9, 122.1, 123.8, 124.8, 127.0, 128.1, 129.0, 129.1, 130.0, 132.2, 134.5, 138.7, 148.3, 150.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3113–2841, 1635, 1573. ESI MS,  $m/z$ : 329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С, 73.15, Н, 3.68, N, 8.53. Найдено: С 73.01, Н 3.77, N 8.42.

**9-Метокси-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пиридин (28е).** Выход 0.060 г (37%), бежевый порошок, т. пл. 203 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.78 (3H, с), 4.66 (2H, с), 6.76–7.77 (2H, м), 7.30 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.44 (1H, д,  $J = 9.2$ ), 7.86–7.90 (2H, м), 8.05 (1H, д,  $J = 5.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 24.2, 55.3, 100.1, 102.2, 110.1, 110.4, 112.1, 116.0, 119.6, 124.6, 129.1, 131.0, 134.3, 138.4, 150.3, 151.5, 159.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3107–3087, 3001–2834, 2201, 1631, 1504, 1436, 1296, 1114, 1035, 852, 823, 776, 744, 703. ESI MS,  $m/z$ : 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, % С 66.22, Н 3.92, N 9.08. Найдено: С 66.04, Н 3.85, N 9.00.

**10-Бром-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-е]пиридин (28f).** Выход 0.098 г (53%), темно-коричневый порошок, т. пл. 192 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.72 (2H, с), 7.12 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.40–7.44 (2H, м), 7.57 (1H, с), 7.81 (1H, д,  $J = 4.5$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 8.05 (1H, д,  $J = 4.5$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3114–3084, 2871–2832, 1626, 1559, 1475–1435, 1347, 1221, 1201, 1115, 857, 785, 744, 703, 682. ESI MS,  $m/z$ : 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 53.80, Н 2.54, N 7.84. Найдено: С 53.56, Н 2.64, N 7.64.

### Общая методика получения соединений 31a,b.

При кипячении растворяют 0.30 г (0.74 ммоль) соли пиридиния **29b** в смеси MeOH и H<sub>2</sub>O, добавляют к кипящему раствору 0.67 ммоль соответствующего альдегида и 0.01 г (0.09 ммоль) твердого Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 2 раза H<sub>2</sub>O и 2 раза MeOH.

**8,8-Диметил-13,16-дигидро-8H-[1]бензосилано[2,3-d]хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-13-он (31a).** Используют смесь 7.3 мл MeOH и 1.3 мл H<sub>2</sub>O. Время реакции 7 ч. Выход 0.03 г (9%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 250–251 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР, (CDCl<sub>3</sub>): 0.56 (6H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.35 (2H, с, 16-CH<sub>2</sub>), 7.14 (1H, тд, *J* = 7.5, *J* = 1.4, H-2), 7.22–7.31 (2H, м, H-3,4), 7.35 (1H, д, *J* = 7.5, H-1), 7.58–7.66 (2H, м, H-10,11), 7.72 (1H, дд, *J* = 6.9, *J* = 1.8, H-12), 7.84 (1H, с, H-7), 8.45 (1H, дд, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-9), 8.99 (1H, с, H-14). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>): -0.9 (2C), 22.8, 100.7, 118.1, 118.9, 120.6, 124.5, 125.0, 127.9, 128.8, 129.3, 130.8, 131.3, 132.1, 133.0, 134.5, 139.6, 140.3, 140.6, 151.5, 153.3, 186.1. Масс-спектр, *m/z*: 383, 382 [M]<sup>+</sup>, 381, 323, 183. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si. Вычислено: С 72.22, Н 4.74, N 7.32. Найдено: С 72.32, Н 4.66 N 7.28.

**2-Бromo-8,8-диметил-13,16-дигидро-8H-[1]бензосилано[2,3-d]хромено[2',3':4,5]-имидазо[1,2-a]пиридин-13-он (31b).** Используют смесь 9.0 мл MeOH и 1.5 мл H<sub>2</sub>O. Время проведения реакции 1.5 ч. Выход 0.10 г (32%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 229–230 °С (с разл., 2-PrOH–DMFA). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>): 0.53 (6H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.41 (2H, с, 16-CH<sub>2</sub>), 7.16 (1H, д, *J* = 8.6, H-4), 7.44 (1H, д, *J* = 8.6, H-3), 7.60–7.77 (3H, м, H-1,10,11), 7.84–7.89 (2H, м, H-9,12), 7.95 (1H, с, H-7), 8.97 (1H, с, H-14). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>): -0.9 (2C), 22.8, 100.4, 115.9, 120.3, 120.7, 121.5, 121.7, 127.8, 129.4, 130.8, 131.0, 131.5, 132.5, 133.5, 134.4, 137.0, 139.6, 140.6, 151.1, 166.2, 186.1. LCMS, *m/z*: 461 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si. Вычислено: С 59.87, Н 3.71, N 6.07. Найдено: С 59.84, Н 3.66, N 6.23.

**16-Аллил-5,5-диметил-9,16-дигидро-5H-[1]бензосилано[3,2-c]хромено[2',3':4,5]-имидазо[1,2-a]пиридин-16-ол (32a) и 13-аллил-8,8-диметил-13,16-дигидро-8H-[1]бензосилано[2,3-d]хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-13-ол (33a).** При кипячении растворяют 0.5 г (1.12 ммоль) соли пиридиния **30b** в смеси 7 мл MeOH и 2 мл H<sub>2</sub>O. Добавляют к кипящему раствору 0.108 мл (1.01 ммоль) салицилового альдегида и 0.02 г (0.18 ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Через 2 ч выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают 2 раза H<sub>2</sub>O и 1 раз MeOH. Получают 0.16 г (37%) смеси региоизомеров с соотношением 2:1 для соединений **32a** и **33a** соответственно. Смесь изомеров разделяют хроматографически. Элюент для соединения **32a** – EtOAc–гексан 1-10, для соединения **33a** – EtOAc–гексан 1-4.

**Соединение 32a.** Выход (для смеси региоизомеров 32a и 33a) 37%. Белые кристаллы, т. пл. 166–167 °С (с разл., EtOAc–гексан). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.44 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>), 0.49 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>),

2.84–2.89 (1H, м), 3.00–3.05 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 4.23 (2H, с, 9- $\text{CH}_2$ ), 4.55–4.60 (1H, м), 4.73–4.76 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 5.40–5.50 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 7.01 (1H, д,  $J = 6.3$ , H-6), 7.07–7.11 (1H, м, H-13), 7.22–7.34 (4H, м, H-3,10,11,12), 7.49–7.56 (2H, м, H-2,4), 7.79 (1H, д,  $J = 6.3$ , H-7), 8.01 (1H, уш. с, OH), 8.14 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -1.6 (2C), 22.8, 53.8, 78.0, 98.0, 115.8, 117.6, 117.9, 118.3, 120.6, 123.8, 126.4, 127.1, 128.4, 129.3, 129.9, 130.4, 131.0, 132.4, 134.0, 138.6, 139.1, 149.8, 150.7, 151.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 424  $[\text{M}]^+$ , 385, 384, 383, 382, 45.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ . Вычислено: С 73.55, Н 5.70, N 6.60. Найдено: С 73.51, Н 5.66, N 6.75.

**Соединение 33а.** Выход (для смеси региоизомеров 32а и 33а) 37%. Бежевые кристаллы, т. пл. 145–146 °С (с разл., EtOAc–гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.50 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>), 0.52 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>), 2.54–2.69 (1H, м), 2.63–2.69 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 3.83 (1H, уш. с, OH), 4.10 (1H, д,  $J = 17.7$ ), 4.24 (1H, д,  $J = 17.7$ , 16- $\text{CH}_2$ ), 4.97 (1H, д,  $J = 17.0$ ), 5.05 (1H, д,  $J = 9.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 5.44–5.56 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 7.02–7.06 (1H, м, H-3), 7.15–7.17 (2H, м, H-2,4), 7.22 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-1), 7.32–7.36 (1H, м, H-10), 7.43–7.48 (1H, м, H-11), 7.53 (1H, с, H-7), 7.61 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-9), 7.93 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-12), 8.40 (1H, с, H-14).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -1.6 (2C), 23.2, 53.6, 76.0, 98.9, 115.6, 117.8, 118.4, 119.4, 120.1, 121.1, 123.4, 124.9, 126.8, 128.0, 129.7, 130.4, 130.7, 132.9, 133.0, 134.0, 136.3, 139.4, 151.9 (2C). Масс-спектр,  $m/z$ : 424  $[\text{M}]^+$ , 384, 383, 382, 281, 191, 42, 43.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ . Вычислено: С 73.55, Н 5.70, N 6.60. Найдено: С 73.49, Н 5.73, N 6.73.

**16-Аллил-11-бromo-5,5-диметил-9,16-дигидро-5H-[1]бензосилано[3,2-с]хромено[2',3'-4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-16-ол (32b) и 13-аллил-2-бromo-8,8-диметил-13,16-дигидро-8H-[1]бензосилано[2,3-д]хромено[2',3'-4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-13-ол (33b).** При кипячении растворяют 0.70 г (1.56 ммоль) соли пиридиния **30b** в смеси 14 мл MeOH и 2 мл воды. Добавляют к кипящему раствору 0.28 г (1.40 ммоль) 5-бромосалицилового альдегида и 0.02 г (0.18 ммоль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Через 4 ч выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают 2 раза  $\text{H}_2\text{O}$  и 1 раз MeOH. Получают 0.22 г (31%) смеси региоизомеров с соотношением 1:1. Смесь изомеров разделяют хроматографически. Элюент для соединения **32b** – EtOAc–гексан 1-10, для соединения **33b** – EtOAc–гексан 1-3.

**Соединение 32b.** Выход (для смеси региоизомеров **32b** и **33b**) 31%. Белые кристаллы, т. пл. 206–208 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.47 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>), 0.53 (3H, с, SiCH<sub>3</sub>), 2.86–2.91 (1H, м), 3.01–3.06 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 4.29 (2H, с, 9- $\text{CH}_2$ ), 4.58–4.63 (1H, м), 4.76–4.79 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 5.40–5.51 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ), 7.12 (1H, д,  $J = 6.4$ , H-6), 7.17 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-13), 7.33–7.37 (1H, м, H-3), 7.42 (1H, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.3$ , H-12), 7.48 (1H, д,  $J = 2.3$ , H-10), 7.51–7.57 (2H, м, H-2,4), 7.87 (1H, д,  $J = 6.4$ , H-7), 7.95 (1H, уш. с, OH), 8.15 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -1.6 (2C), 22.9, 53.5, 77.6, 97.4, 115.9 (2C), 117.9, 118.1, 119.9, 120.6, 126.3, 127.0, 129.8, 130.2, 130.8, 131.3, 132.4, 132.8, 133.8, 136.3, 138.6, 139.1, 150.5, 150.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 504, 502  $[\text{M}]^+$ ,

477, 475, 464, 463, 462, 461, 224, 46, 45, 44, 42, 41.  $C_{26}H_{23}BrN_2O_2Si$ . Вычислено: С 62.03, Н 4.60, N 5.56. Найдено: С 62.07, Н 4.55, N 5.71.

**Соединение 33b.** Выход (для смеси региоизомеров 32b и 33b) 31%. Светло-желтые кристаллы, т. пл. 154–155 °С (с разл., EtOAc–гексан).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 0.56 (6H, с,  $Si(CH_3)_2$ ), 2.56–2.62 (1H, м), 2.67–2.73 (1H, м,  $CH_2CH=CH_2$ ), 3.39 (1H, уш. с, OH), 4.18 (1H, д,  $J = 18.2$ ), 4.28 (1H, д,  $J = 18.2$ , 16- $CH_2$ ), 5.03 (1H, д,  $J = 17.1$ ), 5.10 (1H, д,  $J = 10.1$ ,  $CH_2CH=CH_2$ ), 5.44–5.54 (1H, м,  $CH_2CH=CH_2$ ), 7.06 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-4), 7.34–7.37 (3H, м, H-1,3,10), 7.45–7.50 (1H, м, H-11), 7.63–7.65 (1H, м, H-9), 7.68 (1H, с, H-7), 7.90 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-12), 8.40 (1H, с, H-14).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): –1.4 (2C), 23.2, 54.0, 75.9, 98.1, 115.8, 119.4, 120.0, 120.1, 120.2, 120.3, 121.6, 124.6, 126.8, 128.7, 129.8, 131.2, 131.3, 132.9 (2C), 134.0, 136.4, 139.5, 151.1, 151.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 504, 502  $[M]^+$ , 464, 463, 462, 461, 460, 223, 46, 45, 43, 42.  $C_{26}H_{23}BrN_2O_2Si$ . Вычислено: С 62.03, Н 4.60, N 5.56. Найдено: С 61.97, Н 4.57, N 5.68.

#### **Общая методика получения соединений 34a, 34b, 34d–i и 34o.**

К раствору тиазолиевой соли 35 (1.1 ммоль) и салицилового альдегида (1 ммоль) в смеси метанола (M мл) и воды (W мл) добавляют ДБУ (1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч (12 ч, в случае 34i) при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой (3 раза) и холодным метанолом (1 раз) для получения целевых 10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантриленов 34a, 34b, 34d–i и 34o.

**3-Метил-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34a).**  $M = 3$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 150 мг (62%), коричневый порошок, т. пл. 132 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.28 (3H, с), 5.61 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 5.79 (1H, д,  $J = 5.0$ ), 7.07–7.11 (1H, м), 7.14–7.26 (2H, м), 7.29 (1H, т,  $J = 6.2$ ), 7.38 (1H, д,  $J = 4.8$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 17.8, 32.5, 101.4, 105.7, 118.7, 119.3, 125.0, 129.9, 130.1, 130.2, 130.9, 144.6, 151.9. EI MS,  $m/z$ : 243, 242  $[M]^+$ , 241, 171, 143, 122, 121, 115, 101, 100, 99, 91, 64, 59, 57, 45, 43, 39.  $C_{13}H_{10}N_2OS$ . Вычислено: С 64.44, Н 4.16, N 11.56. Найдено: С 64.61, Н 4.22, N 11.47.

**2,3-Диметил-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34b).**  $M = 1$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 156 мг (61%), светло-коричневый порошок, т. пл. 165 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.04 (3H, с), 2.31 (3H, с), 5.81 (1H, с), 7.13 (1H, т,  $J = 8.2$ ), 7.21 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.27–7.36 (2H, м), 7.38 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 14.3, 19.2, 33.1, 101.9, 116.7, 118.5, 118.6, 124.0, 124.2, 127.9, 129.2, 129.4, 144.4, 152.2. EI MS,  $m/z$ : 257, 256  $[M]^+$ , 255, 171, 143, 113, 89, 86, 75, 71, 59, 58, 53, 46, 44, 43.  $C_{14}H_{12}N_2OS$ . Вычислено: С 65.60, Н 4.72, N 10.93. Найдено: С 65.46, Н 4.53, N 10.86.

**9-Бром-3-метил-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34d).**  $M = 3$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 165 мг (61%), светло-серый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.34 (3H, c), 5.96–6.01 (2H, м), 7.27 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.50 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.59 (1H, дд,  $J = 8.9, 2.3$ ), 7.93 (1H, c).

**9-Бром-2,3-диметил-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34e).**  $M = 3$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 204 мг (61%), светло-серый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 2.04 (3H, c), 2.30 (3H, c), 5.78 (1H, c), 7.10 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.36 (1H, c), 7.40 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.3$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 2.3$ ).

**9-Бром-2-метил-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34f).**  $M = 3$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 124 мг (46%), коричневый порошок, т. пл. 186 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 2.07 (3H, д,  $J = 1.4$ ), 5.88 (1H, c), 6.99 (1H, д,  $J = 1.4$ ), 7.13 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.34 (1H, c), 7.43 (1H, дд,  $J = 8.9, 2.3$ ), 7.48 (1H, д,  $J = 2.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 20.8, 33.2, 99.7, 116.4, 116.5, 120.5, 120.7, 124.1, 129.5, 131.8, 132.5, 144.9, 151.5. EI MS,  $m/z$ : 322, 321, 320 [M]<sup>+</sup>, 251, 249, 223, 221, 202, 201, 200, 199, 100, 99, 91, 73, 72, 71, 63, 59, 58, 46, 45, 43, 42. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: С 48.61, Н 2.82, N 8.72. Найдено: С 48.67, Н 2.91, N 8.60.

**3-Метил-9-нитро-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34g).**  $M = 4.5$  мл,  $W = 0.6$  мл. Выход 233 мг (81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.35 (3H, c), 6.01 (1H, c), 6.11 (1H, c), 7.53 (1H, д,  $J = 9.2$ ), 7.97 (1H, c), 8.18 (1H, д,  $J = 2.6$ ), 8.26 (1H, дд,  $J = 9.2, 2.6$ ).

**2,3-Диметил-9-нитро-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34h).**  $M = 4.5$  мл,  $W = 0.6$  мл. Выход 229 мг (76%), коричневый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.04 (3H, c), 2.34 (3H, c), 6.13 (1H, c), 7.53 (1H, д,  $J = 9.2$ ), 7.92 (1H, c), 8.20 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 8.27 (1H, дд,  $J = 9.2, 2.7$ ).

**2-Метил-9-нитро-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34i).**  $M = 3$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 98 мг 34%, желтый порошок, т. пл. 209 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 1.99 (3H, д,  $J = 1.4$ ), 5.90 (1H, c), 6.97 (1H, д,  $J = 1.4$ ), 7.26 (1H, д,  $J = 9.6$ ), 7.32, (1H, c), 8.12 (1H, дд,  $J = 9.6, 2.7$ ), 8.20 (1H, д,  $J = 2.7$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 20.3, 32.5, 99.2, 108.6, 116.9, 119.2, 119.8, 123.1, 124.7, 125.0, 130.0, 131.6, 147.8. EI MS,  $m/z$ : 288, 287 [M]<sup>+</sup>, 242, 240, 231, 173, 170, 143, 120, 102, 100, 99, 92, 91, 77, 76, 75, 74, 72, 71, 65, 64, 61, 60, 59, 57, 55, 59, 58, 57, 55, 53, 51, 50, 43. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: С 54.35, Н 3.16, N 14.63. Найдено: С 54.20, Н 3.07, N 14.68.

**2,3-Диметил-7-метокси-9-нитро-10bH-6-окса-1-тиа-3a,5-диазаацефенантрилен (34o).**  $M = 3.5$  мл,  $W = 2.5$  мл. Выход 142 мг (43%), желтый порошок, т. пл. 203 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.98 (3H, c), 2.27 (3H, c), 3.95 (3H, c), 5.87 (1H, c), 7.49 (1H, c), 7.70 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.77 (1H, д,  $J = 2.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.5, 19.4, 33.1, 56.8, 101.8, 106.8, 115.3, 116.5, 116.7, 119.9, 125.2, 129.2, 143.4, 147.2, 149.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1340, 1523 (NO<sub>2</sub>). EI MS,  $m/z$ : 331, 330, 286, 285, 223, 201, 200, 173, 128, 100, 99, 85, 71, 63, 59, 58, 57,

53, 51, 46, 45, 43.  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ . Вычислено: С 54.37, Н 3.95, N 12.68. Найдено: С 54.04, Н 3.79, N 12.48.

**Общая методика получения соединений 34с, 34l-п.**

К раствору тиазолиевой соли **35** (1.1 ммоль) и салицилового альдегида (1 ммоль) в растворе метанола ( $M$  мл) и воды ( $W$  мл) добавляют  $K_2CO_3$  (1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40 °С и перемешивают в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой ( $3 \times 10$  мл) и холодным метанолом ( $1 \times 3$  мл) до получения целевого 10bH-6-окса-1-тиа-3а,5-диазаацефенантрилена **34с, 34l-п**.

**2-Метил-10bH-6-окса-1-тиа-3а,5-диазаацефенантрилен (34с).**  $M = 1$  мл,  $W = 1$  мл. Выход 82 мг (34%), светло-коричневый порошок, т. пл. 141 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.00 (3H, д,  $J = 1.4$ ), 5.86 (1H, с), 6.92 (1H, д,  $J = 1.4$ ), 7.10 (1H, тд,  $J = 8.0, 1.4$ ), 7.18 (1H, дд,  $J = 8.0, 1.4$ ), 7.19 (1H, с), 7.27–7.31 (2H, м).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 20.8, 33.5, 100.0, 116.4, 118.7, 118.8, 124.1, 124.2, 129.1, 129.2, 129.5, 145.0, 152.3. EI MS,  $m/z$ : 243, 242  $[M]^+$ , 241, 209, 172, 171, 143, 101, 99, 89, 75, 72, 71, 58, 45, 43, 42.  $C_{13}H_{10}N_2OS$ . Вычислено: С 64.44, Н 4.16, N 11.56. Найдено: С 64.56, Н 4.25, N, 11.41.

**9-Метокси-3-метил-10bH-6-окса-1-тиа-3а,5-диазаацефенантрилен (34l).**  $M = 2$  мл,  $W = 3$  мл. Выход 147 мг (54%), оранжевый порошок, т. пл. 135 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3 + DMSO-d_6$ , 400 МГц): 2.47 (3H, м), 3.93 (3H, м), 5.80–5.87 (1H, м), 5.94–5.99 (1H, м), 6.94–7.00 (1H, м), 7.01–7.06 (1H, м), 7.27–7.32 (1H, м), 7.60–7.66 (1H, м).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3 + DMSO-d_6$ , 100 МГц): 17.8, 33.0, 55.6, 100.0, 105.8, 112.9, 113.0, 115.6, 119.0, 119.2, 128.2, 129.9, 145.9, 155.9. EI MS,  $m/z$ : 273, 272  $[M]^+$ , 271, 242, 241, 201, 200, 173, 171, 158, 143, 136, 115, 100, 99, 89, 75, 71, 43, 42.  $C_{14}H_{12}N_2O_2S$ . Вычислено: С 61.75, Н 4.44, N 10.29. Найдено: С 61.85, Н 4.65, N 10.17.

**2,3-Диметил-9-метокси-10bH-6-окса-1-тиа-3а,5-диазаацефенантрилен (34m).**  $M = 2$  мл,  $W = 3$  мл. Выход 206 мг (72%), бежевый порошок, т. пл. 166–167 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.05 (3H, с), 2.32 (3H, с), 3.81 (3H, с), 5.80 (1H, с), 6.84 (1H, д,  $J = 3.4$ ), 6.89 (1H, дд,  $J = 9.0, 3.4$ ), 7.17 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.38 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 14.4, 19.4, 33.7, 55.8, 101.6, 113.0, 115.9, 116.5, 119.0, 119.6, 128.0, 145.0, 146.3, 156.0. EI MS,  $m/z$ : 287, 286  $[M]^+$ , 285, 271, 253, 201, 173, 158, 143, 114, 113, 102, 85, 84, 71, 62, 59, 45, 44, 43, 42.  $C_{15}H_{14}N_2O_2S$ . Вычислено: С 62.92, Н 4.93, N 9.78. Найдено: С 63.06, Н 5.05, N, 9.69.

**9-Метокси-2-метил-10bH-6-окса-1-тиа-3а,5-диазаацефенантрилен (34n).**  $M = 2$  мл,  $W = 3$  мл. Выход 158 мг (58%), коричневый порошок, т. пл. 145 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.07 (3H, с), 3.81 (3H, с), 5.89 (1H, с), 6.84 (1H, д,  $J = 2.9$ ), 6.90 (1H, дд,  $J = 9.2, 2.9$ ), 6.99 (1H, с), 7.18 (1H, д,  $J = 9.2$ ), 7.34 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 20.9, 33.9, 55.8, 99.6, 100.0, 112.9, 115.8, 116.4, 119.1, 119.6, 123.9, 129.2, 146.3, 156.0. EI MS,  $m/z$ : 274, 273, 272  $[M]^+$ , 271, 201, 174,

173, 158, 152, 137, 100, 75, 72, 71, 58, 46, 43.  $C_{14}H_{12}N_2O_2S$ . Вычислено: С 61.75, Н 4.44, N 10.29. Найдено: С 61.61, Н 4.33, N 10.11.

#### Методика получения соединений **34j** и **34k**.

К раствору тиазолиевой соли **35** (1.1 ммоль) и 2-гидроксиафтаальдегида (1 ммоль) в растворе метанола (2 мл) и воды (1 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (0.2 ммоль). Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 45 мин. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают, нагревают и промывают водой ( $3 \times 10$  мл) и холодным метанолом ( $1 \times 3$  мл) до получения целевых 12*cH*-6-окса-1-тиа-3*a*,5-диазабензо[*L*]ацетонантриленов **34j** и **34k**.

**2,3-Диметил-12*cH*-6-окса-1-тиа-3*a*,5-диазабензо[*L*]ацефенантрилен (34j)**. Выход 92 мг (30%), бежевый порошок, т. пл. 179 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.11 (3H, с), 2.38 (3H, с), 6.27 (3H, с), 7.40 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.45 (1H, с), 7.50 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.63 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 8.50 (1H, д,  $J = 8.2$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 14.6, 19.6, 34.1, 103.1, 110.9, 118.6, 119.3, 124.0, 124.5, 125.1, 127.0, 128.5, 128.6, 130.6, 130.7, 132.8, 144.1, 150.8. EI MS,  $m/z$ : 307, 306  $[M]^+$ , 279, 273, 221, 220, 194, 193, 164, 153, 139, 85, 84, 43.  $C_{18}H_{14}N_2OS$ . Вычислено: С 70.56, Н 4.61, N 9.14. Найдено: С 70.46, Н 4.52, N 9.25.

**2-Метил-12*cH*-6-окса-1-тиа-3*a*,5-диазабензо[*L*]ацефенантрилен (34k)**. Выход 113 мг (37%), светло-желтый порошок, т. пл. 207–208 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц): 2.12 (3H, с), 6.35 (1H, с), 7.07 (1H, с), 7.40 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.42 (1H, с), 7.51 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.63 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 8.50 (1H, д,  $J = 8.2$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц): 21.1, 34.5, 101.1, 110.9, 116.6, 119.3 (2C), 123.9 (2C), 125.2, 126.0, 128.7, 129.7, 130.7, 132.7, 144.5, 150.8. EI MS,  $m/z$ : 293, 292  $[M]^+$ , 291, 259, 244, 243, 242, 221, 210, 194, 193, 172, 171, 139, 100, 99, 72, 71, 59, 57, 46, 45, 44, 43.  $C_{17}H_{12}N_2OS$ . Вычислено: С 69.84, Н 4.14, N 9.58. Найдено: С 69.73, Н 4.00, N 9.40.

#### Общая методика получения соединений **37а-е**.

К раствору соли N-(цианометил)изохинолиния (1.0 ммоль) и тиосалицилового альдегида **36** (1.2 ммоль) в MeOH-H<sub>2</sub>O-THF (*M* мл:*H* мл:*T* мл) добавляют  $Na_2CO_3$  (0.2 ммоль). Реакционную смесь кипятят в течение 1 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeOH и сушат на воздухе.

**10-Нитро-8*H*-тиохромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолин (37а)**. *M* = 2 мл, *H* = 2 мл, *T* = 5 мл. Выход 220 мг (66%), желтый порошок, т. пл. 268–269 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3+CF_3CO_2H$ , 400 МГц): 4.68 (2H, с, H-8), 7.56 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-12), 7.83 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-5), 7.95-7.97 (1H, м, H-2), 8.00-8.02 (1H, м, H-3), 8.09-8.12 (2H, м, H-6, H-1), 8.19 (1H, дд,  $J = 8.9$ , 2.1, H-11), 8.35 (1H, с, H-9), 8.45 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-4).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3+CF_3CO_2H$ , 100 МГц): 25.8, 100.0, 116.3, 116.9, 118.9, 119.3, 122.8, 123.3, 123.4, 125.2, 126.0, 128.6, 128.8, 131.5, 133.6, 135.4,

139.2, 146.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1517, 1335. EI MS,  $m/z$ : 334, 333  $[\text{M}]^+$ , 287, 286, 143, 129, 128, 71, 43, 42.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 64.85, Н 3.33, N 12.60. Найдено: С 64.72, Н 3.45, N 12.53.

**4-Гидрокси-10-нитро-8H-тиохромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (37b).** М = 10 мл, Н = 1 мл, Т = 5 мл. Выход 100 мг (29%), оранжевый порошок, т. пл. 266–267 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 400 МГц): 4.65 (2H, с, Н-8), 7.45 (1H, д,  $J = 2.1$ , Н-4), 7.50 (1H, дд,  $J = 8.9, 2.1$ , Н-2), 7.56 (1H, д,  $J = 8.9$ , Н-12), 7.67 (1H, д,  $J = 7.6$ , Н-5), 8.03 (1H, д,  $J = 7.6$ , Н-6), 8.20 (1H, дд,  $J = 8.3, 2.1$ , Н-11), 8.25 (1H, уш. с,  $\text{C}_3\text{-OH}$ ), 8.34–8.36 (2H, м, Н-1, Н-9).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100 МГц): 25.7, 110.3, 112.2, 116.2, 118.5, 119.4, 121.7, 122.3, 123.2, 125.1, 126.0, 128.6, 128.9, 134.2, 135.6, 139.4, 146.8, 159.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1515, 1338. EI MS,  $m/z$ : 350, 349  $[\text{M}]^+$ , 348, 317, 302, 292, 259, 151, 129, 128, 115, 85, 82, 76, 58, 50, 44, 43, 42.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено: С 61.88, Н 3.17, N 12.03. Найдено: С 62.00, Н 3.20, N 11.91.

**5-Гидрокси-10-нитро-8H-тиохромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (37c).** М = 10 мл, Н = 1 мл, Т = 5 мл. Выход 77 мг (22%), желтоватый порошок, т. пл. 263–264 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 400 МГц): 4.68 (2H, с, Н-8), 7.36 (1H, д,  $J = 7.6$ , Н-3), 7.56 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-12), 7.75–7.77 (1H, м, Н-2), 7.93 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-1), 8.05 (1H, д,  $J = 6.9$ , Н-5), 8.20 (1H, дд,  $J = 8.3, 2.8$ , Н-11), 8.22 (1H, д,  $J = 6.9$ , Н-6), 8.36 (1H, д,  $J = 2.8$ , Н-9).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100 МГц): 25.7, 114.1, 114.2, 116.9, 117.2, 117.6, 121.8, 123.2, 123.3, 126.0, 128.6, 128.8, 132.4, 135.4, 138.9, 141.2, 146.8, 152.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1516, 1342. EI MS,  $m/z$ : 350, 349  $[\text{M}]^+$ , 348, 333, 302, 151, 89, 72, 71, 43, 42, 41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено: С 61.88, Н 3.17, N 12.03. Найдено: С 62.10, Н 3.24, N 12.11.

**7-Метил-10-нитро-8H-тиохромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (37d).** М = 4 мл, Н = 4 мл, Т = 10 мл. Выход 73 мг (21%), коричневый порошок, т. пл. 250–251 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 400 МГц): 3.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 5.08 (2H, с, Н-8), 7.43 (1H, с, Н-5), 7.54 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-12), 7.83–7.86 (1H, м, Н-3), 7.92–7.95 (2H, м, Н-2, Н-4), 8.18 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-11), 8.31 (1H, с, Н-9), 8.36 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100 МГц): 20.4, 30.1, 115.4, 118.8, 119.2, 122.6, 123.4, 124.1, 125.9, 127.4, 128.4, 129.8, 130.6, 131.9, 132.9, 133.8, 134.7, 140.8, 146.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 15176, 1334. EI MS,  $m/z$ : 347  $[\text{M}]^+$ , 333, 332, 300, 287, 286, 144, 143, 129, 128, 43, 42.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено: С 65.69, Н 3.77, N 12.10. Найдено: С 65.77, Н 3.85, N 12.94.

**10-Бром-4-гидрокси-8H-тиохромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (37e).** М = 11 мл, Н = 1.3 мл, Т = 0 мл. Выход 115 мг (30%), коричневый порошок, т. пл. 210–211 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 МГц): 4.49 (2H, с, Н-8), 7.13–7.18 (2H, м, Н-5, Н-12), 7.21 (1H, д,  $J = 7.3$ , Н-3), 7.34 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-6), 7.44 (1H, дд,  $J = 8.5, 2.2$ , Н-11), 7.59 (1H, д,  $J = 2.2$ , Н-9), 8.04 (1H, д,  $J = 7.3$ , Н-2), 8.25 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-7), 10.10 (1H, с, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 МГц): 26.4, 111.1, 112.3, 114.3, 115.7, 118.9, 119.2, 122.1, 124.8, 129.3, 129.7, 130.1, 130.4, 131.5, 132.8, 133.8,

143.2, 158.2. EI MS,  $m/z$ : 386, 385, 384, 383, 382, 381, 303, 302, 145, 137, 89, 43, 42.  $C_{18}H_{11}BrN_2OS$ . Вычислено: С 56.41, Н 2.89, N 7.31. Найдено: С 56.65, Н 2.99, N 7.15.

**Общая методика (IV) получения нитрометилхроменоимидазопиридинов 39a-h, 52.**

К раствору 1 ммоль *N*-(цианометил)пиридиний хлорида (155 мг, 1 экв.) в 2 мл ТФЭ и 1 ммоль (1 экв.) альдегида добавляют 0.2 ммоль (28 мкл, 0.2 экв.)  $Et_3N$  при 0 °С (на ледяной бане). Реакцию перемешивают при 0 °С в течение часа. Затем добавляют 10 ммоль нитрометана (536 мкл, 10 экв.), 3.8 ммоль (529 мкл, 3.8 экв.)  $Et_3N$  и 2 ммоль (536 мг, 2 экв.)  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ , реакционную смесь быстро нагревают и кипятят в течение 1 часа. Белый осадок  $Mn(OAc)_2$  образуется через 10–15 мин после начала кипячения. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют ДХМ (3×20 мл), сушат над  $Na_2SO_4$  и удаляют растворитель под вакуумом. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент этилацетат–гексан 1–1.

**12-(Нитрометил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (39a).** Салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 180 мг (64%), желтый порошок, т. пл. 176 °С.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 8.58 (1H, д,  $J = 6.4$ , H-10), 7.64 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-1), 7.56 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-7), 7.35–7.41 (2H, м, H-8, H-3), 7.23–7.27 (2H, м, H-2, H-4), 7.07 (1H, т,  $J = 6.7$ , H-9), 5.48 (1H, с, H-12), 5.31 (1H, дд,  $J = 4.0$ , 12.5,  $CH_{AB}$ ), 5.15 (1H, дд,  $J = 3.1$ , 12.5,  $CH_{AB}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 152.5 (C-5a), 151.5 (C-4a), 140.6 (C-6a), 129.6 (C-1), 129.1 (C-3), 124.9 (C-10), 124.8 (C-8), 123.9 (C-2), 118.9 (C-12a), 117.5 (C-7), 115.8 (C-4), 112.3 (C-9), 96.7 (C-11a), 77.9 ( $CH_2$ ), 33.8 (CH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3109–2877, 1648, 1603, 1569, 1542, 1503, 1484, 1468, 1431, 1377, 1275, 1215–1184, 754, 733. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{15}H_{12}N_3O_3$ : 282.0873. Найдено: 282.0869.

**2-Метокси-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (39b).** 5-Метокси-2-гидроксibenзальдегид (125 мкл, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 166 мг (53%), желтый порошок, т. пл. 185 °С.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.57 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.35 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.19–7.21 (2H, м), 7.04–7.06 (1H, м), 6.97 (1H, дд,  $J = 2.9$ , 9.0), 5.42 (1H, с), 5.32 (1H, дд,  $J = 4.0$ , 12.5), 5.23 (1H, дд,  $J = 3.3$ , 12.5), 3.80 (3H, с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 155.3, 152.9, 145.5, 140.7, 125.0, 124.8, 119.6, 118.3, 115.7, 115.1, 113.8, 112.3, 96.3, 77.6, 55.6, 34.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3096–2832, 1643, 1604, 1575, 1551, 1491, 1466, 1432, 1374, 1274, 1210–1196, 1147, 1046, 759, 728. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[M+H]^+$  вычислено для  $C_{16}H_{14}N_3O_4$ : 312.0978. Найдено: 312.0982.

**4-Этокси-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (39c).** 3-Этокси-2-гидроксibenзальдегид (166 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 184 мг (57%), желтый порошок, т. пл. 157 °С.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.57 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 7.56 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.35–7.37

(1H, м), 7.12–7.17 (2H, м), 7.05–7.08 (2H, м), 5.46 (1H, с), 5.28 (1H, дд,  $J = 4.0, 12.5$ ), 5.11 (1H, дд,  $J = 3.1, 12.5$ ), 4.11 (2H, кв,  $J = 6.7$ ), 1.41 (3H, т,  $J = 6.7$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.6, 147.4, 141.4, 140.7, 125.0, 124.9, 123.7, 120.5, 119.6, 115.9, 112.5, 112.4, 96.8, 77.9, 64.1, 34.0, 14.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3069–2842, 1644, 1607, 1572, 1549, 1467, 1434, 1378, 1272, 1207–1187, 1080, 762. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ : 326.1135. Найдено: 326.1140.

**2-Хлор-12-(нитрометил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (39d).** 5-Хлор-2-гидроксибензальдегид (157 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 184 мг (58%), желтый порошок, т. пл. 211 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.57 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.78 (1H, д,  $J = 2,3$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.40 (1H, дд,  $J = 2.4, 8.7$ ), 7.33–7.35 (1H, м), 7.26 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.04 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 5.42–5.43 (1H, м), 5.33 (1H, дд,  $J = 4.0, 12.5$ ), 5.21 (1H, дд,  $J = 3.3, 12.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.4, 150.5, 140.8, 129.3, 129.1, 127.6, 125.2, 125.1, 121.2, 119.4, 115.9, 112.5, 96.3, 77.6, 33.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3111–2838, 1645, 1605, 1566, 1552, 1466, 1431, 1375, 1342, 1221, 1116, 757. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : 316.0483. Найдено: 316.0491.

**2,4-Дихлор-12-(нитрометил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (39e).** 3,5-Дихлор-2-гидроксибензальдегид (191 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 153 мг (44%), коричневый порошок, т. пл. 207 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.63 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.58 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.38–7.41 (1H, м), 7.10 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 5.50–5.51 (1H, м), 5.40 (1H, дд,  $J = 3.7, 13.1$ ), 5.27 (1H, дд,  $J = 3.1, 13.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 151.9, 146.6, 140.8, 129.2, 128.4, 127.5, 125.5, 125.4, 123.0, 122.4, 118.1, 112.8, 96.4, 77.5, 34.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3115–2900, 1650, 1609, 1552, 1503, 1456–1435, 1380, 1239, 1174, 965, 860, 752, 732. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ : 350.0093. Найдено: 350.0102.

**2-Бром-12-(нитрометил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (39f).** 5-Бром-2-гидроксибензальдегид (201 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 161 мг (45%), желтый порошок, т. пл. 217 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.61 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.94 (1H, д,  $J = 1.6$ ), 7.55–7.59 (2H, м), 7.36–7.39 (1H, м), 7.24 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 7.07 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 5.46–5.48 (1H, м), 5.36 (1H, дд,  $J = 3.7, 12.8$ ), 5.25 (1H, дд,  $J = 2.9, 12.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.3, 151.0, 140.8, 132.1, 132.0, 125.2, 125.1, 121.6, 119.7, 115.9, 115.4, 112.5, 96.3, 77.6, 33.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3075–2851, 1645, 1604, 1552, 1503, 1475, 1431, 1374, 1341, 1221, 757. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_3$ : 359.9978. Найдено: 359.9980.

**3-Метокси-12-(нитрометил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (39g).** 4-Метокси-2-гидроксибензальдегид (152 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 114 мг (37%), желтый порошок, т. пл. 201 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.57 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.53–7.57 (2H, м), 7.35–7.38 (1H, м), 7.06 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 6.83–6.85 (2H, м), 5.37–5.39 (1H, м), 5.26 (1H, дд,  $J = 4.1, 12.4$ ), 5.23 (1H, дд,  $J = 3.5, 12.4$ ), 3.80 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 159.7, 152.6, 152.5, 140.6,

130.3, 125.0, 124.8, 115.9, 112.4, 111.0, 110.7, 102.2, 97.1, 77.9, 55.5, 33.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3095–2842, 1645, 1622, 1601, 1563, 1537, 1504, 1466, 1429, 1374, 1341, 1273, 1229, 1159, 1105, 1031, 979, 840, 817, 751, 736, 631. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ : 312.0978. Найдено: 312.0979.

**14-(Нитрометил)-14H-бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин (39h).** 2-Гидрокси-1-нафталъдегид (152 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 226 мг (68%), коричневый порошок, т. пл. 200 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.67 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 8.16 (1H, т,  $J = 8.3$ ), 8.04 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.02 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.75 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.61 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.58 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.49 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.39–7.42 (1H, м), 7.16 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 5.25–6.30 (1H, м), 5.26 (1H, дд,  $J = 3.4$ , 12.0), 5.06 (1H, дд,  $J = 3.2$ , 12.0).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.5, 150.4, 140.8, 130.7, 130.6, 130.2, 129.1, 127.6, 125.03, 124.99 а, 124.8, 122.4, 118.4, 116.0, 112.6, 111.2, 97.5, 76.9, 31.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061–2851, 1648, 1575, 1545, 1501, 1469, 1435, 1382, 1229, 806, 753. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ : 332.1029. Найдено: 332.1028.

**Общая методика (V) получения хромоимидазопиридинов 41b, 42a,b, 46c,d, 47, 48, 50.**

К раствору 1 ммоль *N*-(цианометил)пиридиний хлорида (155 мг, 1 экв.) в 2 мл ТФЭ и 1 ммоль (1 экв.) альдегида добавляют 0.2 ммоль (28 мкл, 0.2 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$  при 0 °С (на ледяной бане). Реакцию перемешивают при 0 °С в течение часа. Далее добавляют 3 ммоль (3 экв.) нуклеофила, 0.8 моль (111 мкл, 0.8 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 1 ммоль (158 мг, 1 экв.)  $\text{KMnO}_4$  в реакционную смесь, перемешивают при 0 °С в течение 1 часа, после чего выдерживают при 0 °С в течение 5–8 дней (контроль с помощью ТСХ, оксид алюминия, ДХМ– $\text{MeOH}$  1–10). Затем реакционную смесь сушат под вакуумом. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент этилацетат-гексан в различных соотношениях (1-5, 1-3, 1-1).

**Общая методика (VI) получения хромоимидазопиридинов 41a, 41c-k, 43-45, 51, 53.**

К раствору 1 ммоль *N*-(цианометил)пиридиний хлорида (155 мг, 1 экв.) в 2 мл ТФЭ и 1 ммоль (1 экв.) альдегида добавляют 0.2 ммоль (28 мкл, 0.2 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$  при 0 °С (на ледяной бане). Реакцию перемешивают при 0 °С в течение часа. Затем добавляют 3 ммоль (3 экв.) нуклеофила, 0.8 моль (111 мкл, 0.8 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 1 ммоль (158 мг, 1 экв.)  $\text{KMnO}_4$  и кипятят в течение 1 часа. После чего удаляют растворитель под вакуумом. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент ДХМ– $\text{MeOH}$  (1-100) для соединений **41a, c-k**, ДХМ– $\text{MeOH}$  (1–20) для **44**, (1-15) для **45**, этилацетат–гексан (1–1), этилацетат для **43**.

**12-(1H-Индол-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин (41a).** По методике VI, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 234 мг (69%), бежевый порошок, т. пл. 239 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.08 (1H, уш. с, NH,

H-1'), 7.89 (1H, д,  $J = 6.7$ , H-10), 7.70 (1H, д,  $J = 2.3$ , H-2'), 7.50 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-7), 7.26–7.31 (4H, м, H-1, H-3, H-4, H-7'), 7.19 (1H, т,  $J = 8.1$ , H-8), 7.04 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-2), 6.93 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-6'), 6.83 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-4'), 6.79 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-9), 6.68 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-5'), 6.07 (1H, с, СН, H-12).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.9 (C-5a), 150.5 (C-4a), 140.1 (C-6a), 136.9 (C-7a), 130.8 (C-1), 128.1 (C-3 or C-4), 125.2 (C-3a), 124.2 (C-2'), 124.0 (C-8), 123.9 (C-10), 123.8 (C-2), 123.6 (C-12a), 121.2 (C-6'), 118.7 (C-5'), 117.8 (C-4'), 117.3 (C-3 или C-4), 115.7 (C-7), 114.6 (C-3'), 112.0 (C-9), 111.8 (C-7'), 100.7 (C-11a), 33.7 (СН, C-12). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3413, 3202–2874, 1650, 1606, 1567, 1504, 1453, 1427, 1209, 761–730. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{ONa}$ : 360.1107. Найдено: 360.1118.

**12-(1-Метил-1H-индол-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин (41b).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), *N*-метилиндол (374 мкл, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 190 мг (54%), бежевый порошок, т. пл. 190–191 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.88 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 7.62 (1H, с), 7.52 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.25–7.34 (4H, м), 7.19 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.00–7.04 (2H, м), 6.94 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 6.80 (1H, т,  $J = 6.6$ ), 6.76 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.08 (1H, с), 3.76 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.9, 150.3, 140.1, 137.1, 130.7, 128.3, 128.1, 125.7, 124.0, 123.9, 123.7, 123.6, 121.3, 118.9, 117.9, 117.3, 115.7, 113.9, 112.0, 110.0, 100.6, 32.4, 31.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3106, 3056, 2959–2824, 1643, 1598, 1566, 1500, 1482, 1463, 1428, 761–742. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ : 352.1444. Найдено: 352.1444.

**4-Этокси-12-(1H-индол-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин (41c).** По методике VI, 3-этокси-2-гидроксибензальдегид (166 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 166 мг (44%), бежевый порошок, т. пл. 246 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.07 (1H, уш. с), 7.87 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 7.67 (1H, с), 7.50 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.28 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.18 (1H, т,  $J = 7.8$ ), 6.92–6.94 (3H, м), 6.78–6.85 (3H, м), 6.69 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 6.05 (1H, с), 4.14 (2H, кв,  $J = 2.9$ ), 1.45 (3H, т,  $J = 6.7$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.8, 147.3, 140.3, 140.0, 136.8, 125.2, 124.3, 124.1, 123.9, 123.86, 123.2, 121.7, 121.1, 118.6, 117.7, 115.6, 114.5, 111.9, 111.7, 111.4, 100.6, 64.1, 31.7, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3412, 3140–2880, 1650, 1604, 1541, 1459, 1428, 1183, 1063, 742. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ : 382.1550. Найдено: 382.1554.

**2-Хлор-12-(1H-индол-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин (41d).** По методике VI, 5-хлор-2-гидроксибензальдегид (157 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 224 мг (60%), бежевый порошок, т. пл. 246 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.16 (1H, уш. с), 7.87 (д,  $J = 6.7$ ), 7.74 (д,  $J = 2.2$ ), 7.51 (д,  $J = 9.0$ ), 7.37 (д,  $J = 8.8$ ), 7.31 – 7.34 (2H, м), 7.28 (д,  $J = 2.2$ ), 7.20 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 6.95 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.79–6.82 (2H, м), 6.71 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.09 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.7, 149.3, 140.1, 136.8, 129.9, 128.1, 127.2, 125.8, 125.0, 124.5, 124.2, 123.9, 121.3, 119.3, 118.9, 117.5, 115.7, 113.9, 112.1, 111.9, 100.1, 31.7. ИК-

спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3391–2931, 1648, 1605, 1566, 1474, 1424, 806, 729. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ : 372.0898. Найдено: 372.0912.

**2-Фтор-12-(1*H*-индол-3-ил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41e).** По методике VI, 5-фтор-2-гидроксibenзальдегид (140 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 273 мг (0.769 ммоль, 77%), бежевый порошок, т. пл. 236 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.15 (1H, уш. с), 7.88 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.73 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.37 (1H, дд,  $J = 4.8, 9.0$ ), 7.31 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.19 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.14 (1H, м), 7.05 (1H, дд,  $J = 2.9, 9.2$ ), 6.95 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.79–6.82 (2H, м), 6.70 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.08 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 157.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 239.9$ ), 150.9, 146.7, 140.1, 136.8, 125.47 (д,  $J_{\text{CF}} = 7.2$ ), 125.0, 124.4, 124.1, 123.9, 121.22, 118.90 (д,  $J_{\text{CF}} = 7.2$ ), 118.8, 117.5, 116.1 (д,  $J_{\text{CF}} = 23.1$ ), 115.7, 115.2 (д,  $J_{\text{CF}} = 23.1$ ), 113.7, 112.0, 111.9, 99.9, 32.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3411, 3142–2887, 1650, 1608, 1580, 1482–1427, 1357, 1258, 1183, 1132, 747. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$ : 356.1193. Найдено: 356.1206.

**2-Бром-12-(1*H*-индол-3-ил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41f).** По методике VI, 5-бром-2-гидроксibenзальдегид (201 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 230 мг (55%), бежевый порошок, т. пл. 245 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.15 (1H, уш. с), 7.86 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.44 (1H, дд,  $J = 2.3, 8.8$ ), 7.40 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.30–7.32 (2H, м), 7.20 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 6.95 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.79–6.82 (2H, м), 6.71 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.10 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.6, 149.8, 140.1, 136.8, 132.9, 130.9, 126.3, 125.0, 124.5, 124.2, 123.9, 121.3, 119.6, 118.9, 117.4, 115.7, 115.1, 113.9, 112.2, 111.9, 100.2, 31.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3217–2930, 1647, 1604, 1562, 1472, 1424, 1216, 1109, 1083, 773–728. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}$ : 416.0393. Найдено: 416.0396.

**14-(1*H*-Индол-3-ил)-14*H*-бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41g).** По методике VI, 2-гидрокси-1-нафталальдегид (152 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 256 мг (66%), бежевый порошок, т. пл. 251 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.01 (1H, уш. с), 8.40 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 8.35 (1H, д,  $J = 6.3$ ), 7.94–7.97 (2H, м), 7.89 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 7.61 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 7.47–7.52 (2H, м), 7.39 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.19–7.23 (2H, м), 7.05 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 6.93 (1H, т,  $J = 6.5$ ), 6.86 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 6.81 (1H, с), 6.69 (1H, т,  $J = 7.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.2, 148.7, 140.0, 136.5, 131.8, 130.7, 129.4, 128.3, 126.5, 125.2, 124.4, 124.37, 124.0, 123.9, 123.8, 120.8, 118.6, 118.3, 117.6, 115.7, 115.1, 113.0, 112.0, 111.7, 102.1, 29.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3390–2924, 1649, 1591, 1573, 1502, 1425, 1339, 1227, 745. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ : 388.1444. Найдено: 388.1446.

**12-(1*H*-Индол-3-ил)-2-метокси-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41h).**

По методике VI, 5-метокси-2-гидроксibenзальдегид (124 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 255 мг (70%), бежевый порошок, т. пл. 237 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 11.08 (1H, уш. с), 7.88 (1H, д, *J* = 6.7), 7.71 (1H, д, *J* = 2.3), 7.49 (1H, д, *J* = 9.0), 7.29 (1H, д, *J* = 8.1), 7.26 (1H, д, *J* = 9.0), 7.17 (1H, т, *J* = 7.9), 6.93 (1H, т, *J* = 7.6), 6.88 (1H, дд, *J* = 3.0, 9.0), 6.83 (1H, д, *J* = 8.0), 6.77–6.80 (2H, м), 6.69 (1H, т, *J* = 7.5), 6.02 (1H, с), 3.62 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 155.1, 151.2, 144.4, 140.0, 136.8, 125.2, 124.4, 124.2, 123.9, 123.8, 121.2, 118.7, 118.0, 117.7, 115.5, 115.0, 114.3, 113.6, 111.9, 111.8, 100.2, 55.3, 31.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3404, 3139–2565, 1650, 1577, 1460, 1429, 1371–1346, 1277, 1196, 1143, 1043, 745. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 368.1393. Найдено: 368.1397.

**12-(5-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41i).**

По методике VI, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 5-метоксииндол (441 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 206 мг (56%), бежевый порошок, т. пл. 205–207 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 10.93 (1H, уш. с), 7.89 (1H, д, *J* = 6.6), 7.62 (1H, д, *J* = 2.2), 7.52 (1H, д, *J* = 9.0), 7.26–7.32 (3H, м), 7.18–7.21 (2H, м), 7.05 (1H, т, *J* = 7.4), 6.80 (1H, т, *J* = 6.8), 3.48 (3H, с), 6.61 (1H, дд, *J* = 2.2, 8.7), 6.35 (1H, д, *J* = 2.0), 6.04 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 152.8, 151.0, 150.5, 140.1, 131.9, 130.8, 128.1, 125.7, 124.7, 124.0, 123.9, 123.7, 123.65, 117.1, 115.6, 114.3, 112.4, 112.0, 110.6, 100.6, 100.1, 54.9, 31.5. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3433, 3174–2832, 1649, 1606, 1570, 1502–1427, 1207, 747–732. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 368.1393. Найдено: 368.1401.

**12-(1*H*-Индол-3-ил)-4-метил-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (41j).**

По методике VI, 3-метил-2-гидроксibenзальдегид (121 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 144 мг (41%), бежевый порошок, т. пл. 234 °С. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3429, 3163–2859, 1648, 1606, 1576, 1421, 1177, 743. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 11.06 (1H, уш. с), 7.87 (1H, д, *J* = 6.7), 7.66 (1H, д, *J* = 2.2), 7.49 (1H, д, *J* = 8.9), 7.28 (1H, д, *J* = 8.1), 7.18 (1H, т, *J* = 7.9), 7.10–7.14 (2H, м), 6.91–6.94 (2H, м), 6.84 (1H, д, *J* = 8.1), 6.79 (1H, т, *J* = 6.8), 6.69 (1H, т, *J* = 7.6), 6.05 (1H, с), 2.44 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 150.9, 148.7, 140.0, 136.8, 129.2, 128.3, 125.7, 125.2, 124.1, 123.88, 123.86, 123.2, 123.0, 121.1, 118.7, 117.8, 115.6, 114.7, 111.9, 111.7, 100.7, 31.7, 16.2. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 352.1444. Найдено: 352.1440.

**12-(1*H*-Индол-3-ил)-12*H*-пиридо[2'',1'':2',3']имидазо[4',5':5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин**

**(41k).** По методике VI, 3-гидроксипиринальдегид (123 мг, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 162 мг (48%), серый порошок, т. пл. 242–245 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 12.06 (1H, уш. с), 8.27 (1H, д, *J* = 4.1), 8.00 (1H, д, *J* = 6.7), 7.77 (1H, д, *J* = 8.2), 7.58 (1H, д, *J* = 2.1), 7.53 (1H, д, *J* = 9.0), 7.33 (1H, дд, *J* = 4.4, 8.2), 7.29 (1H, д, *J* = 8.1), 7.21 (1H, т, *J* = 7.8),

6.91–6.95 (2H, м), 6.83 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 6.72 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.16 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.2, 147.2, 144.9, 143.2, 140.4, 136.6, 125.5, 125.1, 124.5, 124.3, 124.2, 123.4, 121.0, 118.7, 117.7, 115.8, 113.5, 112.1, 111.7, 101.4, 35.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3417, 3157–2875, 1649, 1605, 1560, 1455, 1429, 731. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ : 339.1240. Найдено: 339.1241.

**12-(1H-пиррол-2-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (42a).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), пиррол (208 мкл, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 123 мг (43%), белый порошок, т. пл. 224 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.69 (1H, уш. с), 7.74 (1H, д,  $J = 6.6$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.29–7.32 (2H, м), 7.24–7.25 (2H, м), 7.11 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 6.88 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 6.58 (1H, дд,  $J = 2.5, 4.5$ ), 6.09 (1H, с), 5.95 (1H, дд,  $J = 2.5, 5.6$ ), 5.86 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 151.1, 150.2, 140.2, 131.2, 130.6, 128.2, 124.2, 123.9, 123.7, 122.6, 118.4, 117.5, 115.7, 112.1, 107.3, 106.8, 99.7, 33.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 3174, 3116, 3080, 2990, 3851, 1649, 1606, 1569, 1501, 1482, 1455, 1430, 1212, 828, 746–721. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ : 288.1131. Найдено: 288.1118.

**12-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (42b).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), (266 мкл, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 70 мг (23%), белый порошок, т. пл. 195 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.77 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.54 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.34 (1H, м), 7.26–7.30 (2H, м), 7.13–7.18 (2H, м), 6.90 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 6.57 (1H, м), 6.26 (1H, с), 6.06 (1H, с), 5.96 (1H, т,  $J = 3.0$ ), 3.01 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.9, 150.4, 140.2, 130.2, 130.0, 128.6, 124.4, 124.0, 123.9, 123.7, 121.7, 117.4, 115.8, 112.3, 109.8, 106.4, 100.0, 33.4, 32.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3128–2805, 1645, 1602, 1566, 1502–1421, 1210, 751–721. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ : 302.1287. Найдено: 302.1289.

**12-(1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (43).** По методике VI, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 7-азаиндол (354 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 167 мг (49%), белый порошок, т. пл. 251–254 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.68 (1H, уш. с), 8.05 (1H, д,  $J = 4.5$ ), 7.93 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.27–7.32 (3H, м), 7.19 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.12 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 7.05 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 6.81 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 6.76 (1H, дд,  $J = 4.6, 7.9$ ), 6.07 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.9, 150.3, 148.9, 142.7, 140.2, 130.7, 128.3, 125.8, 124.6, 124.2, 123.9, 123.8, 123.2, 117.44, 117.35, 115.7, 115.3, 113.6, 112.1, 100.3, 31.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3211–2573, 1643, 1599, 1566, 1420, 1210, 766–728. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ : 339.1240. Найдено: 339.1252.

**12-(1H-Пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (44).** По методике VI, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 6-азаиндол (354 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 180 мг (53%), белый порошок, т. пл. 251–253 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600

МГц): 11.61 (1H, уш. с), 8.65 (1H, с), 7.94 (1H, д,  $J = 2.0$ ), 7.89 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 5.4$ ), 7.52 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.27–7.33 (3H, м), 7.20 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.05 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 6.81 (1H, т,  $J = 6.8$ ), 6.75 (1H, д,  $J = 5.3$ ), 6.13 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.9, 150.3, 140.1, 137.6, 134.8, 133.9, 130.8, 129.4, 128.3, 128.0, 124.2, 123.88, 123.85, 123.2, 117.4, 115.7, 114.6, 112.3, 112.1, 100.3, 31.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3664, 3395, 3180–2619, 1649, 1608, 1569, 1502–1429, 747–731. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ : 339.1240. Найдено: 339.1245.

**12-(1H-Пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин (45).** По методике VI, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 5-азаиндол (354 мг, 3 ммоль, 3 экв.) Выход 204 мг (60%), белый порошок, т. пл. 258–261 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.54 (1H, уш. с), 8.08 (1H, с), 8.00 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.94 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.84 (1H, с), 7.53 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.28–7.35 (4H, м), 7.20 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.05 (1H, т,  $J = 6.5$ ), 6.81 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 6.15 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.8, 150.3, 140.8, 140.22 (2C), 140.17, 130.8, 128.3, 125.2, 124.2, 123.91, 123.87, 123.2, 122.3, 117.4, 115.7, 115.0, 112.1, 107.2, 100.5, 31.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3200–2510, 1645, 1602, 1567, 1480–1427, 748. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ : 339.1240. Найдено: 339.1251.

**4-(трет-Бутил)-2-(12H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-12-ил)фенол (46с).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 4-трет-бутилфенол (450 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 51 мг (14%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 9.59 (1H, с), 7.75 (1H, д,  $J = 6.5$ ), 7.52 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 7.21–7.30 (4H, м), 7.08 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.05 (1H, дд,  $J = 2.0, 8.4$ ), 6.82–6.88 (2H, м), 6.76 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 6.76 (1H, с), 1.04 (9H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.3, 151.5, 150.7, 141.5, 139.9, 130.4, 128.0, 127.1, 125.9, 124.9, 123.89, 123.86, 123.7, 123.6, 117.2, 115.7, 115.4, 112.1, 101.0, 34.1, 33.5, 31.2 (3C). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3406–3000, 2959–2813, 1648, 1607, 1569, 1502, 1462, 1431, 1374, 1271, 750. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ : 371.1754. Найдено: 371.1761.

**2-(12H-Хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-12-ил)-4-изопропилфенол (46d).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), 4-изопропилфенол (408 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 65 мг (18%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 9.62 (1H, с), 7.75 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.52 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.22–7.30 (4H, м), 7.08 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 7.91 (1H, дд,  $J = 2.1, 8.3$ ), 6.87 (1H, т,  $J = 6.8$ ), 6.79 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 6.07 (1H, с), 6.65 (1H, с), 2.56–2.61 (1H, м), 0.94 (1H, дд,  $J = 2.3, 6.7$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 152.7, 151.4, 150.7, 139.9, 139.2, 130.5, 128.0, 127.6, 127.1, 125.6, 123.9 (2C), 123.8, 123.6, 117.2, 115.8, 115.7, 112.1, 101.1, 33.4, 32.3, 24.0, 23.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3455–2467, 1648, 1606, 1568, 1499, 1461, 1430, 1371, 1277, 747. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 357.1597. Найдено: 357.1609.

**12-(1*H*-Пиразол-1-ил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (47).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), пиразол (204 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 162 мг (56%), белый порошок, т. пл. 209 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 7.91–7.93 (2H, м), 7.62 (1H, д, *J* = 8.9), 7.45–7.47 (2H, м), 7.41–7.42 (3H, м), 7.31 (1H, т, *J* = 7.9), 6.98 (1H, т, *J* = 6.8), 6.27 (1H, т, *J* = 1.9). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 152.4, 150.4, 141.1, 139.6, 129.9, 129.8, 129.3, 125.9, 124.5, 124.1, 119.5, 117.8, 116.0, 112.7, 105.9, 98.0, 55.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3131–3034, 2946, 1644, 1609, 1570, 1503–1427, 772–736. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O: 289.1084. Найдено: 289.1089.

**12-(1*H*-Индазол-1-ил)-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин (48).** По методике V, салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индазол (354 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 125 мг (37%), бежевый порошок, т. пл. 180 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 8.08 (1H, с), 7.90 (1H, с), 7.72 (1H, д, *J* = 8.1), 7.66 (1H, д, *J* = 6.7), 7.57 (1H, д, *J* = 9.1), 7.37–7.44 (3H, м), 7.24–7.29 (3H, м), 7.07–7.10 (2H, м), 6.85 (1H, т, *J* = 6.8). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 152.6, 150.6, 141.1, 138.7, 134.1, 130.0, 129.4, 126.8, 125.8, 124.4, 124.3, 124.2, 121.4, 121.1, 119.4, 117.8, 116.1, 112.9, 108.9, 97.8, 51.8. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3100–3032, 2958–2833, 1640, 1603, 1567, 1483–1431, 750. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O: 339.1240. Найдено: 339.1254.

#### Общая методика получения хроеноимидазопиридинов 49а-с.

К раствору 1 ммоль *N*-(цианометил)пиридиний хлорида (155 мг, 1 экв.) в 2 мл ТФЭ и 1 ммоль (1 экв.) альдегида добавляют 0.2 ммоль (28 мкл, 0.2 экв.) Et<sub>3</sub>N при 0 °С (на ледяной бане). Реакцию нагревают при 0 °С в течение часа. Затем добавляют 1 ммоль диэтилмалоната (152 мкл, 1 экв.), 0.8 моль (111 мкл, 0.8 экв.) Et<sub>3</sub>N и реакционную смесь охлаждают до 0 °С в течение 2 суток, после чего добавляют 1 ммоль (158 мг, 1 экв.) KMnO<sub>4</sub> и кипятят в течение 1 ч. После окончания реакции охлаждают до комнатной температуры и сушат под вакуумом. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат-гексан в различных соотношениях: 1-5, 1-3, 1-1).

**Диэтил 2-(12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-12-ил)малонат (49а).** Салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), *R<sub>f</sub>*=0.24 (гексан–этилацетат 1-1). Выход 222 мг (58%), бесцветное масло. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 8.30 (1H, д, *J* = 6.8), 7.47 (1H, д, *J* = 9.0), 7.35 (1H, д, *J* = 7.7), 7.24–7.27 (1H, м), 7.21 (1H, д, *J* = 8.0), 7.16 (1H, т, *J* = 7.9), 7.08 (1H, т, *J* = 7.5), 6.82 (1H, т, *J* = 6.7), 5.40 (1H, д, *J* = 4.0), 4.02–4.11 (2H, м), 3.80–3.89 (2H, м), 3.77 (1H, д, *J* = 4.0), 1.10 (3H, т, *J* = 7.1), 0.91 (3H, т, *J* = 7.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 168.3, 167.6, 153.7, 152.6, 141.6, 129.2, 128.7, 124.5, 124.2, 123.9, 121.6, 118.0, 116.5, 112.0, 99.1, 61.9, 61.8, 59.5, 35.0, 13.8, 13.5. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2980–2932, 1730, 1645, 1601, 1505, 1462, 1429, 1376, 1344, 1270–1175, 1038, 756. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na: 403.1264. Найдено: 403.1277.

**Диэтил 2-(2-метокси-12*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-12-ил)малонат (49b).** 5-Метокси-2-гидроксibenзальдегид (124 мкл, 1 ммоль, 1 экв.),  $R_f=0.18$  (гексан–этилацетат 1-1). Выход 212 мг (52%), светло-желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.53 (1H, д,  $J=6.8$ ), 7.51 (1H, д,  $J=8.9$ ), 7.30 (1H, т,  $J=7.9$ ), 7.20 (1H, д,  $J=2.2$ ), 7.16 (1H, д,  $J=8.9$ ), 7.00 (1H, т,  $J=6.8$ ), 6.92 (1H, дд,  $J=2.4, 8.9$ ), 5.47 (1H, д,  $J=2.4$ ), 4.08 (1H, д,  $J=2.4$ ), 3.92–3.98 (2H, м), 3.86–3.90 (2H, м), 3.75 (3H, с), 0.97 (3H, т,  $J=7.1$ ), 0.91 (3H, т,  $J=7.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 167.7, 167.3, 155.2, 153.2, 146.1, 140.7, 125.2, 124.5, 121.9, 117.9, 115.6, 114.7, 114.1, 111.9, 98.3, 61.2, 61.1, 57.3, 55.5, 34.2, 13.5, 13.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3112–2831, 1727, 1640, 1593, 1569, 1487, 1427, 1371, 1345, 1265, 1229, 1200, 1167, 1148, 1032, 763. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ : 411.1550. Найдено: 411.1564.

**Диэтил 2-(14*H*-бензо[5',6']хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-14-ил)малонат (49c).** 2-Гидрокси-1-нафталальдегид (152 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Выход 173 мг (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 139 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.64 (1H, д,  $J=6.7$ ), 8.03 (1H, д,  $J=8.0$ ), 7.99 (1H, т,  $J=9.0$ ), 7.85 (1H, д,  $J=8.4$ ), 7.71–7.72 (1H, м), 7.54–7.57 (2H, м), 6.49 (1H, д,  $J=9.0$ ), 7.35 (1H, т,  $J=7.9$ ), 7.08 (1H, т,  $J=6.8$ ), 6.23 (1H, с), 4.20–4.30 (2H, м), 3.80 (1H, д,  $J=1.5$ ), 3.49–3.62 (2H, м), 1.17 (3H, т,  $J=7.1$ ), 0.67 (3H, т,  $J=7.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 168.7, 166.6, 152.6, 150.1, 140.9, 130.7, 130.2, 129.8, 129.2, 127.8, 125.7, 124.9, 124.8, 121.8, 118.2, 115.7, 114.3, 111.9, 99.0, 61.9, 61.0, 58.0, 31.2, 13.8, 13.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3091–2933, 1738, 1647, 1590, 1464–1156, 1032, 817, 755–737. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ : 431.1599. Найдено: 431.1601.

**7-(1*H*-Пиразол-1-ил)-7*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]тиено[2,3-*c*]пиридин (50).** По методике V, соль 22 (210 мг, 1 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), пиразол (204 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 197 мг (57%), светло-коричневый порошок, т. пл. 198 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.91 (1H, д,  $J=2.0$ ), 7.89 (1H, д,  $J=5.2$ ), 7.77 (1H, д,  $J=7.2$ ), 7.5 (1H, д,  $J=5.2$ ), 7.44 (1H, с), 7.37–7.43 (5H, м), 7.18 (1H, т,  $J=7.4$ ), 6.24 (1H, т,  $J=2.0$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 151.5, 150.3, 139.6, 137.1, 136.7, 129.8, 127.7, 129.3, 128.9, 125.3, 125.0, 124.2, 121.2, 119.5, 117.8, 109.1, 105.9, 98.7, 53.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3097, 2929–2852, 1638, 1611, 1571, 1460–1434, 1371, 1271, 1214, 1177, 751, 647, 630. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}$ : 345.0804. Найдено: 345.0807.

**7-(1*H*-Индол-3-ил)-7*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]тиено[2,3-*c*]пиридин (51).** По методике VI, соль 22 (210 мг, 1 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 170 мг (43%), светло-коричневый порошок, т. пл. 263–265 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 3375–2857, 1639–1567, 1423, 1369, 1215, 771–726, 638.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.12 (1H, уш. с), 7.80–7.81 (2H, м), 7.72 (1H, д,  $J=2.3$ ), 7.42 (1H, д,  $J=$

5.2), 7.25–7.32 (5H, м), 7.04 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.90–6.94 (2H, м), 6.99 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.10 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.3, 149.8, 136.8, 135.9, 135.5, 130.7, 128.1, 127.7, 125.3, 125.2, 124.9, 124.1, 123.7, 123.6, 121.2, 121.0, 118.7, 117.7, 117.2, 114.9, 111.8, 108.3, 101.5, 31.8. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ : 394.1008. Найдено: 394.0996.

**7-(Нитрометил)-7H-хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]тиено[2,3-с]пиридин (52).** По методике IV, соль **22** (210 мг, 1 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), нитрометан (536 мкл, 10 ммоль, 10 экв.). Выход 126 мг (37%), оранжевый порошок, т. пл. 188 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 8.49 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.9 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 7.56 (1H, д,  $J = 5.1$ ), 7.54 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.40 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.24–7.27 (2H, м), 5.51 (1H, м), 5.32 (1H, дд,  $J = 4.2, 12.5$ ), 5.17 (1H, дд,  $J = 3.3, 12.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 151.54, 151.50, 136.6, 136.2, 129.7, 129.2, 128.4, 125.37, 125.0, 124.1, 122.0, 118.9, 117.5, 108.7, 97.6, 78.4, 34.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3109, 3043, 2897, 1634–1566, 1533, 1434, 1368, 1216 779–756. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 338.0593. Найдено: 338.0605.

**7-(1H-Индол-3-ил)-1-метил-1,7-дигидрохромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,3-с]пиридин (53).** По методике VI, соль **8a** (208 мг, 1 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (106 мкл, 1 ммоль, 1 экв.), индол (351 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Выход 118 мг (30%), бежевый порошок, т. пл. 225 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 11.05 (1H, с), 7.68 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 7.1$ ), 7.25–7.29 (5H, м), 7.03 (1H, т,  $J = 6.8$ ), 6.96 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 6.91–6.94 (2H, м), 6.69 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.41 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 6.04 (1H, с), 4.21 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 150.5, 149.0, 136.8, 132.3, 130.7, 128.7, 127.9, 125.3, 123.9, 123.8, 123.4, 121.9, 121.5, 121.1, 118.6, 117.9, 117.1, 116.5, 115.5, 111.7, 107.1, 102.5, 99.8, 35.2, 32.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3469–3125, 3125–2907, 1649, 1628, 1572, 1425, 1379, 1201, 758, 737. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ : 391.1553. Найдено: 391.1552.

**Общая методика получения 1-(2-имино-2H-хромен-3-ил)пиридин-1-ий перхлоратов 38a-i.**

К раствору **A** мг соли **2**, *o*-гидроксibenзальдегида **B** мг или мкл в **C** мл ТФЕ добавляют при 0 °С **D** мкл (0.2 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную смесь перемешивают на ледяной бане в течение 2 часов. Затем добавляют раствор  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (1.4 экв., 17% водн. р-р). Осадок отфильтровывают, промывают водой (3×5 мл), ацетоном (3×3 мл) и метанолом (5×2мл). Сушат на воздухе.

**1-(2-Имино-2H-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38a).** **A:** 500 мг (3.230 ммоль), **B:** 752 мл (9.690 ммоль), **C:** 4 мл, **D:** 90 мкл (0.646 ммоль). Выход 880 мг (85%), белый порошок, т. пл. 179–180 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.32–7.35 (2H, м, H-Ar), 7.64 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-Ar), 7.67 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-Ar), 8.20 (1H, с, NH), 8.34 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-Py), 8.82 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-Py), 9.01 (1H, с, H-4), 9.27 (2H, д,  $J = 5.4$ , H-Py).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 115.5, 117.7, 124.6,

127.8 (2C, Py), 129.8, 131.1, 133.2, 134.2, 146.1 (2C, Py), 148.0, 151.4, 153.3 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3272 (NH), 1666 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ : 223.0872. Найдено: 223.0865.

**1-(2-Имино-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38b).** **A:** 500 мг (3.230 ммоль), **B:** 600 мкл (4.843 ммоль), **C:** 4 мл, **D:** 90 мкл (0.646 ммоль). Выход 713 мг (63%), ярко-желтый порошок, т. пл. 205–207 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.20–7.29 (3H, м, H-Ar), 8.13 (1H, с, NH), 8.34 (2H, т,  $J = 6.6$ , H-Py), 8.82 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-Ar), 8.90 (1H, с, H-4), 9.27 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Py).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 55.9, 112.7, 116.5, 118.1, 119.7, 127.8 (2C, Py), 131.5, 134.0, 146.1 (2C, Py), 147.5, 148.0, 151.7, 155.5 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3276 (NH), 1671 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 253.0977. Найдено: 253.0977

**1-(2-Имино-6-бром-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38c).** **A:** 500 мг (3.230 ммоль), **B:** 974 мг (4.843 ммоль), **C:** 4 мл, **D:** 90 мкл (0.646 ммоль). К суспензии 5-бромсалицилового альдегида в трифторэтаноле добавляют 1 мл ДМСО для растворения альдегида. Затем при 0 °C добавляют триэтиламин. Далее действуют согласно общей методике. Выход 870 мг (67%), светло-желтый порошок, т. пл. 237–239 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.20–7.29 (3H, м, H-Ar), 8.13 (1H, с, NH), 8.34 (2H, т,  $J = 6.6$ , H-Py), 8.82 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-Ar), 8.90 (1H, с, H-4), 9.27 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Py).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 115.7, 117.7, 119.7, 127.8 (2C, Py), 131.6, 131.9, 132.9, 135.4, 146.0 (2C, Py), 148.2, 150.8, 152.4 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3275 (NH), 1670 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ : 300.9976. Найдено: 300.9968

**1-(2-Имино-6-хлор-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38d).** **A:** 809 мг (5.234 ммоль), **B:** 546 мг (3.490 ммоль), **C:** 3 мл, **D:** 97 мкл (0.698 ммоль). Выход 1.065 г (85%), бежевый порошок, т. пл. 202–204 °C (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.36 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-8), 7.67 (1H, дд,  $J = 2.0, 8.6$ , H-7), 7.81 (1H, с, H-5), 8.13 (1H, с, NH), 8.35 (2H, т,  $J = 6.6$ , H-Py), 8.83 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-Py), 9.18 (1H, с, H-4), 9.25 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Py).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 117.4, 119.3, 119.7, 127.8 (2C, Py), 128.0, 128.7, 132.1, 132.6, 132.9, 146.0 (2C, Py), 148.2, 150.8, 152.0 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3279 (NH), 1674 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ : 257.0482. Найдено: 257.0481.

**1-(2-Имино-6-метил-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38e).** **A:** 809 мг (5.234 ммоль), **B:** 475 мг (3.490 ммоль), **C:** 3 мл, **D:** 97 мкл (0.698 ммоль). Выход 792 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 149–151 °C (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.22 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-Ar), 7.44–7.46 (2H, м, H-Ar), 8.14 (1H, с, NH), 8.33 (2H, т,  $J = 6.6$ , H-Py), 8.82 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-Py), 8.95 (1H, с, H-4), 9.27 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Py).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 20.1, 115.3,

117.4, 127.7 (2С, Ру), 129.4, 131.1, 133.80, 133.81, 134.1, 146.2 (2С, Ру), 147.9, 151.4, 151.5 (С=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3271 (NH), 1686 (С=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ : 237.1027. Найдено:  $m/z$ : 237.1028

**1-(2-Имино-8-метокси-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38f).** **А:** 500 мг (3.230 ммоль), **В:** 327 мг (2.150 ммоль), **С:** 4 мл, **Д:** 90 мкл (0.646 ммоль). Выход 261 мг (34%), светло-желтый порошок, т. пл. 223–224 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.21 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-7), 7.26–7.29 (1H, м, H-6), 7.36 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5), 8.17 (1H, с, NH), 8.33 (2H, м, H-Ру), 8.82 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-Ру), 9.13 (1H, с, H-4), 9.27 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Ру).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 115.8, 118.2, 120.9, 124.5, 127.7 (2С, Ру), 131.3, 134.2, 142.5, 146.1 (2С, Ру), 146.2, 148.0, 150.9 (С=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290 (NH), 1665 (С=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 253.0977. Найдено: 253.0977

**1-(2-Имино-6,8-дихлор-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38g).** **А:** 809 мг (5.234 ммоль), **В:** 666 мг (3.490 ммоль), **С:** 2 мл, **Д:** 97 мкл (0.698 ммоль). Выход 842 мг (62%), бежевый порошок, т. пл. 203–205 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.80 (1H, с, H-7), 7.98 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-5), 8.14 (1H, с, NH), 8.35–8.37 (2H, м, H-Ру), 8.85 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-Ру), 9.22 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Ру), 9.51 (1H, с, H-4).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 120.3, 120.4, 127.7, 127.9 (2С, Ру), 128.1, 132.0, 132.5, 132.6, 145.9 (2С, Ру), 147.8, 148.4, 149.6 (С=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3282 (NH), 1677 (С=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ : 291.0091. Найдено: 291.0095.

**1-(2-Имино-6-нитро-2*H*-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38h).** **А:** 809 мг (5.234 ммоль), **В:** 583 мг (3.490 ммоль), **С:** 2 мл, **Д:** 97 мкл (0.698 ммоль). Выход 650 мг (69%), бежевый порошок, т. пл. 203–204 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.54 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-8), 8.30 (1H, с, NH), 8.37–8.39 (2H, м, H-Ру), 8.44 (1H, дд,  $J = 2.0$ , 8.6, H-7), 8.64 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-5), 8.86 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-Ру), 9.25 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Ру), 9.50 (1H, с, H-4).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 116.8, 118.4, 125.2, 128.0 (3С Ру), 132.5, 132.8, 143.4, 145.9 (2С Ру), 148.4, 150.0, 157.1 (С=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3281 (NH), 1674 (С=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ : 268.0722. Найдено: 268.0722

**1-(3-Имино-3*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)пиридиний перхлорат (38i).** **А:** 809 мг (5.234 ммоль), **В:** 600 мг (3.490 ммоль), **С:** 2 мл, **Д:** 97 мкл (0.698 ммоль). Выход 1.164 г (89%), желто-зеленый порошок, т. пл. 171–173 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.54 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-8), 8.30 (1H, с, H-4), 8.37–8.39 (2H, м, H-Ру), 8.44 (1H, дд,  $J = 2.0$ , 8.6, H-7), 8.64 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-5), 8.86 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-Ру), 9.25 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Ру), 9.50 (1H, уш. с, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 111.5, 116.0, 122.0, 126.1 (2С), 127.9 (2С), 128.7, 129.0, 129.4, 129.8, 130.3, 131.4,

134.5, 146.3, 148.1, 153.0 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3301 (NH), 1672 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ : 273.1027. Найдено: 273.1028

**1-(2-Имино-7-метокси-2H-хромен-3-ил)пиридиний перхлорат (38j).** **A:** 809 мг (5.234 ммоль), **B:** 530 мг (3.490 ммоль), **C:** 4 мл, **D:** 97 мкл (0.646 ммоль). Выход 560 мг (34%), бежевый порошок, т. пл. 146–147 °C (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.89 (1H, с, H-8), 6.94 (1H, дд,  $J = 2.5, 8.6$ , H-6), 7.59 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5), 8.13 (1H, с, NH), 8.31–8.33 (2H, м, H-Пу), 8.80 (1H, т,  $J = 8.1$ , H-Пу), 8.86 (1H, с, H-4), 9.26 (2H, д,  $J = 5.6$ , H-Пу).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 100.7, 110.7, 111.5, 127.7 (2C, Пу), 130.8, 134.1, 146.2 (2C, Пу), 147.7, 154.9, 163.3 (C=NH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3278 (NH), 1669 (C=NH). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 253.0977. Найдено: 253.0978.

#### Общая методика получения 4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-аминов 56a-f.

К раствору **A** мг иминохромена **38** в 2 мл трифторэтанола добавляют 250 мкл (4.650 ммоль) нитрометана 138 мкл ДБУ (смесь желтеет) и осторожно нагревают при кипении, перемешивают в течение 10–30 минут (контроль по ТСХ, оксид алюминия, элюент MeOH–ДХМ 10:100). Далее реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 3 раза небольшим количеством трифторэтанола, сушат на воздухе. Маточный раствор упаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат–гексан 100-50 – 100-0.

**(4E)-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56a).** **A:** 150 мг (0.465 ммоль). Выход 55 мг (58%), желтый порошок, т. пл. 182–183 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.36–7.39 (1H, м, H-6), 7.42 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-8), 7.47 (1H, с, H-3), 7.54 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 7.63–7.65 (1H, м, H-6), 8.04 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5), 8.67 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 84.7 (C-3), 110.8, 117.3, 124.5, 126.1, 132.7, 142.2, 151.0, 163.8 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ : 205.0607. Найдено: 205.0608

**(4E)-6-метокси-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56b).** **A:** 164 мг (0.465 ммоль). Выход 46 мг (42%), светло-коричневый порошок, т. пл. 227–229 °C (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.21 (1H, дд,  $J = 9.1, 3.0$ , H-7), 7.36 (1H, д,  $J = 3.0$ , H-5), 7.52 (1H, с, H-3), 7.56 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 8.55 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 84.3 (C-3), 106.1, 110.4, 117.4, 118.4, 120.0, 141.7, 144.9, 156.5, 163.2 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ : 235.0713. Найдено: 235.0713.

**(4E)-6-бром-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56c).** **A:** 187 мг (0.465 ммоль). Выход 40 мг (30%), зеленый порошок, т. пл. 219–220 °C (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 7.38 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-8), 7.52–7.53 (2H, м, H-3, CH–NO<sub>2</sub>), 7.78 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.5$ , H-7), 8.28 (1H, д,  $J = 2.5$ , H-5), 8.74 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 84.2 (C-3), 110.8, 117.9,

118.9, 119.5, 126.4, 134.7, 140.4, 149.6, 163.0 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 282.9712. Найдено: 282.9713

**(4E)-6-хлор-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56d).** А: 166 мг (0.465 ммоль). Выход 37 мг (33%), желто-зеленый порошок, т. пл. 221–223 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 7.45 (1H, д, *J* = 9.1, H-8), 7.52 (1H, с, H-3), 7.53 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 7.66 (1H, дд, *J* = 9.1, 2.5, H-7), 8.17 (1H, д, *J* = 2.5, H-5), 8.72 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 84.1 (C-3), 110.8, 118.5, 119.3, 123.6, 129.9, 131.8, 140.5, 149.2, 163.0 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 239.0217. Найдено: 239.0211.

**(4E)-6-метил-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56e).** А: 157 мг (0.465 ммоль). Выход 45 мг (44%), желто-зеленый порошок, т. пл. 225–227 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 8.31 (1H, д, *J* = 8.5, H-8), 7.44 (1H, дд, *J* = 8.5, 1.5, H-7), 7.47 (1H, с, H-3), 7.53 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 7.87 (1H, с, H-5), 8.63 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 84.3 (C-3), 110.1, 116.4, 117.0, 123.7, 132.9, 135.1, 141.8, 148.7, 163.3 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 219.0764. Найдено: 219.0764.

**(4E)-8-метокси-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56f).** А: 164 мг (0.465 ммоль). Выход 48 мг (44%), серый порошок, т. пл. 228–230 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.91 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.27–7.33 (2H, м, H-Ar), 7.41 (1H, с, H-3), 7.53 (1H, дд, *J* = 1.5, 8.1, H-Ar), 7.55 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 8.69 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 84.3 (C-3), 110.4, 113.8, 114.7, 117.6, 125.1, 140.4, 141.8, 147.6, 163.0 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 235.0713. Найдено: 235.0713.

**(4E)-7-метокси-4-(нитрометилен)-4H-хромен-2-амин (56j).** А: 164 мг (0.465 ммоль). Выход 22 мг (44%), желто-зеленый порошок, т. пл. 236–237 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.91 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.27–7.33 (2H, м, H-Ar), 7.41 (1H, с, H-3), 7.53 (1H, дд, *J* = 1.5, 8.1, H-Ar), 7.55 (1H, с, CH–NO<sub>2</sub>), 8.69 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 83.1 (C-3), 101.1, 109.7, 109.8, 113.3, 125.3, 142.1, 152.0, 162.1, 163.2 (C–NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 235.0713. Найдено:  $m/z$ : 235.0717.

### **Общая методика получения 3-замещенных пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов 60.**

К раствору *N*-(цианометил)пиридиний хлорида (1.19 ммоль) и винамидиний перхлората **59** (0.40 ммоль) в абс. этаноле (Е мл) добавляют пятью порциями Et<sub>3</sub>N (1.98 ммоль) в течение 2 часов при кипячении. Затем реакционную смесь кипятят в течение 25–30 часов.

Обработка реакционной смеси:

**Методика А (для 60b, j, l):** Реакционную смесь разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ. Полученный органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации

растворитель упаривают при пониженном давлении. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, элюент этилацетат–гексан 1-5.

**Методика В (для 60f):** Реакционную смесь сушат под вакуумом. Остаток обрабатывают раствором этилацетат-хлороформ 1-1. Полученный осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом (3 раза) и сушат на воздухе.

**Методика С (для других пиридоиндолизинов 60):** После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают этанолом, водой (2 раза) и снова этанолом. Сушат на воздухе. Соединения **60e, i, m** дополнительно промывают этилацетатом.

**8-Метил-3-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60c).** Методика С, E = 6 мл. Выход 40 мг (35%), желтый порошок, т. пл. 248 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 2.48 (3H, с, C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.03 (1H, д, *J* = 7.1, H-7), 7.43 (1H, т, *J* = 7.4, Ph-H), 7.54-7.56 (2H, м, Ph-H), 7.66 (1H, с, H-9), 7.85 (2H, д, *J* = 7.4, Ph-H), 9.05 (1H, д, *J* = 1.5, H-4), 9.09 (1H, д, *J* = 1.5, H-2), 9.19 (1H, д, *J* = 7.1, H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 21.3, 72.1, 115.1, 115.2, 115.7, 118.0, 123.3, 127.0 (2C), 127.7, 128.8, 129.2 (3C), 137.6, 142.1, 143.6, 144.7, 147.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2197 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 284 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 80.54, Н 4.62, N 14.83. Найдено: С 80.50, Н 4.60, N 14.91.

**8-Этил-3-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60d).** Методика С, E = 6 мл. Выход 20 мг (17%), коричневый порошок, т. пл. 212–213 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 1.28 (3H, т, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.79 (2H, кв, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.08 (1H, дд, *J* = 7.0, 1.2, H-7), 7.43 (1H, т, *J* = 7.4, Ph-H), 7.55 (2H, т, *J* = 7.4, Ph-H), 7.62 (1H, с, H-9), 7.85 (2H, д, *J* = 7.4, Ph-H), 9.04 (1H, д, *J* = 1.9, H-4), 9.08 (1H, д, *J* = 1.9, H-2), 9.20 (1H, д, *J* = 7.0, H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 13.8, 28.1, 72.4, 113.7, 114.1, 115.6, 118.0, 123.2, 127.0 (2C), 127.6, 127.9, 128.8, 129.1 (2C), 137.5, 143.6, 144.7, 147.1, 147.7. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 298 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 80.78, Н 5.08, N 14.13. Найдено: С 80.71, Н 5.03, N 14.22.

**3,8-Дифенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60e).** Методика С, E = 10 мл. Выход 50 мг (36%), светло-коричневый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 7.44–7.46 (1H, м, Ph-H), 7.53 (1H, д, *J* = 7.1, H-7), 7.57–7.61 (5H, м, Ph-H), 7.88 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.01 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.10 (1H, с, H-9), 9.11 (1H, с, H-4), 9.19 (1H, с, H-2), 9.38 (1H, д, *J* = 6.2, H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 74.1, 111.6, 112.9, 115.4, 118.3, 123.4, 127.0 (2C), 127.1 (2C), 127.8, 128.7, 129.2 (4C), 129.3, 129.6, 136.5, 137.5, 141.1, 143.2, 144.8, 147.5. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2208 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 346 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 83.46, Н 4.38, N 12.17. Найдено: С 83.40, Н 4.35, N 12.29.

**3-(4-Хлорфенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60f).** Методика В, E = 15 мл. Выход 40 мг (33%), коричневый порошок, т. пл. 278–279 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,

400 МГц): 7.18 (1H, т,  $J = 6.6$ , H-7), 7.61–7.66 (3H, м, H-8, Ph-H), 7.87–7.91 (3H, м, H-9, Ph-H), 9.10 (1H, с, H-4), 9.18 (1H, с, H-2), 9.29 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 73.6, 112.6, 115.3, 117.1, 118.4, 123.3, 127.8, 128.4, 128.7 (2C), 129.1 (2C), 130.6, 132.7, 136.3, 143.1, 144.4, 147.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2208 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 304  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 71.18, Н 3.32, N 13.83. Найдено: С 71.12, Н 3.26, N 13.97.

**3-(4-Хлорфенил)-8-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60g).** Методика С, Е = 6 мл. Выход 48 мг (38%), желто-зеленый порошок, т. пл. 288–289 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.48 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 7.04 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-7), 7.60 (2H, д,  $J = 8.3$ , Ph-H), 7.66 (1H, с, H-9), 7.88 (2H, д,  $J = 8.3$ , Ph-H), 9.04 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-4), 9.11 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-2), 9.17 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.3, 72.2, 115.1, 115.2, 115.5, 117.9, 123.1, 127.3, 127.6, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 132.5, 136.3, 142.2, 143.6, 144.8, 146.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2207 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 71.81, Н 3.81, N 13.22. Найдено: С 71.75, Н 3.78, N 13.36.

**3-(4-Хлорфенил)-8-этилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60h).** Методика С, Е = 7 мл. Выход 37 мг (28%), коричневый порошок, т. пл. 260–261 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.29 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79 (2H, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.10 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-7), 7.60–7.63 (3H, м, H-9, Ph-H), 7.88 (2H, д,  $J = 8.1$ , Ph-H), 9.05 (1H, с, H-4), 9.12 (1H, с, H-2), 9.21 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 13.9, 28.1, 72.5, 113.8, 114.2, 115.6, 118.1, 123.2, 127.4, 127.9, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 132.6, 136.4, 143.7, 144.9, 147.0, 147.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2204 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}$ . Вычислено: С 72.40, Н 4.25, N 12.66. Найдено: С 72.35, Н 4.22, N 12.73.

**3-(4-Хлорфенил)-8-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60i).** Методика С, Е = 10 мл. Выход 60 мг (40%), желтый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7.53 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-7), 7.56–7.59 (2H, м, Ph-H), 7.63–7.64 (3H, м, Ph-H), 7.92 (2H, д,  $J = 7.8$ , Ph-H), 8.02 (2H, д,  $J = 7.0$ , Ph-H), 8.11 (1H, с, H-9), 9.11 (1H, с, H-4), 9.23 (1H, с, H-2), 9.38 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 74.2, 111.7, 112.9, 115.3, 118.3, 123.3, 127.1 (2C), 127.9, 128.7 (3C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 129.6, 132.7, 136.3, 136.5, 141.3, 143.3, 145.0, 147.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2207 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 75.89, Н 3.72, N 11.06. Найдено: С 75.84, Н 3.66, N 11.15.

**3-(4-Фторфенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60j).** Методика А, Е = 10 мл. Выход 17 мг (15%), желтый порошок, т. пл. 245–247 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7.17 (1H, т,  $J = 6.6$ , H-7), 7.39–7.42 (2H, м, Ph-H), 7.63–7.66 (1H, м, H-8), 7.88 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-9), 7.90–7.92 (2H, м, Ph-H), 9.08 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-4), 9.15 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-2), 9.28 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 79.2, 112.6, 115.4, 116.1 (д,  $J = 21.7$ , 2C), 117.2, 118.5,

123.4, 128.3, 128.4, 129.2 (д,  $J = 7.2$ , 2С), 130.5, 134.0 (д,  $J = 2.9$ ), 143.1, 144.2, 147.6, 161.3, 162.2 (1Н, д,  $J = 244.2$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2208 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ . Вычислено: С 75.25, Н 3.51, N 14.63. Найдено: С 75.21, Н 3.47, N 14.74.

**3-(4-Фторфенил)-8-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60k).** Методика С, Е = 6 мл. Выход 46 мг (38%), темно-коричневый порошок, т. пл. 264–266 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.47 (3Н, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 7.02 (1Н, д,  $J = 6.6$ , Н-7), 7.37–7.40 (2Н, м, Ph-Н), 7.65 (1Н, с, Н-9), 7.87–7.89 (2Н, м, Ph-Н), 9.01 (1Н, д,  $J = 1.8$ , Н-4), 9.05 (1Н, д,  $J = 1.8$ , Н-2), 9.15 (1Н, д,  $J = 6.6$ , Н-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.3, 72.2, 115.2 (2С), 115.7, 116.1 (д,  $J = 21.7$ , 2С), 118.1, 123.2, 127.6, 127.9, 129.0 (д,  $J = 8.7$ , 2С), 134.1 (д,  $J = 2.9$ ), 142.2, 143.6, 144.6, 147.1, 161.1 (д,  $J = 244.2$ ), ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2202 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FN}_3$ . Вычислено: С 75.74, Н 4.01, N 13.95. Найдено: С 75.71, Н 3.95, N 14.08.

**8-Этил-3-(4-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60l).** Методика А, Е = 10 мл. Выход 25 мг (20%), желтый порошок, т. пл. 238–240 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.28 (3Н, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.78 (2Н, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.08 (1Н, дд,  $J = 6.9$ , 1.0, Н-7), 7.37–7.40 (2Н, м, Ph-Н), 7.61 (1Н, с, Н-9), 7.87–7.89 (2Н, м, Ph-Н), 9.02 (1Н, д,  $J = 1.8$ , Н-4), 9.06 (1Н, д,  $J = 1.8$ , Н-2), 9.17 (1Н, д,  $J = 6.9$ , Н-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 13.9, 28.1, 72.4, 113.8, 114.2, 115.7, 116.0 (д,  $J = 21.7$ , 2С), 118.1, 123.2, 127.9 (2С), 129.0 (д,  $J = 7.2$ , 2С), 134.1 (д,  $J = 2.9$ ), 143.6, 144.6, 147.1, 147.8, 162.1 (д,  $J = 244.2$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2199 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_3$ . Вычислено: С 76.18, Н 4.47, N 13.33. Найдено: С 76.11, Н 4.42, N 13.47.

**3-(4-Фторфенил)-8-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (60m).** Методика С, Е = 10 мл. Выход 42 мг (29%), желтый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 400 МГц): 7.30 (2Н, т,  $J = 8.6$ , Ph-Н), 7.62–7.63 (3Н, м, Ph-Н), 7.67–7.69 (2Н, м, Ph-Н), 7.73 (1Н, д,  $J = 7.1$ , Н-7), 7.84–7.85 (2Н, м, Ph-Н), 8.19 (1Н, с, Н-9), 8.93 (1Н, с, Н-4), 9.00 (1Н, д,  $J = 7.1$ , Н-6), 9.09 (1Н, с, Н-2).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 100 МГц): 71.0, 114.3, 116.2, 117.1, 117.3 (д,  $J = 23.1$ , 2С), 125.7, 127.5 (3С), 128.1, 129.3 (д,  $J = 8.7$ , 2С), 129.6 (д,  $J = 2.9$ ), 129.9 (2С), 130.5, 131.6, 135.3, 136.1, 137.0, 147.6, 149.3, 164.1 (д,  $J = 252.9$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2207 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{FN}_3$ . Вычислено: С 79.33, Н 3.88, N 11.56. Найдено: С 79.28, Н 3.82, N 11.67.

#### **Общая методика получения индолизинов 62.**

Смесь *N*-(цианометил)пиридиниевой соли (0.591 ммоль), енаминона (0.394 ммоль) и ацетата натрия (0.197 ммоль) в растворе изопропилового спирта (3 мл) и воды (1 мл) помещают в микроволновой реактор и нагревают до 150 °С в течение 30 мин. Затем после охлаждения до комнатной температуры сушат смесь при пониженном давлении. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент этилацетат-гексан в разных пропорциях.

**2-(2-Гидроксифенил)-8-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62a).** Выход 61 мг (51%), коричневатый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 2.44 (3H, с, C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.9–6.97 (2H, м, Ph-H), 7.00 (1H, д, *J* = 6.6, H-7), 7.33 (1H, т, *J* = 7.5, Ph-H), 7.60 (1H, с, H-9), 8.11 (1H, д, *J* = 7.5, Ph-H), 8.15 (1H, д, *J* = 8.8, H-4), 8.85 (1H, д, *J* = 8.8, H-3), 9.10 (1H, д, *J* = 6.6, H-6), 14.04 (1H, с, ОН). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 21.3, 71.3, 112.8, 115.0, 115.1, 115.6, 118.0, 119.0, 119.5, 122.0, 122.6, 127.5, 127.8, 131.4, 142.4, 142.6, 143.3, 155.8, 159.0. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2203 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 300 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 76.24, Н 4.38, N 14.04. Найдено: С 76.19, Н 4.32, N 14.17.

**2-(2-Гидроксифенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62b).** Выход 31 мг (27%), коричневатый порошок, т. пл. 283–285 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 6.94–6.97 (2H, м, Ph-H), 7.17 (1H, т, *J* = 6.6, H-7), 7.34 (1H, м, H-8), 7.65 (1H, м, Ph-H), 7.86 (1H, д, *J* = 9.1, H-9), 8.12 (1H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.21 (1H, д, *J* = 8.8, H-4), 8.93 (1H, д, *J* = 8.8, H-3), 9.23 (1H, д, *J* = 6.6, H-6), 13.99 (1H, с, ОН). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 72.7, 113.0, 113.4, 114.9, 117.0, 118.0, 119.1, 119.5, 122.1, 123.0, 127.9, 128.2, 130.8, 131.6, 142.1, 142.8, 156.3, 159.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2204 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 286 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 75.78, Н 3.89, N 14.73. Найдено: С 75.74, Н 3.81, N 14.85.

**8-Этил-2-(2-гидроксифенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62c).** Выход 48 мг (38%), коричневатый порошок, т. пл. 265–267 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 1.28 (3H, т, *J* = 7.3, C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (2H, кв, *J* = 7.3, C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.95–6.98 (2H, м, Ph-H), 7.10 (1H, д, *J* = 6.7, H-7), 7.34 (1H, т, *J* = 7.5, Ph-H), 7.63 (1H, с, H-9), 8.13 (1H, д, *J* = 7.5, Ph-H), 8.19 (1H, д, *J* = 8.7, H-4), 8.89 (1H, д, *J* = 8.7, H-3), 9.16 (1H, д, *J* = 6.7, H-6), 14.05 (1H, с, ОН). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 13.9, 28.1, 71.6, 112.9, 113.7, 114.5, 115.0, 118.0, 119.0, 119.5, 122.0, 122.6, 127.7, 127.8, 131.4, 142.5, 143.3, 148.1, 155.8, 159.0. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 314 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 76.66, Н 4.82, N 13.41. Найдено: С 76.59, Н 4.77, N 13.52.

**2-(2-Гидроксифенил)-8-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62d).** Выход 50 мг (35%), светло-коричневый порошок, т. пл. >300 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 6.95–6.99 (2H, м, Ph-H), 7.34 (1H, т, *J* = 7.1, Ph-H), 7.52 (1H, д, *J* = 7.1, H-7), 7.55–7.60 (3H, м, Ph-H), 7.99 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.11 (1H, с, H-9), 8.14 (1H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.23 (1H, д, *J* = 9.1, H-4), 8.99 (1H, д, *J* = 9.1, H-3), 9.35 (1H, д, H-6), 14.05 (1H, с, ОН). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 73.3, 112.0, 112.9, 113.5, 115.0, 118.1, 119.2, 119.6, 122.2, 123.0, 127.3 (2C), 128.0, 128.6, 129.3 (2C), 129.7, 131.6, 136.5, 141.5, 142.8, 143.0, 156.2, 159.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (C≡N). ESI MS, *m/z*: 362 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 79.76, Н 4.18, N 11.63. Найдено: С 79.70, Н 4.11, N 11.70.

**2-Фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62e).** Выход 39 мг (36%), темно-желтый порошок, т. пл. 222–223 °С (с разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): 7.14 (1H, т, *J* = 6.9,

H-7), 7.47–7.49 (1H, м, H-8), 7.55 (2H, т,  $J = 7.3$ , Ph-H), 7.60–7.63 (1H, м, Ph-H), 7.85 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9), 8.04 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-4), 8.23 (2H, д,  $J = 7.3$ , Ph-H), 8.86 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-3), 9.23 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 73.8, 112.6, 114.1, 115.6, 117.0, 121.6, 122.4, 127.2 (2C), 128.3, 128.9 (2C), 129.3, 130.2, 138.8, 143.0, 145.2, 155.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2206 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3$ . Вычислено: С 80.28, Н 4.12, N 15.60. Найдено: С 80.21, Н 4.06, N 15.69.

**8-метил-2-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62f).** Выход 63 мг (56%), желтый порошок, т. пл. 263–264 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.47 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 6.98–6.99 (1H, м, H-7), 7.46–7.48 (1H, м, Ph-H), 7.54 (2H, т,  $J = 7.3$ , Ph-H), 7.63 (1H, с, H-9), 7.98 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-4), 8.22 (2H, д,  $J = 7.3$ , Ph-H), 8.77 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-3), 9.10 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.2, 72.4, 113.6, 115.0, 115.1, 115.8, 121.1, 122.2, 127.1 (2C), 127.5, 128.8 (2C), 129.1, 138.9, 141.8, 143.4, 145.5, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2201 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 284  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено: С 80.54, Н 4.62, N 14.83. Найдено: С 80.49, Н 4.58, N 14.94.

**8-Этил-2-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62g).** Выход 59 мг (50%), желтый порошок выход, т. пл. 241–242 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.28 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.78 (2H, кв,  $J = 7.4$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.06 (1H, дд,  $J = 7.1$ , 1.0, H-7), 7.46–7.49 (1H, м, Ph-H), 7.55 (2H, т,  $J = 7.4$ , Ph-H), 7.62 (1H, с, H-9), 8.00 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.22 (2H, д,  $J = 7.4$ , Ph-H), 8.79 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.13 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 13.9, 28.1, 72.7, 113.6 (2C), 114.0, 115.8, 121.2, 122.2, 127.1 (2C), 127.7, 128.8 (2C), 129.1, 138.9, 143.4, 145.5, 147.4, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2201 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Вычислено: С 80.78, Н 5.08, N 14.13. Найдено: С 80.73, Н 5.04, N 14.26.

**2,8-Дифенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62h).** Выход 65 мг (47%), желтый порошок, т. пл. 237–238 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7.48–7.59 (7H, м, H-7, Ph-H), 8.00 (2H, д,  $J = 7.1$ , Ph-H), 8.05 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.08 (1H, с, H-9), 8.24 (2H, д,  $J = 7.1$ , Ph-H), 8.88 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.30 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 74.4, 111.6, 112.8, 114.2, 115.7, 121.6, 122.4, 127.2 (4C), 128.6, 128.9 (2C), 129.3 (3C), 129.6, 136.6, 138.8, 141.0, 143.1, 145.8, 155.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2207 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Вычислено: С 83.46, Н 4.38, N 12.17. Найдено: С 83.41, Н 4.32, N 12.25.

**2-Метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62i).** (сорбент -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Выход 17 мг (20%), желтый порошок, т. пл. 203–204 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.67 (3H, с,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 7.10 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-7), 7.30 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.58 (1H, м, H-8), 7.81 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-9), 8.64 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.14 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 24.6, 73.1, 112.3, 115.7, 116.9 (2C), 120.8, 121.4, 128.0, 129.8, 142.2, 144.8, 157.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2202 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3$ . Вычислено: С 75.35, Н 4.38, N 20.28. Найдено: С 75.31, Н 4.33, N 20.37.

**2,8-Диметилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62j).** (сорбент -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Выход 33 мг (37%), желтый порошок, т. пл. 200–201 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.45 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 2.64 (3H, с,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 6.94 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-7), 7.24 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-4), 7.59 (1H, с, H-9), 8.56 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-3), 9.02 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.2, 24.5, 71.8, 114.8, 114.9, 115.9, 116.3, 120.3, 121.2, 127.3, 141.3, 142.7, 145.2, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2206 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 222  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ . Вычислено: С 76.00, Н 5.01, N 18.99. Найдено: С 75.92, Н 4.95, N 19.07.

**8-Этил-2-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62k).** (сорбент -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Выход 32 мг (34%), коричневый порошок, т. пл. 199–200 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.26 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.65 (3H, с,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 2.76 (2H, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.02 (1H, дд,  $J = 7.1$ , 1.3, H-7), 7.26 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.58 (1H, с, H-9), 8.58 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.06 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.0, 24.5, 28.1, 72.1, 113.6, 113.9, 116.0, 116.5, 120.4, 121.3, 127.6, 142.8, 145.2, 147.0, 157.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2210 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено: С 76.57, Н 5.57, N 17.86. Найдено: С 76.52, Н 5.53, N 17.94.

**2-Метил-8-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62l).** (сорбент -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Выход 26 мг (23%), желтый порошок, т. пл. 264–265 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.67 (3H, с,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 7.30 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-4), 7.49–7.51 (2H, м, H-7, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.56–7.59 (2H, м, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.96 (2H, д,  $J = 7.1$ , Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 8.02 (1H, с, H-9), 8.65 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3), 9.21 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 25.1, 74.3, 111.8, 113.3, 116.3, 117.5, 121.2, 121.9, 127.6 (2C), 128.8, 129.8 (2C), 130.0, 137.2, 141.1, 142.8, 145.9, 158.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2206 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 284  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено: С 80.54, Н 4.62, N 14.83. Найдено: С 80.48, Н 4.57, N 14.92.

**2-Этил-8-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62m).** (сорбент -  $\text{SiO}_2$ ). Желтый порошок, 36 мг, 38% выход, т. пл. 188–189 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.31 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.44 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 2.92 (2H, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.93 (1H, дд,  $J = 7.1$ , 1.5, H-7), 7.26 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.57 (1H, с, H-9), 8.57 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.01 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.3, 21.2, 31.1, 71.9, 114.8, 114.9, 115.3, 116.0, 120.4, 121.4, 127.2, 141.2, 142.7, 145.1, 162.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2210 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено: С 76.57, Н 5.57, N 17.86. Найдено: С 76.53, Н 5.51, N 17.94.

**2-Этил-8-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62n).** (сорбент -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Выход 23 мг (19%), желтый порошок, т. пл. 195–196 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.31 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.95 (2H, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.33 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.49–7.51 (2H, м, H-7, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.55–7.57 (2H, м, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 7.97–7.98 (2H, м, Ph- $\underline{\text{H}}$ ), 8.03 (1H, с, H-9), 8.69 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.24 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.2, 31.1, 73.9, 111.3, 112.8, 115.8, 116.0, 120.8, 121.6, 127.1 (2C), 128.4, 129.3 (2C), 129.5, 136.7, 140.5, 142.4, 145.3,

162.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2205 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Вычислено: С 80.78, Н 5.08, N 14.13. Найдено: С 80.73, Н 5.02, N 14.20.

**2-(Пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62o).** Выход 40 мг (37%), коричневый порошок, т. пл. 234–235 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7.16–7.18 (1H, м, H-8), 7.64–7.67 (1H, м, H-7), 7.88 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-9), 8.19–8.21 (3H, м, H-4, Ar-H), 8.74 (2H, д,  $J = 6.1$ , Ar-H), 8.95 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.26 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 73.9, 112.7, 114.4, 115.3, 117.0, 121.2 (2C), 121.9, 123.3, 128.5, 130.8, 143.5, 145.2, 145.7, 150.4 (2C), 152.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2201 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4$ . Вычислено: С 75.54, Н 3.73, N 20.73. Найдено: С 75.47, Н 3.69, N 20.81.

**8-Метил-2-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62p).** Выход 42 мг (37%), коричневый порошок, т. пл. 266–267 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.45 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 6.98 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-7), 7.61 (1H, с, H-9), 8.09 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.15 (2H, д,  $J = 5.6$ , Ar-H), 8.72 (2H, д,  $J = 5.6$ , Ar-H), 8.81 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.09 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.3, 72.5, 113.9, 115.0, 115.2, 115.5, 121.1 (2C), 121.3, 123.1, 127.6, 142.4, 143.8, 145.5, 145.7, 150.3 (2C), 152.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2204 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4$ . Вычислено: С 76.04, Н 4.25, N 19.71. Найдено: С 75.98, Н 4.20, N 19.82.

**8-Этил-2-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62q).** Выход 42 мг (35%), коричневый порошок, т. пл. 249–250 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.28 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.77 (2H, кв,  $J = 7.6$ ,  $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.07 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-7), 7.61 (1H, с, H-9), 8.13 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.18 (2H, д,  $J = 5.6$ , Ar-H), 8.73 (2H, д,  $J = 5.6$ , Ar-H), 8.86 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.15 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 13.9, 28.1, 72.8, 113.6, 114.0, 114.2, 115.6, 121.1 (3C), 121.4, 123.1, 127.9, 143.9, 145.7, 148.0, 150.4 (2C), 152.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2206 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 299  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вычислено: С 76.49, Н 4.73, N 18.78. Найдено: С 76.45, Н 4.66, N 18.89.

**8-Метил-2-(пиридин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62r).** Выход 60 мг (53%), темно-зеленый порошок, т. пл. 299–300 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 2.48 (3H, с,  $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ), 7.01 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-7), 7.48–7.50 (1H, м, Ar-H), 7.67 (1H, с, H-9), 8.01 (1H, тд,  $J = 7.8$ , 1.5, Ar-H), 8.45 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.56 (1H, д,  $J = 7.8$ , Ar-H), 8.73 (1H, д,  $J = 4.0$ , Ar-H), 8.84 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.12 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 21.3, 72.5, 113.6, 115.1, 115.3, 115.7, 120.9, 121.1, 123.3, 124.3, 127.6, 137.4, 142.1, 143.7, 145.3, 149.3, 154.1, 155.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2204 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). ESI MS,  $m/z$ : 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4$ . Вычислено: С 76.04, Н 4.25, N 19.71. Найдено: С 75.97, Н 4.19, N 19.82.

**8-Этил-2-(пиридин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрил (62s).** Выход 44 мг (37%), коричневый порошок, т. пл. 253–254 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 1.28 (3H,

т,  $J = 7.6$ , C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (2H, кв,  $J = 7.6$ , C<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.06 (1H, дд,  $J = 7.1$ , 1.1, H-7), 7.47–7.49 (1H, м, Ar-H), 7.62 (1H, с, H-9), 8.00 (1H, тд,  $J = 7.6$ , 1.5, Ar-H), 8.44 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 8.55 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ar-H), 8.71 (1H, д,  $J = 4.0$ , Ar-H), 8.83 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 9.13 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 113.9, 28.1, 72.7, 113.6 (2C), 114.2, 115.7, 120.9, 121.1, 123.2, 124.2, 127.8, 137.4, 143.7, 145.3, 147.6, 149.3, 154.0, 155.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2198 (C≡N). ESI MS,  $m/z$ : 299 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: С 76.49, Н 4.73, N 18.78. Найдено: С 76.42, Н 4.68, N 18.90.

**2-Аминоиндолизин-1-карбонитрил (63).** Выделен как побочный продукт в синтезе **62e**. (сорбент - SiO<sub>2</sub>, элюент этилацетат-гексан 1-10). Выход 23 мг (10%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 4.01 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 5.82 (1H, с, H-3), 6.61–6.64 (1H, м, H-6), 6.92–6.94 (1H, м, H-7), 7.19 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-8), 8.00 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-5). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 83.9, 87.9, 110.8, 114.3, 117.0, 122.9, 125.3, 136.8, 145.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3402, 3332 (NH<sub>2</sub>), 2198 (C≡N). ESI MS,  $m/z$ : 158 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: С 68.78, Н 4.49, N 26.73. Найдено: С 68.72, Н 4.53, N 26.80.

**Методика VII (для 65a-g, 65i, 65m-r):** Смесь соли пиридиния (0.591 ммоль), енаминона (0.394 ммоль) и ацетата натрия (0.197 ммоль) в растворе изопропилового спирта (3 мл) и воды (1 мл) помещают в микроволновой реактор и нагревают при 150 °С в течение 30 мин. Затем после охлаждения до комнатной температуры сушат смесь при пониженном давлении. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент этилацетат-гексан в разных пропорциях.

**Методика VIII (для 65h, 65j, 65k):** Смесь соли пиридиния (0.591 ммоль), енаминона (0.394 ммоль) и ацетата натрия (0.197 ммоль) в растворе изопропилового спирта (3 мл) и воды (1 мл) помещают в микроволновой реактор и нагревают при 150 °С в течение 30 мин. Затем после охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают и промывают этанолом, водой (2 раза), снова этанолом, после чего сушат на воздухе.

**Методика IX (для 65l):** Смесь соли пиридиния (0.591 ммоль), енаминона (0.394 ммоль) и ацетата натрия (0.197 ммоль) в растворе изопропилового спирта (3 мл) и воды (1 мл) помещают в микроволновой реактор и нагревают при 150 °С в течение 30 мин. Затем после охлаждения до комнатной температуры разбавляют водой (70 мл) и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт-ДХМ 3-1, осадок отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом (3 раза) и сушат на воздухе.

**2-Фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин (65a).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-10. Выход 48 мг (50%), светло-коричневый порошок, т. пл. 178–180 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.25 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6), 8.15 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.11 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ph-H), 7.61 (1H, д,  $J$

= 8.6, H-4), 7.50–7.52 (3H, м, H-9, Ph-H), 7.42–7.44 (1H, м, Ph-H), 6.95–6.98 (1H, м, H-7), 6.90 (1H, с, H-10), 6.53–6.55 (1H, м, H-8).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 154.9, 146.3, 140.7, 139.2, 128.6 (2C), 128.4, 127.5 (2C), 124.6, 123.4, 121.7, 119.4, 118.0, 112.2, 108.7, 92.5. ESI MS,  $m/z$ : 245  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$ . Вычислено: С 83.58, Н 4.95, N 11.47. Найдено: С 83.54, Н 4.98, N 11.59.

**9-Метил-2-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин (65b).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-5. Выход 83 мг (82%), желтый порошок, т. пл. 143–146 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.16–8.20 (2H, м, H-3, H-6), 8.12 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ph-H), 7.62 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.50–7.53 (2H, м, Ph-H), 7.41–7.44 (1H, м, Ph-H), 6.88 (1H, с, H-10), 6.80 (1H, д,  $J = 6.1$ , H-8), 6.52–6.55 (1H, м, H-7), 2.51 (3H, с,  $\text{C}_9\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 154.7, 146.2, 140.6 (2C), 128.7 (3C), 128.4, 127.5 (2C), 122.3 (2C), 122.0, 118.3, 112.2, 109.0, 91.1, 18.5. ESI MS,  $m/z$ : 259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Вычислено: С 83.69, Н 5.46, N 10.84. Найдено: С 83.66, Н 5.51, N 10.95.

**7-Метил-2-фенилпиридо[2,3-*b*]индолизин (65c).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-5. Выход 27 мг (27%), темно-желтый порошок, т. пл. 175–176 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.15 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.10 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ph-H), 8.08 (1H, с, H-6), 7.59 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.49–7.52 (2H, м, Ph-H), 7.41–7.46 (2H, м, H-9, Ph-H), 6.86–6.87 (2H, м, H-8, H-10), 2.31 (3H, с,  $\text{C}_7\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 154.5, 146.0, 140.7, 138.3, 128.6 (2C), 128.3, 127.5 (2C), 127.1, 121.8, 121.6, 119.0, 118.1 (2C), 112.0, 91.9, 18.3. ESI MS,  $m/z$ : 259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Вычислено: С 83.69, Н 5.46, N 10.84. Найдено: С 83.62, Н 5.48, N 10.99.

**2-(*n*-Толлил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65d).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-10. Выход 29 мг (29%), ярко-желтый порошок, т. пл. 181–182 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.90 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6), 8.67 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.09 (2H, д,  $J = 8.1$ , Ph-H), 7.80 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.61 (1H, д,  $J = 9.6$ , H-9), 7.30 (2H, д,  $J = 8.1$ , Ph-H), 7.09–7.11 (1H, м, H-7), 6.78 (1H, с, H-10), 6.68–6.70 (1H, м, H-8), 2.37 (3H, с, Ph- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 153.2, 145.4, 138.7, 137.9, 137.2, 129.3 (2C), 126.8 (2C), 126.3, 124.1, 121.5, 119.6, 118.7, 111.3, 108.8, 91.5, 20.8. ESI MS,  $m/z$ : 259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Вычислено: С, 83.69, Н, 5.46, N, 10.84. Найдено: С 83.65, Н 5.49, N 10.96.

**9-Метил-2-(*n*-толил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65e).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-15. Выход, 87 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 174 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.79 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6), 8.66 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.09 (2H, д,  $J = 8.1$ , Ph-H), 7.80 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.31 (2H, д,  $J = 7.6$ , Ph-H), 6.93 (1H, д,  $J = 6.1$ , H-8), 6.77 (1H, с, H-10), 6.65–6.67 (1H, м, H-7), 2.46 (3H, с,  $\text{C}_9\text{-CH}_3$ ), 2.37 (3H, с, Ph- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 153.1, 145.4, 139.7, 137.8, 137.2, 129.2 (2C), 127.2, 126.8 (2C), 123.9, 122.5, 122.1, 119.8, 111.4, 108.9, 90.3, 20.8, 18.0. ESI MS,  $m/z$ : 273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$ . Вычислено: С, 83.79, Н, 5.92, N, 10.29. Найдено: С 83.72, Н 5.89, N 10.43.

**7-Метил-2-(*n*-толил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65f).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-15. Выход 23 мг (21%), темно-желтый порошок, т. пл. 173–174 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.73 (1H, с, Н-6), 8.60 (1H, д, *J* = 8.6, Н-3), 8.08 (2H, д, *J* = 8.1, Ph-H), 7.77 (1H, д, *J* = 8.6, Н-4), 7.55 (1H, д, *J* = 9.3, Н-9), 7.30 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 6.98 (1H, д, *J* = 9.3, Н-8), 6.73 (1H, с, Н-10), 2.37 (3H, с, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.28 (3H, с, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 152.9, 145.3, 137.8, 137.6, 137.2, 129.2 (2C), 127.5, 126.7 (2C), 123.2, 121.3, 119.4, 118.3, 117.7, 111.1, 91.0, 20.8, 17.7. ESI MS, *m/z*: 273 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено: С 83.79, Н 5.92, N 10.29. Найдено: С 83.84, Н 5.90, N 10.33.

**2-(4-Бромфенил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65g).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-15. Выход 33 мг (26%), коричневый порошок, т. пл. 215–217 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.93 (1H, д, *J* = 7.1, Н-6), 8.72 (1H, д, *J* = 9.1, Н-3), 8.15 (2H, д, *J* = 8.6, Ph-H), 7.86 (1H, д, *J* = 9.1, Н-4), 7.69 (2H, д, *J* = 8.6, Ph-H), 7.62 (1H, д, *J* = 9.1, Н-9), 7.11–7.14 (1H, м, Н-8), 6.80 (1H, с, Н-10), 6.70–6.73 (1H, м, Н-7). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 151.9, 145.5, 139.1, 139.0, 131.6 (2C), 128.9 (2C), 126.4, 124.5, 122.1, 121.8, 119.9, 118.7, 111.3, 108.9, 91.6. ESI MS, *m/z*: 324 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено: С 63.18, Н 3.43, N 8.67. Найдено: С 63.25, Н 3.40, N 8.63.

**2-(4-Бромфенил)-9-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин (65h).** Методика VIII. Выход 82 мг (62%), порошок золотого цвета, т. пл. 192–193 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.80 (1H, д, *J* = 7.1, Н-6), 8.70 (1H, д, *J* = 8.6, Н-3), 8.16 (2H, д, *J* = 8.3, Ph-H), 7.85 (1H, д, *J* = 8.6, Н-4), 7.69 (2H, д, *J* = 8.3, Ph-H), 6.95 (1H, д, *J* = 6.6, Н-8), 6.79 (1H, с, Н-10), 6.66–6.69 (1H, м, Н-7), 2.46 (3H, с, C<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 151.8, 145.5, 140.0, 139.1, 131.5 (2C), 128.9 (2C), 127.2, 124.0, 122.7, 122.4, 122.0, 119.9, 111.4, 109.0, 90.4, 18.0. ESI MS, *m/z*: 338 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено: С 64.11, Н 3.89, N 8.31. Найдено: С 64.01, Н 3.91, N 8.36.

**2-(4-Бромфенил)-7-метилпиридо[2,3-*b*]индолизин (65i).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-15. Выход 25 мг (19%), светло-коричневый порошок, т. пл. 177–178 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.72 (1H, с, Н-6), 8.61 (1H, д, *J* = 8.1, Н-3), 8.14 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 7.79 (1H, д, *J* = 8.1, Н-4), 7.67 (2H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 7.55 (1H, д, *J* = 9.1, Н-9), 6.99 (1H, д, *J* = 9.1, Н-8), 6.74 (1H, с, Н-10), 2.27 (3H, с, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 151.5, 145.3, 139.1, 137.9, 131.5 (2C), 128.9 (2C), 127.7, 123.2, 121.9, 121.5, 119.5, 118.3, 117.9, 111.1, 91.1, 17.7. ESI MS, *m/z*: 338 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено: С 64.11, Н 3.89, N 8.31. Найдено: С 64.17, Н 3.92, N 8.34.

**2-(Пиридо[2,3-*b*]индолизин-2-ил)фенол (65j).** Методика VIII. Выход 38 мг (37%), темно-коричневый порошок, т. пл. 230–232 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 15.09 (1H, с, ОН), 8.99 (1H, д, *J* = 6.6, Н-6), 8.85 (1H, д, *J* = 8.9, Н-3), 8.13 (1H, д, *J* = 7.6, Ph-H), 8.06 (1H, д, *J* = 8.9, Н-4), 7.65 (1H, д, *J* = 9.1, Н-9), 7.29–7.31 (1H, м, Ph-H), 7.18–7.20 (1H, м, Н-8), 6.92–6.96 (2H, м,

Ph-H), 6.84 (1H, с, H-10), 6.78–6.80 (1H, м, H-7).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 159.5, 154.4, 141.6, 139.3, 130.8, 127.3, 126.3, 125.1, 121.6, 121.5, 119.7, 118.7, 118.6, 117.8, 110.2, 109.5, 90.3. ESI MS,  $m/z$ : 261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: С 78.44, Н 4.65, N 10.76. Найдено: С 78.39, Н 4.62, N 10.82.

**2-(9-Метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-2-ил)фенол (65k).** Методика VIII. Выход 71 мг (66%), порошок золотого цвета, т. пл. 179 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 15.10 (1H, с, ОН), 8.87 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6), 8.84 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.13 (1H, д,  $J = 7.6$ , Ph-H), 8.06 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.29–7.31 (1H, м, Ph-H), 7.01 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-8), 6.92–6.96 (2H, м, Ph-H), 6.84 (1H, с, H-10), 6.73–6.76 (1H, м, H-7), 2.47 (3H, с,  $\text{C}_9\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 159.5, 154.3, 141.5, 140.3, 130.8, 127.3, 127.2, 123.9, 123.4, 122.1, 121.6, 119.7, 118.6, 117.9, 110.3, 109.6, 89.2, 17.9. ESI MS,  $m/z$ : 275  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: С 78.81, Н 5.14, N 10.21. Найдено: С 78.77, Н 5.16, N 10.30.

**2-(7-Метилпиридо[2,3-*b*]индолизин-2-ил)фенол (65l).** Методика IX. Выход 26 мг (24%), коричневатый порошок, т. пл. 226–227 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 15.13 (1H, с, ОН), 8.81 (1H, с, H-6), 8.78 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-3), 8.11 (1H, д,  $J = 7.1$ , Ph-H), 8.03 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-4), 7.60 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-9), 7.28–7.30 (1H, м, Ph-H), 7.07 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-8), 6.91–6.95 (2H, м, Ph-H), 6.78 (1H, с, H-10), 2.30 (3H, с,  $\text{C}_9\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 159.5, 154.1, 141.4, 138.3, 130.7, 128.4, 127.2, 123.2, 121.3, 121.2, 119.7, 118.6 (2C), 118.3, 117.8, 110.0, 89.8, 17.7. ESI MS,  $m/z$ : 275  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: С 78.81, Н 5.14, N 10.21. Найдено: С 78.83, Н 5.11, N 10.28.

**2-(Пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65m).** Методика VII, элюент этилацетат – гексан 1-5. Выход 30 мг (31%), оранжевый порошок, т. пл. 196–199 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.73 (2H, д,  $J = 5.9$ , Py-H), 8.29 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-6), 8.21 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 8.01 (2H, д,  $J = 5.9$ , Py-H), 7.66 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.52 (1H, д,  $J = 9.6$ , H-9), 7.00–7.03 (1H, м, H-7), 6.90 (1H, с, H-10), 6.58–6.60 (1H, м, H-8).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 151.7, 150.2 (2C), 147.7, 146.5, 139.9, 124.7, 124.0, 122.4, 121.7 (2C), 119.6, 118.2, 111.8, 109.2, 92.7. ESI MS,  $m/z$ : 246  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$ . Вычислено: С 78.35, Н 4.52, N 17.13. Найдено: С 78.31, Н 4.55, N 17.20.

**9-Метил-2-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65n).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-5. Выход 34 мг (33%), светло-бежевый порошок, т. пл. 173–174 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 8.72 (1H, д,  $J = 5.8$ , Py-H), 8.18–8.20 (2H, м, H-3, H-6), 8.01 (2H, д,  $J = 5.8$ , Py-H), 7.65 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 6.86 (1H, с, H-10), 6.82 (1H, д,  $J = 6.6$ , H-8), 6.54–6.56 (1H, м, H-7), 3.18 (3H, с,  $\text{C}_9\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц): 151.5, 150.5, 150.2 (2C), 147.7, 141.1, 128.5, 123.6, 122.5, 122.3, 121.6 (2C), 118.3, 111.8, 109.3, 91.2, 18.5. ESI MS,  $m/z$ : 260  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено: С 78.74, Н 5.05, N 16.20. Найдено: С 78.71, Н 5.09, N 16.29.

**7-Метил-2-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65o).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-5. Выход 27 мг (26%), светло-бежевый порошок, т. пл. 223–225 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.73 (2H, д, *J* = 5.8, Py-H), 8.21 (1H, д, *J* = 8.6, H-3), 8.11 (1H, с, H-6), 8.03 (2H, д, *J* = 5.8, Py-H), 7.66 (1H, д, *J* = 8.6, H-4), 7.47 (1H, д, *J* = 8.9, H-9), 6.90 (1H, д, *J* = 8.9, H-8), 6.87 (1H, с, H-10), 2.33 (3H, с, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 151.3, 150.1 (2C), 147.9, 146.4, 139.0, 127.6, 122.2, 121.9, 121.7 (2C), 119.1, 118.6, 118.1, 111.6, 92.2, 18.3. ESI MS, *m/z*: 260 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 78.74, Н 5.05, N 16.20. Найдено: С 78.69, Н 5.06, N 16.32.

**2-(Пиридин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65p).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-10. Выход 27 мг (28%), желтый порошок, т. пл. 159–162 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.72 (1H, д, *J* = 4.0, Py-H), 8.60 (1H, д, *J* = 8.1, Py-H), 8.38 (1H, д, *J* = 8.6, H-3), 8.33 (1H, д, *J* = 7.1, H-6), 8.28 (1H, д, *J* = 8.6, H-4), 7.86 (1H, м, Py-H), 7.52 (1H, д, *J* = 9.1, H-9), 7.31–7.33 (1H, м, Py-H), 6.99–7.01 (1H, м, H-7), 6.91 (1H, с, H-10), 6.58–6.60 (1H, м, H-8), 6.58–6.60 (1H, м, H-8). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 157.2, 153.4, 149.0, 145.9, 139.5, 136.9, 124.7, 123.6, 123.3, 122.8, 121.5, 119.5, 118.2, 112.5, 108.9, 92.5. ESI MS, *m/z*: 246 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 78.35, Н 4.52, N 17.13. Найдено: С 78.32, Н 4.57, N 17.14.

**9-Метил-2-(пиридин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65q).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-10. Выход 71 мг (70%), лимонно-зеленый порошок, т. пл. 124–127 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.71 (1H, д, *J* = 4.0, Py-H), 8.61 (1H, д, *J* = 7.6, Py-H), 8.37 (1H, д, *J* = 8.6, H-3), 8.25 (1H, д, *J* = 8.6, H-4), 8.22 (1H, д, *J* = 7.1, H-6), 7.84–7.87 (1H, м, Py-H), 7.30–7.32 (1H, м, Py-H), 6.88 (1H, с, H-10), 6.80 (1H, д, *J* = 6.1, H-8), 6.53–6.55 (1H, м, H-7), 2.51 (3H, с, C<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 157.2, 153.3, 149.0, 145.9, 140.7, 136.8, 128.4, 123.4, 123.2, 122.4, 122.1, 121.5, 118.3, 112.5, 109.1, 91.1, 18.5. ESI MS, *m/z*: 260 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 78.74, Н 5.05, N 16.20. Найдено: С 78.70, Н 5.07, N 16.25.

**7-Метил-2-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]индолизин (65r).** Методика VII, элюент этилацетат-гексан 1-7. Выход 39 мг (38%), коричневый порошок, т. пл. 74–79 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8.71 (1H, д, *J* = 4.0, Py-H), 8.59 (1H, д, *J* = 8.1, Py-H), 8.35 (1H, д, *J* = 8.6, H-3), 8.25 (1H, д, *J* = 8.6, H-4), 8.13 (1H, с, H-6), 7.83–7.86 (1H, м, Py-H), 7.47 (1H, д, *J* = 9.1, H-9), 7.30–7.32 (1H, м, Py-H), 6.86–6.89 (2H, м, H-8, H-10), 2.33 (3H, с, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 157.4, 153.2, 149.0, 146.0, 138.5, 136.8, 127.1, 123.2, 122.6, 121.9, 121.5, 119.0, 118.2, 118.0, 112.3, 92.1, 18.3. ESI MS, *m/z*: 260 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 78.74, Н 5.05, N 16.20. Найдено: С 78.71, Н 5.09, N 16.33.

### Экспериментальная часть к разделу 2

**Общая методика получения изохинолинаминов 67a-g.** К раствору гомофталонитрила (117 мг, 0.74 ммоль, 2 экв.) в этаноле (3 мл) добавляют *o*-гидроксibenзальдегид (0.53 ммоль, 1.43

экв.) и затем *L*-пролин (12.7 мг, 0.11 моль, 0.3 экв.). Полученную смесь кипятят в течение 45 ч. После чего охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством этанола, затем водой (5×5 мл), сушат на воздухе получают изохинолинамины **67a-g** (69–82%) в виде порошка.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67a).** *dr* = 96:4. Выход 99 мг (95%), белый порошок, т. пл. 233–234 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.83 (1H, д, *J* = 5.1), 5.23 (1H, д, *J* = 5.1), 6.59 (1H, д, *J* = 7.1), 6.93 (1H, т, *J* = 7.1), 7.08 (1H, д, *J* = 7.6), 7.19 (1H, д, *J* = 7.6), 7.27 (2H, с), 7.33 (1H, т, *J* = 7.4), 7.37 (1H, т, *J* = 7.3), 7.53 (1H, т, *J* = 7.4), 7.57–7.62 (2H, м), 7.82 (1H, д, *J* = 7.1), 8.10 (1H, д, *J* = 8.1), 8.23 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 39.3, 43.6, 91.8, 111.5, 115.7, 116.3, 117.2, 118.3, 119.1, 121.4, 122.6, 123.4, 124.8, 129.0, 129.2, 130.1, 130.3, 130.5, 133.1, 133.5, 136.3, 136.5, 152.5, 155.3, 157.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3485, 3373, 3236–3212, 3073–3018, 2238, 2229, 1632, 1556, 1514, 1493, 1458, 1439, 1409, 1394, 1343, 1243, 1198, 1165, 763. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O]<sup>+</sup>: 389.1396. Найдено 389.1398.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-10-метокси-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67b).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (75%), белый порошок, т. пл. 225–230 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.47 (3H, с), 4.89 (1H, д, *J* = 5.8), 5.21 (1H, д, *J* = 5.8), 6.11 (1H, д, *J* = 3.2), 6.89 (1H, дд, *J* = 8.0, 2.7), 7.08 (1H, д, *J* = 7.8), 7.11 (1H, д, *J* = 9.1), 7.24 (с, 2H), 7.38 (1H, т, *J* = 7.4), 7.55 (1H, т, *J* = 8.0), 7.57–7.67 (2H, м), 7.86 (1H, дд, *J* = 7.4, 1.5), 8.14 (1H, д, *J* = 8.3), 8.24 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 39.7, 43.5, 55.2, 91.3, 111.5, 113.7, 115.6, 115.7, 117.1, 117.4, 118.4, 119.5, 121.4, 123.4, 124.9, 129.2, 130.4, 130.6, 133.2, 133.6, 136.5, 136.6, 146.4, 154.2, 155.6, 157.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3449, 3301, 3156, 3082–3068, 3003, 2950–2915, 2830, 2241, 2219, 1645, 1620, 1594, 1562, 1501, 1413, 1343, 1227, 763. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 419.1502. Найдено 419.1506.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-8-Этокси-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67c).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (72%), белый порошок, т. пл. 248–249 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.41 (3H, т, *J* = 6.7), 4.05–4.14 (2H, м), 4.81 (1H, д, *J* = 5.5), 5.18 (1H, д, *J* = 5.5), 6.14 (1H, д, *J* = 7.5), 6.82 (1H, т, *J* = 7.8), 6.98 (1H, д, *J* = 7.8), 7.14 (1H, д, *J* = 7.5), 7.30 (2H, м), 7.36 (1H, т, *J* = 7.3), 7.51 (1H, т, *J* = 7.5), 7.56 (1H, т, *J* = 7.6), 7.60 (1H, т, *J* = 7.6), 7.80 (1H, д, *J* = 7.6), 8.05 (1H, д, *J* = 8.2), 8.22 (1H, д, *J* = 8.2). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.8, 39.8, 43.6, 64.1, 91.7, 111.4, 112.8, 115.7, 117.3, 118.4, 120.0, 121.3 (2C), 122.4, 123.4, 124.8, 129.2, 130.3, 130.5, 133.1, 133.4, 136.5 (2C), 142.1, 146.8, 155.4, 157.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3512, 3276, 3160, 3077, 2979, 2934, 2884, 2242, 2222, 1623, 1606, 1585, 1469, 1270, 1231, 1084, 752. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 433.1659. Найдено 433.1655.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-10-бром-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67d).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (70%), белый порошок, т. пл. 271–273 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.86 (1H, д, *J* = 5.6), 5.27 (1H, д, *J* = 5.6, 1H), 6.71 (1H, д, *J* = 2.0), 7.05 (1H, д, *J* = 8.1), 7.16 (1H, д, *J* = 8.6), 7.31 (2H, с), 7.40 (1H, т, *J* = 7.5), 7.49 (1H, дд, *J* = 2.0, 8.6), 7.57 (1H, т, *J* = 7.6, 1H), 7.61 (1H, т, *J* = 7.5), 7.66 (1H, т, *J* = 7.7), 7.85 (1H, д, *J* = 7.6), 8.10 (1H, д, *J* = 8.6), 8.24 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 39.1, 43.4, 91.2, 111.7, 115.8, 117.2, 118.0, 118.3, 121.0, 121.5, 123.7, 124.7, 126.3, 128.9, 129.4, 129.8, 130.3, 130.7, 133.0, 133.6, 136.0, 136.4, 151.4, 155.0, 157.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3448, 3310, 3150, 3071, 2923, 2242, 2223, 1649, 1618, 1559, 1518, 1482, 1413, 1344, 1244, 1195, 762. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OBr]<sup>+</sup>: 467.0502. Найдено 467.0505.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-10-хлор-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67e).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (92%), белый порошок, т. пл. 268–269 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.87 (1H, д, *J* = 5.2), 5.29 (1H, д, *J* = 5.2), 6.61 (1H, с), 7.06 (1H, д, *J* = 7.7), 7.22 (1H, д, *J* = 8.7), 7.32 (2H, с), 7.37–7.41 (2H, м), 7.57 (1H, т, *J* = 7.6), 7.61 (1H, т, *J* = 7.7), 7.65 (1H, т, *J* = 7.5), 7.85 (1H, д, *J* = 7.6), 8.10 (1H, д, *J* = 8.5), 8.25 (1H, д, *J* = 8.0). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 39.7, 43.4, 91.1, 111.6, 115.8, 117.1, 118.0, 118.2, 120.9, 121.5, 123.7, 124.8, 126.2, 128.8, 129.4, 129.8, 130.3, 130.6, 133.0, 133.6, 136.0, 136.4, 151.4, 155.0, 157.4. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3450, 3309, 3150, 2928, 2241, 2223, 1649, 1619, 1561, 1518, 1483, 1445, 1414, 1344, 1244, 1195, 762. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OCl]<sup>+</sup>: 423.1007. Найдено 423.1017.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-8,10-дихлор-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67f).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (93%), белый порошок, т. пл. 256–257 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.89 (1H, д, *J* = 5.2), 5.26 (1H, д, *J* = 5.2), 6.68 (1H, с), 7.11 (1H, д, *J* = 7.7), 7.41–7.45 (3H, м), 7.56 (1H, т, *J* = 7.4), 7.61 (1H, т, *J* = 7.4), 7.65–7.68 (2H, м), 7.82 (1H, д, *J* = 7.4), 8.06 (1H, д, *J* = 8.2), 8.25 м.д. (1H, д, *J* = 8.0). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 39.3, 43.3, 91.0, 111.7, 116.1, 117.1, 118.2, 121.3, 121.7, 122.6, 124.0, 124.9, 126.4, 128.8 (2C), 129.5, 130.3, 130.7, 133.1, 133.6, 135.7, 136.3, 147.5, 154.7, 157.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3500, 3398, 3299, 3142, 2935, 2245, 2223, 1643, 1618, 1575, 1559, 1516, 1463, 1412, 1394, 1343, 1254, 1206, 1161, 992, 755. HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 457.0617. Найдено 457.0631.

**2-((R\*)-((R\*)-5-Амино-10-нитро-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-12-**

**ил)(циано)метил)бензонитрил (67g).** *dr* = 96:4. Выход 105 мг (75%), светло-коричневый порошок, т. пл. 279–280 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.95 (1H, д, *J* = 5.1), 5.51 (1H, д, *J* = 5.1), 7.00 (1H, д, *J* = 7.6), 7.41–7.46 (4H, м), 7.55–7.62 (3H, м), 7.66 (1H, т, *J* = 7.6), 7.88 (1H,

д,  $J = 7.4$ ), 8.17 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 8.24 (1H, дд,  $J = 2.6, 9.0$ ), 8.28 (1H, д,  $J = 8.2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 38.8, 43.4, 90.8, 111.7, 116.2, 117.1, 117.5, 118.2, 120.0, 121.8, 124.1, 124.86, 124.9, 126.6, 129.5, 130.2, 130.8, 133.2, 133.7, 135.5, 136.2, 142.1, 154.3, 157.4, 157.6. HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для [C $_{25}$ H $_{16}$ N $_5$ O $_3$ ] $^+$ : 434.1247. Найдено 434.1247.

**Общая методика получения (аза)индолил замещенных изохинолинаминов 68a-f.**

В стеклянную пробирку емкостью 10 мл с магнитной мешалкой, герметично закрытой силиконовой септой, добавляют гомофталонитрил (129 мг, 0.818 ммоль, 1 экв.), *o*-гидроксibenзальдегид **2** (1.64 ммоль, 2 экв.), затем NH $_4$ OAc (142 мг, 1.64 ммоль, 2 экв.) и изопропанол (2 мл). Полученную смесь помещают в микроволновый реактор и нагревают при 150 °С в течение 10 минут. Затем в реакционную смесь добавляют индол (192 мг, 1.64 ммоль, 2 экв.) или азаиндол (6-азаиндол/7-азаиндол) (193 мг, 1.64 ммоль, 2 экв.) и Et $_3$ N (114 мкл, 1 экв.), снова нагревают при 150 °С в течение 10 минут в микроволновом реакторе. После чего смесь охлаждают до комнатной температуры. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-этилацетат в различных соотношениях: 3-1, 1-1). С этилацетатом может получаться со-кристалл, который разрушают, растворяя в метаноле или этаноле с последующей сушкой при пониженном давлении. Получают изохинолинамины **68a-f** (69–82%) в виде порошков.

**12-(1H-Индол-3-ил)-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (68a).** Выход 212 мг (71%), бежевый аморфный порошок (краснеет со временем).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.96 (1H, с), 6.83 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.95 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.00 (1H, т,  $J = 6.6$ ), 7.08 (2H, с), 7.16–7.19 (2H, м), 7.25 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.27 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.44 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.50 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.93 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.17 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 10.85 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 32.4, 95.5, 111.6, 116.0, 116.1, 118.4, 118.5, 120.5, 120.8, 122.4, 122.5, 123.0, 123.3, 124.5, 125.27, 125.33, 127.2, 129.6, 130.1, 136.5, 137.4, 150.2, 152.6, 156.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3486, 3444, 3388, 3192, 3062, 2973–2855, 1622, 1514, 1454, 1397, 1344, 1233, 743. HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для [C $_{24}$ H $_{18}$ N $_3$ O] $^+$ : 364.1444. Найдено 364.1444.

**8-Этокси-12-(1H-индол-3-ил)-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (68b).** Выход 274 мг (82%), оранжевый порошок. т. пл. 230–235 °С (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.42 (3H, т,  $J = 7.1$ ), 4.07 (2H, кв,  $J = 7.1$ ), 5.94 (1H, с), 6.80–6.83 (2H, м), 6.88 (1H, т,  $J = 7.8$ ), 6.92–6.95 (2H, м), 7.06 (2H, с), 7.22–7.27 (2H, м), 7.40–7.42 (2H, м), 7.48 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 10.82 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 14.8, 32.5, 63.9, 95.0, 110.7, 111.5, 116.1, 118.4, 118.5, 120.5, 120.8, 120.9, 122.46, 122.5, 122.8, 122.9, 124.5, 125.3, 126.0, 130.0, 136.5, 137.4, 139.8, 146.7, 152.6, 156.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3488, 3431, 3280, 3187, 3162, 3062, 2976–2864,

1625, 1608, 1584, 1561, 1471–1441, 1392, 1343, 1270, 1223, 1083, 740. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 408.1706. Найдено 408.1705.

**12-(1*H*-Индол-3-ил)-10-метокси-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (68с).** Выход 256 мг (80%), светло-оранжевый аморфный порошок (краснеет со временем). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.64 (3H, с), 5.93 (1H, с), 6.77 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.8$ ), 6.81 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.91 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 6.92–6.95 (1H, м), 7.03 (2H, с), 7.10 (1H, д,  $J = 8.9$ ), 7.23–7.26 (2H, м), 7.41 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.46 (1H, уш. с), 7.49 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.23$ ), 10.84 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 32.8, 55.3, 94.6, 111.6, 112.9, 114.0, 115.0, 116.9, 118.45, 118.48, 120.3, 120.9, 122.4, 122.5, 122.8, 124.5, 125.3, 126.1, 130.1, 136.6, 137.4, 144.2, 152.8, 155.0, 156.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3485–2834, 1620, 1495, 1448, 1398, 1344, 1215, 742. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 394.1550. Найдено 394.1553.

**10-Хлор-12-(1*H*-индол-3-ил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (68d).** Выход 246 мг (76%), бесцветный аморфный порошок (краснеет со временем). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.96 (1H, с), 6.79 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.91 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.07 (2H, с), 7.16–7.25 (4H, м), 7.34–7.37 (2H, м), 7.46–7.48 (2H, м), 7.85 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 8.12 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 10.88 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 32.3, 94.5, 111.7, 116.2, 118.2, 118.6 (2C), 120.0, 121.0, 122.5, 122.7, 123.2, 124.5, 125.1, 126.6, 127.2, 127.4, 129.0, 130.2, 136.5, 137.2, 149.0, 152.3, 156.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3636, 3478–3028, 2952, 2891, 2841, 2780–2718, 1621, 1566, 1482, 1461, 1396, 1343, 1252, 815. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OCl]<sup>+</sup>: 398.1054. Найдено 398.1057.

**10-Бром-12-(1*H*-индол-3-ил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (68е).**  $R_f = 0.19$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 297 мг (82%), оранжевый аморфный порошок (краснеет со временем). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.00 (1H, с), 6.82 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 6.94 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.10 (2H, с), 7.14 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.24–7.28 (2H, м), 7.33–7.37 (2H, м), 7.50–7.52 (3H, м), 7.88 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 10.91 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 32.2, 94.5, 111.7, 114.6, 116.2, 118.2, 118.6, 118.7, 120.0, 121.0, 122.5, 122.7, 123.2, 124.6, 125.1, 127.9, 130.1, 130.2, 132.0, 136.5, 137.2, 149.5, 152.3, 156.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3495, 3395, 3178, 3069, 2981, 2926–2880, 1620, 1454, 1403, 1343, 1252, 743. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OBr]<sup>+</sup>: 442.0549. Найдено 442.0549.

**10-Хлор-12-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (68g).** Выход 251 мг (74%), светло-желтый порошок, т. пл. 209–214 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 6.05 (1H, с), 7.16 (2H, с), 7.23–7.27 (4H, м), 7.42 (1H, с), 7.52 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.77 (1H, с), 7.84 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 8.17 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.61 (1H, с), 11.53 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 31.9, 94.1, 112.8, 116.2, 118.3, 119.8, 122.3, 123.4, 124.7, 126.7, 126.9, 127.0, 127.5, 129.0, 129.2, 130.4, 133.7, 134.8, 137.1, 137.5, 149.1, 152.4, 156.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3500,

3398, 3229, 3063, 2971, 2923, 2873, 1620, 1563, 1481, 1449, 1397, 1343, 1253, 1186, 743. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OCl]<sup>+</sup>: 399.1007. Найдено 399.1011.

**8-Этоксид-12-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (68f).** Выход 230 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 224–229 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.41 (3H, т,  $J = 6.9$ , 3H), 4.07 (2H, дд,  $J = 6.9$ , 2.2), 5.94 (1H, с), 6.84 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 6.87 (1H, дд,  $J = 4.9$ , 7.9), 6.90–6.95 (2H, м), 7.10 (2H, с), 7.27 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.51 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.59 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.04 (1H, д,  $J = 4.9$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 11.39 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.8, 32.6, 63.9, 94.6, 110.9, 115.0, 116.0, 117.6, 119.2, 120.8, 122.4, 122.7, 123.0, 123.1, 124.5, 125.6, 126.4, 130.2, 137.2, 139.8, 142.3, 146.7, 148.6, 152.6, 156.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3400, 3325, 3156, 3030, 2979, 2926–2880, 1617, 1586, 1563, 1474, 1445, 1396, 1343, 1272, 1219, 1087, 773. HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 409.1659. Найдено 409.1665.

#### Общая методика получения хроменоизохинолинов 70а-г.

Раствор гомофталонитрила (129 мг, 0.82 ммоль) в изопропиловом спирте (4 мл) обрабатывают альдегидом (2.46 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (143 мг, 1.64 ммоль). Смесь помещают в микроволновый реактор и нагревают при 150 °С в течение 10 мин. После завершения реакции смесь обрабатывают CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.439 мл, 8.2 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.114 мл, 0.82 ммоль) и снова нагревают в микроволновом реакторе до 150 °С в течение 10 минут. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении.

**Методика А:** Остаток хроматографируют на силикагеле (этилацетат-гексан от 1-5 до 1-1).

**Методика В:** Остаток растворяют в небольшом объеме Et<sub>2</sub>O или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, а затем экстрагируют водным раствором HCl (0.6 М, 3×30 мл). Водный слой нейтрализуют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой и один раз небольшим количеством изопропилового спирта (1.5 мл), затем сушат на воздухе.

**12-(Нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70а).** Выход 71% (А), 70% (В), желтый порошок, т. пл. 202 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.68 (1H, дд,  $J = 11.9$ , 7.0), 4.83 (1H, дд,  $J = 11.9$ , 3.9), 5.33 (1H, дд,  $J = 7.0$ , 3.9), 7.16–7.18 (2H, м), 7.23 (2H, с), 7.34–7.37 (2H, м), 7.43 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.75 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.9 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 8.26 (1H, д,  $J = 8.2$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 34.3, 80.8, 90.3, 115.8, 116.4, 120.7, 120.9, 123.5, 123.7, 125.0, 128.4, 128.7, 131.0, 136.3, 151.6, 154.2, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3480 (NH<sub>2</sub>), 3381 (NH<sub>2</sub>), 1536 (NO<sub>2</sub>). ESI MS,  $m/z$ : 308 [M+H]<sup>+</sup>, 349 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: С 66.44, Н 4.26, N 13.67. Найдено: С 66.59, Н 4.19, N 13.59.

**10-Метокси-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70b).** Выход 76% (А), 53% (В), желтый порошок, т. пл. 199–200 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.76 (3H, с), 4.70 (1H, дд, *J* = 11.9, 6.7), 4.86 (1H, дд, *J* = 11.9, 4.0), 5.29 (1H, дд, *J* = 6.7, 4.0), 6.92–6.94 (2H, м), 7.10 (1H, д, *J* = 8.5), 7.20 (2H, с), 7.41 (1H, т, *J* = 7.6), 7.73 (1H, д, *J* = 7.6), 7.87 (1H, д, *J* = 8.4), 8.24 (1H, д, *J* = 8.4). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 34.6, 55.4, 80.6, 89.8, 112.8, 114.4, 115.7, 117.2, 120.8, 121.4, 123.3, 125.0, 131.0, 136.4, 145.5, 154.5, 155.2, 157.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3507 (NH<sub>2</sub>), 3394 (NH<sub>2</sub>), 1537 (NO<sub>2</sub>). ESI MS, *m/z*: 338 [M+H]<sup>+</sup>, 379 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: С 64.09, Н 4.48, N 12.46. Найдено: С 64.22, Н 4.36, N 12.38.

**10-Бром-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70с).** Выход 94% (А), 42% (В), серый порошок, т. пл. 219 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.77 (1H, дд, *J* = 12.1, 6.2), 4.89 (1H, дд, *J* = 12.1, 3.7), 5.35 (1H, дд, *J* = 6.2, 3.7), 7.14 (1H, д, *J* = 8.7), 7.26 (2H, с), 7.43 (1H, т, *J* = 7.5), 7.51 (1H, дд, *J* = 8.7, 2.2), 7.62 (1H, д, *J* = 2.2), 7.75 (1H, т, *J* = 7.5), 7.86 (1H, д, *J* = 8.3), 8.26 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 33.9, 80.6, 89.8, 114.9, 116.0, 118.7, 121.1, 123.2, 123.7, 125.0, 131.0, 131.2, 131.5, 136.2, 151.1, 154.0, 157.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3507 (NH<sub>2</sub>), 3400 (NH<sub>2</sub>), 1536 (NO<sub>2</sub>). ESI MS, *m/z*: 386 [M+H]<sup>+</sup>, 427 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: С 52.87, Н 3.13, N 10.88. Найдено: С 52.99, Н 3.06, N 10.75.

**10-Хлор-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70d).** Выход 72% (А), 56% (В), серый порошок, т. пл. 225 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.77 (1H, дд, *J* = 12.1, 6.3), 4.90 (1H, дд, *J* = 12.1, 3.8), 5.35 (1H, дд, *J* = 6.3, 3.8), 7.20 (1H, д, *J* = 8.7), 7.27 (2H, с), 7.39 (1H, дд, *J* = 8.7, 2.5), 7.43 (1H, т, *J* = 7.6), 7.49 (1H, д, *J* = 2.5), 7.75 (1H, т, *J* = 7.6), 7.86 (1H, д, *J* = 8.3), 8.26 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 34.0, 80.5, 89.7, 115.9, 118.3, 121.0, 122.7, 123.7, 125.0, 127.0, 128.1, 128.6, 131.1, 131.2, 150.6, 154.0, 157.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3506 (NH<sub>2</sub>), 3395 (NH<sub>2</sub>), 1537 (NO<sub>2</sub>). ESI-МС, *m/z*: 342 [M+H]<sup>+</sup>, 383 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: С 59.75, Н 3.54, N 12.30. Найдено: С 59.87, Н 3.49, N 12.21.

**9-Метокси-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70е).** Выход 46% (А), 25% (В), желтый порошок, т. пл. 196 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.78 (3H, с), 4.63 (1H, дд, *J* = 11.6, 7.0), 4.80 (1H, дд, *J* = 11.6, 3.9), 5.24 (1H, дд, *J* = 7.0, 3.9), 6.73–6.77 (2H, м), 7.22 (2H, с), 7.25 (1H, д, *J* = 8.3), 7.42 (1H, т, *J* = 7.4), 7.74 (1H, д, *J* = 7.6), 7.88 (1H, д, *J* = 8.3), 8.26 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 33.8, 55.3, 80.9, 90.7, 101.5, 110.3, 112.6, 115.8, 121.0, 123.5, 125.0, 129.1, 131.1, 136.3, 152.5, 154.2, 157.2, 159.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3511 (NH<sub>2</sub>), 3393 (NH<sub>2</sub>), 1561–1542 (NO<sub>2</sub>). ESI-МС, *m/z*: 338 [M+H]<sup>+</sup>, 379 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. Найдено: С 64.38, Н 4.35, N 12.34. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: С 64.09, Н 4.48, N 12.46.

**8-Этокси-12-(нитрометил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (70f).** Выход 73% (А), 71% (В), желтый порошок, т. пл. 207 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.40 (3H, т, *J* = 7.0),

4.09 (2H, кв,  $J = 7.0$ ), 4.66 (1H, дд,  $J = 12.0, 7.0$ ), 4.80 (1H дд,  $J = 12.0, 3.9$ ), 5.30 (1H, дд,  $J = 7.0, 3.9$ ), 6.89 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.0 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 7.07 (1H, т,  $J = 7.9$ ), 7.27 (2H, с), 7.42 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.74 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.25 (1H, д,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 14.7, 34.5, 63.9, 80.7, 90.2, 112.3, 115.9, 119.5, 120.9, 121.4, 123.42, 123.43, 125.0, 131.0, 136.3, 141.1, 146.8, 154.3, 157.2. ESI-МС,  $m/z$ : 291  $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NO}_2]^+$ , 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 393  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено: С 64.95, Н 4.88, N 11.96. Найдено: С 65.10, Н 4.80, N 11.88.

**8,10-Дихлор-12-(нитрометил)-12H-хромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (70g).** Выход 82% (А), 26% (В), желтый порошок, т. пл. 260 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.84 (1H, дд,  $J = 12.4, 6.0$ ), 4.93 (1H, дд,  $J = 12.4, 3.8$ ), 5.39 (1H, дд,  $J = 6.0, 3.8$ ), 7.40 (2H, с), 7.45 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.49 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 2.3$ ), 7.75 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 8.26 (1H, д,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.3, 80.4, 89.6, 116.2, 121.2, 121.5, 124.0, 124.3, 125.0, 127.0, 127.2, 128.6, 131.3, 136.0, 146.8, 153.6, 157.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3504 ( $\text{NH}_2$ ), 3390 ( $\text{NH}_2$ ), 1543 ( $\text{NO}_2$ ). ESI-МС,  $m/z$ : 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 417  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено: С 54.28, Н 2.95, N 11.17. Найдено: С 54.40, Н 2.85, N 11.08.

**14-(Нитрометил)-14H-бензо[5,6]хромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (70h).** Выход 20% (А), светло-оранжевый порошок, т. пл. 203 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.92 (2H, д,  $J = 3.6$ ), 6.01 (1H, м), 7.24 (2H, с), 7.37 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.46 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.54 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.70 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.78 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.96 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 8.00 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.29 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.32 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.48 (1H, д,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 31.5, 79.4, 90.6, 112.1, 116.1, 117.6, 121.8, 122.6, 123.6, 124.6, 124.9, 127.3, 128.8, 129.5, 130.4, 130.6, 130.9, 136.6, 150.1, 154.1, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3504 ( $\text{NH}_2$ ), 3394 ( $\text{NH}_2$ ), 1548 ( $\text{NO}_2$ ). ESI-МС,  $m/z$ : 297  $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NO}_2]^+$ , 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 399  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено: С 70.58, Н 4.23, N 11.76. Найдено: С 70.77, Н 4.29, N 11.68.

#### **Общая методика получения 12-пирролилхромено[2,3-с]изохинолин-5-аминов 72a-j.**

Раствор гомофталонитрила (129 мг, 0.82 ммоль) в изопропиловом спирте (2 мл) обрабатывают салициловым альдегидом (200 мг, 1.64 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (143 мг, 1.64 ммоль). Смесь помещают в микроволновый реактор и нагревают при 150°C в течение 10 минут. Затем смесь обрабатывают пирролом (110 мг, 1.64 ммоль) и снова нагревают в микроволновом реакторе до 150 °С в течение 10 минут. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя 25-50%-ным раствором этилацетата в гексане.

**12-Пирролилхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (72a).** Выход 168 мг (67%), коричневый порошок, т. пл. 160–162 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.63–5.66 (1H, м), 5.68 (1H, с), 5.74–5.76 (1H, м), 6.44–6.46 (1H, м), 7.06–7.11 (4H, м), 7.21–7.23 (1H, м), 7.31 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 7.2$ ), 7.54 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.71 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 8.19 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 10.60 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР

(ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 34.3, 94.6, 105.1, 107.8, 116.5, 116.9, 117.2, 122.8, 123.5, 123.8, 125.0, 125.1, 127.9, 130.0, 130.8, 136.7, 138.0, 150.5, 153.4, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3376, 3226. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 314.1288. Найдено: 314.1294.

**12-(1-Циклопентилпиррол)-8-метокси-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (72b).** Выход 155 мг (46%), коричневый порошок, т. пл. 154–156 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.49–1.52 (4H, м), 1.62–1.65 (3H, м), 1.98–1.92 (2H, м), 3.83 (3H, с), 5.48 (1H, с), 5.67–5.69 (1H, м), 6.45–6.47 (1H, м), 6.48 (1H, м), 6.86–6.92 (2H, м), 6.96–6.98 (3H, м), 7.30–7.31 (1H, м), 7.56 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.19 (1H, д,  $J = 8.1$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.1, 23.8, 33.6, 33.7, 33.8, 56.3, 59.8, 97.2, 107.1, 110.3, 116.4, 116.5, 119.1, 121.3, 123.0, 123.4, 123.5, 125.0, 127.9, 129.0, 130.1, 137.8, 140.5, 148.1, 153.4, 156.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3285, 3115. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 412.2019. Найдено 412.2025.

**12-(1-Метилпиррол)-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (72с).** Выход 136 мг (50%), оранжевый порошок, т. пл. 150–151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.36 (3H, с), 5.78–5.80 (1H, м), 5.68 (1H, с), 5.99–6.01 (1H, м), 6.41–6.43 (1H, м), 7.07 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.10–7.15 (3H, м), 7.24 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.33–7.34 (2H, м), 7.55 (1H, т,  $J = 8.0$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.20 (1H, д,  $J = 8.1$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 33.7, 34.0, 94.0, 106.7, 108.3, 116.5, 116.9, 122.9, 123.0, 123.7, 123.8, 124.0, 125.0, 128.2, 130.0, 130.8, 136.3, 137.7, 150.7, 153.2, 157.4, ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3295, 3175. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 328.1444. Найдено 328.1448.

**10-Бром-12-пиррол-2-ил-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (72d).** Выход 292 мг (67%), коричневый порошок, т. пл. 193–194 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.65–5.67 (1H, м), 5.70 (1H, с), 5.78 (1H, дд,  $J = 5.1, 2.6$ ), 6.49–6.50 (1H, м), 7.08–7.15 (3H, м), 7.32 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.38 (1H, дд,  $J = 8.9, 2.0$ ), 7.55 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.65–7.67 (2H, м), 8.20 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 10.67 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 34.0, 93.9, 105.3, 107.8, 115.0, 116.6, 117.5, 119.2, 122.7, 123.7, 125.0, 127.4, 130.7, 130.8, 132.2, 136.0, 137.7, 149.8, 153.0, 157.3, ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3387, 3183. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O: 392.0393. Найдено 392.0399.

**10-Метокси-12-пирролил-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (72е).** Выход 144 мг (51%), коричневый порошок, т. пл. 165 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.73 (3H, с), 5.58–5.60 (1H, м), 5.63 (1H, с), 5.74–5.76 (1H, м), 6.47–6.49 (1H, м), 6.80 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.5$ ), 7.01–7.11 (4H, м), 7.30 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.54 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.66 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.18 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 10.63 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 34.6, 55.9, 94.0, 105.1, 107.7, 113.7, 114.7, 116.4, 117.2, 117.5, 122.6, 125.3, 125.0, 125.7, 130.7, 136.3, 137.9, 144.5, 153.7, 155.5, 157.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3376, 3160. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 344.1394. Найдено 344.1399.

**10-Хлор-12-пиррол-2-ил-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амин (72f).** Выход 173 мг (61%), коричневый порошок, т. пл. 189 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.64–5.66 (1H, м), 5.70 (1H, с),

5.76–5.78 (1H, м), 6.47–6.49 (1H, м), 7.11 (2H, с), 7.14 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.26 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.5$ ), 7.32 (1H, т,  $J = 7.0$ ), 7.52–7.57 (2H, м), 7.65 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.19 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 10.66 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.2, 56.6, 93.9, 105.4, 107.9, 116.7, 117.6, 118.9, 122.8, 123.7, 125.1, 127.2, 127.9, 129.3, 130.9, 136.0, 137.8, 149.4, 153.2, 157.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3395, 3074. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$  348.0898. Найдено 348.0898.

**8-Этоксипиррол-2-илхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (72g).** Выход 133 мг (46%), коричневый порошок, т. пл. 152 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.40 (3H, т,  $J = 6.6$ ), 4.04–4.11 (2H, д,  $J = 6.6$ ), 5.63–5.65 (2H, м), 5.74–5.76 (1H, м), 6.42–6.43 (1H, м), 6.87 (1H, д,  $J = 7.1$ ), 6.96 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.01 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.10 (2H, с), 7.30 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.54 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.71 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.18 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 10.57 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 15.4, 34.4, 64.4, 94.5, 105.1, 107.7, 111.4, 116.6, 117.1, 121.2, 122.8, 123.4, 123.5, 125.0, 125.6, 130.7, 136.7, 137.9, 140.1, 147.3, 153.3, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3381, 3231. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ : 358.1550. Найдено 358.1556.

**8,10-Дихлор-12-Пиррол-2-илхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (72h).** Выход 140 мг (45%), коричневый порошок, т. пл. 169–170 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.71–5.72 (1H, м), 5.76 (1H, с), 5.78–5.60 (1H, м), 6.50–5.51 (1H, м), 7.27 (2H, с), 7.35 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.53 (2H, с), 7.57 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.67 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.21 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 10.70 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.4, 93.7, 105.6, 107.9, 116.8, 117.9, 121.9, 122.9, 124.0, 125.0, 127.0, 127.8, 128.3, 128.8, 131.0, 135.4, 137.5, 145.5, 152.7, 157.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3299, 3175. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ : 382.0508. Найдено 382.0514.

**8-Метокси-12-Пиррол-2-илхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (72i).** Выход 155 мг (55%), коричневый порошок, т. пл. 156–158 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.84 (3H, с), 5.85 (1H, с), 5.64–5.67 (2H, м), 5.76–5.78 (1H, м), 6.44–6.46 (1H, м), 6.89 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 6.98 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.03 (1H, с), 7.05 (2H, с), 7.31 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.54 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.73 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.21 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 10.58 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.4, 56.3, 94.6, 105.1, 107.7, 110.6, 116.6, 117.2, 121.3, 122.8, 123.4, 123.5, 125.1, 125.6, 130.8, 136.6, 137.9, 140.1, 148.1, 153.6, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3356, 3180. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ : 344.1394. Найдено 344.1398.

#### **Общая методика получения 12,12-дигидрохроменоизохинолин-5-аминов 73а-73с.**

Раствор гомофталонитрила (185 мг, 1.3 ммоль) и салицилового альдегида (122 мг, 1 ммоль) в растворе изопропилового спирта-воды (3.2-0.8 мл) обрабатывают раствором  $\text{HCOONH}_4$  (315 мг, 5 ммоль). Реакционную смесь помещают в микроволновый реактор и нагревают при 150 °С в течение 20 минут. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном

давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя 20-50%-ным раствором этилацетата в гексане.

**12,12-Дигидрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73a).** Выход 186 мг (75%), бледно-желтый порошок, т. пл. 143–145 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.14 (2H, с), 7.02 (2H, с), 7.05–7.13 (2H, м), 7.24 (1H, т, *J* = 7.1), 7.35 (1H, д, *J* = 7.6), 7.36–7.41 (1H, м), 7.69 (2H, д, *J* = 3.5), 8.23 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.4, 91.4, 116.0, 116.8, 120.5, 122.3, 123.7, 123.7, 125.1, 128.2, 130.0, 131.1, 138.0, 151.5, 152.8, 157.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3306 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: 249.1022. Найдено 249.1029.

**12,12-Дигидро-10-фторхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73b).** Выход 230 мг (86%), бледно-желтый порошок, т. пл. 140–142 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.14 (2H, с), 7.04 (2H, с), 7.06–7.13 (2H, м), 7.19 (1H, т, *J* = 8.4), 7.39 (1H, т, *J* = 7.3), 7.62–7.67 (1H, м), 7.69 (1H, т, *J* = 7.3), 8.22 (1H, д, *J* = 8.4). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.6, 90.4, 114.9 (д, *J* = 9), 115.2, 115.9, 118.3, 122.2 (д, *J* = 20), 123.8, 125.1, 131.2, 137.8, 147.8, 152.7, 157.0, 157.1, 158.3 (д, *J* = 238). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3283 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O: 267.0928. Найдено 267.0935.

**12,12-Дигидро-10-бромхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73c).** Выход 158 мг (48%), желтый порошок, т. пл. 137–138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.14 (2H, с), 7.03 (1H, с), 7.05 (2H, с), 7.40 (2H, д, *J* = 8.1), 7.54 (1H, с), 7.65–7.69 (2H, м), 8.22 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.2, 90.8, 115.0, 116.1, 119.1, 122.3, 123.4, 123.9, 125.1, 130.9, 131.2, 132.3, 137.8, 150.9, 152.4, 157.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3310 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O: 327.0128. Найдено 329.0136.

**12,12-Дигидро-10-метоксхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73d).** Выход 212 мг (76%), желтый порошок, т. пл. 139 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.75 (3H, с), 4.12 (2H, с), 6.82 (1H, дд, *J* = 8.8, 2.6), 6.91 (1H, д, *J* = 2.5), 6.95–7.04 (3H, м), 7.38 (1H, т, *J* = 8.1), 7.62–7.73 (2H, м), 8.21 (1H, д, *J* = 8.6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.8, 55.9, 90.8, 114.0, 114.1, 115.9, 117.6, 121.2, 122.16, 123.6, 125.1, 131.1, 138.0, 145.4, 153.0, 155.5, 156.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3300 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 279.1128. Найдено 279.1133.

**12,12-Дигидро-10-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73e).** Выход 150 мг (51%), оранжевый порошок, т. пл. 162–163 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.28 (2H, с), 7.14 (2H, с), 7.29 (1H, д, *J* = 9.1), 7.44 (1H, т, *J* = 7.6), 7.67–7.71 (1H, м), 7.74 (1H, т, *J* = 7.6), 8.14 (1H, дд, *J* = 9.1, 2.5), 8.25 (1H, д, *J* = 8.1), 8.30 (1H, д, *J* = 2.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.2, 90.8, 116.4, 118.0, 122.2, 122.4, 124.2, 124.4, 125.2, 126.0, 131.4, 137.6, 143.2, 151.9, 156.7, 157.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3297 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 294.0873. Найдено 294.0878.

**12,12-Дигидро-8-этоксихромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73f).** Выход 214 мг (73%), бледно-желтый порошок, т. пл. 151–152 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.39 (3H, т, *J* = 7.1), 4.07 (2H, д, *J* = 6.9), 4.12 (2H, с), 6.86–6.92 (2H, м), 6.99 (1H, т, *J* = 7.8), 7.02 (2H, с), 7.33–7.44 (1H, м), 7.68 (2H, д, *J* = 4.0), 8.21 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 15.3, 24.5, 64.4, 91.2, 111.9, 116.0, 121.2, 122.3, 123.4, 123.4, 123.7, 125.1, 131.1, 137.9, 141.1, 147.4, 152.7, 156.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 293.1284. Найдено 293.1293.

**12,12-Дигидро-8-метилхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73g).** Выход 179 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 144 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.30 (3H, с), 4.13 (2H, с), 6.98 (1H, т, *J* = 7.6), 7.03–7.13 (3H, м), 7.16 (1H, д, *J* = 7.6), 7.39 (1H, дд, *J* = 8.1, 4.0), 7.69 (2H, д, *J* = 3.5), 7.69 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.3, 24.5, 91.4, 116.0, 120.0, 122.3, 123.2, 123.7, 125.1, 125.4, 127.5, 129.3, 131.1, 138.0, 149.7, 152.8, 157.0. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3283 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: 263.1179. Найдено 263.1185.

**12,12-Дигидро-8-метокси-10-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73h).** Выход 194 мг (60%), коричневый порошок, т. пл. 167 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.97 (3H, с), 4.25 (2H, с), 7.10 (2H, с), 7.43 (1H, т, *J* = 7.6), 7.67–7.74 (3H, м), 7.91 (1H, с), 8.23 (1H, д, *J* = 8.6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.4, 56.9, 90.7, 105.8, 116.4, 117.6, 121.9, 122.4, 124.3, 125.1, 131.3, 137.6, 142.8, 146.5, 148.4, 151.9, 157.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3287 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 324.0979. Найдено 324.0986.

**12,12-Дигидро-8,10-дихлорхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73i).** Выход 149 мг (47%), бледно-желтый порошок, т. пл. 146 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.19 (2H, с), 7.17 (2H, с), 7.4–7.44 (2H, м), 7.54 (1H, д, *J* = 2.0), 7.65 (1H, д, *J* = 8.3), 7.71 (1H, д, *J* = 7.5), 8.23 (1H, д, *J* = 8.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.6, 90.8, 116.4, 121.9, 122.4, 124.2, 124.5, 125.2, 127.0, 128.0, 128.4, 131.3, 137.6, 146.5, 152.1, 157.2. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3279 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 318.0321. Найдено: 318.0325.

**12,12-Дигидро-3-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73j).** Выход 196 мг (67%), оранжевый порошок, т. пл. 245–246 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.17 (2H, с), 7.09–7.15 (2H, м), 7.27 (1H, т, *J* = 7.1), 7.36 (1H, д, *J* = 7.1), 7.67 (2H, с), 7.83 (1H, дд, *J* = 9.1, 2.0), 8.38 (1H, дд, *J* = 9.1, 2.0), 9.29 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.3, 92.6, 114.4, 116.9, 120.3, 122.6, 123.8, 124.4, 124.5, 128.4, 130.0, 141.7, 143.0, 151.0, 156.4, 158.8. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1572 (NO<sub>2</sub>), 3183 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 294.0873. Найдено 294.0869.

**12,12-Дигидро-8-метокси-3-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73k).** Выход 197 мг (61%), коричневый порошок, т. пл. 235 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.83 (3H, с), 4.07 (2H, с), 6.86 (1H, д, *J* = 7.6), 6.9 (1H, д, *J* = 8.1), 7.02 (1H, т, *J* = 8.1), 7.60 (2H, с), 7.73 (1H, д, *J* = 9.1),

8.31 (1H, д,  $J = 7.1$ ), 9.23 (1H, д,  $J = 2.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 24.3, 56.3, 92.4, 111.1, 114.4, 120.8, 121.1, 122.5, 123.6, 123.9, 124.3, 140.4, 141.6, 142.9, 148.2, 156.3, 158.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1569 ( $\text{NO}_2$ ), 3166 ( $\text{NH}_2$ ). HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ : 324.0979. Найдено 324.0985.

**12,12-Дигидро-10-метокси-3-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73l).** Выход 204 мг (63%), оранжевый порошок, т. пл. 137–138 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (3H, с), 4.13 (2H, с), 6.83–6.85 (1H, м), 6.90 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.04 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.62 (2H, с), 7.77 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 8.36–8.38 (1H, м), 9.27 (1H, д,  $J = 2.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 24.9, 56.0, 92.1, 114.0, 114.2, 114.3, 117.8, 121.0, 122.7, 123.6, 124.5, 141.7, 142.9, 144.8, 155.9, 156.7, 158.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1573 ( $\text{NO}_2$ ), 3164 ( $\text{NH}_2$ ). HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ : 324.0979. Найдено 324.0979.

**12,12-Дигидро-10-метил-3-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73m).** Выход 175 мг (57%), оранжевый порошок, т. пл. 224 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 2.28 (3H, с), 4.09 (2H, с), 6.95 (2H, м), 7.04 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.14 (1H, с), 7.36–7.39 (1H, м), 7.68 (2H, м), 8.21 (1H, д,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц): 20.8, 24.4, 91.3, 116.0, 116.6, 120.1, 122.2, 123.6, 125.1, 128.7, 130.1, 131.1, 132.6, 138.0, 149.4, 152.9, 156.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1573 ( $\text{NO}_2$ ), 3164 ( $\text{NH}_2$ ). HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ : 308.1030. Найдено 308.1022.

**12,12-Дигидро-10-хлор-3-нитрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73n).** Выход 197 мг (60%), бледно-коричневый порошок, т. пл. 240–241 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.51 (2H, с), 7.24 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.34–7.41 (3H, м), 7.47 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.54 (1H, с), 8.74 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.81 (1H, д,  $J = 8.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 35.5, 84.3, 85.0, 109.2, 111.7, 113.8, 115.1, 121.9, 122.2, 122.9, 126.3, 126.7, 129.3, 129.6, 132.0, 137.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1573 ( $\text{NO}_2$ ), 3164 ( $\text{NH}_2$ ). HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : 328.0483. Найдено: 328.0484.

**3-Ацетиламино-12,12-дигидрохромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73o).** Выход 276 мг (84%), желтый порошок, т. пл. 144–145 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.09 (3H, с), 4.14 (2H, с), 6.77 (2H, с), 7.07 (2H, м), 7.24 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.34 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.66 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.68 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.31 (1H, с), 10.40 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 24.3, 24.4, 91.6, 114.7, 116.3, 116.8, 120.5, 122.7, 123.7, 125.3, 128.1, 130.0, 134.3, 135.4, 151.6, 151.9, 156.4, 168.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1593 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3175 ( $\text{NH}$ ), 3330 ( $\text{NH}_2$ ). HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ : 306.1237. Найдено: 306.1238.

**3-Ацетиламино-12,12-дигидро-10-бромхромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73p).** Выход 236 мг (80%), желтый порошок, т. пл. 170–172 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.09 (3H, с), 4.14 (2H, с), 6.79 (2H, с), 7.09 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.28 (1H, дд,  $J = 8.5, 2.5$ ), 7.40 (1H, с), 7.61 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 8.33 (1H, с), 10.24 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 24.3,

26.0, 62.6, 91.0, 114.8, 118.6, 122.7, 122.8, 125.5, 127.1, 128.0, 129.4, 134.2, 135.4, 150.5, 151.7, 156.5, 166.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1626 (C=O), 3175 (NH), 3330 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 384.0342. Найдено: 384.0346.

**3-Ацетиламино-12,12-дигидро-10-метоксихромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73q).**

Выход 217 мг (84%), желтый порошок, т. пл. 152–154 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.09 (3H, с), 3.75 (3H, с), 4.11 (2H, с), 6.73 (2H, с), 6.81 (1H, дд,  $J = 8.1, 3.0$ ), 6.89 (1H, д,  $J = 3.0$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.62 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.33 (1H, с), 10.40 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.3, 24.8, 55.9, 91.0, 114.0, 114.1, 116.2, 117.6, 121.1, 122.6, 125.4, 133.4, 135.2, 145.5, 152.1, 155.5, 156.4, 166.1, 168.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1625 (C=O), 3171 (NH), 3299 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 336.1343. Найдено: 336.1341.

**3-Ацетиламино-12,12-дигидро-8-метоксихромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73r).**

Выход 212 мг (82%), желтый порошок, т. пл. 165–166 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.09 (3H, с), 3.83 (3H, с), 4.12 (2H, с), 6.73 (2H, с), 6.90 (2H, м), 7.00 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.31 (1H, с), 10.20 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.3, 24.5, 56.3, 91.5, 111.0, 114.7, 116.3, 121.1, 121.3, 122.8, 123.3, 125.4, 134.4, 135.2, 141.1, 148.2, 151.9, 156.3, 168.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1631 (C=O), 3175 (NH), 3278 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 336.1343. Найдено: 336.1336.

**3-Ацетиламино-12,12-дигидро-9-метоксихромено[2,3-с]изохинолин-5-амин (73с).**

Выход 168 мг (65%), желтый порошок, т. пл. 136 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.09 (3H, с), 3.40 (3H, с), 4.15 (2H, с), 6.78 (2H, с), 7.04 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.40 (1H, дд,  $J = 8.1, 2.0$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 2.0$ ), 7.62 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 7.78 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.28 (1H, с), 10.11 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.2, 26.0, 62.6, 91.1, 114.8, 114.9, 116.4, 119.1, 122.8, 123.3, 125.6, 130.9, 132.3, 134.3, 135.3, 151.0, 151.6, 156.5, 168.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1698 (C=O), 3112 (NH), 3329 (NH<sub>2</sub>). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 336.1343. Найдено: 336.1342.

**Общая методика получения {(12,12-2H-хромено[2,3-с]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино}метил}фенолов 74а-г.**

Раствор гомофталонитрила (142 мг, 1 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывают салициловым альдегидом (352 мг, 3 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (154 мг, 2 ммоль). На первом этапе смесь помещают в микроволновый реактор и нагревают при 150 °С в течение 10 минут. Далее обрабатывают муравьиной кислотой (230 мг, 5 ммоль). Затем реакционную смесь снова нагревают в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 10 минут. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Твердое вещество хроматографируют на силикагеле, элюент гексан-этилацетат.

**{{(12,12-2*H*-Хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (74a).**

Выход 0.216 г (75%), желтый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.27 (2H, с), 6.89–6.92 (1H, м), 6.96 (1H, д, *J* = 7.2), 7.02 (1H, т, *J* = 8.1), 7.13 (1H, д, *J* = 8.4), 7.22–7.29 (4H, м), 7.40 (1H, д, *J* = 8.1), 7.64 (1H, т, *J* = 7.2), 7.68 (1H, д, *J* = 8.4), 7.77 (1H, д, *J* = 8.1), 8.01 (1H, д, *J* = 6.9), 9.60 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 26.4, 115.1, 115.6, 116.3, 117.5, 118.1, 119.5, 122.10, 123.1, 124.2, 125.1, 128.16, 128.46, 128.8, 132.1, 132.2, 133.3, 135.0, 147.5, 155.5, 160.82, 161.0, 172.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3485, 3260. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 352.1258. Найдено: 352.1264.

**{{(12,12-2*H*-3-ацетиламино-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-**

**ил)имино]метил}фенол (74b).** Выход 0.262 г (78%), желтый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.02 (3H, с), 4.07 (2H, с), 6.90–6.97 (4H, м), 7.13 (1H, д, *J* = 8.4), 7.22–7.29 (2H, м), 7.40 (1H, д, *J* = 8.1), 7.57 (1H, д, *J* = 8.4), 7.69 (1H, д, *J* = 8.2), 7.79 (1H, д, *J* = 8.1), 8.24 (1H, с), 9.60 (1H, с), 10.43 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 24.3, 26.1, 115.6, 115.9, 117.5, 118.1, 118.4, 119.3, 119.5, 121.2, 123.1, 124.26, 125.0, 128.1, 128.4, 129.5, 132.2, 133.3, 141.4, 147.5, 154.3, 159.4, 160.8, 164.5, 167.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3475, 3235. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 409.1475. Найдено: 409.1479.

**{{(12,12-2*H*-10-метокси-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-**

**ил)имино]метил}фенол (74c).** Выход 0.243 г (72%), желтый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.27 (2H, с), 6.92 (1H, м), 6.92 (1H, д, *J* = 7.2), 7.02 (1H, т, *J* = 8.1), 7.13 (1H, д, *J* = 8.4), 7.22–7.29 (4H, м), 7.40 (1H, д, *J* = 8.1), 7.64 (1H, т, *J* = 7.2), 7.68 (1H, д, *J* = 8.4), 7.77 (1H, д, *J* = 8.1), 8.01 (1H, д, *J* = 6.9), 9.68 (1H, с), 10.58 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 26.5, 55.2, 55.4, 113.0, 113.6, 114.1, 115.0, 116.3, 116.8, 117.4, 119.4, 120.6, 122.1, 124.7, 125.1, 128.8, 132.0, 134.9, 139.9, 152.7, 155.4, 155.5, 155.6, 160.9, 172.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3458, 3223. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 412.1442. Найдено: 412.1446.

**{{(12,12-2*H*-10-хлорхромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол**

**(74d).** *R<sub>f</sub>* = 0.55 (гексан-этилацетат 2-1, силикагель). Выход 0.235 г (56%), желтый аморфный порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.27 (2H, с), 6.92 (1H, м), 6.92 (1H, д, *J* = 7.2), 7.02 (1H, т, *J* = 8.1), 7.13 (1H, д, *J* = 8.4), 7.22–7.29 (4H, м), 7.40 (1H, д, *J* = 8.1), 7.64 (1H, т, *J* = 7.2), 7.68 (1H, д, *J* = 8.4), 7.77 (1H, д, *J* = 8.1), 8.01 (1H, д, *J* = 6.9), 9.43 (1H, с), 10.78 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 26.4, 115.1, 115.6, 116.3, 117.5, 118.1, 119.5, 122.10, 123.1, 124.2, 125.1, 128.16, 128.46, 128.8, 132.1, 132.2, 133.3, 135.0, 147.5, 155.5, 160.82, 161.0, 172.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3485, 3260. HRMS (ESI/QTOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 420.0432. Найдено: 420.0428.

**{{(12,12-2*H*-8-метокси-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино}метил}**

**фенол (74e).**  $R_f=0.55$  (гексан-этилацетат 2:1, силикагель). Выход 0.213 г (64%), желтый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.84 (3H, с), 3.86 (3H, с), 4.27 (2H, с), 6.73–6.77 (2H, м), 6.83 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 6.87 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 6.92 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.27 (1H, д,  $J = 6.9$ ) 7.34 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.62–7.65 (1H, м), 7.77 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 8.01 (1H, д,  $J = 7.2$ ), 9.53 (1H, с), 10.57 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 26.5, 56.0, 56.9, 111.0, 115.0, 116.3, 116.3, 119.4, 120.6, 120.9, 121.7, 122.1, 124.7, 125.1, 126.3, 128.8, 132.0, 134.9, 141.1, 144.6, 147.6, 152.9, 155.7, 160.7, 172.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3453, 3263. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : 412.1424. Найдено: 412.1417.

**{{(12,12-2*H*-9-метоксхромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино}метил}**

**фенолы (74f).**  $R_f = 0.55$  (гексан-этилацетат 2-1, силикагель). Выход 0.202 г (60%), желтый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.70 (3H, с), 3.77 (3H, с), 4.17 (2H, с), 6.66–6.73 (2H, м), 6.80 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 6.85 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 6.92 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.27 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.38 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.62–7.65 (1H, м), 7.76 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 8.01 (1H, д,  $J = 7.2$ ) 9.53 (1H, с), 10.68 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 26.0, 55.4, 55.8, 108.3, 112.9, 113.6, 114.9, 116.01, 116.3, 116.8, 117.4, 119.4, 122.1, 125.1, 128.8, 129.9, 132.0, 135.0, 147.7, 152.7, 155.5, 155.6, 158.8, 160.91, 172.97. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 3249. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : 412.1424. Найдено: 412.1430.

**{{(12,12-2*H*-10-бром-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино}метил}фенолы**

**(74g).**  $R_f=0.55$  (гексан-этилацетат 2-1, силикагель). Выход 0.241 г (58%), желтый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.27 (2H, с), 6.92 (1H, м), 6.92 (1H, д,  $J = 7.2$ ), 7.02 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.13 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 7.22–7.29 (4H, м), 7.40 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.64 (1H, т,  $J = 7.2$ ), 7.68 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 7.77 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.01 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 9.43 (1H, с), 10.57 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 25.7, 110.5, 115.5, 116.3, 119.0, 121.3, 121.7, 121.9, 122.1, 123.4, 125.1, 126.0, 128.7, 128.8, 132.0, 135.0, 135.4, 135.4, 148.9, 155.3, 160.3, 161.5, 172.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3483, 3259. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 507.9422. Найдено: 507.9428.

**Общая методика получения {{(12-(1*H*-индол-3-ли)-12*H*-хромено[2,3-*c*]- изохинолин-5-иламин-1-ил) имино} метил} фенолов 75а-f.**

К раствору гомофталонитрила (142 мг, 0.82 ммоль) в дихлорэтано (3 мл) добавляют салициловый альдегид (200 мг, 1.64 ммоль), индол (96 мг, 0.82 ммоль) и *L*-пролин (94 мг, 2 ммоль). Смесь кипятят в течение 8 часов, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, продукт затирают гексаном.

**{{(12-(1*H*-индол-3-ли)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-**

**ил)имино}метил}фенол (75а):**  $R_f=0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.287 г (75%),

оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.93 (1H, с), 6.85 (1H, с), 6.95–7.05 (3H, м), 7.11–7.23 (4H, м), 7.25 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.29 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.32 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.36 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.30 (1H, т,  $J = 8.0$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.83 (1H, т,  $J = 6.7$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 9.70 (1H, с), 10.53 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.8, 111.0, 113.7, 115.1, 117.5, 117.7, 118.1, 119.2, 119.5, 119.7, 120.2, 121.57, 121.7, 121.9, 122.1, 125.3, 127.1, 127.3, 127.7, 127.9, 132.0, 132.2, 132.5, 133.3, 135.5, 137.0, 147.8, 155.5, 160.4, 160.8, 165.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3382, 3229, 3175. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ : 467.1640. Найдено: 467.1640.

**{[(12-(1H-индол-3-ли)-12H-3-ацетиламин-хромено[2,3-с]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (75b)**:  $R_f = 0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.330 г (75%), оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.02 (3H, с), 5.74 (1H, с), 6.8 (1H, с), 6.95–7.02 (3H, м), 7.04–7.13 (4H, м), 7.27 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.36 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.40 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.45 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.86 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 8.11 (1H, с), 9.83 (1H, с), 10.57 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 24.1, 33.6, 111.0, 115.1, 115.9, 117.5, 117.7, 118.1, 119.2, 119.5, 119.7, 120.2, 120.6, 121.4, 121.5, 121.9, 122.1, 124.7, 126.5, 127.1, 127.7, 127.9, 132.2, 133.3, 135.5, 137.0, 137.5, 147.8, 154.3, 157.6, 158.8, 160.8, 167.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3338, 3258, 3103. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ : 524.1848. Найдено: 524.1842.

**{[(12-(1H-индол-3-ли)-12H-10-метокси-хромено[2,3-с]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (75c)**:  $R_f = 0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.324 г (75%), оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.70 (3H, с), 3.73 (3H, с), 5.95 (1H, с), 6.61 (1H, с), 6.78–6.83 (3H, м), 6.98 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.05 (1H, с), 7.18 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.25 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.30–7.40 (5H, м), 7.45 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.89 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 9.77 (1H, с), 10.53 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.0, 55.3, 55.4, 111.0, 113.0, 113.5, 113.6, 113.7, 116.8, 117.4, 118.1, 119.2, 119.45, 119.7, 120.2, 120.4, 121.4, 121.7, 121.9, 125.3, 127.3, 127.6, 131.9, 132.5, 135.9, 137.0, 142.0, 152.7, 153.9, 155.4, 155.6, 160.2, 166.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3338, 3209, 3139. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ : 527.1845. Найдено: 527.1851.

**{[(12-(1H-индол-3-ли)-12H-8-метокси-хромено[2,3-с]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (75d)**:  $R_f = 0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.324 г (75%), оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.77 (3H, с), 3.82 (3H, с), 5.94 (1H, с), 6.79 (1H, с), 6.82–6.86 (3H, м), 6.96–7.00 (2H, м), 7.14–7.16 (2H, м), 7.25 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.31–7.37 (3H, м), 7.45 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.89 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 9.77 (1H, с), 10.69 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 34.0, 56.0, 56.8, 111.0, 111.5, 113.7, 116.3, 118.1, 119.2, 119.4,

119.7, 120.2, 120.9, 121.1, 121.4, 121.7, 121.9, 123.9, 125.3, 126.3, 127.3, 127.6, 131.9, 132.5, 135.9, 137.0, 140.6, 146.5, 147.6, 152.9, 155.6, 160.1, 166.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 3229, 3158. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ : 527.1845. Найдено: 527.1839.

**{[(12-(1*H*-5-метокси-индол-3-ли)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (75e).**  $R_f=0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.265 г (75%), оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.76 (1H, с), 5.86 (1H, с), 6.47 (1H, с), 6.91 (1H, с), 6.96 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.00–7.04 (2H, м), 7.10–7.23 (2H, м), 7.35 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.42 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.89 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 9.70 (1H, с), 10.85 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 33.4, 54.8, 102.4, 111.0, 113.7, 114.1, 114.5, 115.1, 117.5, 118.1, 119.5, 119.6, 121.7, 121.8, 122.1, 125.1, 125.3, 127.1, 127.3, 127.9, 132.0, 132.2, 132.5, 133.3, 135.3, 140.2, 147.8, 154.8, 155.5, 160.4, 160.8, 165.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 3258, 3192. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ : 497.1739. Найдено: 497.1745.

**{[(12-(1*H*-4-цианоиндол-3-ил)-12*H*-хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-иламин-1-ил)имино]метил}фенол (75f).**  $R_f=0.55$  (гексан-этилацетат 1-1, силикагель). Выход 0.233 г (58%), оранжевый аморфный порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.87 (1H, с), 6.67 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 6.89 (1H, с), 6.96 (1H, д,  $J = 2.7$ ), 7.02 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.11–7.17 (3H, м), 7.19 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.25 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 7.31–7.34 (2H, м), 7.38–7.42 (2H, м), 7.55 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.63 (1H, д,  $J = 6.7$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 7.89 (1H, д,  $J = 6.9$ ), 9.70 (1H, с), 10.42 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.3, 100.2, 113.7, 115.1, 115.5, 116.7, 117.5, 118.1, 119.5, 119.6, 120.4, 121.7, 122.1, 122.4, 122.7, 124.7, 125.3, 126.2, 127.3, 127.7, 127.9, 132.2, 132.5, 132.6, 133.3, 135.3, 144.8, 148.4, 156.1, 160.4, 160.8, 165.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 3204, 3139. HRMS (ESI/QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ : 492.1586. Найдено: 492.1592.

#### Общая методика получения соединений 76а-е.

Раствор соответствующего 1*H*-индол-2-карбонитрила (0.05 моль) в 50 мл безводного ДМФА обрабатывают гидридом натрия (2.4 г 60%-ной суспензии в минеральном масле, 0.06 моль) при комнатной температуре. Через 1 ч к реакционной смеси по каплям добавляют раствор (3.81 мл, 0.06 моль) хлорацетонитрила в 10 мл ДМФА, за ходом реакции следят с помощью ТСХ. После окончания реакции растворитель удаляют при пониженном давлении. В результате добавления 50 мл воды образуется порошок, который отфильтровывают, промывают водой (3×50 мл) и сушат на воздухе. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из этилацетата для получения целевого динитрила. Еще 10–30% целевого соединения может быть выделено из фильтрата с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат-гексан).

**1-(Цианометил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (76а).** Выход 7.69 г (85%), бежевый порошок, т. пл. 160 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.74 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.52 (1H, т,  $J =$

7.6), 7.63 (1H, с), 7.76 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.5, 109.4, 111.5, 113.2, 116.1, 116.4, 122.8, 123.2, 126.4, 127.3, 137.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2219 (CN). ESI-МС,  $m/z$ : 182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3$ . Вычислено: С 72.92, Н 3.89, N 23.19. Найдено: С 72.75, Н 3.85, N 23.08.

**5-Хлор-1-(цианометил)-1H-индол-2-карбонитрил (76b).** Выход 8.62 г (80%), бежевый порошок, т. пл. 156–157 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 5.16 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (1H, уш. с), 7.41 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.49 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.71 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.2, 110.8, 112.2, 112.7, 115.2, 115.4, 121.6, 126.8, 126.8, 126.9, 135.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2983, 2943, 2855, 2222 (CN), 800. EI-МС,  $m/z$  (%): 215  $[\text{M}^+]$ , 217, 180, 177, 175, 150, 148, 139, 126, 113, 87, 77, 75, 62, 50.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3$ . Вычислено: С 61.27, Н 2.80, N 19.49. Найдено: С 61.03, Н 2.74, N 19.39.

**5-Бром-1-(цианометил)-1H-индол-2-карбонитрил (76c).** Выход 8.58 г (66%), коричневый порошок, т. пл. 159–161 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 5.16 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.22 (1H, с), 7.36 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.61 (1H, дд,  $J = 8.3, 1.6$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 1.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.2, 110.2, 112.1, 113.1, 115.1, 115.4, 124.8, 127.5, 129.3, 131.9, 135.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2856, 2942, 2979 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2221. EI-МС,  $m/z$ : 261, 259  $[\text{M}^+]$ , 219, 180, 153, 140, 126, 113, 100, 87, 75, 62, 50, 40.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrN}_3$ . Вычислено: С 50.80, Н 2.33, N 16.16. Найдено: С 50.71, Н 2.29, N 16.09.

**1-(Цианометил)-5-метил-1H-индол-2-карбонитрил (76d).** Выход 7.41 г (76%), бежевый порошок, т. пл. 126–127 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 2.48 (3H, с, Me), 5.13 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 (1H, с), 7.35–7.37 (2H, м), 7.49 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 20.8, 32.9, 108.7, 110.6, 112.7, 115.3, 115.6, 121.7, 126.1, 128.6, 131.4, 135.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2965, 2930, 2222 (CN). EI-МС,  $m/z$ : 195  $[\text{M}^+]$ , 194, 168, 155, 154, 128, 127, 101, 77, 76, 52, 51, 40.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3$ . Вычислено: С 73.83, Н 4.65, N 21.52. Найдено: С 73.78, Н 4.62, N 21.45.

**1-(Цианометил)-5-метокси-1H-индол-2-карбонитрил (76e).** Выход 7.81 г (74%), серый порошок, т. пл. 120–122 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.79 (3H, с, OMe), 5.71 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 7.17 (1H, дд,  $J = 9.1, 2.5$ ), 7.21 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.50 (1H, д,  $J = 0.75$ ), 7.73 (1H, дд,  $J = 9.1, 0.75$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 33.3, 55.6, 102.8, 109.1, 112.1, 112.8, 115.3, 115.8, 118.1, 126.6, 132.7, 155.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2968, 2936, 2840, 2227 (CN). EI-МС,  $m/z$ : 211  $[\text{M}^+]$ , 212, 196, 171, 168, 142, 141, 128, 114, 101, 77, 76, 75, 50.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 68.24, Н 4.29, N 19.89. Найдено: С 68.12, Н 4.25, N 19.81.

**1-(Цианометил)-пиррол-2-карбонитрил (76f).** Выход 1.17 г (83%), светло-коричневый порошок т. пл. 65 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 4.98 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.32–6.36 (1H, м), 6.89–6.92 (1H, м), 7.01–7.04 (1H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц): 36.0, 104.6, 111.8, 112.4, 113.4, 121.9, 126.9.

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3623, 3121, 2984, 2923, 2217. ESI-МС,  $m/z$  (%): 132  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3$ . Вычислено: С 64.11, Н 3.84, N 32.04. Найдено: С 63.99, Н 3.78, N 31.90.

**Общая методика получения 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-аминов 78а-*f*.** К раствору (1.0 ммоль) динитрила **76а-е** в 2.5 мл соответствующего спирта при кипячении добавляют карбонат ( $\text{M}_2\text{CO}_3$ , 2.0 ммоль). Раствор кипятят в течение 1 ч, далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой ( $3 \times 10$  мл) и сушат на воздухе.

**1-Метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78а).**  $\text{M} = \text{Na}$ . Выход 0.170 г (80%), желтый порошок, т. пл.  $134^\circ\text{C}$  (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.04 (3H, с, OMe), 4.93 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ), 6.84 (1H, с, H-10), 7.23–7.25 (2H, м, H-7, H-8), 7.47 (1H, с, H-4), 7.76–7.78 (1H, м, H-6), 7.90–7.91 (1H, м, H-9).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 53.77 (OCH<sub>3</sub>), 90.84 (C-4), 92.10 (C-10), 111.89 (C-9), 120.67 (C-10а), 121.38 (C-8), 122.26 (C-7), 122.42 (C-6), 127.42 (C-9а), 129.66 (C-5а), 140.85 (C-3), 155.74 (C-1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3377, 3272  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ). ESI-МС,  $m/z$ : 214  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 67.59, Н 5.20, N 19.71. Найдено: С 67.45, Н 5.23, N 19.62.

**8-Хлор-1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78b).**  $\text{M} = \text{Li}$ . Выход 0.191 г (77%), желтый порошок, т. пл.  $220^\circ\text{C}$  (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.04 (3H, с, OMe), 5.01 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ), 6.81 (1H, с, H-10), 7.21 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-7), 7.48 (1H, с, H-4), 7.80 (1H, с, H-9), 7.97 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 53.1, 90.0, 91.0, 113.0, 120.2, 120.6, 120.8, 126.1, 127.2, 127.2, 140.6, 154.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 3334. ESI-МС,  $m/z$ : 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ . Вычислено: С 58.19, Н 4.07, N 16.97. Найдено: С 58.01, Н 4.01, N 16.90.

**8-Бром-1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78с).**  $\text{M} = \text{Li}$ . Светло-зеленый порошок, выход 0.146 г (50%), т. пл.  $273^\circ\text{C}$  (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.04 (3H, с, OMe), 5.01 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ), 6.81 (1H, с, H-10), 7.31 (1H, дд,  $J = 8.8, 1.6$ , H-7), 7.47 (1H, с, H-4), 7.92 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-6), 7.97 (1H, д,  $J = 1.6$ , H-9).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 54.0, 90.9, 91.9, 114.3, 115.2, 121.6, 123.9, 124.4, 128.3, 128.9, 141.6, 155.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3334. ESI-МС,  $m/z$ : 292  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$ . Вычислено: С 49.34, Н 3.45, N 14.38. Найдено: С 49.15, Н 3.39, N 14.25.

**1-Метокси-8-метилпиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78d).**  $\text{M} = \text{Na}$ , К. Выход 0.143 г (63%), коричневатый порошок, т. пл.  $246^\circ\text{C}$  (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.42 (3H, с, Me), 4.02 (3H, с, OMe), 4.90 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ), 6.72 (1H, с, H-10), 7.06 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-7), 7.43 (1H, с, H-4), 7.50 (1H, с, H-9), 7.78 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-6).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 21.8, 49.0, 53.7, 91.0, 91.4, 111.6, 120.7, 121.2, 123.5, 127.7, 131.3, 140.8, 155.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3389, 3302. ESI-МС,  $m/z$ : 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: С 68.70, Н 5.77, N 18.49. Найдено: С 68.60, Н 5.65, N 18.41.

**1,8-Диметоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78е).**  $\text{M} = \text{Li}$ . Выход 0.151 г (62%), светло-зеленый порошок, т. пл.  $161^\circ\text{C}$  (с разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.80 (3H, с, OMe), 4.03

(3H, с, OMe), 4.88 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 6.73 (1H, с, H-10), 6.89 (1H, дд,  $J = 8.0, 2.2$ , H-7), 7.16 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-9), 7.44 (1H, с, H-4), 7.82 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-6). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 52.8, 54.7, 90.3, 90.8, 100.5, 112.1, 112.7, 120.0, 124.6, 127.1, 140.0, 154.5, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3430, 3336. ESI-МС,  $m/z$ : 244 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 64.19, Н 5.39, N 17.27. Найдено: С 63.95, Н 5.33, N 17.13.

**1-Этоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (78f).** М = К. Выход 0.136 г (60%), желтый порошок, т. пл. 102 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.36–1.47 (3H, м, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.44–4.56 (2H, м, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 4.90 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 6.83 (1H, с, H-10), 7.17–7.29 (2H, м, H-7, H-8), 7.45 (1H, с, H-4), 7.73–7.79 (1H, м, H-6), 7.87–7.93 (1H, м, H-9). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.8, 61.0, 90.7, 92.1, 111.8, 120.8, 121.3, 122.2, 122.4, 127.4, 129.6, 140.8, 155.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3378, 3372. ESI-МС,  $m/z$ : 228 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 68.70, Н 5.77, N 18.49. Найдено: С 68.60, Н 5.72, N 18.35.

#### Методика получения соединений 77а, в.

Раствор динитрила **76а** (1 ммоль, 181 мг) и бензальдегида (1.2 ммоль, 0.122 мл) в 5 мл метанола обрабатывают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ммоль, 212 мг) при кипячении. Затем смесь кипятят в течение 3 часов, осадок отфильтровывают и промывают водой (3×10 мл), сушат на воздухе.

**1-Метокси-*N*-[(*E*)-фенилметилен]пиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (77а).** Выход 60 мг (20%), желтый порошок, т. пл. 151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.19 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.11 (1H, с, H-10), 7.36–7.43 (2H, м), 7.49–7.55 (3H, м), 7.87 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 7.96–8.00 (2H, м), 8.36 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 8.75 (1H, с), 9.31 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 54.1, 96.4, 11.9, 112.9, 122.6, 122.6, 123.2, 124.0, 128.4, 128.9 (2С), 129.4 (2С), 131.4, 131.9, 136.9, 138.8, 155.6, 156.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1650, 2850, 2975. ESI-МС,  $m/z$ : 302 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 75.73, Н 5.02, N 13.94. Найдено: С 75.45, Н 4.97, N 13.75.

**1-Метокси-*N*-[(*E*)-(4-фторфенил)метилен]пиразино[1,2-*a*]индол-3-амин (77b).** Выход 0.080 г (25%), оранжевый порошок, т. пл. 208–209 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.17 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 7.09 (1H, с, H-10), 7.31–7.44 (4H, м), 7.85 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 7.99–8.06 (2H, м), 7.96–8.00 (2H, м), 8.34 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.71 (1H, с), 9.26 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 54.0, 96.4, 111.4, 112.7, 116.3 (2С, д,  $J = 22$ ), 122.6, 122.7, 123.2, 124.0, 128.6, 131.0 (2С, д,  $J = 8$ ), 132.1, 133.8, 139.2, 155.2, 155.8, 164.2 (д,  $J = 249$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1655, 2852, 2979. ESI-МС,  $m/z$ : 320 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O. Вычислено: С 71.46, Н 4.42, N 13.16. Найдено: С 71.25, Н 4.35, N 13.02.

**2-[(*E*)-[1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-ил]имино]метил}фенол (77с).** Раствор динитрила **76а** (1 ммоль, 181 мг) и салицилового альдегида (0.83 ммоль, 0.088 мл) в 5 мл метанола обрабатывают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ммоль, 212 мг) при кипячении в присутствии 3А MS. После кипячения в течение 3 часов реакционную смесь упаривают и хроматографируют на силикагеле (этилацетат-

гексан 1-10). Выход, 221 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 230 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 4.23 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (1H, т, *J* = 7.4), 7.04 (1H, д, *J* = 8.2), 7.09 (1H, с), 7.36 (1H, т, *J* = 7.4), 7.38–7.45 (2H, м), 7.47 (1H, д, *J* = 7.4), 7.85–7.88 (2H, м), 8.04 (1H, с), 9.34 (1H, с), 13.40 (1H, с, OH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 54.3, 96.8, 111.4, 112.9, 117.2, 119.7, 120.2, 122.5, 122.8, 123.4, 124.2, 128.4, 132.0, 132.6, 133.1, 136.9, 156.0, 158.4, 160.5. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2852, 2979, 3331. ESI-МС, *m/z*: 318 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 71.91, Н 4.76, N 13.24. Найдено: С 71.85, Н 4.72, N 13.17.

#### Методика получения соединений 77d-g.

Раствор динитрила **76a** или **76f** (1 ммоль) и салицилового альдегида (0.83 ммоль, 0.088 мл) в 5 мл этанола обрабатывают K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ммоль, 276 мг) при кипячении. После 3 часов кипячения осадок отфильтровывают, промывают водой (3×10 мл), этанолом (1×1 мл) и сушат на воздухе.

**2-{(E)-[(1-Этоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-ил)имино]метил}фенол (77d).** Выход 173 мг (63%), желтый порошок, т. пл. 199 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.1, OCH<sub>3</sub>), 4.67 (2H, кв, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>), 6.92–6.97 (2H, м), 7.10 (1H, с), 7.32–7.41 (3H, м), 7.66 (1H, дд, *J* = 7.7, 1.5), 7.85 (1H, д, *J* = 7.7), 8.29 (1H, д, *J* = 8.1), 8.85 (1H, с), 9.36 (1H, с), 12.97 (1H, с, OH). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.8, 62.8, 96.7, 110.8, 112.7, 117.1, 119.7, 120.3, 122.7, 122.9, 123.3, 124.1, 128.6, 132.2, 132.6, 132.9, 137.2, 155.8, 158.6, 160.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2964, 2999, 3435. ESI-МС, *m/z*: 332 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 72.49, Н 5.17, N 12.68. Найдено: С 72.31, Н 5.14, N 12.45.

**2-{(E)-[(1-пропилоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-ил)имино]метил}фенол (77e).** Объем пропанола = 12 мл. Выход 0.069 (20%), желтый порошок, т. пл. 205 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.09 (3H, т, *J* = 7.3), 1.87–1.95 (2H, м), 4.62 (2H, т, *J* = 6.6), 6.96–7.01 (2H, м), 7.16 (1H, с), 7.36–7.47 (3H, м), 7.71 (1H, д, *J* = 7.7), 7.89 (1H, д, *J* = 7.7), 8.34 (1H, д, *J* = 8.2), 8.90 (1H, с), 9.39 (1H, с), 13.02 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 10.9, 22.1, 68.1, 96.6, 111.1, 112.7, 116.9, 119.6, 120.0, 122.5, 122.6, 123.3, 124.0, 128.3, 131.9, 132.6, 132.9, 136.8, 155.6, 158.2, 160.1. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1615, 2964, 2996, 3115, 3435. ESI-МС, *m/z*: 346 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: С 73.03, Н 5.54, N 12.17. Найдено: С 72.76, Н 5.46, N 12.05.

**2-{(E)-[(1-(трифторэтокси)пиразино[1,2-*a*]индол-3-ил)имино]метил}фенол (77f).** Выход 0.069 г (18%), светло-зеленый порошок, т. пл. 253 °С (с разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.43 (2H, кв, *J* = 8.6), 6.94–7.00 (2H, м), 7.23 (1H, с), 7.35–7.50 (3H, м), 7.74 (1H, д, *J* = 7.6), 7.92 (1H, д, *J* = 8.0), 8.37 (1H, д, *J* = 8.1), 9.02 (1H, с), 9.49 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): 31.2, 62.3 (кв, *J* = 31, CF<sub>3</sub>), 97.1, 111.5, 112.5, 113.1, 117.3, 119.6, 122.3 (кв, *J* = 280, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 123.6, 123.9, 124.5, 127.3, 128.6, 132.2, 132.8, 133.3, 136.3, 153.7, 159.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1615, 3112,

3435. ESI-МС,  $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2$ . Вычислено: С 62.34, Н 3.66, N 10.90. Найдено: С 62.17, Н 3.68, N 10.82.

**2- $\{(E)\}$ -(1-метоксипиразино[1,2- $a$ ]пиррол-3-ил)имино]метил}фенол (77g).** Выход 0.093 г (35%), бежевый порошок, т. пл. 158 °С.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.13 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.75–6.85 (2H, м), 6.93–7.02 (2H, м), 7.39 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.70 (1H, д,  $J = 7.3$ ), 7.74 (1H, с), 8.31 (1H, с), 9.44 (1H, с), 12.98 (1H, с).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 53.7, 104.0, 109.9, 112.2, 114.5, 116.9, 118.9, 119.1, 119.6, 132.7, 133.1, 138.6, 155.4, 159.6, 160.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2964, 3115, 3437. ESI-МС,  $m/z$ : 268  $[M+H]^+$ .  $C_{15}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено: С 67.40, Н 4.90, N 15.72. Найдено: С 67.25, Н 4.87, N 15.70.

***N*-(Цианоэтил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (79).** Акрилонитрил (0.35 мл, 5.28 ммоль) добавляют к раствору индол-2-карбонитрила (3.52 ммоль, 0.5 г) в диоксане (3.5 мл) при 0 °С, после чего по каплям вводят раствор Тритона В (0.15 мл, 0.852 ммоль). Реакционную смесь дают нагреться до комнатной температуры. Через два дня при комнатной температуре добавляют уксусную кислоту (5%-ный раствор) для нейтрализации катализатора, а реакционную смесь разбавляют ДХМ, промывают нас. р-ром NaCl и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, а остаток хроматографируют на силикагеле (этилацетат-гексан 1-3). Выход 0.48 г (70%), коричневый порошок, т. пл. 116 °С.  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 2.89 (2H, т,  $J = 6.9$ ), 4.60 (2H, т,  $J = 6.9$ ), 7.23 (1H, с), 7.25 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.41 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.45 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.68 (1H, д,  $J = 8.0$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 19.0, 40.9, 109.2, 109.9, 113.2, 114.7, 116.5, 122.3, 123.0, 126.5, 126.8, 137.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2219, 2222. ESI-МС,  $m/z$ : 196  $[M+H]^+$ .  $C_{12}H_9N_3$ . Вычислено: С 73.83, Н 4.65, N 21.52. Найдено: С 73.45, Н 4.52, N 21.30.

**1-Амино-пирроло[1,2- $a$ ]индол-2-карбонитрил (80).** К раствору динитрила **79** (1 ммоль, 195 мг) в 2.5 мл метанола при кипячении добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 ммоль, 212 мг). Реакционную смесь кипятят в течение 3 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой (3×10 мл) и сушат на воздухе. Выход 117 мг (60%), белый порошок, т. пл. 240 °С (с разл.).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 4.76 (2H, с), 6.67 (1H, с), 7.05 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.17 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.38–7.43 (3H, м), 7.64 (1H, д,  $J = 8.1$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 47.9, 71.1, 93.9, 110.5, 118.5, 120.2, 122.6, 122.7, 132.0, 134.5, 140.2, 151.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2188, 3244, 3344, 3437. ESI-МС,  $m/z$ : 196  $[M+H]^+$ .  $C_{12}H_9N_3$ . Вычислено: С 73.83, Н 4.65, N 21.52. Найдено: С 73.55, Н 4.59, N 21.45.

### Экспериментальная часть к разделу 3

#### Методика получения индолов 83а-г.

Раствор соответствующего 1*H*-индол-2-карбонитрила (1.00 г, 7.0 ммоль) в 10 мл безводного ДМФА обрабатывают K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06 г, 7.7 ммоль) и перемешивают при комнатной

температуре в течение 10 минут. По каплям добавляют раствор пропаргил бромида в толуоле (0.64 мл, 7.7 ммоль), реакционную смесь выдерживают при 70 °С в течение 3 часов. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После обработки реакционную смесь обрабатывают 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывают нас. раствором NaCl (20 мл) и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляют под высоким вакуумом, твердый остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20%-ным раствором этилацетата в гексане.

**1-(Проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83а).** Выход 1.11 г (88%), белый порошок, т. пл. 131–132 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 2.41 (1H, т, *J* = 2.5), 5.04 (2H, д, *J* = 2.5), 7.21 (1H, с), 7.24–7.26 (1H, м), 7.45–7.48 (1H, м), 7.52 (1H, д, *J* = 8.2), 7.69 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц): 34.4, 73.8, 76.1, 109.2, 110.3, 112.8, 113.8, 121.8, 122.3, 126.0, 126.2, 136.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3111, 2911, 2224 (CN). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: 181.0760. Найдено: 181.0764.

**1-(Проп-2-ин-1-ил)-5-хлор-1*H*-индол-2-карбонитрил (83b).** Выход 474 мг (78%), белый порошок, т. пл. 124–125 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 2.43 (1H, т, *J* = 2.5), 5.02 (2H, д, *J* = 2.5), 7.14 (1H, с), 7.41 (1H, дд, *J* = 8.7, 2.0), 7.45 (1H, д, *J* = 8.7), 7.67 (1H, д, *J* = 2.0). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц): 14.1, 22.7, 31.8, 35.0, 74.5, 75.9, 111.7, 113.2, 121.7, 121.8, 126.3, 135.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3285, 3124, 2958, 2866, 2211, 1899, 1520. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Cl: 215.0370. Найдено: 215.0374.

**1-(проп-2-ин-1-ил)-5-этокси-1*H*-индол-2-карбонитрил (83с).** Выход 469 мг (78%), бледно-желтый порошок, т. пл. 141–142 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.21 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.69 (2H, кв, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, д, *J* = 2.5), 5.21 (2H, д, *J* = 2.5, CH<sub>2</sub>), 7.33 (1H, дд, *J* = 8.6, 1.8), 7.43 (1H, с), 7.50–7.51 (1H, м), 7.63 (1H, д, *J* = 8.6). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.5, 28.4, 34.6, 76.4, 78.4, 108.9, 111.4, 113.6, 114.4, 120.5, 126.3, 127.4, 136.1, 137.6. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3247, 3089, 2926, 2857, 1674, 1636. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: 225.1022. Найдено: 225.1018.

**5-Бром-1-(проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83d).** Выход 398 мг (68%), белый порошок, т. пл. 119–120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): 2.43 (1H, т, *J* = 2.5), 5.02 (2H, д, *J* = 2.5), 7.14 (1H, с), 7.40 (1H, дд, *J* = 9.0, 1.7), 7.45 (1H, д, *J* = 9.0), 7.66 (1H, д, *J* = 2.0). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц): 34.9, 75.0, 75.9, 110.7, 111.7, 112.5, 113.2, 121.6, 126.8, 127.3, 127.8, 135.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3273, 2921, 2218, 2125, 1873, 1590, 1525. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Br: 258.9865. Найдено: 258.9869.

**5-Метил-1-(проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83е).** Выход 453 мг (73%), белый порошок, т. пл. 144–145 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.39 (3H, с), 3.46 (1H, т, *J* = 2.5),

5.21 (2H, д,  $J = 2.5$ ), 7.27–7.29 (1H, м), 7.41 (1H, с), 7.48 (1H, с), 7.60 (1H, д,  $J = 8.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 21.7, 34.0, 76.4, 78.5, 108.4, 111.2, 113.6, 114.2, 121.7, 126.4, 128.4, 131.0, 136.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3285, 2958, 2986, 2866, 2211, 1899, 1520. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2$ , 195.0916. Найдено: 195.0921.

#### Методика получения соединений **83f-g**.

Смесь соединения **83a** (0.500 г, 2.76 ммоль), 2-бромпиридина (0.474 г, 3.0 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.414 г, 3.0 ммоль) в 5 мл ДМФА дегазируют с помощью Ag в течение 10 минут. Затем добавляют  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (64 мг,  $5.5 \times 10^{-5}$  моль) и  $\text{CuI}$  (26 мг,  $1.37 \times 10^{-4}$  моль), продувают Ag в течение нескольких минут и нагревают реакционную смесь в закрытом сосуде в микроволновом реакторе до 100 °C в течение 15 мин. Реакцию контролируют с помощью ТСХ.

**1-(3-(Пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил (83f)**. Выход 85 мг (60%), светло-коричневый порошок, т. пл. 151–152 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 5.30 (2H, с), 7.23–7.27 (3H, м), 7.43–7.47 (2H, м), 7.61 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.65–7.769 (2H, м), 8.58 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц): 35.5, 82.4, 84.5, 109.6, 110.8, 114.3, 114.3, 122.0, 122.1, 122.6, 122.5, 126.5, 127.8, 136.7, 137.4, 141.9, 149.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3110, 2911, 2224, 1583, 1466. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$ , 258.1025. Найдено: 258.1029.

**1-(3-(Пиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил (83g)**. Выход 102 мг (72%), светло-коричневый порошок, т. пл. 158–160 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц): 5.31 (2H, с), 7.24–7.27 (2H, м), 7.42–7.47 (2H, м), 7.59 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.69 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.57 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц): 35.1, 82.0, 84.3, 109.2, 110.42, 112.0, 113.9, 121.6, 122.2, 123.3, 126.1, 126.6, 127.3, 136.3, 137.4, 141.5, 149.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3111, 2912, 2224, 1583, 1466. HRMS (TOF ES $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$ ; 258.1025. Найдено: 258.1029.

**1-(3-Фенилпроп-2-инил)-1H-индол-2-карбонитрил (83h)**. Выход 565 мг (80%), белый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.51 (2H, с), 7.24 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.34–7.41 (5H, м) 7.47 (2H, д,  $J = 7.5$ ), 7.54 (1H, с) 7.73 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 8.5$ ).

**5-Метил-1-(3-фенилпроп-2-инил)-1H-индол-2-карбонитрил (83i)**. Выход 570 мг (82%), белый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.40 (3H, с), 5.47 (2H, с), 7.30 (1H, д,  $J = 8.58$ ), 7.34–4.40 (5H, м) 7.43 (1H, с), 7.49 (1H, с), 7.68 (1H, д,  $J = 8.58$ ).

**5-Хлор-1-(3-фенилпроп-2-инил)-1H-индол-2-карбонитрил (83j)**. Выход 525 мг (78%), белый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 5.54 (2H, с), 7.34–7.38 (3H, м), 7.39–7.41 (2H, м), 7.49 (1H, дд,  $J = 9.0$ , 1.8), 7.52 (1H, с), 7.82 (1H, д,  $J = 1.7$ ), 7.86 (1H, д,  $J = 8.9$ ).

**5-Метокси-1-(3-фенилпроп-2-инил)-1H-индол-2-карбонитрил (83k)**. Выход 510 мг (75%), белый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 3.79 (3H, с), 5.47 (2H, с), 7.12 (1H, дд,  $J = 9.0$ , 2.5), 7.18 (1H, д,  $J = 2.0$ ), 7.35–7.42 (6H, м), 7.71 (1H, д,  $J = 9.0$ ).

**5-Метил-1-(3-(4-нитрофенил)проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83i).** Выход 131 мг (80%), красно-коричневый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (700 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8.2–8.2 (2H, м), 7.7 (1H, д, *J* = 8.6), 7.7–7.6 (2H, м), 7.5 (1H, с), 7.5 (1H, д, *J* = 0.9), 7.3 (1H, дд, *J* = 8.7, 1.7), 5.6 (2H, с), 2.4 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 147.2, 135.7, 132.8, 130.8, 128.1, 128.0, 126.0, 123.9, 121.5, 114.2, 113.4, 110.9, 108.6, 88.9, 82.7, 35.0, 20.9.

**1-(3-([1,1'-Бифенил]-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метил-1*H*-индол-2-карбонитрил (83m).** Выход 149 мг (83%), порошок светло-бежевого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 7.5 (1H, дд, *J* = 7.8, 1.4), 7.5–7.4 (3H, м), 7.4 (4H, дт, *J* = 6.4, 1.7), 7.4 (1H, тд, *J* = 7.6, 1.4), 7.3–7.3 (1H, м), 7.2–7.2 (3H, м), 5.3 (2H, с), 2.4 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 143.6, 139.7, 136.1, 133.6, 131.0, 130.0, 129.9, 129.5, 129.1, 128.5, 128.5, 128.3, 127.9 (2C), 126.5, 121.8, 119.9, 114.2, 113.8, 111.4, 109.0, 87.0, 84.4, 35.5, 21.4.

**1-(3-(3,4-Дифторфенил)проп-2-ин-1-ил)-5-метил-1*H*-индол-2-карбонитрил (83n).** Выход 137 мг (80%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 7.7 (1H, д, *J* = 8.6), 7.5 (1H, ддд, *J* = 11.2, 7.7, 2.1), 7.5 (1H, с), 7.5–7.4 (2H, м), 7.3 (2H, ддд, *J* = 14.0, 6.6, 1.8), 5.5 (2H, с), 2.4 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 136.1, 131.2, 129.7, 128.5, 126.5, 121.9, 121.1, 121.0, 119.1, 118.8, 118.7, 114.5, 113.9, 111.4, 109.0, 85.0, 82.8, 35.4, 21.4.

**5-Метил-1-(3-(*n*-толил)проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83o).** Выход 125 мг (90%), серый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 7.7 (1H, д, *J* = 8.6), 7.5 (1H, с), 7.4 (1H, д, *J* = 2.0), 7.3 (3H, дд, *J* = 10.4, 8.3), 7.1–7.2 (2H, м), 5.5 (2H, с), 2.4 (3H, с), 2.3 (3H, д, *J* = 1.7). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 139.3, 136.1, 131.9, 131.1, 129.8, 128.4, 126.5, 121.9, 118.8, 114.3, 113.9, 111.4, 109.0, 84.9, 83.6, 35.5, 21.5, 21.4.

**1-(3-(4-Изопропилфенил)проп-2-ин-1-ил)-5-метил-1*H*-индол-2-карбонитрил (83p).** Выход 121 мг (75%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 7.7 (1H, д, *J* = 8.6), 7.5 (1H, дт, *J* = 1.8, 0.9), 7.4 (1H, д, *J* = 0.9), 7.3–7.3 (3H, м), 7.2–7.2 (2H, м), 5.5 (2H, с), 2.9 (1H, септ, *J* = 6.9), 2.4 (3H, д, *J* = 0.9), 1.15 (6H, д, *J* = 6.9). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 150.1, 136.1, 132.0, 131.1, 128.4, 127.2, 126.5, 121.9, 119.2, 114.3, 113.9, 111.4, 109.0, 85.0, 83.6, 35.5, 33.8, 24.0, 21.4.

**5-Этокси-1-(3-(*n*-толил)проп-2-ин-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (83r).** Выход 85 мг (75%), серый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 7.7 (1H, д, *J* = 9.1), 7.4 (1H, д, *J* = 0.8), 7.3–7.3 (2H, м), 7.2–7.1 (3H, м), 7.1 (1H, дд, *J* = 9.1, 2.5), 5.4 (2H, с), 4.0 (2H, кв, *J* = 6.9), 2.3 (3H, с), 1.3 (3H, т, *J* = 7.0). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 154.6, 139.4, 132.9, 131.9, 129.8, 126.8, 118.8, 118.3, 114.2, 113.9, 112.6, 109.2, 103.5, 84.9, 83.6, 63.8, 35.6, 21.5, 15.2.

#### **Общая методика получения 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов 84а-т.**

Раствор пропаргилированного индола **83а-g** (1 ммоль) и ДБУ (7.5 мкл, 5.0×10<sup>-5</sup> моль) в 4.0 мл соответствующего спирта нагревают в закрытом сосуде в микроволновом реакторе при 150

°С в течение 30 минут. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После обработки реакционную смесь разбавляют 20 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляют при пониженном давлении, твердый остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2%-ным раствором этилацетата в гексане.

**1-Метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84а).** Выход 186 мг (88%), белый порошок, т. пл. 71–72 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.04 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (1H, с), 7.33–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, д, *J* = 7.5), 8.14 (1H, д, *J* = 7.5), 8.30 (1H, д, *J* = 2.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 53.3, 93.1, 109.4, 111.7, 121.5, 121.8, 121.8, 122.8, 127.3, 129.3, 130.0, 155.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2937, 2852, 1634, 1519. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O, 213.1022. Найдено: 213.1017.

**8-Хлор-1-метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84b).** Выход 209 мг (85%), бледно-желтый порошок, т. пл. 170–171 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.04 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.92 (1H, с), 7.35 (1H, д, *J* = 8.5), 7.90 (1H, с), 8.20 (1H, д, *J* = 8.5), 8.34 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 53.5, 92.9, 109.6, 109.6, 109.5, 113.6, 120.7, 126.0, 128.2, 128.4, 130.1, 155.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3123, 2953, 1633, 1523, 1449. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O: 247.0633. Найдено: 247.0638.

**8-Этокси-1-метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84с).** Выход 217 мг (85%), бледно-желтый порошок, т. пл. 103–105 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.5), 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.75 (2H, кв, *J* = 7.5), 4.03 (3H, с), 6.86 (1H, с), 7.22 (1H, дд, *J* = 8.0, 1.1), 7.61 (1H, с), 8.04 (1H, д, *J* = 8.0), 8.26 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.1, 20.4, 28.5, 53.2, 92.7, 109.5, 111.6, 119.6, 121.6, 122.9, 127.6, 128.8, 129.2, 138.4, 155.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2953, 1634, 1521, 1312. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 257.1284. Найдено: 257.1278.

**8-Бром-1-метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84d).** Выход 239 мг (82%), белый порошок, т. пл. 71–72 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.05 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.93 (1H, с), 7.48 (1H, дд, *J* = 8.0, 1.5), 8.07 (1H, д, *J* = 1.5), 8.15 (1H, д, *J* = 8.0), 8.35 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.0, 53.1, 92.4, 109.1, 113.5, 113.6, 115.2, 122.0, 123.6, 124.1, 128.2, 129.7, 154.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3121, 2951, 2853, 1633, 1520. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O: 291.0127. Найдено: 291.0129.

**1-Метокси-3,8-диметилпиразино[1,2-*a*]индол (84е).** Выход 188 мг (83%), белый порошок, т. пл. 74–75 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.45 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.03 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.84 (1H, с), 7.18 (1H, дд, *J* = 8.0, 1.1), 7.59 (1H, с), 8.02 (1H, д, *J* = 8.0), 8.25 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 21.4, 53.3, 92.6, 109.5, 111.5, 120.9, 121.6, 123.9, 127.6, 128.6,

129.2, 131.9, 155.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 2937, 1589, 1519, 1369. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: 227.1179. Найдено: 227.1184.

**1-Метокси-3-(пиридин-2-илметил)пиразино[1,2-*a*]индол (84f).** Выход 208 мг (72%), белый порошок, т. пл. 176–177 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.98 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.09 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.97 (1H, с), 7.22–7.24 (1H, м), 7.34–7.41 (3H, м), 7.72 (1H, тд,  $J = 7.5, 2.0$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 8.19 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.47–8.51 (2H, м). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 42.4, 53.0, 93.2, 110.8, 111.6, 121.3, 121.8, 122.9, 123.3, 127.2, 127.5, 129.7, 130.0, 130.8, 136.2, 148.7, 155.4, 159.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3062, 2937, 1589, 1519, 1305. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 290.1288. Найдено: 290.1297.

**1-метокси-3-(пиридин-2-илметил) пиразино[1,2-*a*]индол (84g).** Выход 110 мг (70%), белый порошок, т. пл. 180–181 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 3.95 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 4.00 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 6.97 (1H, с), 7.32–7.40 (3H, м), 7.78 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.15 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.43 (1H, д,  $J = 4.0$ ), 8.50 (1H, с), 8.62 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 42.6, 53.2, 93.4, 111.0, 111.0, 111.8, 121.5, 121.6, 121.9, 122.1, 123.0, 123.2, 127.4, 130.0, 136.4, 148.9, 155.6, 159.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3247, 2925, 1635, 1579, 1464. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 290.1287. Найдено: 290.1291.

**1-Этокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84h).**  $R_f = 0.78$  (этилацетат-гексан 0.5-9.5). Выход 136 мг (60%), белое масло. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.42 (3H, т,  $J = 7.0$ , CH<sub>3</sub>), 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.51 (2H, кв,  $J = 7.0$ , CH<sub>2</sub>), 6.93 (1H, с), 7.32–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.5, 1.0$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.29 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.6, 20.7, 61.8, 93.4, 109.5, 112.0, 121.9, 122.1, 122.7, 123.1, 127.5, 129.7, 130.2, 155.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3057, 2935, 1519, 1409. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: 227.1179. Найдено: 227.1183.

**8-Хлор-1-Этокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84i).** Выход 116 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 170–171 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.41 (3H, т,  $J = 7.0$ , CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.50 (2H, кв,  $J = 7.0$ , CH<sub>2</sub>), 6.90 (1H, с), 7.34 (1H, дд,  $J = 7.0, 2.0$ ), 7.88 (1H, д,  $J = 2.0$ ), 8.18 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.30 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.2, 20.4, 61.7, 92.8, 109.3, 113.6, 120.7, 121.9, 122.7, 126.0, 128.1, 128.4, 130.07, 154.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2982, 2921, 1519, 1477, 1306. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O: 261.0789. Найдено: 261.0792.

**3-Метил-1-пропилоксипиразино[1,2-*a*]индол (84j).** Выход 125 мг (52%), белый порошок, т. пл. 97–98 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.03 (3H, т,  $J = 7.5$ , CH<sub>3</sub>), 1.80–1.86 (2H, м), 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.41 (2H, т,  $J = 6.5$ ), 6.94 (1H, с), 7.32–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.5, 1.5$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.29 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 10.2, 20.2, 21.5, 68.6, 92.8, 109.0, 111.5, 121.4, 121.6, 122.6, 127.0, 127.1, 129.2, 129.8, 154.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2969, 2945, 2880,

1631, 1519, 1314, 1292. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 241.1335. Найдено: 241.1343.

**1-Бутоксид-3-метилпипразино[1,2-а]индол (84к).** Выход 132 мг (52%), пл. 96–97 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 0.97 (3H, т,  $J = 7.5$ , CH<sub>3</sub>), 1.46–1.53 (2H, м), 1.78–1.82 (2H, т,  $J = 8.0$ ), 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.47 (2H, т,  $J = 6.0$ ), 6.94 (1H, с), 7.32–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.0, 1.5$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.29 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 13.7, 18.8, 20.4, 30.4, 30.6, 65.3, 93.1, 109.2, 111.7, 121.6, 129.8, 122.8, 127.3, 129.4, 130.0, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2924, 2855, 1633, 1516, 1458, 1302. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: 255.1492. Найдено: 255.1493.

**1-(2-метилпропилокси-1)-3-метилпипразино[1,2-а]индол (84л).** Выход 198 мг (78%), белый порошок, т. пл. 121–122 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.0 (6H, д,  $J = 7.1$ ), 2.11–2.16 (1H, м), 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, д,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>), 6.95 (1H, с), 7.31–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.5, 1.5$ ), 8.13 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.28 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 18.7, 20.1, 27.1, 71.2, 92.7, 109.0, 111.4, 111.3, 121.2, 121.5, 122.5, 127.0, 127.2, 129.1, 129.7, 154.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3360, 2976, 1710, 1514, 1302. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: 255.1492. Найдено: 255.1488.

**1-Гексилокси-3-метилпипразино[1,2-а]индол (84м).** Выход 149 мг (53%), белый порошок, т. пл. 71–72 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 0.86–0.90 (3H, м), 1.28–1.34 (4H, м), 1.45 (2H, д,  $J = 7.5$ ), 1.77–1.80 (2H, м), 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.44 (2H, т,  $J = 6.5$ ), 6.92 (1H, с), 7.31–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, дд,  $J = 7.0, 1.5$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.28 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 13.8, 20.1, 22.0, 25.2, 28.2, 30.9, 65.8, 93.0, 109.2, 111.7, 121.6, 121.7, 121.8, 122.7, 127.3, 129.4, 130.0, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3136, 2924, 1717, 1633, 1516, 1302. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: 283.1732. Найдено: 283.1734.

**1-(Пропа-1,2-диен-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил (85).**  $R_f=0.72$  (этилацетат-гексан 0.5-9.5). Выход 108 мг (60%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.85 (2H, д,  $J = 7.1$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.46 (1H, т,  $J = 7.0$ ), 7.62 (1H, с), 7.67 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 8.3$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 89.3, 95.3, 108.3, 111.9, 113.3, 116.3, 122.5, 122.8, 126.4, 126.8, 136.6, 203.6. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3111, 2911, 2224, 1583, 1465, 1342. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: 181.0760. Найдено: 181.0764.

**Общая методика получения 1-алкоксипипразино[1,2-а]индолов 84n-т из ароматических и вторичных спиртов.**

Раствор пропаргилированного индола **83а** (181 мг, 1 ммоль) в соответствующем спирте (10 ммоль) и 3 мл ДМСО обрабатывают раствором ДБУ (152 мг, 1 ммоль) и нагревают при 150 °С в закрытом флаконе в микроволновом реакторе в течение 30 минут. Ход реакции

контролируют с помощью ТСХ. После обработки реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляют при пониженном давлении, твердый остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (предварительно нейтрализованном аммиаком), элюируя 2%-ным раствором этилацетата в гексане.

**1-Изопропилокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84n).**  $R_f=0.78$  (этилацетат-гексан 0.5-9.5). Выход 53 мг (40%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.40 (6H, д,  $J = 6.0$ ), 2.30 (3H, с), 5.5 (1H, септ,  $J = 6.0$ ), 6.9 (1H, с), 7.31–7.35 (2H, м), 7.81 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 8.12 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.26 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.2, 21.5, 67.9, 88.4, 92.8, 108.7, 111.5, 115.7, 121.6, 122.2, 122.7, 126.2, 129.7, 136.3, 154.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2982. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 241.1335. Найдено: 241.1343.

**1-(Бутокси-2)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84o).** Выход 77 мг (55%), белый порошок, т. пл. 131–133 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 0.96 (3H, т,  $J = 7.5$ ), 1.37 (3H, д,  $J = 6.0$ ), 1.70–1.80 (2H, м), 2.30 (3H, с), 5.32–5.37 (1H, м), 6.92 (1H, с), 7.31–7.35 (2H, м), 7.82 (1H, д,  $J = 7.0$ ), 8.13 (1H,  $J = 7.6$ ), 8.28 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 9.8, 19.4, 20.7, 28.6, 72.9, 93.3, 109.2, 112.0, 122.0, 122.0, 122.2, 123.0, 127.5, 129.7, 130.2, 155.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3101, 2949, 2845, 1709, 1607. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: 255.1491 Найдено: 255.1494.

**1-(Циклогексилокси)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84p).**  $R_f=0.80$  (этилацетат-гексан 0.5-9.5). Выход 69 мг (45%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 0.87–0.90 (2H, м), 1.31–1.34 (4H, м), 1.43–1.47 (2H, м), 1.78–1.82 (2H, м), 2.30 (3H, с), 4.41–4.47 (1H, м), 6.93 (1H, с), 7.32–7.36 (2H, м), 7.83 (1H, д,  $J = 8.58$ ), 8.13 (1H, д,  $J = 7.57$ ), 8.28 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 13.7, 20.2, 21.8, 25.0, 28.1, 30.8, 39.0, 65.5, 92.9, 109.1, 111.6, 121.5, 121.5, 127.1, 129.3, 129.3, 129.8, 155.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3101, 2949, 2845, 1709, 1607. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O: 281.1648. Найдено: 281.1644.

**1-(Фурфурилокси)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84q).** Выход 150 мг (54%), белый порошок, т. пл. 141–142 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 5.52 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.51 (1H, т,  $J = 3.0$ ), 6.6 (1H, д,  $J = 3.0$ ), 6.93 (1H, с), 7.32–7.37 (2H, м), 7.74 (1H, д,  $J = 1.8$ ), 7.81 (1H, д,  $J = 7.6$ ), 8.15 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.35 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.5, 59.2, 93.5, 109.9, 110.9, 111.3, 111.9, 121.4, 122.0, 122.1, 123.1, 127.5, 129.3, 130.2, 143.9, 149.9, 154.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3247, 3089, 2925, 2856, 1535, 1579. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 279.1128. Найдено: 279.1132.

**1-(Бензилокси)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84r).** Выход 152 мг (53%), белый порошок, т. пл. 188–190 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.33 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 5.56 (2H, с, CH<sub>2</sub>),

6.99 (1H, с), 7.32–7.37 (3H, м), 7.42 (2H, т,  $J = 7.5$ ), 7.55 (2H, д,  $J = 7.5$ ), 7.84 (1H, д,  $J = 7.3$ ), 8.15 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 8.34 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 20.4, 66.9, 93.3, 109.7, 111.8, 121.5, 121.87, 121.94, 122.9, 127.4, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 129.3, 129.7, 130.1, 136.7, 154.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3057, 2914, 1702, 1635, 1517, 1302. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 289.1335. Найдено: 289.1333.

**3-Иод-1H-индол-2-карбонитрил (86a).** NaOH (4.25 г, 75.8 ммоль) растворяют в 15 мл сухого ДМФА и охлаждают до 0 °С, добавляют индол-2-карбонитрил (3.0 г, 21.0 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Затем раствор иода (5.34 г, 21.0 ммоль в 10 мл ДМФА) по каплям добавляют к реакционной смеси в течение 10 минут. После чего раствор перемешивают в течении 1.5 ч. После завершения реакции смесь выливают в 300 мл воды и отфильтровывают осадок, промывают водой и сушат под вакуумом. Выход 5.54 г (95%), светло-бежевый порошок, т. пл. 180–182 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 12.83 (1H, с), 7.49 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.44–7.38 (2H, м), 7.26 (1H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 137.0, 128.8, 126.6, 122.0, 121.8, 114.3, 112.8, 111.3, 72.0.

**3-Иод-5-Хлор-1H-индол-2-карбонитрил (86b)** и **5-этил-3-иод-1H-индол-2-карбонитрил (86c)** получают по аналогичной методике и затем вводят в реакцию Соногаширы без дополнительной очистки.

**Общая методика реакции Соногаширы для получения соединений 87.** Смесь 3-иод-1H-индол-2-карбонитрила (1.0 г, 3.73 ммоль), триметилсилилацетилена (0.484 г, 4.83 ммоль) и 10 мл сухого триэтиламина помещают в колбу Шленка и продувают аргоном в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси добавляют PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (53 мг, 0.0746 моль) и CuI (28 мг, 0.1488 моль) и снова продувают аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревают при комнатной температуре в течение 30 минут. После чего растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (30×3 мл). Органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают при пониженном давлении. Очистку проводят методом флэш-хроматографии 15–20%-ном раствором этилацетата в гексане.

**3-((Триметилсилил)этинил)-1H-индол-2-карбонитрил (87a).** Элюент - 20% этилацетат в гексане. Выход 710 мг (80%), белый порошок, т. пл. 163–164 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 12.80 (1H, с), 7.64 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.42 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 0.29 (9H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 136.2, 126.6 (2C) 122.2, 120.2, 113.1, 113.0, 109.5, 107.3, 101.7, 95.4, 0.1 (3C). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3369, 3175, 3050, 2270 (CC), 2260 (CN), 1209, 817. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Si: 239.0999. Найдено: 239.0997.

**3-(Фенилэтинил)-1H-индол-2-карбонитрил (87b).** Элюент - 20% этилацетат в гексане. Выход 411 мг (91%), белый порошок, т. пл. 172 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 700 МГц): 8.76 (1H, с), 7.85

(1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.66–7.61 (2H, м), 7.46–7.42 (2H, м), 7.42–7.38 (3H, м), 7.31 (1H, т,  $J = 7.0$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 177 МГц): 136.3, 131.9 (2С), 128.9, 128.6 (2С), 127.3, 127.2, 122.9, 122.5, 121.5, 113.4, 112.2, 111.0, 109.0, 97.2, 79.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3152, 3050, 2266 (СС), 2255(СN), 1610, 997. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2$ : 243.0917. Найдено: 243.0915.

**3-(Фенилэтинил)-5-хлор-1H-индол-2-карбонитрил (87с).** Элюент - 20% этилацетат в гексане. Выход 357 мг (78%), белый порошок, т. пл. 185 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 700 МГц): 8.94 (1H, с), 7.81 (1H, с), 7.65–7.60 (2H, м), 7.42–7.35 (5H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (177 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 134.6, 132.0 (2С), 129.1, 128.6 (2 С), 128.1, 127.9, 127.1, 122.6, 120.9, 113.3, 112.9, 110.4, 110.1, 97.7, 78.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 3177, 3053, 2274 (СС), 2263 (СN), 1210, 816. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_2$ : 277.0527. Найдено: 277.0524.

**3-((4-Фторфенил)этинил)-1H-индол-2-карбонитрил (87d).** Элюент - 20% этилацетат в гексане. Выход 364 мг (75%), т. пл. 170 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 700 МГц): 8.87 (1H, с), 7.83 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.63–7.57 (2H, м), 7.46–7.42 (2H, м), 7.32–7.29 (1H, м), 7.10–7.07 (2H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 177 МГц): 162.9 (д,  $J = 251.1$ , С-F), 136.3, 133.9, 133.8 (2С), 127.3, 127.1, 122.6, 121.4, 119.0, 115.9 (2С, д,  $J = 21.2$ , С-F), 113.4, 112.2, 109.9, 96.1, 79.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3371, 3173, 3048, 2268 (СС), 2257 (СN), 1211, 819. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{FN}_2$ : 261.0823. Найдено: 261.0821.

**5-Хлор-3-((4-фторфенил)этинил)-1H-индол-2-карбонитрил (87е)** Элюент - 25% этилацетат в гексане. Выход 346 мг (71%), т. пл. 175 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 700 МГц): 13.07 (1H, с), 7.87 (1H, д,  $J = 1.9$ ), 7.77–7.69 (2H, м), 7.57 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.44 (1H, дд,  $J = 8.8, 1.9$ ), 7.35–7.29 (2H, м). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3185, 2270 (СС), 2260 (СN), 1509, 1180, 897. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClFN}_2$ : 295.0433. Найдено: 295.0430.

**5-Этил-3-((4-фторфенил)этинил)-1H-индол-2-карбонитрил (87f)** Элюент - 20% этилацетат в гексане. Выход 384 мг (79%), белый порошок, т. пл. 193 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 700 МГц): 8.62 (1H, с), 7.64–7.59 (3H, м), 7.35–7.32 (1H, м), 7.31–7.28 (1H, м), 7.13–7.05 (2H, м), 2.79 (2H, кв,  $J = 7.6$ ), 1.31 (3H, т,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 177 МГц): 162.9 (д,  $J = 250.9$ , С-F), 138.9, 134.8, 133.8 (2С, д,  $J = 9.2$ , С-F), 128.3, 127.4, 119.5, 119.1, 115.9 (2С, д,  $J = 21.2$ , С-F), 113.4, 111.9, 110.3, 109.0, 95.9, 79.3, 29.0, 16.2. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3367, 3174, 3047, 2269 (СС), 2260 (СN), 1212, 815. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2$ : 289.1136. Найдено: 289.1136.

**3-Этинил-1H-индол-2-карбонитрил (87g).** К раствору 3-((Триметилсилил)этинил)-1H-индол-2-карбонитрила **76а** (200 мг, 0.839 ммоль) в сухом ТГФ добавляют ТБАФ (0.328 мг, 1.25 ммоль). Реакционную смесь нагревают при комнатной температуре в течение 10 мин и контролируют с помощью ТСХ. Затем смесь упаривают, а остаток экстрагируют 20 мл этилацетата. Органический слой высушивают над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают при

пониженном давлении. Соединения кристаллизуют с использованием этилацетата. Выход 131 мг (94%), белый порошок, т. пл. 142–143 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 12.79 (1H, с), 7.66 (1H, д, *J* = 8.1), 7.52 (1H, д, *J* = 8.34), 7.43 (1H, т, *J* = 7.15), 7.27 (1H, т, *J* = 7.39), 4.71 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 136.2, 126.6 (2С), 122.2, 120.1, 113.1, 113.0, 109.7, 106.8, 87.7, 74.2. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>: 167.0604. Найдено: 167.0603.

**Общая методика (X) получения тараксацина А и аналогов.** Смесь 3-((триметилсилил)этинил)-1*H*-индол-2-карбонитрила (100 мг, 0.420 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (14.3 мг, 0.084 ммоль, 20 мольн.%), 1 мл сухого метанола и 1 мл триэтиламина смешивают в сосуде, который плотно закрывают, предварительно создав инертную атмосферу. Смесь помещают в микроволновой реактор и нагревают в микроволновой печи при 150 °С в течение 3.5 часов. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии с использованием нейтрализованного силикагеля (5 капель Et<sub>3</sub>N), элюируя 15–20%-ным раствором этилацетата в гексане.

**Общая методика XI.** Смесь 3-((триметилсилил)этинил)-1*H*-индол-2-карбонитрила (100 мг, 0.420 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (14.3 мг, 0.084 ммоль, 20 мольн.%), 1 мл сухого метанола и 1 мл триэтиламина помещают в круглодонную колбу и кипятят в течении 8 ч. Затем удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии с использованием нейтрализованного силикагеля (5 капель Et<sub>3</sub>N), элюируя 15–20%-ным раствором этилацетата в гексане.

**1-Метокси-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол (88a).** Методика XI. Выход 64 мг (78%), белый порошок, т. пл. 140–142 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.72 (1H, с), 8.14 (1H, д, *J* = 7.9), 7.86 (1H, д, *J* = 5.5), 7.71 (1H, д, *J* = 5.5), 7.55 (1H, д, *J* = 8.3), 7.49 (1H, т, *J* = 7.5), 7.21 (1H, т, *J* = 7.4), 4.09 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 150.8, 139.9, 134.4, 128.5, 127.3, 123.5, 121.4, 121.2, 119.2, 112.2, 109.5, 52.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3269, 3175, 2993, 1610, 1503, 1375, 1256, 924, 817, 572. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: 199.0866. Найдено: 199.0869.

**1-Метокси-3-фенил-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол (88b).** Методика X. Выход 49 мг (44%), белый порошок, т. пл. 118–120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.79 (1H, с), 8.38 (1H, с), 8.24 (1H, д, *J* = 7.6), 8.21 (2H, д, *J* = 8.1), 7.56 (1H, д, *J* = 8.3), 7.51–7.47 (3H, м), 7.34 (1H, т, *J* = 7.1), 7.24 (1H, т, *J* = 7.6), 4.21 (3H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 149.9, 142.3, 140.4, 139.7, 129.9, 128.6 (2С), 127.4, 127.3, 125.9 (2С), 122.9, 121.7, 121.6, 119.4, 112.3, 105.5, 52.8. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3401, 3165, 2927, 1620, 1497, 1348, 933, 740, 562. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 275.1179. Найдено: 275.1176.

**1-Метокси-3-фенил-6-хлор-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол (88c).** Методика X. Выход 51 мг (46%), белый порошок, т. пл. 131–133 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.97 (1H, с), 8.44 (1H,

с), 8.37 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 8.19 (2H, дд,  $J = 8.3, J = 1.1$ ), 7.58 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.52–7.48 (3H, м), 7.38–7.34 (1H, м), 4.21 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 150.0, 142.6, 139.5, 138.8, 129.1, 128.6 (2С), 127.5, 127.3, 125.9 (2С), 123.7, 123.6, 122.9, 121.1, 113.9, 105.7, 52.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3403, 3111, 2922, 1560, 1436, 1280, 1033, 805, 516. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ : 309.0789. Найдено: 309.0792.

**3-(4-Фторфенил)-1-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88d).** Методика X. Выход 51.5 мг (46%), белый порошок, т. пл. 130–132 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.79 (1H, с), 8.36 (1H, с), 8.27–8.21 (3H, м), 7.56 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.52–7.47 (1H, м), 7.31 (2H, т,  $J = 8.7$ ), 7.24 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 4.20 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 161.9 (д,  $J = 246.0$ , С-F), 149.9, 141.3, 140.5, 136.2, 129.9, 127.8 (2С, д,  $J = 8.9$ , С-F), 127.4, 122.9, 121.6, 121.5, 119.4, 115.3 (2С, д,  $J = 21.6$ , С-F), 112.3, 105.4, 52.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3111, 2933, 1611, 1633, 1565, 1360, 1093, 970, 804, 572. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ : 293.1085. Найдено: 293.1088.

**3-(4-фторфенил)-1-метокси-6-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88e).** Методика X. Выход 53 мг (48%), белый порошок, т. пл. 160–162 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.97 (1H, с), 8.42 (1H, с), 8.34 (1H, д,  $J = 1.9$ ), 8.22–8.20 (2H, м), 7.56 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.51 (1H, дд,  $J = 6.4, 2.2$ ), 7.34–7.32 (2H, м), 4.19 (3H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 161.9 (д,  $J = 246.0$ , С-F), 150.0, 141.6, 138.8, 136.0, 129.1, 127.8 (2С, д,  $J = 8.9$ , С-F), 127.4, 123.7, 123.5, 122.9, 121.0, 115.3 (2С, д,  $J = 21.2$ , С-F), 113.9, 105.6, 52.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3462, 3376, 2988, 1634, 1566, 1486, 1283, 1065, 826, 575. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}$ : 327.0695. Найдено: 327.0693.

**6-Этил-3-(4-фторфенил)-1-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88f).** Методика X. Выход 38 мг (35%), белый порошок, т. пл. 154–156 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.65 (1H, с), 8.35 (1H, с), 8.25–8.22 (2H, м), 8.05 (1H, с), 7.46 (д,  $J = 8.4$ ), 7.37 (дд,  $J = 6.7, 1.7$ ), 7.33–7.27 (м, 2 H), 4.19 (3H, с), 2.78 (2H, кв,  $J = 7.6$ ), 1.29 (3H, т,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 161.8 (д,  $J = 246.0$ , С-F), 149.9, 141.0, 138.9, 136.3, 134.8, 129.8, 128.0, 127.7 (2С, д,  $J = 7.1$ , С-F), 123.0, 121.8, 119.8, 115.3 (2С, д,  $J = 21.2$ , С-F), 112.1, 105.4, 52.8, 28.3, 16.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3173, 2993, 1885, 1718, 1633, 1503, 1288, 1012, 817, 730, 567. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ : 321.1398. Найдено: 321.1397.

**1-Этокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88g)** Методика XI. Выход 61 мг (69%), белый порошок, т. пл. 121–123 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.63 (1H, с), 8.14 (д,  $J = 7.9$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.69 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.56 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.49–7.46 (1H, м), 7.22–7.20 (1H, м), 4.57 (2H, кв,  $J = 7.2$ ), 1.45 (3H, т,  $J = 7.0$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 150.5, 139.9, 134.5, 128.6, 127.2, 123.5, 121.3, 121.2, 119.2, 112.3, 109.3, 61.0, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3191, 2911, 1645, 1540, 1288, 1035, 811, 570. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 213.1022. Найдено: 213.1026.

**1-Этоксиг-3-фенил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88h).** Методика X. Выход 45 мг (38%), белый порошок, т. пл. 154–156 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.71 (1H, с), 8.35 (1H, с), 8.23 (1H, д, *J* = 7.9), 8.18 (2H, д, *J* = 7.4), 7.56 (д, *J* = 8.4), 7.51–7.47 (3H, м), 7.34 (1H, т, *J* = 7.4), 7.24 (1H, т, *J* = 7.4), 4.70 (2H, кв, *J* = 7.2), 1.52 (3H, т, *J* = 7.2). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 149.6, 142.2, 140.4, 139.7, 129.9, 128.6 (2C), 127.3 (2C), 125.9 (2C), 122.9, 121.7, 121.5, 119.3, 112.4, 105.3, 61.1, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3195, 2944, 1650, 1580, 1233, 1001, 887, 575. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 289.1335. Найдено: 289.1333.

**6-Хлор-1-Этоксиг-3-фенил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88i).** Методика X. Выход 52 мг (45%), белый порошок, т. пл. 161–163 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.90 (1H, с), 8.42 (1H, с), 8.36 (1H, д, *J* = 2.2), 8.19–8.13 (2H, м), 7.57 (1H, д, *J* = 8.8), 7.51–7.45 (3H, м), 7.35 (1H, т, *J* = 7.4), 4.70 (2H, кв, *J* = 7.2), 1.52 (3H, т, *J* = 7.2). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 149.7, 142.6, 139.6, 138.8, 129.1, 128.6 (2C), 127.5, 127.3, 125.9 (2C), 123.7, 123.6, 122.9, 120.0, 113.9, 105.5, 61.2, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3403, 2922, 1666, 1560, 1280, 1033, 805, 576. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O: 323.0946. Найдено: 323.0945.

**1-Этоксиг-3-(4-фторфенил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88j).** Методика X. Выход 50 мг (43%), пл. 145–147 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.71 (1H, с), 8.34 (1H, с), 8.23–8.20 (3H, м), 7.56 (1H, д, *J* = 8.3), 7.50 (1H, т, *J* = 7.4), 7.30 (2H, т, *J* = 8.7), 7.24 (1H, т, *J* = 7.4), 4.69 (2H, кв, *J* = 7.2), 1.15 (3H, т, *J* = 7.2). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 161.8 (д, *J* = 246.0, C-F), 149.6, 141.3, 140.5, 136.3, 129.9, 127.7 (2C, д, *J* = 8.1, C-F), 127.4, 122.8, 121.6, 121.5, 119.3, 115.4 (2C, д, *J* = 23.0, C-F), 112.4, 105.2, 61.1, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3340, 3170, 2933, 1633, 1565, 1232, 1093, 970, 805, 572. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O: 307.1241. Найдено: 307.1247.

**3-(4-Фторфенил)-6-хлор-1-этоксиг-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88k).** Методика X. Выход 50 мг (43%), белый порошок, т. пл. 159–161 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.90 (1H, с), 8.40 (1H, с), 8.34 (1H, д, *J* = 1.7), 8.19 (2H, дд, *J* = 8.6, 5.7), 7.56 (1H, д, *J* = 8.6), 7.51 (1H, дд, *J* = 8.7, 2.2), 7.32 (2H, т, *J* = 8.8), 4.69 (2H, дд, *J* = 7.2), 1.15 (3H, т, *J* = 7.2). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 161.9 (д, *J* = 246.0, C-F), 149.7, 141.6, 138.8, 136.1, 129.1, 127.7 (2C, д, *J* = 8.9, C-F), 127.3, 123.7, 123.6, 122.8, 121.0, 115.4 (2C, д, *J* = 21.2, C-F), 114.0, 105.4, 61.3, 14.8. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3461, 3377, 2949, 1633, 1566, 1283, 1140, 1018, 826, 584. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>2</sub>O: 341.0851. Найдено: 341.0855.

**1-Изобутоксиг-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88l).** Методика XI. Выход 72.5 мг (71%), белый порошок, т. пл. 105–107 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.59 (1H, с), 8.14 (1H, д, *J* = 7.9), 7.82 (1H, д, *J* = 5.5), 7.68 (1H, д, *J* = 5.5), 7.58 (1H, д, *J* = 8.1), 7.50–7.48 (1H, м), 7.21 (1H, т, *J* = 7.6), 4.27 (2H, д, *J* = 6.7), 2.20–2.14 (1H, м), 1.08 (6H, д, *J* = 6.7). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 150.8,

139.9, 134.4, 128.5, 127.2, 123.5, 121.3, 121.2, 119.2, 112.3, 109.3, 71.3, 27.7, 19.2 (2С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3140, 2961, 1734, 1609, 1285, 1006, 875, 739, 560. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : 241.1335. Найдено: 241.1329.

**1-(Циклогексилокси)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88m).** Методика XI. Выход 68 мг (61%), белый порошок, т. пл. 111–113 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.52 (1H, с), 8.12 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 5.2$ ), 7.66 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.57 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.48 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.20 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 5.32–5.29 (1H, м), 2.05–2.04 (2H, м), 1.84–1.82 (2H, м), 1.64–1.57 (3H, м), 1.47–1.42 (2H, м), 1.37–1.33 (1H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 150.1, 139.9, 134.5, 128.6, 127.2, 123.8, 121.3, 121.2, 119.1, 112.3, 109.0, 72.2, 31.6 (2С), 25.3, 23.4 (2С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 3045, 2898, 1745, 1640, 1261, 998, 764, 580. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : 267.1492. Найдено: 267.1483.

**1-Изопропилокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88n).** Методика XI. Выход 52 мг (55%), белый порошок, т. пл. 127–129 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.53 (1H, с), 8.13 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 7.83 (1H, д,  $J = 5.2$ ), 7.66 (1H, д,  $J = 5.2$ ), 7.56 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.49–7.46 (1H, м), 7.21–7.19 (1H, м), 5.57–5.52 (1H, м), 1.43 (6H, д,  $J = 6.2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 150.2, 139.9, 134.5, 128.6, 127.2, 123.8, 121.3, 121.2, 119.2, 112.3, 109.0, 67.5, 22.2 (2С). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 3304, 3194, 2911, 1617, 1497, 1225, 933, 812, 628. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : 227.1179. Найдено: 227.1177.

**1-(Бензилокси)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88o).** Методика XI. Выход 75 мг (65%), белый порошок, т. пл. 132–134 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.72 (1H, с), 8.15 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 5.5$ ), 7.60–7.56 (3H, м), 7.49 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.42 (2H, т,  $J = 7.6$ ), 7.35 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.22 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 5.61 (2H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 150.2, 140.0, 137.5, 134.4, 128.8, 128.4 (2С), 128.0 (2С), 127.8, 127.3, 123.5, 121.4, 121.2, 119.3, 112.3, 109.7, 66.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3247, 3121, 2926, 1731, 1631, 1566, 1283, 1016, 798, 679. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : 275.1179. Найдено: 275.1176.

**1-(Бензилокси)-3-фенил-6-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88p).** Методика X. Выход 55 мг (40%), белый порошок, т. пл. 164–166 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 700 МГц): 11.79 (1H, с), 8.39 (1H, с), 8.25–8.23 (3H, м), 7.65 (2H, д,  $J = 7.2$ ), 7.57 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.52–7.48 (1H, м), 7.43 (2H, т,  $J = 7.6$ ), 7.36–7.34 (1H, м), 7.31 (2H, т,  $J = 8.8$ ), 7.25 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 5.74 (2H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 177 МГц): 162.6, 161.2, 149.3, 141.3, 140.5, 137.5, 136.1, 130.2, 128.4 (2С), 128.1 (2С), 127.9, 127.8, 127.5, 122.8, 121.6, 121.5, 119.4, 115.4, 115.3, 112.4, 105.6, 66.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 2924, 1726, 1601, 1287, 1020, 741, 558. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ : 385.1102. Найдено: 385.1103.

**3-(4-Фторфенил)-1-(фуран-2-илметокси)-6-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (88q).**

Методика Х. Выход 40 мг (28%), белый порошок, т. пл. 186–188 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.98 (1H, с), 8.46 (1H, с), 8.34 (1H, д, *J* = 1.7), 8.25 (2H, дд, *J* = 8.7, 5.6), 7.74 (1H, д, *J* = 1.2), 7.56–7.51 (2H, м), 7.34 (2H, т, *J* = 8.8), 6.70 (1H, д, *J* = 3.1), 6.51 (1H, дд, *J* = 3.0, 2.0), 5.70 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 162.0, (д, *J* = 246.0, C-F), 150.4, 149.0, 143.6, 141.5, 138.9, 135.9, 129.5, 127.8 (2C, д, *J* = 8.1, C-F), 127.5, 123.7, 123.3, 122.7, 121.1, 115.5 (2C, д, *J* = 20.3, C-F), 114.0, 110.9, 110.8, 105.9, 59.0. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3414, 2926, 1705 1561, 1481 1279, 1119, 996, 833, 561. HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 393.0801. Найдено: 393.0809.

**2-((9H-Пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)окси)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (88r).** Методика Х.

Выход 82 мг (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 145–147 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 11.61 (1H, с), 8.14 (1H, д, *J* = 7.87), 7.84 (1H, д, *J* = 5.48), 7.70 (1H, с) 7.59 (1H, д, *J* = 8.11) 7.50–7.47 (1H, м) 7.22–7.20 (1H, м) 4.61 (2H, т, *J* = 5.96) 2.74 (2H, т, *J* = 5.84) 2.26 (6H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 177 МГц): 150.4, 140.0, 134.4, 128.69, 127.8, 123.5, 121.3, 121.2, 119.2, 112.3, 109.4, 63.2, 57.9, 45.6 (2C). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3360, 3110, 2980, 1670, 1489, 1282, 860, 575. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O, 255.3371. Найдено: 255.1373.

**Масштабирование получения тараксацина А.**

Смесь 3-((триметилсилил)этинил)-1*H*-индол-2-карбонитрила **87a** (1.0 г, 4.20 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (143 мг, 0.84 ммоль, 20 мольн.%), 10 мл сухого метанола и 10 мл триэтиламина помещают в 100 мл круглодонную колбу и кипятят в течении 8 ч. Затем удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяют в растворе этилацетат-метанол (8:2), отфильтровывают через нейтральный оксид алюминия и концентрируют, после чего кристаллизуют из этилацетата и гексана. Получают белый порошок (757 мг, 91% выход). Физические данные соответствуют полученным в предыдущих экспериментах.

**Общая методика получения 7-метил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-аминов 90a-k и индолизина 91.**

Раствор пропаргилированного индола **83** (0.55 ммоль) и ДБУ (4.2 мг, 0.0277 ммоль) в 2.0 мл нитрометана кипятят в течение 1 часа. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Продукт получают методом колоночной хроматографии, элюируя 50%-ным раствором этилацетат в гексане.

**7-Метил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90a).** Выход 122 мг (92%), коричневый порошок, т. пл. 129 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.44 (3H, с), 7.29–7.31 (1H, м), 7.36–7.38 (1H, м), 7.65 (1H, с), 7.80 (1H, д, *J* = 8.0), 7.97 (1H, с), 8.09 (1H, д, *J* = 8.0), 8.62 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19,1, 99.1, 111.5, 111.7, 113.5, 121.2, 121.4, 121.7, 122.6, 123.0, 127.4, 131.3,

141.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3275, 3120, 1518, 1453, 1444, 1400, 1368, 1332, 1273, 1216, 1156, 1137, 1064. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 240.0778. Найдено: 240.0781.

**7-Метил-8-нитро-2-хлорпиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90b).** Выход 144 мг (95%), коричневый порошок, т. пл. 146 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.32 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.58 (1H, с), 7.86 (1H, с), 7.92 (1H, с), 8.08 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.56 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.0, 98.4, 112.4, 113.2, 113.4, 120.3, 121.5, 112.8, 127.2, 128.1, 128.6, 129.6, 141.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3312, 3115, 1592, 1529, 1454, 1408. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 274.0389. Найдено: 274.0391.

**2-Бром-7-метил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90с).** Выход 153 мг (87%), коричневый порошок, т. пл. 170 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.46 (1H, дд,  $J = 8.5, 1.1$ ), 7.61 (1H, с), 7.97 (1H, с), 8.05 (1H, д,  $J = 1.2$ ), 8.08 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.57 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.0, 98.3, 112.5, 113.4, 113.6, 115.4, 121.6, 123.5, 125.3, 128.5, 128.8, 129.8, 141.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3451, 3362, 3347, 3026, 2974, 1678, 1590, 1492, 1454, 1426. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 317.9884. Найдено: 317.9887.

**2,7-Диметил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90d).** Выход 121 мг (86%), коричневый порошок, т. пл. 166 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.43 (3H, с), 2.45 (3H, с), 7.19 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.55 (1H, с), 7.57 (1H, с), 7.91 (1H, с), 7.96 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.57 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.1, 21.2, 98.6, 111.2, 111.5, 113.6, 120.5, 121.2, 125.0, 127.3, 127.7, 129.9, 131.7, 141.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3489, 3336, 2982, 2935, 2906, 1659, 1631, 1583, 1469, 1428, 1281, 1259. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 254.0935. Найдено: 254.0936.

**2-Этил-7-метил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90е).** Выход 123 мг (83%), белый порошок, т. пл. 151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.26 (3H, т,  $J = 7.5$ ), 2.43 (3H, с), 2.75 (2H, кв,  $J = 7.5$ ), 7.24 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 7.56–7.58 (2H, м), 7.92 (1H, с), 7.99 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.57 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.0, 19.1, 28.3, 98.8, 111.3, 111.5, 129.2, 129.6, 121.2, 124.0, 127.3, 127.7, 130.1, 138.3, 141.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3489, 3336, 2982, 2935, 2906, 1659, 1631, 1583, 1469, 1428. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 268.1092. Найдено: 268.1095.

**2-Этокси-7-метил-8-нитропиридо [1,2-*a*]индол-9-амин (90f).** Выход 130 мг (83%), коричневый порошок, т. пл. 165 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.25 (3H, т,  $J = 7.5$ ), 2.43 (3H, с), 2.73 (2H, кв,  $J = 7.5$ ), 7.22 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.56–7.58 (2H, м), 7.89 (1H, с), 7.96 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.57 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.0, 19.1, 28.3, 98.7, 111.2, 111.5, 113.6, 119.2, 121.2, 124.0, 127.3, 127.7, 130.1, 138.2, 141.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3451, 1520, 1455, 1444, 1400, 1368, 1332, 1273, 1216, 1064. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 284.1041. Найдено: 284.1044.

**2-Метокси-7-метил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90g).** Выход 134 мг (90%), коричневый порошок, т. пл. 170 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.43 (3H, с), 3.83 (3H, с), 6.99 (1H, д, *J* = 8.5), 7.23 (1H, с), 7.55 (1H, с), 7.91 (1H, с), 7.98 (1H, д, *J* = 8.5), 8.54 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.1, 55.3, 98.6, 101.0, 111.5, 112.5, 113.1, 114.7, 121.2, 126.8, 127.5, 128.1, 141.5, 155.76. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3450, 3336, 1659, 1631, 1583, 1468, 1428, 1281, 1260, 1147, 1112, 1060. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 270.0884. Найдено: 270.0887.

**7-Бензил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90h).** Выход 133 мг (76%), коричневый порошок, т. пл. 173 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.25 (2H, с), 7.13–7.16 (3H, м), 7.23 (2H, т, *J* = 7.0), 7.41 (1H, дд, *J* = 8.5, 1.5), 7.66 (2H, с), 7.93 (1H, д, *J* = 1.5), 8.16 (1H, д, *J* = 8.5), 8.22 (1H, с). 8.53 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 37.4, 98.9, 78.1, 113.4, 115.0, 120.5, 120.7, 123.1, 125.9, 126.8, 127.4, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.9, 130.0, 140.3, 141.7. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3433, 3310, 3061, 1599, 1552, 1531. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 316.1092. Найдено: 316.1093.

**7-Бензил-2-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90i).** Выход 159 мг (82%), коричневый порошок, т. пл. 222 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.25 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.12–7.16 (3H, м), 7.23 (2H, т, *J* = 7.0), 7.40 (2H, дд, *J* = 8.5, 2.0), 7.66 (1H, с), 7.93 (1H, д, *J* = 2.0), 8.16 (1H, д, *J* = 8.5), 8.21 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 37.4, 59.7, 99.0, 113.4, 115.1, 120.5, 120.5, 120.5, 120.7, 123.1, 125.9, 127.4, 128.0, 128.4, 128.9, 130.0, 140.3, 141.7, 170.3. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3478, 3346, 3291, 3108, 1729, 1601, 1551, 1535, 1452, 1416, 1369, 1264. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 350.0703 Найдено: 350.0701

**7-Бензил-2-метил-8-нитропиридо [1,2-*a*]индол-9-амин (90j).** Выход 155 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 170 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.46 (3H, с), 4.25 (2H, с), 7.13–7.16 (3H, м), 7.21–7.23 (3H, м), 7.6 (2H, с), 7.99 (1H, д, *J* = 8.5), 8.14 (1H, с), 8.52 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 21.4, 37.0, 99.1, 111.2, 114.2, 115.2, 120.3, 120.6, 125.2, 125.9, 127.4, 127.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 130.2, 131.9, 140.6, 142.2. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3429, 3314, 3117, 2973, 2930, 1720, 1592, 1529, 1454, 1408, 1382, 1332, 1262, 1240. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 330.1248. Найдено: 330.1249.

**7-Бензил-2-этил-8-нитропиридо[1,2-*a*]индол-9-амин (90k).** Выход 123 мг (65%), коричневый порошок, т. пл. 173 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.26 (3H, т, *J* = 7.0), 2.74–2.77 (2H, кв, *J* = 7.0), 4.26 (2H, с), 7.13–7.15 (3H, м), 7.22 (2H, д, *J* = 7.6), 7.27 (1H, д, *J* = 8.2), 7.62 (2H, с), 8.01 (1H, д, *J* = 8.6), 8.14 (1H, с), 8.54 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.1, 28.4, 37.5, 99.4, 111.4, 114.2, 115.2, 119.2, 119.4, 120.3, 124.3, 124.2, 125.9, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 130.4, 138.4, 140.6, 142.2. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3429, 3315, 3117, 2982, 2935, 2906, 1659, 1631, 1583,

1469, 1428, 1382, 1332, 1262, 1240. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 344.1404. Найдено: 344.1407.

**6-Метил-7-нитроиндолизин-8-амин (91).** Выход 86 мг (82%), коричневый порошок, т. пл. 114 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с), 6.64–6.65 (1H, м), 7.31–7.33 (1H, м), 7.38–7.40 (1H, м), 7.49 (1H, с), 8.42 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 19.4, 107.7, 113.2, 115.1, 118.9, 119.9, 119.4, 122.4, 141.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3480, 3115, 1580, 1516, 1332. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 190.0622. Найдено: 190.0616

**Общая методика получения этил 9-амино-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилатов 92а-к.** Раствор пропаргилированного индола **83** (0.55 ммоль), ДБУ (17 мг, 0.111 ммоль) и диэтилмалоната (888 мг, 5.5 ммоль) в 2 мл ДМФ нагревают при 140 °С в течение 5 часов. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении. Продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 40% раствором этилацетата в гексане.

**Этил 9-амино-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92а).** Выход 127 мг (86%), желтый порошок, т. пл. 128 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.0$ ), 2.39 (3H, с), 4.28 (2H, кв,  $J = 7.0$ ), 7.24 (1H, с), 7.26–7.28 (2H, м), 7.58 (2H, с), 7.75–7.77 (1H, м), 7.90 (1H, с), 8.06–8.08 (2H, м). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.20, 20.6, 59.7, 93.8, 96.5, 111.3, 112.1, 116.1, 120.9, 121.1, 122.1, 127.3, 128.4, 130.3, 144.8, 168.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330, 3295, 3120, 3051, 2930, 1697, 146, 1194, 1143, 1049, 1026, 1004. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 269.1284. Найдено: 269.1287.

**Этил 9-амино-2-хлор-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92b).** Выход 153 мг (92%), желтый порошок, т. пл. 129 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.0$ ), 2.38 (3H, с), 4.28 (2H, кв,  $J = 7.0$ ), 7.23 (1H, с), 7.24–7.27 (1H, м), 7.58 (2H, с), 7.84 (1H, д,  $J = 2.0$ ), 7.94 (1H, с), 8.11–8.13 (1H, м). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.1, 20.5, 59.8, 93.4, 97.1, 112.1, 113.1, 116.9, 119.8, 121.0, 126.8, 128.1, 128.8, 129.7, 144.4, 168.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3325, 3291, 3115, 3048, 1520, 1449, 1346, 1246, 1190, 1143, 1122. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 303.0895 Найдено: 303.0892.

**Этил 9-амино-2,7-диметилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92с).** Выход 107 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 135 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.0$ ), 2.37 (3H, с), 2.44 (3H, с), 4.28 (2H, кв,  $J = 7.0$ ), 7.09 (1H, с), 7.14 (1H, с), 7.53 (2H, д,  $J = 7.5$ ), 7.85 (1H, с), 7.94 (1H, д,  $J = 7.5$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.2, 20.6, 21.3, 59.6, 93.2, 96.4, 111.0, 112.1, 115.8, 120.0, 123.0, 127.6, 128.5, 128.9, 131.0, 144.8, 168.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3329, 3295,

3277, 2931, 1697, 1616, 1521, 1452, 1402, 1346, 1246, 1194. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 283.1441. Найдено: 283.1442.

**Этил 9-амино-2-этил-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92d).** Выход 134 мг (82%), желтый порошок, т. пл. 129 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.26 (3H, т, *J* = 7.5), 1.33 (3H, т, *J* = 7.5), 2.38 (3H, с), 2.74 (2H, кв, *J* = 7.5), 4.28 (2H, кв, *J* = 7.5), 7.13–7.15 (2H, м), 7.52–7.55 (3H, м), 7.85 (1H, с), 7.96 (1H, д, *J* = 8.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 14.2, 16.1, 20.6, 28.4, 59.6, 93.4, 96.4, 111.1, 112.1, 115.8, 118.8, 122.0, 127.6, 128.4, 129.12, 137.6, 144.8, 168.3. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 297.1597. Найдено: 297.1599.

**Метил 9-амино-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92e).** Выход 99 мг (71%), желтый порошок, т. пл. 124 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.37 (3H, с), 3.80 (3H, с), 7.26–7.28 (3H, м), 7.57 (1H, с) 7.75–7.77 (1H, м), 7.90 (1H, с), 8.06–8.08 (2H, м). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.5, 59.8, 93.4, 97.1, 112.1, 113.1, 116.9, 119.8, 121.0, 126.8, 128.1, 128.8, 129.7, 144.4, 168.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330, 3295, 3120, 3051, 2930, 1697, 146, 1194, 1049. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 255.1128. Найдено: 255.1131.

**Метил 9-амино-2-хлор-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92f).** Выход 138 мг (87%), желтый порошок, т. пл. 132 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с), 3.80 (3H, с) 7.24–7.26 (2H, м), 7.57 (2H, с), 7.84 (1H, д, *J* = 1.5) 7.94 (1H, с), 8.09–8.11 (1H, м). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 51.0, 93.5, 97.1, 112.1, 113.1, 116.8, 119.8, 121.0, 126.8, 128.2, 128.8, 129.7, 144.3, 166.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3325, 3291, 3115, 3048, 1520, 1449, 1346, 1246, 1190, 1143. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 289.0738. Найдено: 289.0741.

**Метил 9-амино-2,7-диметилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92g).** Выход 122 мг (83%), желтый порошок, т. пл. 124 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с), 2.44 (3H, с), 3.79 (3H, с), 7.09 (1H, д, *J* = 8.5), 7.15 (1H, с) 7.52–7.54 (3H, м), 7.85 (1H, с), 7.94 (1H, д, *J* = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.5, 21.4, 59.8, 93.4, 97.1, 112.1, 113.1, 116.9, 119.8, 121.0, 126.8, 128.1, 128.8, 129.7, 144.4, 168.1. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3439, 1665, 1643. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 269.1284. Найдено: 269.1287.

**Метил 9-амино-2-бром-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92h).** Выход 147 мг (80%), желтый порошок, т. пл. 138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с), 3.80 (3H, с) 7.24–7.26 (2H, м), 7.57 (2H, с) 7.84 (1H, д, *J* = 1.5), 7.93 (1H, с), 8.12 (1H, д, *J* = 8.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 51.0, 93.5, 97.0, 112.1, 113.1, 116.8, 119.8, 121.0, 126.8, 128.2, 128.8, 129.6, 144.3, 168.5. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3324, 3292, 3115, 3048, 1520, 1449, 1346, 1246. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 333.0233. Найдено: 333.0236.

**Метил 9-амино-2-метокси-7-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92i).** Выход 125 мг (80%), желтый порошок, т. пл. 138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.35 (3H, с), 3.80 (3H,

с), 3.82, (3H, с), 6.89 (1H, дд,  $J = 6.5, 2.5$ ), 7.15 (1H, с), 7.18 (1H, д,  $J = 2.5$ ), 7.50 (2H, с), 7.85 (1H, с), 7.6 (1H, д,  $J = 7.0$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 20.4, 50.9, 55.2, 93.5, 96.4, 100.8, 112.1, 112.2, 112.5, 115.8, 125.8, 128.0, 128.6, 144.4, 155.5, 168.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3330, 3295, 3115, 3048, 2931, 1520, 1449, 1346, 1246, 1190, 1140, 1122. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 285.1234. Найдено: 285.1235.

**Этил 9-амино-7-бензил-2-метилпиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92j).** Выход 158 мг (80%), желтый порошок, т. пл. 165 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.08 (3H, т,  $J = 7.0$ ), 2.41 (3H, с), 4.02 (2H, кв,  $J = 7.0$ ), 4.19 (2H, с), 7.09–7.14 (4H, м), 1.03 (1H, с), 7.25 (2H, т,  $J = 7.6$ ), 7.40 (2H, с), 7.56 (1H, с), 7.95 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 8.04 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 13.8, 21.3, 38.5, 59.5, 93.5, 96.1, 111.0, 113.8, 118.1, 120.1, 123.2, 125.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.6 (2C), 129.2, 131.2, 141.8, 144.6, 167.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3329, 3295, 3277, 2930, 1697, 1616, 1521, 1452, 1402, 1346, 1246, 1190. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 359.1754. Найдено: 359.1757.

**Метил 9-амино-7-бензил-2-метоксипиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилат (92k).** Выход 156 мг (79%), желтый порошок, т. пл. 146 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.46 (3H, с), 3.58 (3H, с), 4.15 (2H, с), 7.11–7.40 (4H, м) 7.18 (1H, с), 7.23 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.38 (2H, с), 7.56 (1H, с), 7.97 (2H, д,  $J = 8.5$ ), 8.07 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 21.4, 38.6, 50.8, 93.6, 95.8, 111.0, 113.8, 118.5, 120.1, 123.2, 125.6, 125.8, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 129.2, 131.2, 131.3, 141.6, 144.6, 168.1. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 361.1547. Найдено: 361.1543.

#### **Общая методика цианометилирования фенолов 93а-д.**

К раствору 5.35 ммоль исходного фенола в 5 мл ДМФА добавляют 0.56 мл (8 ммоль) BrCH<sub>2</sub>CN и 1.48 г (10.7 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Реакционную смесь нагревают при 70-80 °С в течение 3 часов, охлаждают и оставляют при комнатной температуре на сутки, затем выливают в 60 мл воды и экстрагируют 3×50 мл EtOAc. Органический слой промывают последовательно NaHCO<sub>3</sub>, водой, насыщенным раствором NaCl и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток наносят на SiO<sub>2</sub> и очищают колоночной хроматографией, элюент этилацетат-гептан 1-10.

**2-(2-Бром-4-метилфенокси)ацетонитрил (93а).**  $R_f=0.8$  (этилацетат-гептан 1-10). Выход 1.12 г (93%), прозрачное масло.  $^1\text{H}$  ЯМР: 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.80 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.98 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 7.11–7.14 (1H, м), 7.41–7.43 (1H, м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 20.4, 55.3, 113.0, 114.9, 115.8, 129.3, 133.4, 135.1, 151.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2912, 2860, 1871, 1389, 1263, 1020. HRMS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrNO: 225.9862. Найдено: 225.9864.

**2-(2-Бром-4-изопропилфенокси)ацетонитрил (93b).**  $R_f=0.9$  (этилацетат-гептан 1-10). Выход 1.22 г (90%), желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.17 (6H, д,  $J = 6.9, 2\text{CH}_3$ ), 2.85 (1H, септ,  $J = 6.9$ ,

CH), 4.80 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.96 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.18 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.4$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 2.4$ ). <sup>13</sup>C ЯМР: 24.1, 33.3, 55.8, 111.7, 113.2, 117.3, 126.2, 131.4, 143.5, 153.2. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1870, 1437, 1384, 1251, 1024. HRMS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrNO: 254.0175. Найдено: 254.0178.

**2-(2-Бром-4-трет-бутилфенокси)ацетонитрил (93с).**  $R_f=0.8$  (этилацетат-гептан 1-10). Выход 1.22 г (85%), светло-коричневое масло. <sup>1</sup>H ЯМР: 1.30 (9H, с, <sup>t</sup>Bu), 4.53 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.82 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.33 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.4$ ), 7.58 (1H, д,  $J = 2.4$ ). <sup>13</sup>C ЯМР: 31.3, 34.3, 55.2, 111.7, 113.2, 115.3, 125.2, 130.6, 146.8, 151.3. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2910, 2860, 1870, 1439, 1389, 1263, 1010. HRMS:  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrNO: 268.0332. Найдено: 268.0328.

**2-(2-Йод-4-трет-бутилфенокси)ацетонитрил (93d).** Выход 1.48 г (88%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 34–35 °С. <sup>1</sup>H ЯМР: 1.30 (9H, с, <sup>t</sup>Bu), 4.80 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.94 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.37 (1H, дд,  $J = 8.6, 2.5$ ), 7.82 (1H, д,  $J = 2.5$ ). <sup>13</sup>C ЯМР: 31.4, 34.4, 55.1, 86.9, 113.7, 115.0, 126.8, 137.4, 148.7, 153.4. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2959, 2868, 1872, 1563, 1439, 1389, 1263. HRMS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>I NO: 316.0193. Найдено: 316.0189.

**2-(1-Бромнафтален-2-ил)оксиацетонитрил (93е).** Выход 1.11 г (79%), белый порошок, т. пл. 141 °С. <sup>1</sup>H ЯМР: 4.90 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.48–7.52 (1H, м), 7.60 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.82–7.89 (2H, м), 7.94 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.22–8.25 (1H, м). <sup>13</sup>C ЯМР: 55.6, 111.0, 115.0, 117.4, 124.1, 126.5, 127.7, 127.8, 128.8, 130.3, 132.8, 152.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 1508, 1282, 1253, 1150, 1073. HRMS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrNO: 261.9862. Найдено: 261.9864.

**Общая методика получения соединений 94а-d.** К смеси 0.664 ммоль о-галогенфеноксиацетонитрила, 0.0126 г (0.066 ммоль) CuI, 0.0258 г (0.13 ммоль) фенантролин моногидрата и 0.36 мл (0.403 г, 6.64 ммоль) нитрометана в 3 мл ДМФА добавляют 0.19 мл (0.198 г, 1.3 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь нагревают при температуре 130–135 °С на протяжении 48–72 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. По исчезновении исходного соединения, смесь упаривают на ротационном испарителе, наносят на SiO<sub>2</sub> и выделяют колоночной хроматографией, элюент гексан-этилацетат 3-1.

**6-Метил-4-нитро-2H-хромен-3-амин (94а).**  $R_f = 0.15$  (этилацетат-гексан 1-3). Выход 14 мг (10%), жёлто-коричневое масло. <sup>1</sup>H: 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.51 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 5.82 (1H, уш. с, NH), 6.77 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 6.88 (1H, уш. с, NH), 7.09 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.40 (1H, уш. с). <sup>13</sup>C ЯМР: 29.7, 68.0, 109.7, 113.5, 115.6, 120.3, 129.3, 132.6, 133.9, 151.4. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3548, 2988, 1598, 1492, 1226, 1065. HRMS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 207.0764. Найдено: 207.0767.

**6-(Пропан-2-ил)-4-нитро-2H-хромен-3-амин (94б).**  $R_f=0.12$  (этилацетат-гексан 1-3). Выход 23 мг (15%), жёлто-коричневое масло. <sup>1</sup>H ЯМР: 1.23 (6H, д,  $J = 7.0, 2\text{CH}_3$ ), 3.1 (1H, септ,  $J = 7.0$ , CH), 4.81 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 5.95 (1H, уш. с, NH), 6.80 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 6.96 (1H, уш. с, NH), 7.26

(1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.50 (1H, уш. с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 24.0, 34.80, 68.1, 107.7, 116.5, 118.6, 125.9, 127.3, 132.8, 137.3, 154.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3554, 2985, 1597, 1492, 1256, 1066. HRMS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ : 235.1077. Найдено: 235.1080.

**6-трет-Бутил-4-нитро-2H-хромен-3-амин (94с).**  $R_f = 0.15$  (этилацетат-гексан 1-3). Из **2с**–выход 20 мг (12%), жёлто-коричневое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР: 1.29 (9H, с,  $^t\text{Bu}$ ), 4.51 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 6.01 (1H, уш. с, NH), 6.73 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 6.94 (1H, уш. с, NH), 7.35 (1H, дд,  $J = 8.7, 2.1$ ), 7.78 (1H, д,  $J = 2.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: 31.4, 34.2, 67.8, 86.2, 111.8, 116.7, 126.8, 136.6, 136.8, 147.2, 153.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3453, 2956, 2923, 1698, 1592, 1464, 1260, 1068. HRMS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 249.1234. Найдено: 249.1230.

#### Общая методика А получения продуктов гидроаминирования **95а-р**.

Раствор анилина (67 мг, 0.58 ммоль, 1.5 экв.) и LiHMDS (0.076 мл 1M раствора в ТГФ, 0.2 экв.) нагревают в сухом ТГФ в течение 5–10 минут при  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ . Затем добавляют индол **83а-f** (0.38 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3-8 часов. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь упаривают. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии, элюент этилацетат-гексан.

#### Альтернативная методика получения продуктов гидроаминирования **95i-р**.

Раствор пропаргилированного индола (0.55 ммоль) и нуклеофила (0.82 ммоль) с  $^t\text{BuOK}$  (124 мг, 1.1 ммоль, 2.0 экв.) в 3.0 мл сухого ТГФ нагревают в течение 1 ч при  $150\text{ }^\circ\text{C}$  в закрытом сосуде в микроволновом реакторе Monowave 300. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Продукт очищают методом колоночной хроматографии, элюент этилацетат-гексан. Выходы продуктов **95i-р** сопоставимы с общей методикой А.

**1-[(1E)-2-(Фениламино)проп-1-ен-1-ил]-1H-индол-2-карбонитрил (95а).** Выход 81 мг (77%), белый порошок, т. пл.  $118\text{--}119\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.76 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 7.21 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.28 (1H, с), 7.32 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.35 (2H, д,  $J = 8.1$ ), 7.48–7.49 (1H, м), 7.51 (2H, с), 7.53–7.57 (2H, м), 7.72 (1H, д,  $J = 7.9$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 7.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 18.1, 99.86, 99.89, 100.9, 110.1 (2С), 121.4, 121.5, 122.9, 123.0, 127.0, 129.4, 129.5, 129.61, 129.63, 129.7, 130.0 (2С), 131.8. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3276, 3120, 2220, 1518, 1459, 1444, 1333. HRMS (TOF  $\text{ES}^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3$ : 274.1339. Найдено: 274.1342.

**(E)-1-(2-((4-бромфенил)амино)проп-1-ен-1-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбонитрил (95b).** Выход 81 мг (65%), белый порошок т. пл.  $109\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.72 (3H, с), 7.30–7.36 (4H, м), 7.55 (1H, с), 7.72 (2H, д,  $J = 8.6$ ), 7.81 (1H, с), 7.92 (1H, д,  $J = 9.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 18.0, 99.6, 101.0, 112.7, 120.5 (2С), 123.1, 123.3, 126.1, 127.8, 130.2, 132.2, 132.3 (2С), 132.41, 132.44, 132.49, 132.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3220, 3272, 3119, 2221, 1646,

1517, 1114. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>: 386.0054. Найдено: 386.0059.

**(E)-1-(2-((4-бромфенил)амино)проп-1-ен-1-ил)-5-бром-1H-индол-2-карбонитрил**

**(95c).** Выход 81 мг (70 %), белый порошок, т. пл. 119–120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.76 (3H, с), 7.30–7.36 (2H, м), 7.43 (1H, д,  $J = 8.7$ ), 7.53 (1H, с), 7.67–7.75 (1H, м), 7.88 (1H, д,  $J = 8.6$ ), 7.95 (1H, д,  $J = 1.5$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 18.0, 99.5, 101.0, 113.1, 113.2, 114.2, 114.3, 123.6 (2C), 125.5, 128.5, 130.5, 127.8, 132.3 (2C), 132.38, 132.40, 132.45. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3313, 3048, 2228, 1671, 1596, 1488, 1203. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 429.9549. Найдено: 429.9554.

**(E)-5-хлор-1-(2-((4-фторфенил)амино)проп-1-ен-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил**

**(95d).** Выход 87 мг (82%), белый порошок, т. пл. 137–138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.77 (3H, с), 7.19–7.23 (1H, м), 7.30–7.34 (2H, м), 7.36–7.43 (4H, м), 7.51 (1H, с), 7.72 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 8.1$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 18.0, 99.9, 100.9, 110.9, 121.3, 121.40, 121.41, 122.9 (2C), 122.97, 123.0, 127.0, 131.7, 131.8 (2C), 132.06, 132.08, 132.11. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3313, 3048, 2225, 1671, 1596, 1355. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>3</sub>: 326.0855. Найдено: 326.0851.

**(E)-5-хлор-1-(2-((2,6-диметилфенил)амино)проп-1-ен-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил**

**(95e).** Выход 70 мг (65%), коричневый порошок, т. пл. 139–140 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 1.70 (3H, с), 1.91 (3H, с), 2.33 (3H, с), 7.12 (1H, уш. с), 7.30–7.35 (4H, м), 7.40 (1H, с), 7.62 (1H, уш. с), 7.82 (1H, с), 7.95 (1H, д,  $J = 8.0$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 13.5, 17.5, 20.0, 99.7, 112.7 (2C), 112.81, 112.85, 120.6 (2C), 122.2, 122.3, 123.1, 126.22, 126.6, 126.7, 127.2, 127.9, 130.2, 130.31, 130.34, 130.38. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3282, 3104, 2978, 2223, 1680, 1551, 1469. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>: 336.1262. Найдено: 336.1266.

**(E)-1-(2-(1H-индол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-1H-индол-2-карбонитрил (95f).**

Выход 122 мг (70%), белый порошок, т. пл. 128–129 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.14 (3H, с), 6.74 (1H, д,  $J = 3.1$ ), 7.17 (1H, т,  $J = 7.6$ ), 7.27–7.31 (2H, м), 7.35 (1H, с), 7.50 (1H, т,  $J = 7.2$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 7.66 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 7.69 (1H, с), 7.78 (1H, д,  $J = 2.1$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 4.0$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 7.9$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 16.9, 104.1, 110.1, 111.6, 111.7, 113.7, 114.7, 116.1, 120.6, 120.9, 122.0, 122.4, 122.6, 125.8, 126.5, 127.5, 129.2, 135.2, 137.6, 139.9. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 298.1339. Найдено: 298.1342.

**(E)-1-(2-(1H-индол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-5-метил-1H-индол-2-карбонитрил (95g).**

Выход 144 мг (78%), белый порошок, т. пл. 145–146 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.13 (3H, с), 2.43 (3H, с), 6.73 (1H, д,  $J = 3.14$ ), 7.16 (1H, т,  $J = 6.8$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 6.5$ ), 7.31–7.33 (2H, м), 7.44 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 7.56 (1H, с), 7.58 (1H, с), 7.66 (1H, д,  $J = 7.7$ ), 7.77 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.85 (1H,

д,  $J = 7.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 17.4, 21.4, 104.5, 110.4, 111.9, 112.1, 114.2, 114.6, 116.7, 121.1, 121.4, 122.0, 123.0, 126.5, 128.0, 128.8, 129.7, 131.5, 135.7, 136.6, 140.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3210, 2895, 2656, 2229, 1658, 1590, 1250. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3$ : 312.1495. Найдено: 312.1498.

**(E)-1-(2-(1H-индол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-5-этил-1H-индол-2-карбонитрил (95h).**

Выход 153 мг (67%), белый порошок, т. пл. 169–170 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 1.24 (3H, т,  $J = 7.2$ ), 2.14 (3H, с), 2.73 (2H, кв,  $J = 7.2$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 3.5$ ), 7.16 (1H, т,  $J = 7.4$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.32 (1H, с), 7.36 (1H, д,  $J = 8.4$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.58 (1H, с), 7.60 (1H, с), 7.66 (1H, д,  $J = 7.5$ ), 7.77 (1H, д,  $J = 3.1$ ), 7.85 (1H, д,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 16.1, 16.9, 28.1, 101.0, 109.9, 111.6, 111.7, 113.8, 114.3, 116.2, 120.3, 120.6, 120.9, 122.6, 126.0, 127.4, 127.5, 129.2, 135.2, 136.3, 137.6, 139.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3147, 2825, 2287, 1857, 1635, 1579, 1464. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3$ : 326.1652. Найдено: 326.1655.

**(E)-1-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбонитрил (95i).**

Выход 111 мг (72%), белый порошок, т. пл. 165–166 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.23 (3H, с), 7.35 (1H, т,  $J = 6.4$ ), 7.41 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.51 (1H, дд,  $J = 7.3, 2.0$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 1.5$ ), 7.67 (2H, т,  $J = 8.9$ ), 7.79 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.88 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 7.90 (1H, д,  $J = 1.8$ ), 8.69 (1H, с).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 16.6, 115.5, 111.9, 113.1, 113.7, 114.4, 117.0, 120.0, 121.5, 122.8, 123.7, 126.6, 126.7, 126.8, 132.6, 136.0, 137.6, 142.9, 143.0. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3025, 2953, 2221, 1854, 1634, 1521, 1312. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_4$ : 333.0902. Найдено: 333.0905.

**(E)-1-(2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-5-хлор-1H-индол-2-карбонитрил (95j).** Выход 104 мг (55 %), белый порошок, т. пл. 125–126 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 600 МГц): 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 6.76 (1H, д,  $J = 3.5$ ), 7.26–7.28 (1H, м), 7.48 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 7.57 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.64 (1H, с), 7.89 (1H, д,  $J = 1.4$ ), 7.94 (1H, д,  $J = 3.8$ ), 8.05 (1H, с), 8.12 (1H, дд,  $J = 7.8, 1.1$ ), 8.40 (1H, д,  $J = 4.5$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 150 МГц): 15.8, 102.3, 111.7, 113.1, 113.55, 113.57, 114.0, 117.4, 121.48, 121.5, 122.1, 126.6, 126.7, 128.1, 129.4, 136.2, 139.8, 143.3, 147.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2951, 2927, 2218, 1703, 1519, 1456. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_4$ : 333.0902. Найдено: 333.0905.

**Методика получения соединения 95f на 2 ммоль.** Раствор индола (351 мг, 3 ммоль, 1.5 экв.) и LiHMDS (0.4 мл 1М раствора ТГФ, 0.4 ммоль, 0.2 экв.) перемешивают в сухом ТГФ в течение 5–10 мин при -15 °С, затем в реакционную смесь добавляют пропаргилированный индол **83a** (361 мг, 2 ммоль, 1 экв.) и перемешивают при -15 °С в течение 8 часов. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После чего реакционную смесь упаривают. Продукт

получают методом колоночной хроматографии, элюент этилацетат-гексан. Получают 416 мг (70%) **95f** в виде белого порошка.

**Общая методика получения соединений 96а-р.** Раствор пропаргилированного индол-2-карбонитрила **83а-е** (0.38 ммоль, 1 экв.), 1.0 М раствора LiHMDS в ТГФ (0.19 мл, 0.19 ммоль, 0.5 экв.) и MeOH (24 мкл, 2.0 экв.) перемешивают в течение 10–15 мин. Раствор нуклеофила (0.57 ммоль, 1.5 экв.) соединяют с 1.0 М раствором LiHMDS в ТГФ (0.76 мл, 0.76 ммоль, 2.0 экв.) и добавляют к реакционной смеси, перемешивают в течение 8–15 часов при кипячении. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После прохождения реакции смесь упаривают. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент - 2–5% раствор этилацетата в гексане.

**3-Метил-N-фенилпиразино[1,2-а]индол-1-амин (96а).** Выход 85 мг (82%), желтый порошок, т. пл. 182–183 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с), 7.02 (1H, м), 7.32–7.36 (3H, м), 7.46 (1H, с), 7.97 (1H, с), 8.05 (2H, м), 8.16 (3H, м), 9.41 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.9, 92.6, 106.8, 113.3, 120.0 (2C), 120.6, 121.6, 122.0, 122.3, 127.0, 127.9, 128.4, 128.5 (2C), 128.6, 131.3, 146.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3345, 2925, 2899, 1956, 1875, 1645, 1520. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 274.1339. Найдено: 274.1343.

**3-Метил-N-фенил-8-хлорпиразино[1,2-а]индол-1-амин (96b).** Выход 91 мг (78%), желтый порошок, т. пл. 182–183 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с), 7.02 (2H, т, *J* = 5.7), 7.27–7.40 (3H, м), 7.46 (1H, с), 7.96 (1H, с), 8.05 (1H, д, *J* = 7.3). 8.14–8.17 (2H, м). 9.26 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц): 20.8, 92.6, 106.7, 113.3, 119.9 (2C), 120.5, 121.5, 122.0, 123.2, 127.0, 127.9, 128.4, 128.4 (2C), 131.2, 140.5, 146.9. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3325, 3025, 2958, 2866, 1823, 1625, 1520. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>: 308.0949. Найдено: 308.0954.

**N-(4-Бромфенил)-8-хлор-3-метилпиразино[1,2-а]индол-1-амин (96с).** Выход 92 мг (74%), желтый порошок, т. пл. 155–157 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.33 (1H, дд, *J* = 7.1, 2.0), 7.45 (1H, с), 7.52 (2H, д, *J* = 8.6), 7.98 (1H, д, *J* = 2.0), 8.05 (2H, д, *J* = 9.2), 8.18 (2H, д, *J* = 9.5), 9.41 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.7, 92.8, 99.5, 107.2, 113.36, 113.44, 120.6, 121.8 (2C), 123.1, 127.1, 127.9, 128.4, 131.1, 131.2 (2C), 140.0, 146.7. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3098, 3064, 2920, 1715, 1625, 1525, 1449. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>: 386.0054. Найдено: 386.0057.

**3-Метил-N-(*n*-толил)-8-хлорпиразино[1,2-а]индол-1-амин (96d).** Выход 77 мг (74%), желтый порошок, т. пл. 177–178 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.28 (3H, с), 2.29 (3H, с), 7.15 (2H, д, *J* = 7.6), 7.31 (1H, дд, *J* = 8.1, 2.4), 7.43 (1H, с), 7.91 (2H, д, *J* = 8.7), 7.95 (1H, д, *J* = 1.6), 8.12 (1H, с), 8.15 (1H, д, *J* = 8.7), 9.19 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.4, 20.8, 92.5, 108.4, 113.2, 120.1 (2C), 120.5, 121.4, 123.2, 127.0, 127.9, 128.3, 128.8 (2C), 130.9, 131.3, 138.0, 146.9. ИК-

спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3319, 2923, 1731, 1604, 1508, 1477, 1404. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>: 322.1106. Найдено: 322.1110.

**8-Хлор-N-(4-фторфенил)-3-метилпипразино[1,2-a]индол-1-амин (96e).** Выход 83 мг (79%), желтый порошок, т. пл. 144–145 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.30 (3H, с), 7.16–7.23 (2H, м), 7.31 (1H, дд,  $J = 7.1, 1.6$ ), 7.42 (1H, с), 7.96 (1H, д,  $J = 1.4$ ), 8.04–8.10 (2H, м), 8.13–8.20 (2H, м), 9.32 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.8, 92.6, 106.8, 113.3, 115.0 (2C, д,  $J = 23.0$ , C-F), 120.6, 121.6 (2C, д,  $J = 7.1$ , C-F), 123.1, 123.3, 127.0, 127.9, 128.4, 131.2, 136.9, 146.9, 157.4 (д,  $J = 244.3$ , C-F). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3341, 3014, 2957, 2866, 1956, 1699, 1545. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>3</sub>: 326.0855. Найдено: 326.0860.

**N-(4-Метоксифенил)-3-метил-8-хлорпипразино[1,2-a]индол-1-амин (96f).** Выход 75 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 147–148 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.28 (3H, с), 3.75 (3H, с), 6.94 (2H, д,  $J = 8.8$ ), 7.30 (1H, дд,  $J = 8.2, 1.4$ ), 7.40 (1H, с), 7.92 (2H, д,  $J = 8.8$ ), 7.94 (1H, с), 8.09 (1H, с), 8.14 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 9.16 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.1, 55.1, 92.4, 106.2, 113.2, 113.6 (2C), 120.5, 121.4, 121.8 (2C), 123.2, 126.9, 127.9, 128.3, 131.4, 133.6, 147.0, 154.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2924, 1633, 1547, 1501, 1450, 1218. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O: 338.1055. Найдено: 338.1062.

**N-(3,5-Диметоксифенил)-3-метилпипразино[1,2-a]индол-1-амин (96g).** Выход 70 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 137–138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.33 (3H, с), 3.77 (6H, с), 6.18 (1H, с), 7.30–7.36 (2H, м), 7.45–7.46 (3H, м), 7.86–7.87 (1H, м), 8.12–8.14 (2H, м), 9.13 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.8, 55.0, 92.7, 94.1, 98.0, 107.0, 111.5 (2C), 121.4, 121.5, 121.6, 122.1, 122.6 (2C), 127.1, 129.9, 130.4, 142.4, 147.0, 160.3. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3355, 3121, 2908, 2201, 1723, 1654, 1532. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 334.1550. Найдено: 334.1554.

**1-(1H-Индол-1-ил)-3-метилпипразино[1,2-a]индол (96h).** Выход 80 мг (70 %), желтый порошок, т. пл. 128–129 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.51 (3H, с), 6.86 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.11 (1H, с), 7.23 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 7.44 (2H, м), 7.71 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.17 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 8.32 (1H, д,  $J = 8.3$ ), 8.73 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц): 20.2, 95.5, 105.4, 112.1, 112.5, 112.6, 113.9, 120.8, 121.7, 122.1, 122.5, 122.9, 123.7, 127.1, 127.8, 129.4, 129.8, 130.3, 135.3, 144.61. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 3130, 2920, 1730, 1604, 1508, 1445. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 298.1339. Найдено: 298.1344.

**1-(1H-Индол-1-ил)-3-метил-8-хлорпипразино[1,2-a]индол (96i).** Выход 81 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 123–124 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.45 (3H, с), 6.82 (1H, д,  $J = 3.5$ ), 7.10 (1H, с), 7.19 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.25 (1H, т,  $J = 7.7$ ), 7.41 (1H, д,  $J = 9.0$ ), 7.67 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 7.93 (1H, с), 8.07–8.10 (2H, м), 8.31 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.69 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц):

20.2, 95.1, 105.5, 112.7, 113.8, 113.9, 120.8, 120.9, 121.7, 122.6, 123.0, 124.0, 127.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.4, 130.9, 135.3, 144.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3064, 2958, 2919, 1714, 1603, 1494, 1449. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>: 332.0949. Найдено: 332.0955.

**8-Бром-1-(1*H*-индол-1-ил)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (96j).** Выход 72 мг (72%), желтый порошок, т. пл. 120–121 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.49 (3H, с), 6.86 (1H, д,  $J = 3.3$ ), 7.15 (1H, с), 7.23 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 7.28 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.55 (1H, дд,  $J = 8.8, 1.6$ ), 7.71 (1H, д,  $J = 7.8$ ), 8.09–8.16 (3H, м), 8.30 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 8.78 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 20.21, 95.08, 105.5, 112.7, 113.8, 114.2, 116.4, 120.8, 121.7, 123.0, 123.8, 124.0, 125.0, 127.0, 128.5, 129.2, 129.4, 130.9, 135.2, 144.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2951, 2919, 1703, 1540, 1498, 1450, 1398. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>: 376.0444. Найдено: 376.0447.

**1-(1*H*-Индол-1-ил)-8-метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (96k).** Выход 72 мг (72%), желтый порошок, т. пл. 121–122 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.48 (3H, с), 3.82 (3H, с), 6.79 (1H, д,  $J = 3.6$ ), 6.91 (1H, дд,  $J = 7.7, 2.6$ ), 7.19 (1H, с), 7.22 (1H, д,  $J = 2.8$ ), 7.45 (1H, дд,  $J = 7.6, 2.6$ ), 7.99 (1H, д,  $J = 2.2$ ), 8.08 (1H, д,  $J = 9.4$ ), 8.14 (1H, д,  $J = 3.6$ ), 8.35 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.72 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 20.2, 55.3, 95.3, 102.7, 105.6, 112.4, 112.5, 112.6, 113.9, 114.9, 120.9, 122.6, 127.3, 127.4, 128.1, 128.3, 128.6, 130.2, 130.2, 130.9, 144.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3272, 3119, 1714, 1636, 1516, 1401, 1331. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 328.1444. Найдено: 328.1449.

**3-Метил-1-(3-метил-1*H*-индол-1-ил)-8-хлорпиразино[1,2-*a*]индол (96l).** Выход 73 мг (65%), желтый порошок, т. пл. 137–138 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.39 (3H, с), 2.48 (3H, с), 7.22 (1H, с), 7.24 (1H, т,  $J = 8.1$ ), 7.29 (1H, т,  $J = 7.5$ ), 7.44 (1H, дд,  $J = 7.7, 1.9$ ), 7.65 (1H, д,  $J = 5.9$ ), 7.97 (1H, с), 7.99 (1H, д,  $J = 1.5$ ), 8.16 (1H, д,  $J = 8.1$ ), 8.36 (1H, д,  $J = 8.8$ ), 8.71 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 9.4, 20.2, 95.3, 112.2, 113.9, 114.0, 114.3, 118.9, 120.8, 121.4, 122.6, 123.2, 124.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 130.1, 130.9, 135.5, 144.4. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3485, 3124, 2858, 2861, 1856, 1705, 1555. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>: 346.1106. Найдено: 346.1110.

**1-(5-Метокси-1*H*-индол-1-ил)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (96m).** Выход 81 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 121–122 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.49 (3H, с), 3.84 (3H, с), 7.85 (1H, д,  $J = 3.1$ ), 7.05 (1H, с), 7.09 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.1$ ), 7.22 (1H, т,  $J = 7.2$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 7.3$ ), 7.31 (1H, д,  $J = 1.8$ ), 7.71 (1H, д,  $J = 8.0$ ), 8.09 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 8.13 (1H, д,  $J = 3.0$ ), 8.22 (1H, д,  $J = 9.1$ ), 8.69 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 20.1, 55.3, 94.9, 101.0, 105.2, 112.7, 113.2, 113.8, 114.3, 114.7, 120.8, 121.6, 122.9, 123.4, 125.4, 127.1, 128.1, 129.4, 130.1, 135.3, 144.5. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3010, 2934, 1703, 1657, 1620, 1520, 1454. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 328.1444. Найдено: 328.1448.

**1-(1*H*-Индол-1-ил)-3-(пиридин-2-илметил)пиразино[1,2-*a*]индол (96n).** Выход 68 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 164–165 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 4.08 (2H, с), 6.83 (1H, с), 7.08–7.13 (2H, м), 7.14 (1H, т, *J* = 7.3), 7.25 (1H, т, *J* = 7.1), 7.31 (1H, д, *J* = 8.5), 7.32–7.37 (2H, м), 7.39–7.45 (2H, м), 7.67 (1H, д, *J* = 7.8), 7.69 (1H, с), 7.79 (1H, д, *J* = 8.1), 8.15 (1H, д, *J* = 3.3), 8.22 (1H, д, *J* = 8.5), 8.85 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 21.4, 95.1, 105.4, 111.7, 113.1, 114.0, 120.7, 121.0, 121.6, 122.8, 122.9, 124.8, 126.2, 126.8, 128.3, 128.3 (2C), 129.1 (2C), 129.2, 133.0, 133.4, 135.3, 140.0, 144.7. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3401, 2953, 2923, 2854, 1718, 1601, 1509. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>: 375.1604. Найдено: 375.1609.

**3-Метил-1-(1*H*-пиррол-1-ил)-8-хлорпиразино[1,2-*a*]индол (96o).** Выход 72 мг (80%), желтый порошок, т. пл. 119–120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.42 (3H, с), 6.43 (2H, с), 7.33 (1H, с), 7.43 (1H, дд, *J* = 7.3, 1.6), 7.70–7.74 (2H, м), 7.97 (1H, д, *J* = 1.6), 8.33 (1H, д, *J* = 8.8), 8.69 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 20.1, 95.2, 111.2 (2C), 112.7, 113.9, 120.0 (2C), 120.1, 120.9, 122.7, 122.7, 128.2, 128.6, 130.7, 143.7. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3063, 2919, 1714, 1625, 1525, 1449, 1449. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>: 282.0792. Найдено: 282.0798.

**3-Метил-1-(1*H*-пиррол-1-ил)-8-хлорпиразино[1,2-*a*]индол (96p).** Желтый порошок, выход 78 мг (85%). т. пл. 117–118 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.45 (3H, с), 6.69–6.70 (1H, м), 7.42 (1H, дд, *J* = 7.0, 2.0), 7.85 (1H, с), 8.02 (1H, с), 8.05 (1H, д, *J* = 1.6), 8.33 (1H, д, *J* = 8.6), 8.74 (1H, с), 8.76 (1H, д, *J* = 2.5). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.1, 93.5, 108.4, 113.4, 113.8, 121.1, 121.6, 122.6, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 129.9, 143.0, 143.0. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3154, 3130, 2976, 2920, 1730, 1604, 1508. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>4</sub>: 283.0745. Найдено: 283.0751.

**Методика получения соединения 96j на 2 ммоль.** Раствор пропаргилированного индол-2-карбонитрила **83c** (468 мг, 2 ммоль, 1 экв.), 1.0 М раствора LiHMDS в ТГФ (1.0 мл, 1 ммоль, 0.5 экв.) и MeOH (0.1 мл, 4 ммоль, 2.0 экв.) перемешивают в течение 10 мин при кипячении. Раствор индола (351 мг, 3 ммоль, 1.5 экв.) соединяют с 1.0 М раствором LiHMDS в ТГФ (4 мл, 4 ммоль, 2.0 экв.) и добавляют к реакционной смеси, перемешивают в течение 15 часов при кипячении. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После прохождения реакции раствор упаривают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент - 2–5% раствор этилацетата в гексане. Получают 541 мг (72%) **96j** в виде желтого порошка.

**Общая методика получения продуктов гидроаминирования/циклизации 97.** Раствор пропаргилированного индола **83** (0.41 ммоль, 1.0 экв.) и анилина (0.57 ммоль, 1.4 экв.) обрабатывают 1 М раствором LiHMDS в ТГФ (0.41 мл, 0.41 ммоль, 1.0 экв.) и перемешивают при -15 °С в течение 3 часов. Реакцию контролируют с помощью ТСХ для достижения полного превращения. Далее добавляют дополнительный раствор LiHMDS в ТГФ

(0.62 мл, 0.62 ммоль, 1.5 экв.), и реакцию перемешивают при кипячении в течение 8 часов. Затем реакционную смесь разбавляют 20 мл этилацетата. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии, элюент 5–10% раствор этилацетата в гексане.

**3-Метил-2-фенилпиразино[1,2-а]индол-1(2H)-имин (97a).** Выход 78 мг (85%), коричневый порошок, т. пл. 150–151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с), 7.00–7.06 (2H, м), 7.30–7.37 (4H, м), 7.46 (1H, с), 7.97 (1H, с), 8.01–8.08 (2H, м), 8.16 (1H, с), 8.17 (1H, д, *J* = 9.5), 9.27 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.8, 92.6, 106.8, 113.3, 119.9 (2C), 120.5, 121.5, 122.0, 123.2, 127.0, 127.9, 128.4 (2C), 128.7, 131.2, 140.5, 146.9. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3210, 2970, 1819, 1635, 1540, 1470. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 274.1339. Найдено: 274.1343.

**8-Бром-3-метил-2-фенилпиразино[1,2-а]индол-1(2H)-имин (97b).** Выход 65 мг (68%), белый порошок, т. пл. 149–150 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с), 7.02 (1H, т, *J* = 6.9), 7.33–7.37 (2H, м), 7.43 (1H, дд, *J* = 8.6, 1.7), 7.46 (1H, с), 8.03–8.07 (2H, м), 8.10–8.14 (2H, м), 8.16 (1H, с), 9.27 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 21.3, 93.0, 107.2, 114.1, 115.7, 120.4, 120.9, 122.5, 123.5, 124.1, 124.4, 128.9 (2C), 129.07, 129.2, 131.7, 141.0, 147.4. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3145, 2875, 1923, 1765, 1610, 1564. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>: 352.0444. Найдено: 352.0449.

**2-(4-Фторфенил)-3-метилпиразино[1,2-а]индол-1(2H)-имин (97c).** Выход 67 мг (60%), белый порошок, т. пл. 111–112 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.19 (2H, т, *J* = 9.0), 7.31–7.34 (2H, м), 7.43 (1H, с), 7.85–7.88 (1H, м), 8.08 (2H, дд, *J* = 9.0, 4.5), 8.10–8.14 (2H, м), 9.25 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.8, 92.8, 106.8, 111.5, 115.0 (2C, д, *J* = 23.0, C-F), 121.4 (2C, д, *J* = 7.1, C-F), 121.6, 122.0, 122.6, 127.1, 129.9, 130.5, 130.6, 137.1, 147.0, 157.3 (д, *J* = 246.0, C-F). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3124, 2730, 1964, 1747, 1655, 1535. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>: 292.1244. Найдено: 292.1248.

**8-Бром-2-(4-бромфенил)-3-метилпиразино[1,2-а]индол-1(2H)-имин (97d).** Выход 52 мг (45%), белый порошок, т. пл. 150–151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7.43–7.46 (2H, м), 7.50–7.54 (2H, м), 8.05 (2H, д, *J* = 9.2), 8.11–8.15 (2H, м), 8.16 (1H, с), 9.41 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.7, 92.6, 107.1, 113.4, 113.7, 115.4, 121.7 (2C), 122.9, 123.8, 124.1, 128.6, 131.0, 131.2 (2C), 131.7, 139.9, 146.7. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3247, 2879, 1987, 1675, 1565, 1480. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 429.9549. Найдено: 429.9554.

**2-(4-Бромфенил)-3-метил-8-хлорпиразино[1,2-а]индол-1(2H)-имин (97e).** Выход 81 мг (65%), белый порошок, т. пл. 150–151 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.32 (3H, с), 7.33 (1H, дд, *J* = 6.6, 2.1), 7.45 (1H, с), 7.52 (2H, д, *J* = 8.9), 7.98 (1H, д, *J* = 1.8), 8.05 (2H, д, *J* = 8.8), 8.16–8.20 (2H, м), 9.40 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.7, 92.7, 107.2, 113.3, 116.4, 120.6, 121.7

(2С), 123.1, 126.7, 127.1, 127.2, 128.5, 131.2 (2С), 132.7, 138.6, 146.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3189, 2876, 1889, 1635, 1579, 1464. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>: 386.0054. Найдено: 386.0061.

**8-Бром-2-(4-хлорфенил)-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-имин (97f).** Выход 64 мг (62%), белый порошок, т. пл. 151–152 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 2.31 (3H, с), 7.39 (2H, д,  $J = 8.9$ ), 7.43 (2H, д,  $J = 7.5$ ), 8.10–8.13 (4H, м), 8.16 (1H, с), 9.41 (1H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 20.7, 92.6, 107.1, 113.6, 115.3, 121.3 (2С), 122.9, 123.7, 124.1, 125.4, 128.3 (2С), 128.5, 128.6, 131.1, 139.5, 146.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3224, 2945, 1954, 1620, 1512, 1421. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>: 386.0054. Найдено: 386.0059.

**1-(Пропа-1,2-диен-1-ил)-1*H*-индол-2-карбонитрил (85).** Раствор *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрила (68 мг, 0.38 ммоль, 1 экв.) и LiHMDS (0.076 мл 1 М раствора ТГФ, 0.076 ммоль, 0.2 экв.) перемешивают в сухом ТГФ в течение 10 мин при -15 °С. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После прохождения реакции смесь упаривают. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии, элюент этилацетат-гексан. Спектральные данные соответствуют полученным ранее. Выход 108 мг (60%), белый порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц): 5.85 (2H, д,  $J = 7.1$ ), 7.27 (1H, т,  $J = 7.1$ ), 7.46 (1H, т,  $J = 7.0$ ), 7.62 (1H, с), 7.67 (1H, т,  $J = 6.9$ ), 7.74 (1H, д,  $J = 8.2$ ), 7.80 (1H, д,  $J = 8.3$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 150 МГц): 89.3, 95.3, 108.3, 111.9, 113.3, 116.3, 122.5, 122.8, 126.4, 126.8, 136.6, 203.6.

**1-Метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол (84а).** Раствор пропаргиллированного индол-2-карбонитрила (68 мг, 0.38 ммоль, 1 экв.), LiHMDS в растворе ТГФ (0.19 мл, 0.5 экв.) и MeOH (24 мкл, 0.76 ммоль, 2.0 экв.) перемешивают в течение 10 мин при кипячении. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После прохождения реакции смесь упаривают. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии, элюент 2–5% раствор этилацетата в гексане. Спектральные данные соответствуют полученным ранее.

#### **Общая методика получения тетразоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индолов 98а-н.**

В колбу Шленка с магнитной мешалкой загружают 1 экв. пропаргиллированного индола, 8 экв. NaN<sub>3</sub>, 30 мольн.% *L*-пролина, 4 мл ДМФА, дегазируют, заполняют аргоном и перемешивают при 120 °С в течение 4 часов. Прохождение реакции контролируют с помощью ТСХ, упаривают растворитель, пропускают через небольшой слой силикагеля хлороформом и кристаллизуют в метаноле.

**5-Метил-10-этилтетразоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индол (98а).** Выход 51 мг (42%), серый порошок, т. пл. 275–276 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8.6 (1H, с), 8.1 (1H, д,  $J = 8.5$ ), 7.7 (1H, с), 7.5 (1H, с), 7.4 (1H, дд,  $J = 8.5, 1.7$ ), 2.7 (3H, д,  $J = 1.3$ ), 2.1 (5H, с), 1.2 (2H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 144.1, 132.9, 130.8, 128.4, 126.3, 121.6, 120.7, 116.3, 113.5, 111.6,

99.3, 31.2, 21.7, 14.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>: 252.1244. Найдено: 252.1246.

**10-Бром-5-метилтетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98b).** Выход 50 мг (43%), коричневый порошок, т. пл. 261 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.7 (1H, д, *J* = 1.6), 8.2 (1H, д, *J* = 8.8), 8.2 (1H, д, *J* = 1.9), 7.6 (1H, дд, *J* = 8.8, 1.9), 7.6 (1H, с), 2.7 (3H, д, *J* = 1.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 143.9, 131.0, 129.7, 127.0, 124.56, 122.0, 117.2, 116.3, 114.0, 113.4, 99.1, 14.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>5</sub>: 302.0036. Найдено: 302.0039.

**5,10-Диметилтетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98с).** Выход 87 мг (56%), серый порошок, т. пл. 272–273 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.6 (1H, с), 8.1 (1H, д, *J* = 8.5), 7.7 (1H, с), 7.5 (1H, с), 7.4 (1H, дд, *J* = 8.6, 1.6), 2.8–2.6 (3H, м), 2.5 (8H, с). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 144.1, 132.9, 130.8, 128.4, 126.2, 121.6, 120.7, 116.3, 113.5, 111.6, 99.3, 21.7, 14.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>: 238.1087. Найдено: 238.1089.

**5-Метил-10-этокситетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98d).** Выход 62 мг (52%), серый порошок, т. пл. 251–252 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.6–8.5 (1H, м), 8.1 (1H, д, *J* = 9.1), 7.5 (1H, с), 7.3 (1H, д, *J* = 2.4), 7.1 (1H, дд, *J* = 9.0, 2.4), 4.1 (2H, кв, *J* = 7.0), 2.7 (3H, д, *J* = 1.3), 1.4 (3H, т, *J* = 6.9). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 155.8, 143.8, 129.0, 127.5, 121.0, 116.2, 116.0, 113.4, 112.9, 103.1, 99.4, 63.9, 15.2, 14.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O: 268.1193. Найдено: 268.1195.

**5-Метилтетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98е).** Выход 59 мг (48%), белый порошок, т. пл. 242–243 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.7–8.6 (1H, м), 8.2 (1H, дд, *J* = 8.6, 1.1), 7.9 (1H, дт, *J* = 8.0, 1.0), 7.6 (1H, с), 7.5 (1H, ддд, *J* = 8.3, 6.9, 1.1), 7.4 (1H, ддд, *J* = 7.9, 6.8, 0.9), 2.7 (3H, д, *J* = 1.3). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 144.1, 132.2, 128.1, 124.4, 123.7, 122.4, 120.8, 116.6, 113.4, 111.9, 99.8, 14.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>: 224.0931. Найдено: 224.0931.

**5-(4-Изопропилбензил)-10-метилтетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98f).** Выход 56 мг (49%), серый порошок, т. пл. 275–276 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.8 (1H, с), 8.1 (1H, д, *J* = 8.5), 7.7 (1H, с), 7.6 (1H, д, *J* = 4.3), 7.4–7.4 (3H, м), 7.2–7.2 (2H, м), 4.4 (2H, с), 2.8 (1H, септ, *J* = 6.9), 2.5 (3H, д, *J* = 2.8), 1.2 (6H, д, *J* = 6.9). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>: 356.1870. Найдено: 356.1873.

**5-(3,4-Дифторбензил)-10-метилтетразоло[5',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (98g).** Выход 49 мг (43%), белый порошок, т. пл. 273–274 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.7 (1H, с), 8.1 (1H, д, *J* = 8.5), 7.7 (1H, д, *J* = 1.8), 7.6 (1H, д, *J* = 5.0), 7.4–7.4 (1H, м), 7.3 (1H, кв, *J* = 5.4, 4.3), 4.4 (1H, с). HRMS (TOF ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>: 350.1212. Найдено: 350.1214.

**5-(4-Метилбензил)-10-этокситетразоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индол (98h).** Выход 41 мг (37%), белый порошок, т. пл. 229–230 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.7–8.7 (1H, м), 8.1 (1H, д, *J* = 9.1), 7.6–7.5 (2H, м), 7.4–7.4 (2H, м), 7.3–7.3 (1H, м), 7.2 (1H, дд, *J* = 9.0, 2.4), 4.4 (2H, с), 4.1 (2H, кв, *J* = 6.9), 1.4 (3H, т, *J* = 6.9). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 155.9, 148.2, 144.1, 134.9, 129.2, 127.7, 126.0, 121.1, 118.3, 118.2, 117.9, 117.8, 116.0, 115.1, 113.1, 103.2, 99.8, 63.9, 33.1, 15.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O: 358.1662. Найдено: 358.1665.

**5-(3,4-Дифторбензил)-10-этокситетразоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индол (98i).** Выход 51 мг (51%), темно-серый порошок, т. пл. 228–229 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 700 МГц): 8.7–8.7 (1H, м), 8.1 (1H, д, *J* = 9.1), 7.6–7.5 (2H, м), 7.4–7.4 (2H, м), 7.3–7.3 (1H, м), 7.2 (1H, дд, *J* = 9.0, 2.4), 4.4 (2H, с), 4.1 (2H, кв, *J* = 6.9), 1.4 (3H, т, *J* = 6.9). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F} ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 176 МГц): 155.9, 148.2, 144.1, 134.9, 129.2, 127.7, 126.0, 121.1, 118.3, 118.2, 117.9, 117.8, 116.0, 115.1, 113.1, 103.2, 99.8, 63.9, 33.1, 15.2. HRMS (TOF ES<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 380.1317. Найдено: 380.1318.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1) В результате диссертационного исследования установлено, что мультикомпонентные и домино-реакции функционализированных нитрилов – цианометильных солей азагетероциклов, динитрилов и алкилнитрилов подходят для получения различных гетероциклических соединений, среди которых обнаружены как вещества с цитотоксическими свойствами, так и эффективные флуорофоры.
- 2) Взаимодействие *N*-цианометильных солей различных гетероциклов с *o*-гидроксibenзальдегидами в основной среде протекает как домино-процесс, приводящий к формированию хроменого и имидазольного циклов, что позволяет целенаправленно получать хроменоимидазолы, аннелированные с широким спектром гетероароматических систем – пиридином, изохинолином, пирролопиридином, тиенопиридином, карболином, тиазином.
- 3) Реакции *o*-гидроксibenзальдегидов с *N*-(цианометил)изохинолиний бромидом, несущим метильную или фенильную группу при C(1), протекают без изменения регионарности циклизации – происходит формирование хроменоимидазольной системы, аннелированной с изохинолином, однако ароматизации имидазольного кольца не происходит. Показано, что тиосалициловый альдегид также может быть использован в домино-реакции с цианометильными солями.
- 4) Установлено, что ключевыми интермедиатами в реакциях *N*-(цианометил)пиридиниевых солей с *o*-гидроксibenзальдегидами являются 2-иминохромены. Использование реакционной способности 2-иминохроменов позволило разработать окислительную трехкомпонентную реакцию *N*-(цианометил)пиридиниевой соли и *o*-гидроксibenзальдегида с различными нуклеофилами.
- 5) Показано, что взаимодействие *N*-цианометильных пиридиниевых солей с такими 1,3-дieleктрофилами как винамидиниевые соли или енамины протекает как псевдотрехкомпонентная домино-реакция, приводящая к образованию пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов. В свою очередь, взаимодействие 2-метил-*N*-(цианометил)пиридиниевых солей с енаминами протекает по альтернативному пути как двухкомпонентная домино-реакция, основными продуктами которой становятся пиридо[2,3-*b*]индолизины без нитрильной группы.
- 6) Гомофталонитрил впервые предложен в качестве аналога димера малонитрила для проведения мультикомпонентных реакций. Разработаны новые псевдо- и трехкомпонентные реакции для синтеза хроменоизохинолинаминов, несущих остатки фенилацетонитрила, нитрометана или пиррола.

- 7) Обнаружена новая восстановительная домино-реакция гомофталонитрила и *o*-гидроксibenзальдегида, протекающая в присутствии формиата аммония и приводящая к образованию 12*H*-дигидрохроменоизохинолин-5-аминов.
- 8) Показано, что *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы способны к *in situ* генерации имидатов в основной среде, что инициирует домино-процесс с образованием 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов. Методология успешно адаптирована для 3-(этинил)индол-2-карбонитрилов, что позволило осуществить синтез природного алкалоида тараксацина А и его структурных аналогов.
- 9) Впервые осуществлена аза-реакция Анри с нитрилами с последующим формированием пиридо[1,2-*a*]индольной системы.
- 10) Взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами может быть реализовано в хемодивергентном ключе – варьирование условий проведения реакции позволяет получать продукты трех структурных типов: (а) гидроаминирования тройной связи С-С; (б) присоединения по тройной связи С-*N* с последующей циклизацией; (в) присоединения по тройной связи С-С с последующей циклизацией.

#### **Основное содержание работы изложено в публикациях:**

##### Обзоры и главы в монографиях:

1. Festa A.A., Voskressensky L.G. C–H Functionalization as an Imperative Tool Toward Multicomponent Synthesis and Modification of Heterocycles / In: *Multicomponent Reactions towards Heterocycles: Concepts and Applications.* / Ed. by E. V. Van der Eycken, U. Sharma. – Weinheim: Wiley-VCH. – P. 239–285. – DOI: 10.1002/9783527832439.ch7.
2. Festa A.A., Rasperov P.V., Voskressensky L.G. 2-(Alkynyl)anilines and Derivatives—Versatile Reagents for Heterocyclic Synthesis. // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2022. – Vol. 364, № 3. – P. 466–486. – DOI: 10.1002/adsc.202101363.
3. Aletti R.R., Festa A.A., Van der Eycken E.V., Voskressensky L.G. Synthetic strategies in the preparation of phenanthridinones. // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – № 18. – P. 5560. – DOI: 10.3390/molecules26185560.
4. Sokolova E.A., Festa A.A. Synthesis of pyrazino[1,2-*a*]indoles and indolo-[1,2-*a*]quinoxalines (microreview). // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2016. – Vol. 52. – № 4. – P. 219–221. – DOI: 10.1007/s10593-016-1866-y.
5. Voskressensky L.G., Festa A.A., Varlamov A.V. Domino reactions based on Knoevenagel condensation in the synthesis of heterocyclic compounds. Recent advances. // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70, № 3. – P. 551–572. – DOI: 10.1016/j.tet.2013.11.011.

##### Оригинальные статьи:

6. Zalte R.R., Festa A.A., Demidov S.A., Awuku S.O., Golubenkova A.S., Mironov Yu.Yu., Golantsov N.E., Storozhenko O.A., Novikov A.P., Voskressensky L.G. Total synthesis of the taraxacine A

- natural product via Ag(I)-catalysed imidate-alkyne cyclization. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2025. – Vol. 23. – P. 1386-1393. – DOI: 10.1039/D4OB01876A.
7. Zalte R.R., Festa A.A., Raspertov P.V., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Chemoselective Divergent Transformations of *N*-(Propargyl)indole-2-carbonitriles with Nitrogen Nucleophiles: Alkyne Hydroamination or Domino Cyclizations. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87. – № 21. – P. 13663–13671. – DOI: 10.1021/acs.joc.2c01327.
  8. Karthikeyan S., Yue X., Festa A.A., Voskressensky L.G. Insights into the binding interaction mechanism of 12,12-dihydrochromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-amine in bovine serum albumin and prostaglandin H2 synthase-1: A biophysical approach. // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – Vol. 1245. – Art. no. 131131. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131131>.
  9. Sokolova E.A., Festa A.A., Subramani K., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Voskressensky L.G., van der Eycken E.V. Microwave-Assisted Synthesis of Fluorescent Pyrido[2,3-*b*]indolizines from Alkylpyridinium Salts and Enaminones. // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 18. – Art. no. 4059. – DOI: 10.3390/molecules25184059.
  10. Storozhenko O.A., Yue X., Festa A.A., Varlamov A.A., Voskressensky L.G. Synthesis of 2-aminochromene derivatives from 1-(2-imino-2H-chromen-3-yl)pyridin-1-ium perchlorates and nitromethane in basic medium. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – № 9. – P. 1161–1166. – DOI: 10.1007/s10593-020-02793-3.
  11. Zalte R.R., Festa A.A., Golantsov N.E., Subramani K., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Luque R., Voskressensky L.G. Aza-Henry and aza-Knoevenagel reactions of nitriles for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]indoles. // *Chemical Communications*. – 2020. – Vol. 56. – P. 6527-6530. – DOI: 10.1039/D0CC01652G.
  12. Yue X., Festa A.A., Storozhenko O.A., Varlamov A.V., Subramani K., Boccarelli A., Purgatorio R., Altomare C.D., Voskressensky L.G. Reductive Domino Reaction to Access Chromeno[2,3-*c*]isoquinoline-5-amines with Antiproliferative Activities Against Human Tumor Cells. // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 104. – Art. no. 103169. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104169.
  13. Karthikeyan S., Yue X., Festa A.A., Voskressensky L.G. Understanding the binding information of 1-imino-1,2-dihydropyrazino[1,2-*a*]indol-3(4*H*)-one in bovine serum albumin, 5-hydroxytryptamine receptor 1B and human carbonic anhydrase I: A biophysical approach. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 304. – Art. no. 112793. – DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112793.
  14. Yue X., Storozhenko O.A., Festa A.A., Sorokina E.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Microwave-assisted sequential three-component synthesis of pyrrolyl-substituted chromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-amines. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – № 4. – P. 495–498. – DOI: 10.1007/s10593-020-02686-5.
  15. Sokolova E.A., Festa A.A., Golantsov N.E., Lukonina N.S., Ioffe I.N., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Highly Fluorescent Pyrido[2,3-*b*]indolizine-10-Carbonitriles through Pseudo Three-Component Reactions of *N*-(Cyanomethyl)pyridinium Salts. // *European Journal*

- of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 2019. – № 40. – P. 6770–6775. – DOI: 10.1002/ejoc.201900995.
16. Karthikeyan S., Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. Understanding the Binding Mechanism of a Pyrazino[1,2-*a*]indole Derivative with Calf Thymus DNA. // *ChemistrySelect*. – 2019. – Vol. 4. – № 18. – P. 5214–5221. – DOI: 10.1002/slct.201803838.
17. Festa A.A., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Subramani K., Novikov R.A., Zaitseva S.O., Baranov M.S., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Homophthalonitrile for Multicomponent Reactions: Syntheses and Optical Properties of *o*-Cyanophenyl- or Indol-3-yl-Substituted Chromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-Amines. // *ChemistryOpen*. – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 23–30. – DOI: 10.1002/open.201800207.
18. Festa A.A., Zalte R.R., Golantsov N.E., Varlamov A.V., Van Der Eycken E.V., Voskressensky L.G. DBU-Catalyzed Alkyne-Imidate Cyclization toward 1-Alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indole Synthesis. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 16. – P. 9305–9311. – DOI: 10.1021/acs.joc.8b01279.
19. Festa A.A., Golantsov N.E., Storozhenko O.A., Shumsky A.N., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Alcohol-Initiated Dinitrile Cyclization in Basic Media: A Route Toward Pyrazino[1,2-*a*]indole-3-Amines. // *Synlett*. – 2018. – Vol. 29. – № 7. – P. 898–903. – DOI: 10.1055/s-0036-1591529.
20. Storozhenko O.A., Festa A.A., Bella Ndoutoume D.R., Aksenov A.V., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Mn-mediated sequential three-component domino Knoevenagel/cyclization/Michael addition/oxidative cyclization reaction towards annulated imidazo[1,2-*a*]pyridines. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 14. – P. 3078–3087. – DOI: 10.3762/bjoc.14.287.
21. Festa A.A., Storozhenko O.A., Bella Ndoutoume D.R., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Sequential three-component reaction of homophthalonitrile, salicylaldehydes and nitromethane. // *Mendeleev Communications*. – 2017. – Vol. 27. – № 5. – P. 451–453. – DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.006.
22. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Novikov R.A., Varlamov A.V. Synthesis of Chromenoimidazoles, Annulated with an Azaindole Moiety, through a Base-Promoted Domino Reaction of Cyanomethyl Quaternary Salts. // *Synthesis (Germany)*. – 2017. – Vol. 49. – № 12. – P. 2753–2760. – DOI: 10.1055/s-0036-1589496.
23. Voskressensky L.G., Dao N.T., Li T.A., Festa A.A., Aksenov A.V., Varlamov A.V. Synthesis of chromenoimidazocarbolines by a reaction of quaternary iminium salts with *o*-hydroxybenzaldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – № 5. – P. 501–503. – DOI: 10.1007/s10593-017-2083-z.
24. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Enina D.A., Aksenov A.V., Varlamov A.V. Domino reactions of 1-substituted *N*-(cyanomethyl)isoquinolinium salts with salicylic aldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Vol. 5. – № 6. – P. 415–420. – DOI: 10.1007/s10593-016-1903-x.
25. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Khrustalev V.N., Dang T.T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. A novel domino condensation - Intramolecular nucleophilic cyclization approach

- toward annulated imidazo-pyrrolopyridines. // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 46. – P. 6475–6477. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.10.003.
26. Voskressensky L.G., Festa A.A., Storozhenko O.A., Le T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. Domino reaction of *N*-(cyanomethyl)-1,3-azolium quaternary salts with *o*-hydroxybenzaldehydes: Scope and limitations. // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 16. – P. 12442–12445. – DOI: 10.1039/c4ra14122a.
27. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Varlamov A.V. A novel domino condensation-intramolecular nucleophilic cyclization approach towards annulated thiochromenes. // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – № 38. – P. 5172–5173. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.07.040.
28. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Khrustalev V.N., Van Tuyen N., Le T.A., Varlamov A.V. Novel domino reaction of *N*-(cyanomethyl)-5,10-dihydro[1]benzosilano[3,2-*c*]pyridinium salts with salicylaldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – Vol. 49. – P. 484–490. – DOI: 10.1007/s10593-013-1272-7.
29. Соколова Е.А., Петрякова А.С., Сармутдинова Д.С., Шерстнева О.А., Феста А.А., Воскресенский Л.Г. Медь-катализируемая домино-реакция С-С сочетания/аза-Анри на нитрилах для синтеза 4-нитро-2*H*-хромен-3-аминов. // *Журнал Органической химии*. – 2025. – Т. 61. – С. 106-111. – DOI: 10.1134/S1070428025602754.
30. Storozhenko O.A., Festa A.A., Bondarev V.L., Bella Ndoutoume D.R., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Metal-Free Domino Synthesis of Novel Chromeno[2',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]Thienopyridines. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2025. – Vol. – 62. – № 11. – P. 1767–1775. – DOI: 10.1002/jhet.70072.

*Патент на изобретение:*

31. Феста А.А., Стороженко О.А., Варламов А.В., Воскресенский Л.Г. Способ получения производных тетраоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индола. // *Патент РФ*. – №2785191. – 2022.

*Тезисы докладов на конференциях:*

32. Феста А.А., Залте Р.Р., Голанцов Н.Е., Воскресенский Л.Г. Синтез пиразино[1,2-*a*]индолов через имидат-алкиновую циклизацию. // *Сборник тезисов молодежной школы-конференции WSOC-2019*. – Красновидово. – 2019. – С. 163.
33. Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. DBU-Catalyzed alkyne–imidate cyclization toward 1-alkoxyurazino[1,2-*a*]indole synthesis. // *Сборник тезисов международной конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing»*. – М. – 2019. – P. 284.
34. Феста А.А., Залте Р.Р., Бондарев В.Л., Воскресенский Л.Г. Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов. // *Сборник тезисов всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»*. – Сочи. – 2021. – С. 149.
35. Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. Chemoselective divergent transformations of *N*-(propargyl)indole-2- carbonitriles with nitrogen nucleophiles: alkyne hydroamination or domino cyclizations. // *Сборник тезисов международной конференции The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing»*. – М. – 2022. – P. 273.

36. Festa A.A., Zalte P.P., Bondarev V.L. Domino-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов. // Сборник тезисов X Молодежной конференции ИОХ РАН. – М. – 2023. – С. 57.
37. Festa A.A., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Voskressensky L.G. Homophtalonitrile as a valuable reagent for multicomponent reactions. // Сборник тезисов международной конференции 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry. – 2018. – Дюссельдорф, Германия. – P. 60.
38. Festa A.A., Voskressensky L.G. Transformations of *N*-(allenyl)indoles: syntheses of pyrazino[1,2-*a*]indoles and vinylsulfones. // Сборник тезисов международной конференции 27<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry Congress. – Киото, Япония. – 2019. – P. 607.

## 6. ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- AIBN – динитрил азобисизомасляной кислоты  
CAN – церий(IV) аммоний нитрат  
CPME – циклопентилметилловый эфир  
Cy – циклогексил  
DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан  
DAMP – диаммоний гидрофосфат  
DBU – 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен  
DCE – 1,2-дихлорэтан  
DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон  
DMAP – 4-диметиламинопиридин  
EDDA – этилендиамин диацетат  
EWG – электроноакцепторная группа  
HAT – hydrogen atom transfer, перенос атома водорода  
JohnPhos – 2-(ди-*m*-бутилфосфино)бифенил  
Mes – мезитилен, 1,3,5-триметилбензол  
MW – микроволновое облучение  
NPs – наночастицы  
SET – single electron transfer, одноэлектронный перенос  
TEA – триэтиламин  
TMHD – 2,2,6,6-тетраметилгепта-3,5-дион  
DMAPI – *N,N*-диметиламинопиридин  
DMCO – диметилсульфоксид  
DMFA – диметилформамид  
ДХБ – 1,2-дихлорбензол  
кт – комнатная температура  
МС – молекулярные сита  
*n*-ТСК – *para*-толуолсульфокислота  
ТФЭ – 2,2,2-трифторэтанол  
ТЭА – триэтиламин  
))) – ультразвуковое облучение

## 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xia Y., Jiang H., Wu W. Recent advances in chemical modifications of nitriles. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – №48. – P. 6658-6669.
2. Rakshit A., Dhara H.N., Sahoo A. K., Patel Bh. K. The renaissance of organo nitriles in organic synthesis. // *Chem. Asian J.* – 2022. – Vol. 17. – №21. – e202200792.
3. Wang Q., Chen X., Wang X.-G., Liu H.-Ch., Liang Yo.-M. Base-promoted nitrile-alkyne domino-type cyclization: a general method to trisubstituted imidazoles. // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – №24. – P. 9874-9877.
4. Li D.-Yu., Chen J.-Ya., Feng D.-F., Chen Sh., Xu X.-K., Dang L., Liu P.-N. Construction of multiple bonds via a domino reaction of trifluoroacetimidoyl nitriles with in-situ generated bis-nucleophiles. // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56. – № 59. – P. 8222-8225.
5. Hsieh M.-Ts., Lee K.-Hs., Kuo Sh.-Ch., Lin H.-Ch. Lewis acid-mediated defluorinative [3+2] cycloaddition/aromatization cascade of 2,2-difluoroethanol systems with nitriles. // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – Vol. 360. - № 8. – P. 1605-1610.
6. Liu Yu, Yi X., Luo X., Xi Ch. MeOTf-mediated annulation of alkylnitriles and arylalkynes leading to polysubstituted *NH*-pyrroles. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 11391–11398.
7. Liu Yu., Chen L., Wang Zh., Liu P., Liu Ya., Dai B. Cascade reaction of arylboronic acids and 2'-cyano-biaryl-2-aldehyde *N*-tosylhydrazones: access to functionalized 9-amino-10-arylphenanthrenes. // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – P. 204–215.
8. Martinez-Ariza G., Mehari B.T., Pinho L. A. G., Foley Ch., Day K., Jewettb J. C., Hulme Ch. Synthesis of fluorescent heterocycles *via* a Knoevenagel/[4+1]-cycloaddition cascade using acetyl cyanide. // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 6076-6079.
9. Nguyen H.H., Fettinger J.C., Haddadin M.J., Kurth M.J. Expedient one-pot synthesis of indolo[3,2-*c*]isoquinolines *via* a base-promoted *N*-alkylation/tandem cyclization. // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56 – № 40. – P. 5429-5433.
10. Ramanathan M., Hsu M.-Ts., Liu Sh.-Tz. Preparation of 4(3*H*)-quinazolinones from aryldiazonium salt, nitriles and 2-aminobenzoate *via* a cascade annulation. // *Tetrahedron.* – 2019. – Vol. 75. – P. 791-796.
11. Subba Reddy B.V., Ghanty S., Kishore Ch., Sridhar B. B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-catalyzed Prins/Ritter reaction: a novel synthesis of hexahydro-1*H*-furo[3,4-*c*]pyranil amide derivatives. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55 – P. 4298–4301.
12. Senadi G. Ch, Gore B.S., Hu W.-P., Wang J.-J. BF<sub>3</sub>-etherate-promoted cascade reaction of 2-alkynylanilines with nitriles: one-pot assembly of 4-amido-cinnolines. // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – № 12. – P. 2890-2893.

13. Mao J., Wang Zh., Xu X., Liu G., Jiang R., Guan H., Zheng Zh., Walsh P.J. Synthesis of indoles through domino reactions of 2-fluorotoluenes and nitriles. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – P. 1–7.
14. Kou S., Huo J., Wang Y., Sun S., Xue F., Mao J., Zhang J., Chen L., Walsh P.J. Synthesis of indoles via domino reactions of 2-methoxytoluene and nitriles. // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – №8. – P. 5147-5152.
15. Shuai S., Mao J., Zhou F., Yan Q., Chen L., Li J., Walsh P.J., Liang G. Base-promoted synthesis of isoquinolines through a tandem reaction of 2-methyl-arylaldehydes and nitriles. // *J. Org. Chem.* – 2024. – Vol. 89. – №10. – P. 6793–6797.
16. Parra-Cadenas B., Fernández I., Carrillo-Hermosilla F., García-Álvarez J., Elorriaga D. Addition of allyl grignard to nitriles under air and room temperature. Experimental and computational mechanistic insights in pH-switchable synthesis. // *Chem. Sci.* – 2024. – Vol. 15. – P. 5929-5937.
17. Wang H., Xu Q., Shen Sh., Yu Sh. Synthesis of quinolines through three-component cascade annulation of aryl diazonium salts, nitriles, and alkynes. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – №1. – P. 770-775.
18. Ramanathan M., Liu Sh.-Tz. Cascade annulations of aryldiazonium salts, nitriles and halo-alkynes leading to 3-haloquinolines. // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – P. 4317-4322.
19. Ramanathan M., Liu Sh.-Tz. Preparation of quinazolinoquinazolinones via a cascade approach. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 14138–14145.
20. Voskressensky L.G., Festa A.A., Storozhenko O.A., Le T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. Domino reaction of *N*-(cyanomethyl)-1,3-azolium quaternary salts with *o*-hydroxybenzaldehydes: Scope and limitations. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 12442-12445.
21. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Khrustalev V.N., Dang T.T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. A novel domino condensation—intramolecular nucleophilic cyclization approach toward annulated imidazo-pyrrolopyridines. // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – №46. – P. 6475-6477.
22. Saleh L.Y., Özdemir S., Sağlık B.N., Döndaş H.A., Altug C. Synthesis and biological activities of pyridine *N*-oxide bearing 5-aminoisoxazoles as potential acetylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitors for Alzheimer's disease. // *J. Mol. Struct.* – 2024. – Vol. 1313. – P. 138667-138676.
23. Zhou Yi., Hua R. Synthesis of 1-benzyl-, 1-alkoxyl-, and 1-aminoisoquinolines via Rhodium(III)-catalyzed aryl C–H activation and alkyne annulation. // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86. – P. 8862–8872.

24. Yao X., Qi L., Li R., Zhen Q., Liu J., Zhao Zh., Shao Y., Hu M., Chen J. Palladium-catalyzed cascade reactions of  $\delta$ -ketonitriles with arylboronic acids: synthesis of pyridines. // ACS Comb. Sci. – 2020. – Vol. 22. – №3. – P. 114-119.
25. Wang Yo., Chen Ch., Peng J., Li M. Copper(II)-catalyzed three-component cascade annulation of diaryliodoniums, nitriles, and alkynes: a regioselective synthesis of multiply substituted quinolines. // Angew. Chem. – 2013. – Vol. 52. – № 20. – P. 5323 – 5327.
26. Peng X., Li L., Ren Yi., Xue H., Liu J., Wen Sh., Chen J. Synthesis of *N*-carbonyl acridanes as highly potent inhibitors of tubulin polymerization via one-pot copper-catalyzed dual arylation of nitriles with cyclic diphenyl iodoniums. // Adv. Synth. Catal. – 2020. – Vol. 362. – № 10. – P. 2030-2038.
27. Chen Ya.-F., Hsieh J.-Ch. Synthesis of polysubstituted phenanthridines via ligand-free copper-catalyzed annulation. // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16. – №17. – P. 4642-4645.
28. Jaiswal Yo., Kumar Yo., Pal Ja., Subramanian R., Kumar A. Rapid synthesis of polysubstituted phenanthridines from simple aliphatic/aromatic nitriles and iodo arenes via Pd(II) catalyzed domino C-C/C-C/C-N bonds formation. // Chem. Commun. – 2018. – Vol. 54. – № 52. – P. 7207-7210.
29. Su X., Chen Ch., Wang Yo., Chen J., Lou Z., Li M. One-pot synthesis of quinazoline derivatives via [2+2+2] cascade annulation of diaryliodonium salts and two nitriles. // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49 – № 60. – P. 6752-6754.
30. Sheng J., Su X., Cao Ch., Chen Ch. Synthesis of benzo[1,3]oxazines via copper(I)-catalyzed cascade annulation of nitriles, aldehydes and diaryliodonium salts. // Org. Chem. Front. – 2016. – Vol. 3. – P. 501-504.
31. Li Ch., An Sh., Zhu Yu., Zhang J., Kang Yi., Liu P., Wang Ya., Li J. Copper-catalyzed intermolecular cyclization of nitriles and 2-aminobenzylamine for 3,4-dihydroquinazolines and quinazolines synthesis via cascade coupling and aerobic oxidation. // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 49888–49891.
32. Li H., He L., Neumann H., Beller M., Wu X.-F. Cascade synthesis of quinazolinones from 2-aminobenzonitriles and aryl bromides via palladium-catalyzed carbonylation reaction. // Green Chem. – 2014. – Vol. 16. – P. 1336-1343.
33. Singh J. B., Mishra K., Gupta T., Singh R. M. Copper-catalyzed cascade reaction: synthesis of pyrimido[4,5-*b*]quinolinones from 2-chloroquinoline-3-carbonitriles with (aryl)methanamines. // New J. Chem. – 2018. – Vol. 42. – P. 3310-3314.
34. Hsueh W.-Yu. et al. Copper(I)-catalyzed nitrile-addition/*N*-arylation ring-closure cascade: synthesis of 5,11-dihydro-6*H*-indolo[3,2-*c*]quinolin-6-ones as potent Topoisomerase-I inhibitors. // J. Med. Chem. – 2021. – Vol. 64. – P. 1435–1453.

35. Yao X., Shao Yi., Hu M., Xia Yu., Cheng T., Chen J. Palladium-catalyzed cascade reaction of *o*-cyanobiaryls with arylboronic acids: synthesis of 5-arylidene-7-aryl-5*H*-dibenzo[*c,e*]azepines. // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – №19. – P. 7697-7701.
36. Qi Ch., Jiang H., Huang L., Yuan G., Ren Ya. Carbon dioxide triggered and copper-catalyzed domino reaction: efficient construction of highly substituted 3(2*H*)-furanones from nitriles and propargylic alcohols. // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – № 20. – P. 5520-5523.
37. Xu L., Peng Yi., Pan Q., Jiang Yo., Ma D. Assembly of substituted 3-aminoindazoles from 2-bromobenzonitrile via a CuBr-catalyzed coupling/condensation cascade process. // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – P. 3400–3404.
38. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous copper(I)-catalyzed cascade addition–oxidative cyclization of nitriles with 2-aminopyridines or amidines: efficient and practical synthesis of 1,2,4-triazoles. // *Synthesis.* – 2019. – Vol. 51. – P. A–I.
39. Chen A. D., Herbot J.H., Wappes E.A., Nakafuku K.M., Mustafa D. N., Nagib D.A. Radical cascade synthesis of azoles via tandem hydrogen atom transfer. // *Chem. Sci.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2479-2486.
40. Larraufie M.-H., Malacria M., Courillon Ch., Ollivier C., Fensterbank L., Lacôte E. Synthesis of natural quinazolinones and some of their analogues through radical cascade reactions involving *N*-acylcyanamides. // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69. – P. 7699-7705.
41. Deng G., Zhong R., Song J., Choy P. Yi., Kwong F. Y. Assembly of furazan-fused quinolines via an expeditious metal-free [2+2+1] radical tandem cyclization process. // *Org. Lett.* – 2021. – Vol. 23. – P. 6520–6524.
42. Yu Y., Cai Z., Yuan W., Liu P., Sun P. Radical addition/insertion/cyclization cascade reaction to assemble phenanthridines from *N*-Arylacrylamide using cyano as a bridge under photoredox catalysis. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 8148–8156.
43. Li X., Fang X., Zhuang Sh., Liu P., Sun P. Photoredox catalysis: Construction of polyheterocycles via alkoxyacylation/addition/cyclization sequence. // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – P. 3580–3583.
44. Zhang C., Pi J., Wang L., Liu P., Sun P. Silyl radical initiated radical cascade addition/cyclization: synthesis of silyl functionalized 4*H*-pyrido[4,3,2-*gh*]phenanthridin-5(6*H*)-ones. // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16. – P. 9223-9229.
45. Yu Y., Yuan W., Huang H., Cai Z., Liu P., Sun P. Visible-light-mediated decarboxylative alkylation cascade cyano insertion/cyclization of *N*-Arylacrylamides under transition-metal-free conditions. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 1654–1660.

46. Liu X., Wu Z., Zhang Z., Liu P., Sun P. Synthesis of trifluoroalkyl or difluoroalkyl phenanthridine derivatives via cascade reaction using an intramolecular cyano group as a radical acceptor under photoredox catalysis. // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16. – P. 414–423.
47. Shang J., Wang X., Xin Y., Li Y., Zhou B., Li Y. Decarboxylative cascade cyclization of  $\alpha$ -keto acids with 2-cyano-3-arylaniline-derived acrylamides. // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – P. 9447–9455.
48. Zhu M., Fu W., Guo W., Tian Yu., Wang Zh., Ji B. Visible-light-induced radical trifluoromethylthiolation of *N*-(*o*-cyanobiaryl)acrylamides. // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – №13. – P. 3374–3380.
49. Xia W., Xin Y., Zhao Z., Chen X., Wang X., Li Y., Wang G., Li Y. Oxidative cascade cyclization of 2-cyano-3-arylaniline derived acrylamides with toluenes, ethers, aliphatic alcohols or simple alkanes. // *Org. Chem. Front.* – 2020. – Vol. 7. – P. 1997–2002.
50. Wu B., Gao X., Yan Z., Chen M., Zhou Y. C–H oxidation/Michael addition/cyclization cascade for enantioselective synthesis of functionalized 2-amino-4*H*-chromenes. // *Org Lett.* – 2015. – Vol. 17 – № 24. – P. 6134–6137.
51. Wan J., Jing Y., Liu Y., Sheng S. Metal-free synthesis of cyano acrylates via cyanuric chloride-mediated three-component reactions involving a cascade consists of Knoevenagel condensation/cyano hydration/esterification. // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4. – P. 63997–64000.
52. Prasanna P., Perumal S., Menéndez J.C. Chemodivergent, multicomponent domino reactions in aqueous media: L-proline-catalyzed assembly of densely functionalized 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and bispyrazolyl propanoates from simple, acyclic starting materials. // *Green Chem.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1292–1299.
53. Li W., Ruzi R., Ablajan K., Ghalipt Z. One-pot synthesis of highly functionalized pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4,4'-diacetate and 6-oxo-pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives catalyzed by urea. // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – №2. – P. 164–171.
54. Ngubane P.N., Papo T., Zamisa S., Omondi B. Structural studies of racemic and diastereometric 2-amino-3-carbonitrile-based chromene derivatives. // *J. Mol. Struct.* – 2025. – Vol. 1322. – P. 140567–140580.
55. Ramesh R., Lalitha A. Synthesis of pyran annulated heterocyclic scaffolds: a highly convenient protocol using dimethylamine. // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 41. – P. 8009–8017.
56. Ren Y, Zhang W., Lu J., Gao K., Liao X, Chen X. One-pot synthesis of tetrahydro-4*H*-chromenes by supramolecular catalysis in water. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 79405–79412.

57. Heidarizadeh F., Taheri N. Polystyrene-supported basic dicationic ionic liquid as a novel, reusable, and efficient heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of chromene derivatives in water. // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 42. – P. 3829-3846.
58. Maddila S.N., Maddila S., Zyl W., Jonnalagadda S.B. Ceria–Vanadia/Silica-catalyzed cascade for C-C and C-O bond activation: green one-pot synthesis of 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrans. // *ChemistryOpen.* – 2016. – Vol. 5. - P. 38 – 42.
59. Xie Y., Ma C., Wei Q., Wang Y., Zhu J., Fu J., Yuan J. Cascade reaction of diethyl-(2-phenylacetyl) phosphonate with benzylidene-malononitrile: access to functionalized and fully substituted 4*H*-pyrans containing phosphonate motif. // *ChemistrySelect.* – 2019. – Vol. 4. – P. 6484 –6487.
60. Qareaghaj O.H., Mashkouri S., Naimi-Jamal M.R., Kaupp G. Ball milling for the quantitative and specific solvent-free Knoevenagel condensation + Michael addition cascade in the synthesis of various 2-amino-4-aryl-3-cyano-4*H*-chromenes without heating. // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4. – P. 48191-48201.
61. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. One-pot synthesis of 4-alkyl-2-amino-4*H*-chromene derivatives. // *Heterocycl. Commun.* – 2015. – Vol. 21. – №3. – P. 175-177.
62. Masesane I.B., Mihigo Sh.O. Efficient and green preparation of 2-amino-4*H*-chromenes by a room temperature, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-catalysed, three-component reaction of malononitrile, benzaldehydes, and phloroglucinol or resorcinol in aqueous medium. // *Synth. Commun.* – 2015. – Vol. 45. – №13. – P. 1546-1551.
63. Maleki B., Sheikh S. One-pot Synthesis of 2-Amino-2-chromene and 2-amino-3-cyano-4*H*-pyran derivatives promoted by potassium fluoride. // *New J. Org. Synth.* – 2015. – Vol. 47. – №5. – P. 368-378.
64. Jabbarzarea S., Ghashang M. Preparation of 2-amino-5,7-dimethoxy-4-aryl/alkyl-4*H*-chromene-3-carbonitriles using Na<sub>2</sub>O-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> glass-ceramic system. // *Chin. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 26. – №11. – P. 1385-1388.
65. Mobinikhaledi A., Yazdanipour A., Ghashang M. Green synthesis of 2-amino-7-hydroxy-4-aryl-4*H*-chromene-3-carbonitriles using ZnO nanoparticles prepared with mulberry leaf extract and ZnCl<sub>2</sub>. // *Turk. J. Chem.* – 2015. – Vol. 39. – №3. – P. 667-675.
66. Saha A., Payra S., Banerjee S. On water synthesis of pyran-chromenes via multicomponent reaction catalyzed by fluorescent t-ZrO<sub>2</sub> nanoparticles. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 101664-101671.
67. Albadi J., Alihoseinzadeh A., Mansournezhad A., Kaveiani L. Novel metal oxide of CuO-ZnO nanocatalyst efficiently catalyzed synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes in water. // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 45. – №4. – P. 495-503.

68. Safari J., Javadian L. Ultrasound assisted the green synthesis of 2-amino-4*H*-chromene derivatives catalyzed by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-functionalized nanoparticles with chitosan as a novel and reusable magnetic catalyst. // *Ultrason. Sonochem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 341-348.
69. Kumbhar A., Jadhav S., Shejwal R., Rashinkar G., Salunkhe R. Application of novel multi-cationic ionic liquids in microwave assisted 2-amino-4*H*-chromene synthesis. // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 19612-19619.
70. Rostamizadeh Sh., Zekri N. An efficient, one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes catalyzed by (α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)-MCM-41-supported dual acidic ionic liquid as a novel and recyclable magnetic nanocatalyst. // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 42. – P. 2329-2341.
71. Golari N., Rahimizadeh M., Bakavoli M., Rezaei-Seresht E. KG-60-piperazine as an efficient heterogeneous catalyst for three-component synthesis of 2-amino-2*H*-chromenes. // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 41. – P. 6023-6032.
72. Ramesh P., Reddy Ch. S., Babu K.S., Reddy P.M., Rao V.S., Parthasarathy T. Synthesis, characterization and molecular docking studies of novel 2-amino 3-cyano pyrano[2,3-*H*]chrysin derivatives as potential antimicrobial agents. // *Med. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 24. – P. 3696-3709.
73. Chung S., Huang W., Huang Ch., Liu F., Huang R., Wu Ch., Lee A. Synthesis and anti-inflammatory activities of 4*H*-chromene and chromeno[2,3-*b*]pyridine derivatives. // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1195-1215.
74. Ghashang M., Mansoor S.S., Aswin K. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel series of 8-hydroxy-2-(2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-5-phenyl-3*H*-chromeno [2,3-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one derivatives catalyzed by reusable silica-bonded *N*-propylpiperazine sulfamic acid. // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 41. – P. 3117-3133.
75. Kundu S.K., Bhaumik A. Triazine-based porous organic polymer: a novel heterogeneous basic organocatalyst for facile one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 32730-32739.
76. Behbahani F.K., Mehraban S. Synthesis of 2-amino-3-cyano-7-hydroxy-4*H*-chromenes using *L*-Proline as a biocatalyst. // *J. Kor. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 59. – №4. – P. 284-288.
77. Abadi A. Y. E., Maghsoodlou M.-T., Heydari R., Mohebat R. An efficient four-component domino protocol for the rapid and green synthesis of functionalized benzo[*a*]pyrano[2,3-*c*]phenazine derivatives using caffeine as a homogeneous catalyst. // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1227-1235.
78. Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Lashkari M., Shahrokhbadi F.N., Naghshbandi B., Kazemi-doost M.S., Rashidi M., Mir F., Kangani M., Salahi S. Saccharose as a new, natural, and highly efficient catalyst for the one-pot synthesis of 4,5-dihydropyrano[3,2-*c*]chromenes, 2-amino-3-cyano-4*H*-

- chromenes, 1,8-dioxodecahydroacridine, and 2-substituted benzimidazole derivatives. // Res. Chem. Intermed. – 2015. – Vol. 41. – P. 6985-6997.
79. Ghorbani M., Noura S., Oftadeh M., Zolfigol M.A., Soleimani M.H. Preparation of neutral ionic liquid [2-Eim]OAc with dual catalytic-solvent system roles for the synthesis of 2-amino-3-cyano-7-hydroxy-4-(aryl)-4*H*-chromene derivatives. // J. Mol. Liq. – 2015. – Vol. 212. – P. 291–300.
80. Maleki B., Sheikh S. Nano polypropylenimine dendrimer (DAB-PPI-G<sub>1</sub>): as a novel nano basic-polymer catalyst for one-pot synthesis of 2-amino-2-chromene derivatives. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 42997-43005.
81. Saikia M., Saikia L. Sulfonic acid-functionalized MIL-101(Cr) as a highly efficient heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes in aqueous medium. // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6. – P. 15846-15853.
82. Zine Y., Dems M.A., Boulcina R., Boudjada A., Harakat D., Roisnel T., Robert A., Debache A. Efficient synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, biological evaluation, DFT calculations and Docking study of pyrano[4,3-*b*]pyran derivatives. // J. Mol. Struct. – 2024. – Vol. 1300. – 137256.
83. Kale A.D., Pawara R.H., Patel H.M., Dalal D.S. A facile and efficient one-pot procedure for the synthesis of 2-amino-4,8-dihydropyrano[3,2-*b*]pyran-3-carbonitriles in PEG-400 and glycerol. // Res. Chem. Intermed. – 2024. – Vol. 50. – P. 853-880.
84. Fabitha K., Arya C.G., Chandrakanth M., Banothu J. Green chemistry approach: sodium fluoride-catalyzed highly efficient microwave irradiation-assisted synthesis of substituted chromene derivatives in aqueous medium. // Res. Chem. Intermed. – 2023. – Vol. 49. – P. 997-1014.
85. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Nasybullin R.F., Ryzhkova F.V., Bobrovsky S.I., Bushmarinov I.S., Mikhail P. Egorova. One-pot ‘on-solvent’ multicomponent protocol for the synthesis of medicinally relevant 4*H*-pyrano[3,2-*c*]quinoline scaffold. // Helv. Chim. Acta. – 2015. – Vol. 98. – P. 1104-1114.
86. Panja S.K., Dwivedi N., Saha S. First report of the application of simple molecular complexes as organo-catalysts for Knoevenagel condensation. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 65526-65531.
87. Yadav S., Srivastava M., Rai P., Singh J., Tiwari K.P., Singh J. Visible light induced, catalyst free, convenient synthesis of chromene nucleus and its derivatives using water–ethanol mixture as a solvent. // New J. Chem. – 2015. – Vol. 39. – P. 4556-4561.
88. Elinson M.N., Medvedev M.G., Ilovaisky A.I., Valentina M. Merkulova V.M., Zaimovskaya T.A., Nikishin G.I. Solvent-free cascade assembling of salicylic aldehydes and malononitrile: rapid and

- efficient approach to 2-amino-4*H*-chromene scaffold. // *Mendeleev Commun.* – 2013. – Vol. 23. – P. 94–95.
89. Ganesan A., Kothandapani J., Subramaniapillai S.G. Extending the scope of oleic acid catalysis in diversity-oriented synthesis of chromene and pyrimidine based scaffolds. // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 20582-20587.
90. Khalafi-Nezhad A., Nourisefat M., Panahi F. L-Cysteine functionalized magnetic nanoparticles (LCMNP): a novel magnetically separable organocatalyst for one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromene-3-carbonitriles in water. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 7772-7779.
91. Rai P., Srivastava M., Yadav S., Singh J., Singh J.  $\beta$ -Cyclodextrin: A biomimetic catalyst used for the synthesis of 4*H*-chromene-3-carbonitrile and tetrahydro-1*H*-xanthen-1-one derivatives. // *Catal. Lett.* – 2015. – Vol. 145. – P. 2020-2028.
92. Thakur A., Reddy P.L., Tripathi M., Rawat D.S. Facile construction of 3-indolochromenes and 3-indoloxanthenes *via* EDDF catalyzed one-pot three component reactions. // *New J. Chem.* – 2015. – Vol. 39. – P. 6253-6260.
93. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Ryzhkov F.V., Nasybullin R.F., Bobrovsky S.I., Goloveshkin A.S., Egorov M.P. Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile, and 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one: A fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold. // *C. R. Chim.* – 2015. – Vol. 18. – №12. – P. 1344-1349.
94. Pandey A., Dubey R., Ravikant, Pandey J. Synthesis of uniquely substituted 4*H*-Chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-2-one derivatives by L-Proline catalyzed green chemistry method. // *J. Ind. Chem. Soc.* – 2023. – Vol. 100. – №1. – 100862.
95. Abdelwahab A.H.F., Fekry S.A.H. Anti-cancerous properties of the synthesized substituted chromene compounds and their pharmacological activities. // *Lett. Drug. Des. Discov.* – 2023. – Vol. 20. – №8. – P. 1098-1106.
96. Shaban S.S.M.; Haneen D.S.A.; Abou-El-Regal M.M.; El-Metwally S.A. Design, synthesis and antibacterial assessment of novel 4*H*-chromene analogues. // *Synth. Commun.* – 2024. – Vol. 54. – №7. – P. 600-611.
97. Shamsel-Din H.A., Swidan M.M., Ibrahim A.B., Motaleb M.A., Sakr T.M. Novel pyranopyridine derivatives and their radiolabeled nanoconjugates: An augmented approach for targeted cancer theranostics. // *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* – 2025. – Vol. 107. – 106802.
98. Umamahesh B., Mandlimath T.R., Sathiyarayanan K.I. A novel, facile, rapid, solvent free protocol for the one pot green synthesis of chromeno[2,3-*d*]pyrimidines using reusable nano ZnAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> – NOSE approach and their photophysical studies. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 6578-6587.

99. Nasab M.J., Kiasat A.R. Covalently anchored 2-amino ethyl-3-propyl imidazolium bromide on SBA-15 as a green, efficient and reusable Brønsted basic ionic liquid nanocatalyst for one-pot solvent-free synthesis of benzopyranopyrimidines under ultrasonic irradiation. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 75491-75499.
100. Dandia A., Parewa V., Gupta A.L., Sharma A., Rathore K.S., Jain A. Microwave-assisted Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles catalyzed synthesis of chromeno[1,6]naphthyridines in aqueous media. // *Catal. Commun.* – 2015. – Vol. 61. – P. 88-91.
101. Rajanarendar E., Ramakrishna S., Kishore B. A convenient and facile synthesis of isoxazolyl-chromeno[4,3,2-*de*]pyrimido[4,5-*h*][1,6]naphthyridinones. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2014. – Vol. 51. – P. 1415-1420.
102. Wang X., Liu M., Chen Z. Brønsted-acid catalyzed cascade annulations toward the fused pyranoquinoline derivatives. // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72. – №29. – P. 4423-4426.
103. Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Magarramov A.M. *Pseudo-Five-component stereoselective synthesis of highly functionalized 3-azabicyclo[3.3.1]nona-2,7-dienes.* // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2021. – Vol. 91. – №5. – P. 758-767.
104. Osyanin V.A., Osipov D.V., Borisov D.D., Klimochkin Yu.N. Synthesis of chromeno[2,3-*b*]chromenes from 2-dimethylaminophenols and malononitrile. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – Vol. 49. – № 5. – P. 683-688.
105. Zhou J., Wang B., He X.-H., Liu L., Wu J., Lu J.J., Peng Ch., Rao Ch.-L., Han B. Asymmetric construction of 4*H*-pyrano[3,2-*b*]indoles via cinchonine-catalyzed 1,4-addition of 2-ylideneoxindole with malononitrile. // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – P. 5450–5459.
106. Wang D., Zhang E., Xu T., Sheng J., Zou Y. Sequential C–C, C–O, and C–N bond-forming reaction of methyl (–)-3-dehydroshikimate, malononitrile, and bromoalkanes: simple synthesis of 2-(alkylamino)-3-cyanobenzofurans from a biomass-derived substrate. // *Synlett.* – 2016. – Vol. 27. – P. 287–293.
107. Chakraborty N., Dahiya A., Rakshit A., Modi A., Patel B.K. An expedient route to tricyanovinylindoles and indolylmaleimides from *o*-alkynylanilines utilizing DMSO as a one-carbon synthon. // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – P. 6847–6857.
108. Ramesh R., Madhesh R., Malecki J.G, Lalitha A. Piperidine catalyzed four-component strategy for the facile access of polyfunctionalized 1,4-dihydropyridines at ambient conditions. // *ChemistrySelect.* – 2016. – Vol. 1. – P. 5196 – 5200.
109. Ghorai M.K., Tiwari D.P. Enantioselective synthesis of 4,5-dihydropyrroles via domino ring-opening cyclization (DROC) of *N*-activated aziridines with malononitrile. // *J. Org. Chem.* 2013, 78, 6, 2617–2625.

110. Ismiyev A.I., Potekhin K.A., Maleev A.V., Askerov R.K., Maharramov A.M. Synthesis, molecular and crystal structure of ethyl 5-cyano-2-(dicyanomethyl)-2-methyl-4-oxo-6-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate. // *J. Struct. Chem.* – 2019. – Vol. 6. – № 3. – P. 485-493.
111. Badran Al-Sh., Ibrahim M.A., Alnamer Y.A. Domino reactions between 6-ethyl-5,6-dihydro-4,5-dioxo-4*H*-pyrano[3,2-*c*]quinoline-3-carbonitrile and carbon nucleophilic reagents: Synthesis of novel heteroannulated pyridopyranoquinolines. // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74 – P. 4119-4125.
112. Alsharif M.A. Synthesis and biological evaluation of selenopyrimidine derivatives bearing thiazolyl moiety. // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2024. – Vol. 28. – P. 101796-101808.
113. Obaid R.J. New benzimidazole derivatives: Design, synthesis, docking, and biological evaluation. // *Arab. J. Chem.* – 2023. – Vol. – 16. – P. 104505-104521.
114. Wang H., Zhou Y., Liu X., Zhang W., Chen Sh., Liu X., Zhou Y. Regioselective synthesis and evaluation of 2-amino 3-cyano chromene-chrysin hybrids as potential anticancer agents. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30 – 127087.
115. Xie Y., Sun J., Yan Ch. Domino reactions of vinyl malononitriles with 3-phenacylideneoxindoles for efficient synthesis of functionalized spirocyclic oxindoles. // *ACS Comb. Sci.* – 2014. – Vol. 16. – P. 271–280.
116. Alizadeh A., Bagherinejad A., Bayat F., Hosseini S.Y., Zhu L.-G. Diastereoselective synthesis of cyclohexadienes via tandem cyclization strategies. // *Mol. Divers.* – 2019. – Vol. 23. – P. 651-656.
117. Vertesaljai P., Ghiviriga I., Grenning A.J. Complex hydroindoles by an intramolecular nitrile-intercepted allylic alkylation cascade reaction. // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – P. 1970–1973.
118. Peng J., Ran G.-Y., Du W., Chen Y.-C. Divergent cyclization reactions of Morita–Baylis–Hillman carbonates of 2-cyclohexenone and isatylidene malononitriles. // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – №18. – P. 4490-4493.
119. Zhu Y.-S., Wang W.-B., Yuan B.-B., Li Y.-N., Wang Q.-L., Bu Z.-W. DBU-catalyzed Michael–Pinner–Isomerization cascade reaction of 3-hydroxyoxindoles with isatylidene malononitriles: access to highly functionalized bispirooxindoles containing a fully substituted dihydrofuran motif. // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 984-990.
120. Shaabani A., Hooshmand S.E. Malononitrile dimer as a privileged reactant in design and skeletal diverse synthesis of heterocyclic motifs. // *Mol. Divers.* – 2018. – Vol. 22. – P. 207–224.
121. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya. A new cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine. // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47. – P. 1096-1101.
122. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Tupychak M.A., Obushak M.D. Selectivity in domino reaction of *ortho*-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – №2. – P. 209–212.

123. Elinson M.N., Vereshchagin A.N., Anisina Yu.E., Krymov S.K., Fakhrutdinov A.N., Goloveshkin A.S., Egorov M.E. Pot, atom and step economic (PASE) assembly of salicylaldehydes, malononitrile dimer and 4-hydroxypyridine-2(1*H*)-ones into medicinally relevant 5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold. // *Mol. Divers.* – 2020. – Vol. 24. – P. 617-626.
124. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Anisina Yu.E., Ryzhkov F.V., Goloveshkin A.S., Bushmarinov I.S., Zlotin S.G., Egorov M.P. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of 5-isoxazolyl-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold. // *Mendeleev Commun.* – 2015. – Vol. 25. – P. 424–426.
125. Banerjee S., Wang J., Pfeffer S., Ma D., Pfeffer L.M., Patil S.A., Li W., Miller D.D. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5*H*-chromenopyridines as potential anti-cancer agents. // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20. – P. 17152-17165.
126. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Mihailov D.L., Ershov O.V., Grishanov D.A. Double heteroannulation reactions of 1-naphthol with alkyl- and arylmethylidene derivatives of malononitrile dimer. // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – №14. – P.1830-1832.
127. Zhang W., Wang J., Mao J., Hu L., Wu X., Guo C. Three-component domino cyclization of novel carbazole and indole fused pyrano[2,3-*c*]pyridine derivatives. // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – №18. – P. 1985-1989.
128. Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M. Synthesis, structure, and reactions of (4-aryl-3-cyano-6-oxopiperidin-2-ylidene)malononitriles. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – Vol. 52. – № 7. – P. 473–483.
129. Mohebat R., Abadi A.Y.E., Maghsoodlou M.-T. A rapid and efficient domino protocol for the synthesis of functionalized benzo[*a*]pyrano[2,3-*c*]phenazine and benzo[*f*]pyrano[2,3-*h*]quinoxaline derivatives. // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42. – P. 6039-6048.
130. Fedoseev S.V., Ershov O.V., Belikov M.Yu., Lipin K.V., Bardasov I.N., Nasakin O.E., Tafeenko V.A. Domino synthesis of 3-amino-8-hydroxy-1,6-dioxo-2,7-diazaspiro[4.4]non-3-ene-4-carbonitriles. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54. – №17. – P. 2143-2145.
131. Ershov O.V., Ievlev M.Yu., Tafeenko V.A., Nasakin O.E. Glycine catalyzed diastereoselective domino-synthesis of 6-imino-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane-4,4,5-tricarbonitriles in water. // *Green Chem.* – 2015. – Vol. 17. – P. 4234-4238.
132. Ershov O.V., Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu. Domino-synthesis and fluorescent properties of 4-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamides and 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitriles. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 34191-34198.

133. Belikov M. Yu., Fedoseev S. V., Ievlev M. Yu., Ershov O. V. Rearrangement of 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles in the directed synthesis of aryl-substituted 2-(3-cyano-5-hydroxy-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-ylidene)malononitriles. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53. – №9. – P. 1057–1060.
134. Erdemir G. Y., Knysh I., Skonieczny K., Jacquemin D., Gryko D. T. Tetracyanoethylene as a building block in the  $\pi$ -expansion of 1,4-dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrroles. // *J. Org. Chem.* – 2024. – Vol. 89. – P. 15513-15522.
135. Grigor'ev A. A., Karpov S. V., Kayukov Ya. S., Nasakin O. E., Gracheva Iu. A., Tafeenko V. A. A new route to highly substituted thieno[2,3-*b*]pyridines via cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53. – №2. – P. 230-235.
136. Areias F. M., Proença M. F. A base-catalyzed cascade route to phenolic 6-cyanopurines via *o*-alkylformamidoximes. // *Synlett.* – 2014. – Vol. 25. – P. 2595–2598.
137. Naidu P. S., Kolita S., Majumder S., Bhuyan P. J. Three-component domino heteroannulation and synthesis of some novel hexahydropyrimido[4,5-*b*]-1,8-naphthyridine derivatives. // *Synth.* – 2015. – Vol. 47. – P. 701–711.
138. Buskes M. J., Harvey K. L., Richards B. J., Kalhor R., Christoff R. M., Gardhi Ch. K., Littler D. R., Cope E. D., Prinz B., Weiss G. E., O'Brien N. J., Crabb B. S., Deady L. W., Gilson P. R., Abbott B. M. Antimalarial activity of novel 4-cyano-3-methylisoquinoline inhibitors against *Plasmodium falciparum*: design, synthesis and biological evaluation. // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 4617-4639.
139. Yang X., Yu H., Xu Y., Shao L. Regioselective access to 3-aryl-1-aminoisoquinolines *via* nickel(I)-catalyzed C–C and C–N cascade coupling reactions from the substituted 2-(cyanomethyl)benzonitriles. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 9682–9695.
140. Wang Z., Chen W., Luo H., He Ch., Zhang G., Yu Y. Cascade reactions to substituted 1*H*-pyrrole-3-carbonitriles *via* ligand-free palladium(II)-catalyzed C(sp)–C(sp<sup>2</sup>) coupling. // *Synth.* – 2020. – Vol. 52. – №11. – P. 1659-1665.
141. Zubarev A. A., Shestopalov A. M., Larionova N. A., Rodinovskaya L. A., Shestopalov A. A. New regio-selective method of combinatorial synthesis of substituted thiophenes, thieno[3,2-*b*]pyridines and other heterocycles via combination of “domino”-type reactions. // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – № 46. – P. 9648-9655.
142. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Y., Obushak M. D. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines preparation. // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1002-1006.

143. Wang Y., Wang R., Jiang Y., Tan C., Fu H. Copper-catalyzed domino synthesis of 4-oxopyrimido[1,2-*a*]indole derivatives. // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol. 355. – P. 2928–2935.
144. Prasanna P., Perumal S., Menéndez C.J. Chemodivergent, multicomponent domino reactions in aqueous media: L-proline-catalyzed assembly of densely functionalized 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and bispyrazolyl propanoates from simple, acyclic starting materials. // *Green Chem.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1292–1299.
145. Jia F., Xu C., Cai Q., Wu A. An integration of condensation/Ullmann-type coupling/bicyclization sequences: coppercatalyzed three-component direct synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*b*]isoquinolin-5(1*H*)-ones. // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 9914–9916.
146. Basetti V., Pallepati R., Hosahalli S., Potluri V. A facile synthesis of tetracyclic benzo-pyridonaphthyridines by domino reaction. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54 – P. 2014–2017.
147. Fang S., Yu H., Yang X., Li J., Shao L. Nickel-Catalyzed construction of 2,4-disubstituted imidazoles *via* C–C coupling and C–N condensation cascade reactions. // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – Vol. 361. – №14. – P. 3312–3317.
148. Fu H., Wang S., Lia Y. Copper-mediated oxidative radical addition/cyclization cascade: synthesis of trifluoromethylated and sulfonated quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – Vol. 358. – P. 1–12.
149. Song R., Han Z., He Q., Fan R. Amine-mediated transimination and aromatization-triggered domino reaction in the synthesis of polyfunctionalized 4-aminoquinolines. // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 5328–5331.
150. Xiong W., Hu K., Lei Y., Zhen Q., Zhao Z., Shao Y., Li R., Zhang Y., Chen J. Palladium-catalyzed cascade reactions of 2-(cyanomethoxy)chalcones with arylboronic acids: selective synthesis of emissive benzofuro[2,3-*c*]pyridines. // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22 – № 4. – P. 1239–1243.
151. Qian W., Amegadzie A., Winternheimer D., Allen J. One-pot synthesis of 3-triazolyl-2-iminochromenes *via* a catalytic three component cascade reaction. // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15 – № 12. – P. 2986–2989.
152. Jash M., De S., Pramanik S., Chowdhury Ch. Palladium(II)-catalyzed cascade reactions of ene–ynes tethered to cyano/aldehyde: access to naphtho[1,2-*b*]furans and benzo[*g*]indoles. // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – P. 8959–8975.
153. Enguehard-Gueiffier C., Delaye P.-O., Pénichon M., Denevault-Sabourin C., Allouchi H., Gueiffier A. Domino 6-*endo-dig* cyclization/halogenation reactions: three-component synthesis of 1,3-disubstituted 4-haloimidazo[1,2-*a*:4,5-*c'*]dipyridines. // *Synthesis* – 2015. – Vol. 47. – P. 3983–3989.

154. He Y., Zhang X., Fan X. Synthesis of naphthalene amino esters and aryl naphthalene lactone lignans through tandem reactions of 2-alkynylbenzotrioles. // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 5641-5643.
155. Liu X., Guobo Deng G., Yun Liang Y. Selective synthesis of benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]isoquinolines via copper-catalyzed tandem annulation of alkynylbenzotrioles with 2-Iodoanilines. // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol. 59 – P. 2844–2847.
156. Xiong M., Xie X., Liu Yu. Copper-catalyzed borylative cyclization of in situ generated *o*-allenylaryl nitriles with bis(pinacolato)diboron. // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – P. 3398-3401.
157. Villuri Bh. K., Konala A., Kavala V., Kotipalli Tr., Kuo Ch.-W., Yao Ch.-F. A copper catalyzed cascade approach for the synthesis of dibenzo[b,f]1,8-naphthyridine derivatives. // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – Vol. 359. – No. 18. – P. 3142–3153.
158. You X., Xie X., Chen H., Li Y., Liu Y. Cyano-Schmitt cyclization through base-induced propargyl-allenyl isomerization: highly modular synthesis of pyridine-fused aromatic derivatives. // *Chem. Eur. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 18699 – 18705.
159. Hamzik Ph. J., Goutierre A.-S., Sakai T., Danheiser R. L. Aza Diels–Alder reactions of nitriles, *N,N*-dimethylhydrazones, and oximino ethers. Application in formal [2 + 2 + 2] cycloadditions for the synthesis of pyridines. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 12975–12991.
160. Voskressensky, L. G.; Kulikova, L. N.; Listratova, A. V.; Borisov, R. S.; Kukaniev, M. A.; Varlamov, A. V. A novel cascade Kröhnke condensation—an intramolecular nucleophilic cyclization approach toward annulated chromenes // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2269–2270.
161. Proença, M. F.; Costa, M. One-pot approach to the synthesis of novel 12H-chromeno[2',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines in aqueous media // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 4542–4550.
162. Феста, А. А. Изучение новой домино-реакции *N*-(цианометил)азиниевых и азолиевых солей с альдегидами салицилового типа : дисс. канд. хим. наук. – Москва, 2013. – 101 с.
163. Prostakov, N.S.; Saxena, N.; Varlamov, A. V.; Klochkov, A. M. Synthesis of substituted 9,10-dihydro-9-sila-3-azaanthracenes and their derivatives. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1981. – P. 240–244.
164. Korobov, M. S.; Minkin, V. I.; Nivorozhkin, L. E. // *J. Org. Chem. USSR.* – 1975. – Vol. 11. – P. 826–831.
165. Charushin, V.; Chupakhin, O. Metal Free C–H Functionalization of Aromatics: Nucleophilic Displacement of Hydrogen. Springer, 2017. – 234 p. – ISBN 978-3-319-07018-6.

166. Desyatkin, V. G.; Beletskaya, I. P. Asymmetric Friedel–Crafts/Michael Reaction of Indoles and Pyrroles with Coumarin-3-carbonylates // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49. – P. 4327–4334.
167. Gao, Y.; Du, D. M. Facile synthesis of chiral 2-amino-4-(indol-3-yl)-4H-chromene derivatives using thiourea as the catalyst // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1312–1317.
168. Chen, W.; Cai, Y.; Fu, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Enantioselective one-pot synthesis of 2-amino-4-(indol-3-yl)-4H-chromenes // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 4910–4913.
169. Ye, M. C.; Yang, Y. Y.; Tang, Y.; Sun, X. L.; Ma, Z.; Qin, W. M. Diastereoselective tandem Michael additions of indoles to 3-nitrocoumarin derivatives and methyl vinyl ketone // *Synlett*. – 2006. – P. 1240–1244.
170. Proença, F.; Costa, M. A one-pot synthesis of substituted pyrido[2,3-b]indolizines // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 1071–1075.
171. Costa, M.; Noro, J.; Brito, A.; Proença, F. Tandem cyclization of a bispyridinium chloride: Facile synthesis of substituted indolizines // *Synlett*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2255–2258.
172. Rurack, K.; Spieles, M. Fluorescence quantum yields of a series of red and near-infrared dyes emitting at 600–1000 nm // *Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 83. – P. 1232–1242.
173. Shen, Y. M.; Grampp, G.; Leesakul, N.; Hu, H. W.; Xu, J. H. Synthesis and emitting properties of the blue-light fluorophores indolizino[3,4,5-ab]isoindole derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 3718–3726.
174. Park, S.; Kwon, D. I.; Lee, J.; Kim, I. When Indolizine Meets Quinoline: Diversity-Oriented Synthesis of New Polyheterocycles and Their Optical Properties // *ACS Comb. Sci.* – 2015. – Vol. 17. – P. 459–469.
175. Singh, D. K.; Kim, S.; Lee, J. H.; Lee, N. K.; Kim, J.; Lee, J.; Kim, I. 6-(Hetero)arylindolizino[1,2-c]quinolines as highly fluorescent chemical space: Synthesis and photophysical properties // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – Vol. 57. – P. 3018–3028.
176. Sung, J.; Lee, Y.; Cha, J. H.; Park, S. B.; Kim, E. Development of fluorescent mitochondria probe based on 1,2-dihydropyrrolo[3,4-b]indolizine-3-one // *Dyes Pigm.* – 2017. – Vol. 145. – P. 461–468.
177. Wrobel, A. J.; Lucchesi, R.; Wibbeling, B.; Daniliuc, C. G.; Fröhlich, R.; Würthwein, E. U. 1,3,5-Triazapentadienes by Nucleophilic Addition to 1,3- and 1,4-Dinitriles – Sterically Constrained Examples by Incorporation into Cyclic Peripheries: Synthesis, Aggregation, and Photophysical Properties // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 2849–2863.

178. Kiel, G. R.; Samkian, A. E.; Nicolay, A.; Witzke, R. J.; Tilley, T. D. Titanocene-Mediated Dinitrile Coupling: A Divergent Route to Nitrogen-Containing Polycyclic Aromatic Hydrocarbons // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 140. – P. 2450–2454.
179. Jaiswal, D.; Mishra, A.; Rai, P.; Srivastava, M.; Tripathi, B. P.; Yadav, S.; Singh, J. A visible light-initiated, one-pot, multi-component synthesis of 2-amino-4-(5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4H-chromene-3-carbonitrile derivatives under solvent- and catalyst-free conditions // *Res. Chem. Intermed.* – 2018. – Vol. 44. – P. 231–246.
180. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Vereshchagin, A. N.; Korshunov, A. D.; Novikov, R. A.; Egorov, M. P. ‘On-solvent’ new domino reaction of salicylaldehyde, malononitrile and 4-hydroxy-6-methylpyridin-2(1H)-one: fast and efficient approach to medicinally relevant 4-pyridinyl-2-amino-4H-chromene scaffold // *Mendeleev Commun.* – 2017. – Vol. 27. – P. 559–561.
181. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Anisina, Y. E.; Egorov, M. P. Efficient Multicomponent Approach to the Medicinally Relevant 5-aryl-chromeno[2,3-b]pyridine Scaffold // *Polycycl. Aromat. Compd.* – 2017. – Vol. 37. – P. 1–8.
182. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Nasybullin, R. F.; Bobrovsky, S. I.; Goloveshkin, A. S.; Egorov, M. P. Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile, and 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one: A fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4H-chromene scaffold // *C. R. Chim.* – 2015. – Vol. 18. – P. 1344–1349.
183. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Anisina, Y. E.; Ryzhkov, F. V.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Zlotin, S. G.; Egorov, M. P. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of 5-isoxazolyl-5H-chromeno[2,3-b]pyridine scaffold // *Mendeleev Commun.* – 2015. – Vol. 25. – P. 424–426.
184. Wu, B.; Gao, X.; Yan, Z.; Chen, M. W.; Zhou, Y. G. C–H Oxidation/Michael Addition/Cyclization Cascade for Enantioselective Synthesis of Functionalized 2-Amino-4H-chromenes // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – P. 6134–6137.
185. Chung, S. T.; Huang, W. H.; Huang, C. K.; Liu, F. C.; Huang, R. Y.; Wu, C. C.; Lee, A. R. Synthesis and anti-inflammatory activities of 4H-chromene and chromeno[2,3-b]pyridine derivatives // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1195–1215.
186. Safaei-Ghomi, J.; Tavazo, M.; Vakili, M. R.; Shahbazi-Alavi, H. Chitosan functionalized by citric acid: an efficient catalyst for one-pot synthesis of 2,4-diamino-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles 5-(arylthio) or 5-[(arylmethyl)thio] substituted // *J. Sulfur Chem.* – 2017. – Vol. 38. – P. 236–248.

187. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Anisina, Y. E.; Ryzhkov, F. V.; Goloveshkin, A. S.; Egorov, M. P. Synthesis, structural, spectroscopic and docking studies of new 5C-substituted 2,4-diamino-5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles // *J. Mol. Struct.* – 2017. – Vol. 1146. – P. 766–772.
188. Grice, K. A.; Patil, R.; Ghosh, A.; Paner, J. D.; Guerrero, M. A.; Camacho, E. J. M.; Cao, P. S.; Niyazi, A. H.; Zainab, S.; Sommer, R. D. et al. Understanding the structure and reactivity of the C–S linkage in biologically active 5-arylthio-5H-chromenopyridines // *New J. Chem.* – 2018. – Vol. 42. – P. 1151–1158.
189. List, B. Proline-catalyzed asymmetric reactions // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58. – P. 5573–5590.
190. List, B. The ying and yang of asymmetric aminocatalysis // *Chem. Commun.* – 2006. – P. 819–824.
191. Panday, S. K. Advances in the chemistry of proline and its derivatives: An excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1817–1847.
192. Liu, J.; Wang, L. Recent Advances in Asymmetric Reactions Catalyzed by Proline and Its Derivatives // *Synthesis.* – 2016. – Vol. 48. – P. 2279–2302.
193. Shih, J. C. Monoamine oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy // *J. Neural Transm.* – 2018. – Vol. 125. – P. 1553–1566.
194. Würth, C.; Grabolle, M.; Pauli, J.; Spieles, M.; Resch-Genger, U. Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples // *Nat. Protoc.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1535–1550.
195. Wille, U. Radical cascades initiated by intermolecular radical addition to alkynes and related triple bond systems // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113. – P. 813–853.
196. Boyarskiy, V. P.; Ryabukhin, D. S.; Bokach, N. A.; Vasilyev, A. V. Alkenylation of Arenes and Heteroarenes with Alkynes // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116. – P. 5894–5986.
197. Feng, J. J.; Zhang, J. Synthesis of Unsaturated N-Heterocycles by Cycloadditions of Aziridines and Alkynes // *ACS Catal.* – 2016. – Vol. 6. – P. 6651–6661.
198. Kirsch, S. F. Construction of heterocycles by the strategic use of alkyne  $\pi$ -activation in catalyzed cascade reactions // *Synthesis.* – 2008. – P. 3183–3204.
199. Yamamoto, Y. Synthesis of heterocycles via transition-metal-catalyzed hydroarylation of alkynes // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1575–1600.
200. Aggarwal, T.; Kumar, S.; Verma, A. K. Iodine-mediated synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 7639–7653.

201. Gooßen, L. J.; Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H. Late transition metal-catalyzed hydroamination and hydroamidation // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115. – P. 2596–2697.
202. Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. Homogeneous Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of Alkynes with N- and S-Nucleophiles // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – Vol. 357. – P. 2975–3006.
203. Huple, D. B.; Ghorpade, S.; Liu, R. S. Recent Advances in Gold-Catalyzed N- and O-Functionalizations of Alkynes with Nitrones, Nitroso, Nitro and Nitroxy Species // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – Vol. 358. – P. 1348–1367.
204. Patel, M.; Saunthwal, R. K.; Verma, A. K. Base-Mediated Hydroamination of Alkynes // *Acc. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 50. – P. 240–254.
205. Overman, L. E.; Tsuboi, S.; Angle, S. 4-Methylene-4,5-dihydrooxazoles: isolation, properties, and use for the preparation of substituted oxazoles // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44. – P. 2323–2325.
206. Fricke, P. J.; Stasko, J. L.; Robbins, D. T.; Gardner, A. C.; Stash, J.; Ferraro, M. J.; Fennie, M. W. Copper-catalyzed hydroamination of propargyl imidates // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58. – P. 4510–4513.
207. Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. Gold catalysis: Alkylideneoxazolines and -oxazoles from intramolecular hydroamination of an alkyne by a trichloroacetimidate // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – P. 4905–4909.
208. Kang, J. E.; Kim, H. B.; Lee, J. W.; Shin, S. Gold(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of alkyne with trichloroacetimidates // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – P. 3537–3540.
209. Wong, V. H. L.; Hor, T. S. A.; Hii, K. K. (Mimi) Silver-catalysed intramolecular hydroamination of alkynes with trichloroacetimidates // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol. 49. – P. 9272.
210. Thatikayala, M.; Wadhwa, P.; Kaur, P.; Singh, P. K.; Yadav, A.; Kaushik, M.; Sahu, S. K. Beta-carboline as a promising heterocyclic nucleus: Synthetic aspects, pharmacological potential and structure activity relationship // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* – 2022. – Vol. 6. – Art. 100096.
211. Leu, Y. L.; Wang, Y. L.; Huang, S. C.; Shi, L. S. Chemical constituents from roots of *Taraxacum formosanum* // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 53. – P. 853–855.

212. Kwon, H. S.; Lee, H.; Lee, J. S.; Lee, K.; Choi, J. H.; Jang, D. S. Two new  $\beta$ -carboline alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides* // *Arch. Pharm. Res.* – 2018. – Vol. 41. – P. 513–518.
213. Cui, Y.; Shen, N.; Wang, S.; Mei, L.; Liu, Z.; Dang, J.; Tao, Y. Trace anti-inflammatory  $\beta$ -carboline alkaloid identified in *Arenaria kansuensis* by two-dimensional chromatography coupled with UniElut C18AEX based solid-phase extraction re-enrichment technology // *J. Chromatogr. B.* – 2017. – Vol. 1068–1069. – P. 282–288.
214. Beveridge, R. E.; Gerstenberger, B. S. A direct copper-catalyzed route to pyrrolo-fused heterocycles from boronic acids // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 564–569.
215. Zhang, H.; Zhang, R. H.; Wang, L. X.; Li, Y. J.; Liao, S. G.; Zhou, M. Synthesis Strategies for  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -Carbolines // *Asian J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 10. – P. 429–452.
216. Wang, T. T.; Zhang, D.; Liao, W. W. Versatile synthesis of functionalized  $\beta$ - and  $\gamma$ -carbolines via Pd-catalyzed C–H addition to nitriles/cyclization sequences // *Chem. Commun.* – 2018. – Vol. 54. – P. 2048–2051.
217. [Без автора]. Synthesis of New Highly Functionalized // [Без названия журнала]. – 2021.
218. Peng, W.; Zhao, J.; Zhu, S. Blaise reaction of ethyl 3-bromodifluoromethyl-3-benzyloxyacrylate with nitriles: A convenient synthesis of  $\alpha$ -difluorovinyl-substituted  $\beta$ -enaminoesters and  $\beta$ -ketoesters // *Synthesis.* – 2006. – P. 1470–1474.
219. Savarin, C. G.; Boice, G. N.; Murry, J. A.; Corley, E.; DiMichele, L.; Hughes, D. Direct N-acetyl enamine formation: Lithium bromide mediated addition of methyllithium to nitriles // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – P. 3903–3906.
220. Xuan, Z.; Kim, J. H.; Lee, S. G. Tandem Blaise/Palladium-Catalyzed Ullmann Coupling for the One-Pot Synthesis of Enamino Ester-Functionalized Biaryls from Nitriles // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 7824–7829.
221. Babaoglu, E.; Harms, K.; Hilt, G. Indium-Mediated Blaise-Type Reaction of Bromomalonates with Nitriles and Isocyanates // *Synlett.* – 2016. – Vol. 27. – P. 1820–1823.
222. Stanovnik, B. Enaminone, Enaminoesters, and Related Compounds in the Metal-Free Synthesis of Pyridines and Fused Pyridines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5120–5132.
223. Wang, S. Alkaloid Synthesis via Gold-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation Using Enamine-type Nucleophile // *Isr. J. Chem.* – 2018. – Vol. 58. – P. 557–567.
224. Kuwabara, J.; Sawada, Y.; Yoshimatsu, M. Copper-Mediated Reactions of Nitriles with Nitromethanes: Aza-Henry Reactions and Nitrile Hydrations // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – P. 8–11.

225. Chem. Soc. Rev. Chemodivergent reactions Chief for many years of the // Chem. Soc. Rev. – 2020. – Vol. 49. – P. 7101–7166.
226. Lipeeva, A. V.; Shakirov, M. M.; Shults, E. E. A facile approach to 6-amino-2H-pyrano[2,3-g]isoquinolin-2-ones via a sequential Sonogashira coupling of 6-cyanoumbelliferone triflate and annulations with amines // Synth. Commun. – 2019. – Vol. 49. – P. 3301–3310.
227. Madhubabu, M. V.; Shankar, R.; More, S. S.; Rao, M. V. B.; Kumar, U. K. S.; Raghunadh, A. [Без названия статьи] // RSC Adv. – 2016. – P. 36599–36601.
228. Ye, P.; Shao, Y.; Xie, L.; Shen, K.; Cheng, T.; Chen, J. Lanthanide-Catalyzed Tandem Insertion of Secondary Amines with 2-Alkynylbenzotrioles: Synthesis of Aminoisoindoles // Adv. Synth. Catal. – 2018. – Vol. 360. – P. 3681–3690.
229. Reddy, V.; Jadhav, A. S.; Anand, R. V. Catalyst-controlled regioselective approach to 1-aminoisoquinolines and/or 1-aminoisoindolines through aminative domino cyclization of 2-alkynylbenzotrioles // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 2016. – P. 453–458.
230. Liu, X.; Deng, G.; Liang, Y. [Catalyst]-catalyzed tandem annulation of alkynylbenzotrioles with 2-iodoanilines // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59. – P. 2844–2847.
231. Aly, A. A.; Bräse, S.; Goma, M. A. Amidines: their synthesis, reactivity, and applications in heterocycle synthesis // Adv. Heterocycl. Chem. – 2018. – Vol. 126. – P. 85–138.
232. Tsai, C.; Yang, S.; Liu, Y.; Wu, M. Microwave-assisted cycloadditions of 2-alkynylbenzotrioles with sodium azide: selective synthesis of tetrazolo[5,1-a]pyridines and 4,5-disubstituted-2H-1,2,3-triazoles // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 8367–8372.
233. Tyaglivy, A. S.; Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F.; Askalepova, O. I. Nucleophilic cyclization of 3-alkynylquinoxaline-2-carbonitriles into pyrido[3,4-b]quinoxalines // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 9804–9812.
234. Banerjee, I.; Sagar, S.; Panda, T. K. N-arylamidines from organic nitriles and amines // Biomol. Chem. – 2020. – Vol. 18. – P. 4231–4237.
235. Wang, X.; Yang, Q.; Long, C.; Tan, Y.; Qu, Y.; Su, M.; Huang, S.; Tan, W.; Wang, X. Anticancer-Active N-Heteroaryl Amines Syntheses: Nucleophilic Amination of N-Heteroaryl Alkyl Ethers with Amines // Org. Lett. – 2019. – Vol. 21. – P. 7355–7359.