

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

РЫЖКОВ ФЕДОР ВЛАДИМИРОВИЧ



**ДОМИНО-РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ И С-Н КИСЛОТ В МИНИМАЛЬНОМ
КОЛИЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ**

02.00.03 - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Проф., д.х.н., ведущий научный сотрудник

ЭЛИНСОН МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ

Москва – 2017

Оглавление

Введение.....	6
1. Домино-реакции альдегидов и С-Н кислот. Обзор литературы.....	10
1.1. Мультикомпонентные реакции бензальдегидов и С-Н кислот	11
1.1.1. Бензальдегиды, малононитрил и циклические дикетоны	13
1.1.1.1. Бензальдегиды, малононитрил и димедон.....	13
1.1.1.2. Бензальдегиды, малононитрил и циклогександион.....	18
1.1.2. Бензальдегиды, малононитрил и барбитуровые кислоты.....	21
1.1.3. Бензальдегиды, малононитрил и пиразолиноны	25
1.1.4. Бензальдегиды, малононитрил и 4-гидрокси-2H-пиран-2-он.....	28
1.1.5. Бензальдегиды, малононитрил и кумарин.....	29
1.1.6. Бензальдегиды, малононитрил и хинолоны	30
1.1.7. Бензальдегиды и три или более С-Н кислоты.....	31
1.2. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот.....	33
1.2.1. Салициловые альдегиды и две молекулы малононитрила	34
1.2.2. Салициловые альдегиды и три молекулы малононитрила	36
1.2.3. Салициловые альдегиды и две молекулы циануксусных эфиров	38
1.3. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот	40
1.3.1. Салициловые альдегиды, малононитрил и циануксусный эфир.....	41
1.3.2. Салициловые альдегиды, малононитрил и цианацетамид.....	42

1.3.3.	Салициловые альдегиды, малононитрил и пиразолиноны	43
1.4.	Мультикомпонентные реакции изатинов и С-Н кислот	45
1.4.1.	Изатины, малононитрил и димедон	46
1.4.2.	Изатины, малононитрил и 4-гидрокси-2 <i>H</i> -пиран-2-он	48
1.4.3.	Изатины, малононитрил и кумарин	49
1.4.4.	Изатины, малононитрил и хинолоны различного типа	50
1.5.	Заключение	51
2.	Домино-реакции альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя. Обсуждение результатов	53
2.1.	Реакции бензальдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	54
2.1.1.	‘Solvent-free’, ‘non-catalytic’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона	54
2.1.2.	‘Solvent-free’ мультикомпонентная реакция бензальдегида, малононитрила и <i>N,N'</i> -диалкил барбитуровых кислот	60
2.1.3.	‘Solvent-free’ и ‘on-water’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она	64
2.1.4.	‘On-solvent’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и гетероциклических С-Н кислот	69
2.2.	Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	78
2.2.1.	‘Solvent-free’ домино-трансформация салициловых альдегидов и двух молекул циануксусного эфира	78
2.3.	Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	84

2.3.1. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она.....	84
2.3.2. 'On-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов.....	88
2.3.3. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров	92
2.4. Мультикомпонентные реакции изатинов и C-H кислот	98
2.4.1. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и димедона.....	98
2.4.2. 'Solvent-free' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она.....	104
2.4.3. 'Solvent-free', 'on-water' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и гетероциклических C-H кислот.....	108
2.4.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она	116
3. Экспериментальная часть.....	120
3.1. Реакции бензальдегидов и C-H кислот в минимальном количестве растворителя.....	121
3.1.1. 'Solvent-free', 'non-catalytic' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона.....	121
3.1.2. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и N,N'-диалкил барбитуровых кислот	124
3.1.3. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она.....	128
3.1.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция альдегидов, ациклических C-H кислот и гетероциклических C-H кислот	131

3.2. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	137
3.2.1. ‘Solvent-free’ домино-трансформация салициловых альдегидов и двух молекул циануксусного эфира	137
3.3. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	142
3.3.1. ‘Solvent-free’ и ‘on-water’ мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она.....	142
3.3.2. ‘On-water’ мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов.....	146
3.3.3. ‘On-solvent’ мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетатов.....	150
3.4. Реакции изатинов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя	153
3.4.1. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и димедона....	153
3.4.2. ‘Solvent-free’ и ‘on-solvent’ мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она.....	157
3.4.3. ‘Solvent-free’, ‘on-water’ и ‘on-solvent’ мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и гетероциклических С-Н кислот.....	160
3.4.4. ‘On-solvent’ мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она	164
Выводы.....	167
Список используемой литературы	170

Введение

Популярность «зеленой химии» значительно возросла в последние годы и прочно укрепила свои позиции в современном органическом синтезе. Уже на данный момент во всемирной поисковой платформе Web Of Science насчитывается около 14 тыс. публикаций на эту тему. Нарастающее беспокойство об экологии, желание сохранить и обезопасить окружающую среду побуждают химиков всего мира разрабатывать новые методы органического синтеза, согласованные с основными принципами зеленой химии [1]. Важность экологически приемлемых реакций этого типа в будущем возрастет в еще большей степени, в силу их несомненных преимуществ в сравнении с классическим органическим синтезом.

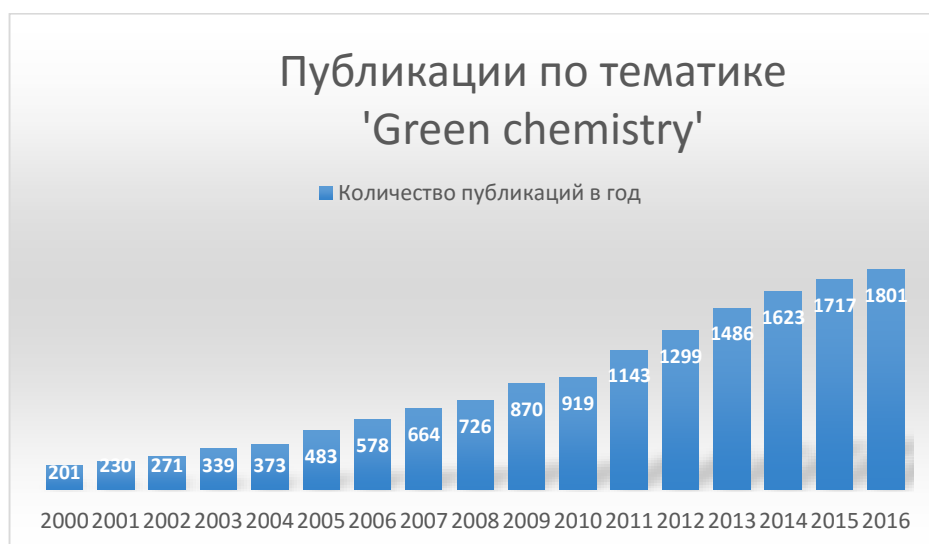


Рис. 1. Количество публикаций по теме «Green Chemistry» с 2000 по 2016 гг.

Одними из наиболее интенсивно развивающихся современных экологичных направлений органического синтеза являются домино-реакции и мультикомпонентные реакции. Домино-реакции представляют собой процессы, в ходе которых образуется не менее двух химических связей, а последующие процессы являются результатом взаимодействия реакционных центров, образовавшихся на предыдущих стадиях. Если в домино-процессе участвует более двух соединений, то такие превращения являются мультикомпонентными домино-реакциями.

Несомненно, мультикомпонентные реакции являются важным инструментом для синтеза широкого разнообразия полезных соединений, в частности для фармацевтической отрасли. Особенно привлекателен мультикомпонентный подход тем, что позволяет получить сложные молекулы в результате всего одной многокомпонентной трансформации, и разнообразие

конечных молекул достигается вариацией реагентов. Таким образом, данный вид превращений представляет наибольший интерес для химиков-синтетиков, прежде всего, с точки зрения экономии энергозатрат, затрат на растворители, а также, с точки зрения предотвращения загрязнений окружающей среды.

Весьма актуально для современного химика применение реакций, проводимых в минимальном количестве растворителя. На сегодняшний день в условиях 'solvent-free' и 'solid-state' проводятся реакции окисления, присоединения, элиминирования, замещения, полимеризации, фотореакции и реакции с участием энзимов [2, 3], синтеза с ассиметричным катализом [4], металлокомплексами [5], окисление спиртов [6], метатезис [7], а также альдольные конденсации [8].



Рис. 2. Количество публикаций по теме 'Solvent-free' 2000 по 2016 гг.

Такой интерес обусловлен неоспоримыми преимуществами реакций без растворителя [9]:

- высокая скорость реакций;
- низкие энергозатраты;
- доступное оборудование;
- сокращение объема реакционной загрузки и сокращение стадий обработки;
- отсутствие растворителя, который необходимо очищать и перерабатывать;
- низкие затраты при промышленном производстве.

‘On-water’ реакции представляют собой группу органических реакций, проходящих в водных эмульсиях. Эти реакции обладают необычно быстрой скоростью в сравнении с их аналогами в органических растворителях или без растворителя. Подобный эффект был известен в течение многих лет, но систематизированное изучение этого феномена началось с 2005 года в группе профессора Шарплесса [10]. ‘On-water’-реакции несомненно являются одним из самых экологичных методов превращений, кроме того, обладают существенными преимуществами:

- высокая скорость;
- высокая теплопроводность;
- высокая хемо-, регио- и стереоселективность;
- легкость выделения конечных структур;
- низкая стоимость и экологичность воды как растворителя.

С-Н кислоты и их производные активно используются в органической и элементоорганической химии [11], поскольку их легко ввести в реакции с карбонильными соединениями, открывая доступ ко многим природным и фармакологически активным соединениям или их прекурсорам с практически количественным выходом. Сочетание ‘solvent-free’ и ‘on-water’ методик с трансформациями С-Н кислот открывает немалые перспективы для синтетической химии.

Данная диссертационная работа посвящена разработке методов получения биологически активных би-, три-, тетра- и пентациклических гетероциклических систем посредством домино-реакций альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

Диссертационная работа состоит из трех глав:

1. Обзора литературы, в котором проведена систематизация данных по домино-реакциям альдегидов и С-Н кислот, а также изатинов и С-Н кислот.
2. Обсуждения полученных результатов, в котором детально описаны проведенные исследования трансформаций альдегидов и С-Н кислот, а также изатинов и С-Н кислот.
3. Экспериментальной части.

Новизна работы заключается в предложении проведения изученных домино-реакций альдегидов и С-Н кислот без растворителя или в минимальном количестве растворителя, то есть

в 'solvent-free', 'on-water' или 'on-solvent' условиях. Таким образом, в ходе настоящего исследования изучены домино-реакции альдегидов и С-Н кислот, а также изатинов и С-Н кислот без растворителя, в воде или в спиртах с применением оснований в качестве катализатора или без катализатора при механохимической активации.

Значимость проведенных исследований заключается в разработке принципиально новых 'solvent-free', 'on-water' и 'on-solvent' методов получения би-, три-, тетра- и пентациклических гетероциклических систем, обладающих биологической активностью, а также известных как 'privileged medicinal scaffolds'. Термин «medicinally privileged scaffold» введен исследователями фирмы «Merck» [12] и активно используется в медицинской и биоорганической химии. Он относится к структурным типам с потенциально высокой фармакологической активностью, дальнейшее изучение свойств которых проводится введением или модификацией функциональных групп.

Все экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения). Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный склад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по домино-реакциям альдегидов и С-Н кислот. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно выделял и очищал конечные соединения. Диссертант участвовал в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в Лаборатории микроанализа №9 и в Лаборатории ядерного магнитного резонанса №30). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

1. Домино-реакции альдегидов и С-Н кислот.

Обзор литературы

Домино-реакции - процессы, в ходе которых образуется не менее двух химических связей, а последующие процессы являются результатом взаимодействия реакционных центров, образовавшихся на предыдущих стадиях. Синтез с применением домино-процессов – это современный способ достижения «идеального синтеза» [13], такой синтез позволяет с невысокими затратами быстро и эффективно получить сложные структуры, актуальные в медицинской химии. Применение домино-процессов значительно упрощает синтез фармакологически активных структур, сокращая стадии подготовки, проведения и обработки, объединяя все стадии в одну - ‘one-pot’ реакцию. Чем больше связей образовано, тем существеннее упрощен синтез. Если в домино-процессе участвует более двух молекул, то такие превращения являются мультикомпонентными домино-реакциями. Таким образом, перспективным с точки зрения современного органического синтеза являются мультикомпонентные домино-реакции, которые и будут преимущественно рассмотрены в настоящем обзоре.

Часто для построения новых связей в ‘one-pot’ домино-процессе используется функционализация С-Н кислот. В органической химии такие известные С-Н кислоты, как малонитрил, цианкусузные эфиры, цианацетамиды, пиразолон, димедон, барбитуровые кислоты, 4-гидрокси-2Н-пиран-2-он, кумарин, хинолоны и многие другие структуры успешно используются в синтезе сложных молекул различного типа. В условиях мягкой активации они способны образовывать анион и реагировать как нуклеофилы [14]. Использование функционализации С-Н кислот для построения С-С связи в сочетании с мультикомпонентными домино-реакциями – это перспективный метод для создания гетероциклических систем, в том числе и фармакологически активных соединений [15].

Настоящий обзор посвящен систематизации и обобщению главным образом мультикомпонентных домино-реакций альдегидов и С-Н кислот, а также изатинов и С-Н кислот. В литературе наиболее представлены процессы этого типа, в которых в качестве одной из С-Н кислот используется малонитрил. В данном исследовании в основном также изучены процессы этого типа. Поэтому в обзоре в основном рассмотрены домино- и мультикомпонентные реакции, в которых как минимум одна из С-Н кислот является малонитрилом.

1.1. Мультикомпонентные реакции бензальдегидов и C-H кислот

Двухкомпонентные домино-реакции бензальдегидов и C-H кислот в основном сводятся к процессам двух типов:

1. Домино-конденсация по Кневенагелю с последующим присоединением по Михаэлю [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

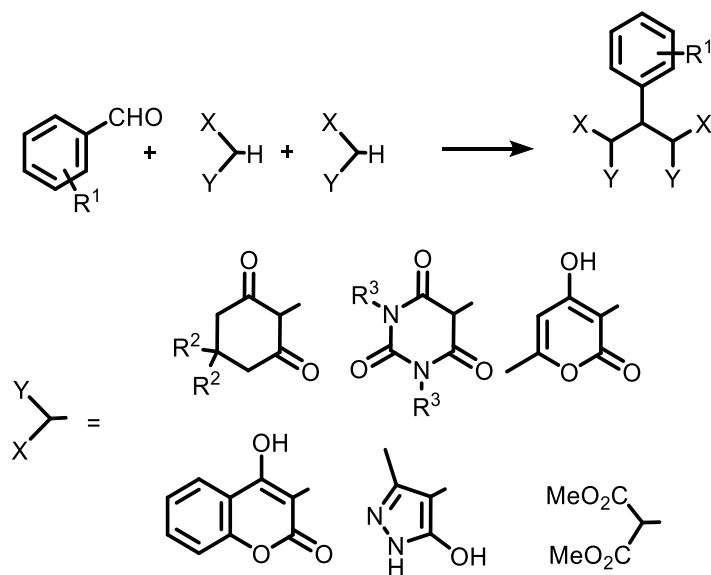


Схема 1

В случае циклических 1,3-дикетонов в присутствии катализаторов хлорида *N*-сульфоислоты поли(4-винилпиридина) [24], хлорида 1,1'-дисульфо-[2,2'-бипиридина] [25], сульфата молибдена [26], уксусной кислоты при микроволновом облучении [27], [(SO₃H)₂im][Cl] [28] этот процесс завершается циклизацией с образованием 1,8-диоксооктагидрооксантенов (Схема 2).

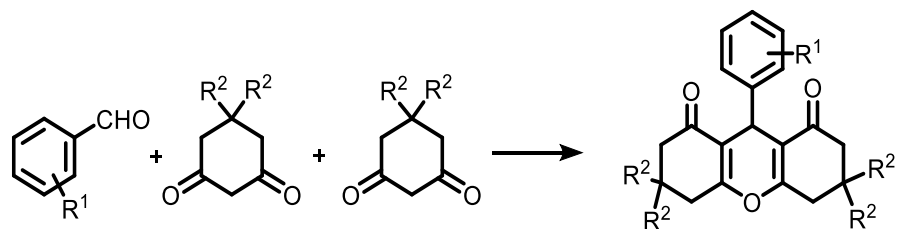


Схема 2

Из бензальдегидов и барбитуровых кислот в присутствии окислителей I_2 [29], Br_2 [30] или $BrCN$ [31] получены спиро[фуро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидины (Схема 3).

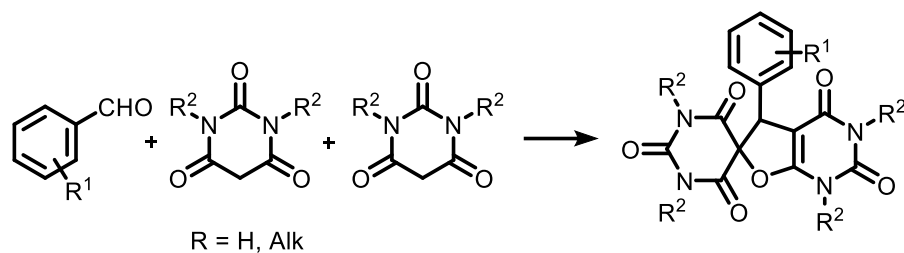


Схема 3

2. Электрохимический и химический процессы, которые включают в себя превращение по типу 1 с дополнительной стадией окисления на последнем этапе и образованием замещенного циклопропана (Схема 4, [32, 33, 34, 35]).

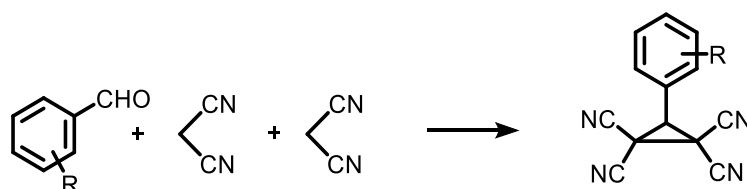


Схема 4

Этот процесс в случае образования (арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-олов) протекает стереоселективно (Схема 5, [36]).

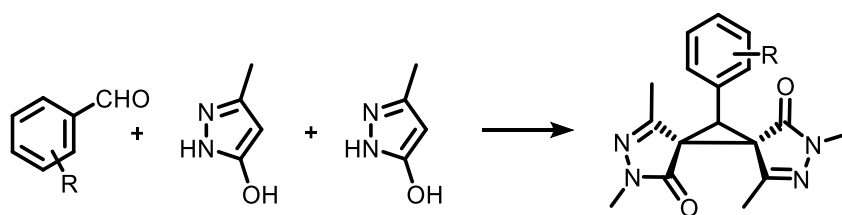


Схема 5

Известно множество мультикомпонентных реакций бензальдегидов и различных С-Н кислот, среди которых встречаются ациклические, циклические и гетероциклические С-Н кислоты. Далее будут рассмотрены работы, описывающие мультикомпонентные трансформации бензальдегидов, малононитрила и таких С-Н кислот, как димедон, барбитуровая кислота, 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-он, кумарин, хинолон, пиразолинон.

1.1.1. Бензальдегиды, малононитрил и циклические дикетоны

Далее рассмотрены мультикомпонентные реакции бензальдегидов, малононитрила и циклических дикетонов. В качестве шестичленных циклических дикетонов в литературе в основном использованы димедон и циклогексан-1,3-дион.

1.1.1.1. Бензальдегиды, малононитрил и димедон

Во всемирной веб-базе Reaxys известно более 100 упоминаний о мультикомпонентных реакциях бензальдегида, малононитрила и димедона. Особо широко исследован ‘on-water’ метод для реакций этого типа (более 70 упоминаний), прочие методы, как правило, подразумевают растворение в спирте или применение иных растворителей. В разделе рассмотрены наиболее значимые реакции этого типа в хронологическом порядке.

Трехкомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона приводит к образованию тетрагидро-4*H*-хромена **1** (Схема 6):

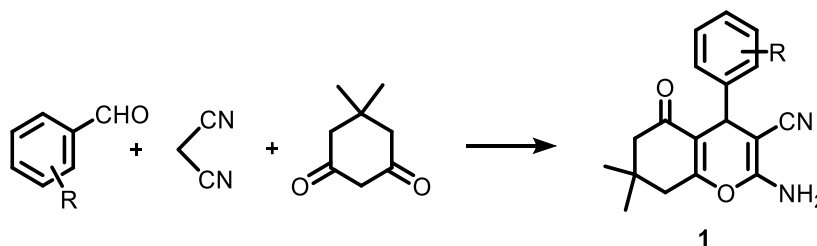


Схема 6

Впервые получение тетрагидро-4*H*-хромена **1** из бензальдегида, малононитрила и димедона (Схема 1) упоминается в 2004 году [37]. Реакцию проводили в ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборате ([bmim][BF₄]), которая выполняла функцию растворителя и катализировала процесс. Все компоненты загружали в колбу одновременно, затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Чистые соединения получали кристаллизацией из этанола, выходы галоген- и нитропроизводных составили 80-90%. С применением ионной жидкости *N,N*-диметиламиноэтилбензилдиметиламмония хлорида в количестве 5 мол.% в качестве катализатора (без растворителя, 60°C) за 80 мин. получены замещенные тетрагидро-4*H*-хромены **1** с выходами 75-94% [38].

По мнению авторов [37], на первой стадии под действием ионной жидкости [bmim][BF₄] происходит реакция бензальдегида и малононитрила по Кневенагелю с образованием ненасыщенного нитрила **2** (Схема 7).

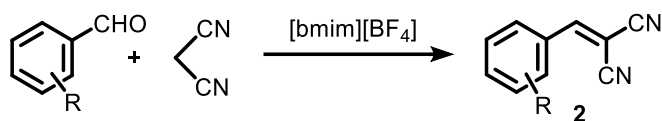


Схема 7

Затем к аддукту **2** присоединяется молекула димедона с последующей циклизацией и образованием тетрагидро-4*H*-хромена **1** (Схема 8).

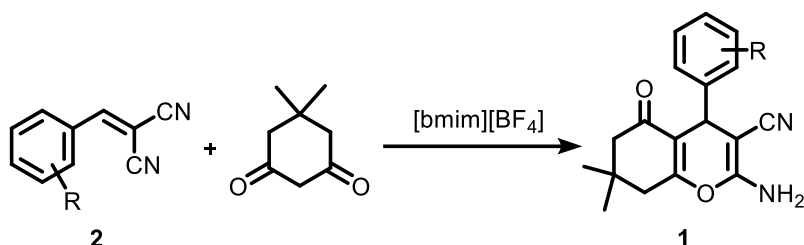


Схема 8

Позже, в 2007 году осуществлено превращение этого типа (Схема 6) без растворителя [39]. В качестве катализатора был применен *D,L*-пролин (20 мол.%), при растирании в ступке в течение 15 мин. (при комнатной температуре) получены замещенные тетрагидро-4*H*-хромены **1** (выходы 80-95%). Схожие результаты в ‘solvent-free’ условиях, но за 60 мин. (выход 87-94%) получены с применением *N*-метилимидазола в качестве катализатора [40]. В этих работах для выделения чистых соединений использована кристаллизация из этанола.

Проведение реакции в шаровой мельнице в ‘solvent-free’ условиях позволяет оптимизировать процесс, избавить исследователя от лишней рутины. Первой шаровой мельницей, использованной для реакций этого типа (Схема 1) была мельница Retch MM 2000 со стальным сосудом диаметром 20 см³ (три стальных шарика диаметром 12 мм). При частоте работы мельницы 20-25 Гц (15 мол.% пиперазина в качестве катализатора) за 2 ч. были получены тетрагидро-4*H*-хромены **1** с выходами 88-96% (кристаллизация из этанола) [41].

Пиперазин действует как органическое основание и активирует молекулу малононитрила (Схема 9), которая в ходе конденсации по Кневенагелю приводит к образованию ненасыщенного нитрила **2** с регенерацией пиперазина. Далее пиперазин активирует нуклеофильные свойства

димедона посредством образования енамина **3**, вступающего в реакцию Михаэля с соединением **2**. Последующая внутримолекулярная циклизация и таутомеризация приводят к конечному соединению **1** и регенерации молекулы пиперазина.

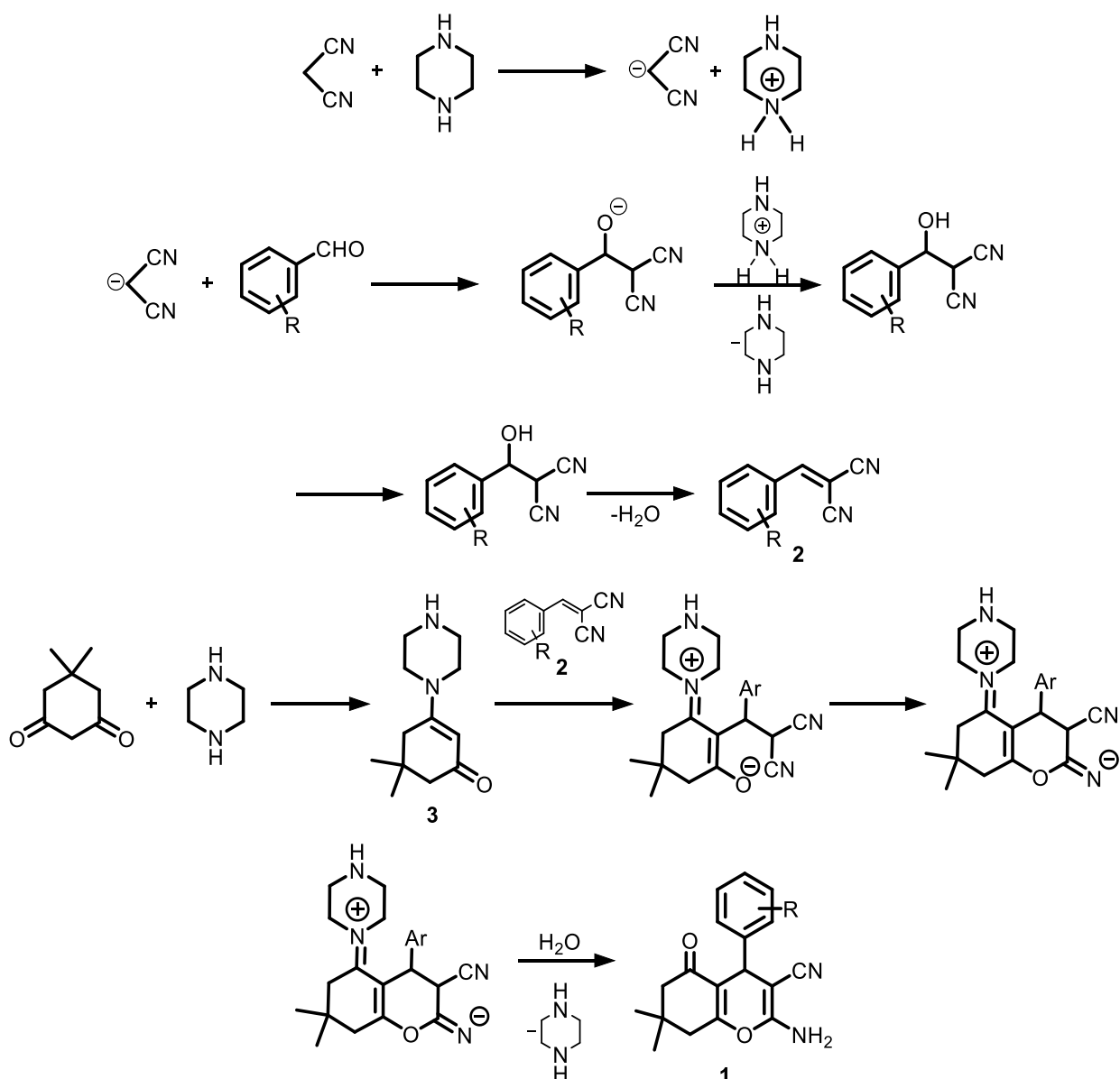


Схема 9

Наиболее необычным способом тетрагидро-4*H*-хромен **1** получен в 2015 году. Для реакции использовался катализатор $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$, который был приготовлен посредством реакции наночастиц Fe_3O_4 с тетраэтилортосиликатом и тетрабутилтитанатом в пропанол с последующим гидролизом и растворением под действием пероксида водорода [42]. Сама мультикомпонентная реакция бензальдегида, малононитрила и димедона проводилась при температуре 100°C в колбе без растворителя. Тетрагидро-4*H*-хромены **1** отделялись от катализатора растворением в этаноле, выходы составили 75-98% (кристаллизация из этанола).

Среда проведения и катализатор оказывают существенное влияние на этот процесс. Реакция в этаноле в присутствии трео-(1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола приводит к тетрагидро-4*H*-хромену **1** [43], а в воде под действием PEG-SO₃H образуются октагидрохинолины **4** [44] (выходы 67-79%) (Схема 10).

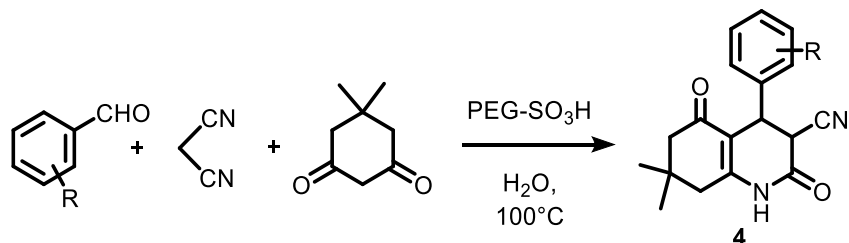


Схема 10

Как полагают авторы, первые стадии механизма получения октагидрохинолинов **4** аналогичны приведенным на схемах 2 и 3. Затем тетрагидро-4*H*-хромен **1** под действием PEG-SO₃H в воде подвергается протонированию и присоединяет молекулу воды с раскрытием цикла и образованием катиона **A**. Последующая циклизация катиона **A** с отщеплением молекулы воды приводит к октагидрохинолину **4** (Схема 11).

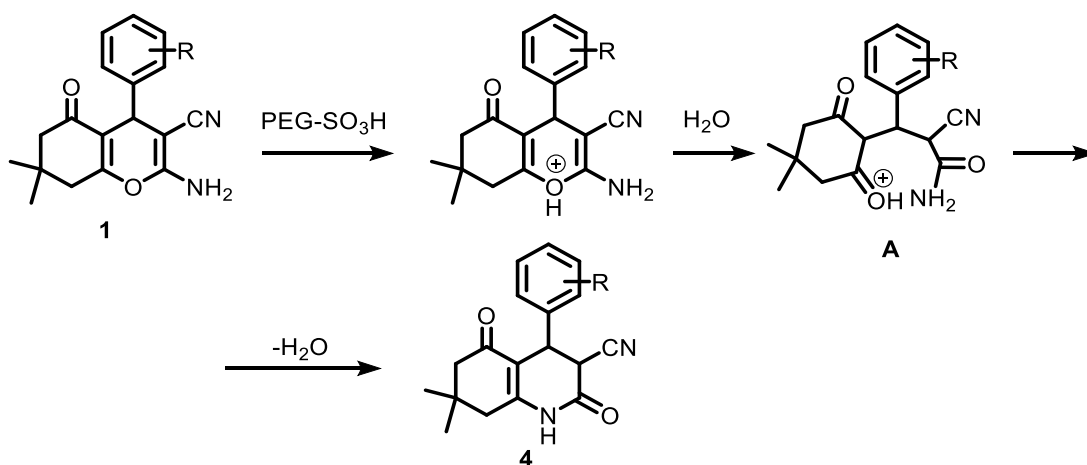


Схема 11

Мультикомпонентная реакция бензальдегида, малононитрила, димедона и ацетата аммония в различных условиях [45], [46], [47], [48], [49] приводит к гексагидрохинолину **5** (Схема 12).

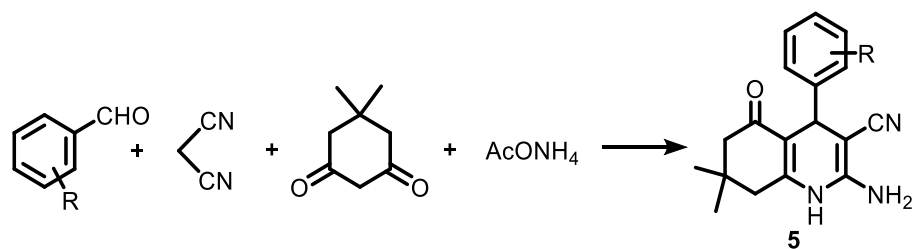


Схема 12

На первой стадии механизма такого превращения [48] образуется неопределенный аддукт **2** (Схема 7, стр. 14). Реакция димедона и аммония приводит к енамину **6** (Схема 13). В результате присоединения енамина **6** по Михаэлю к аддукту **2** и последующей циклизации образуется имин **B**, таутамеризация которого приводит к гексагидрохинолину **5**.

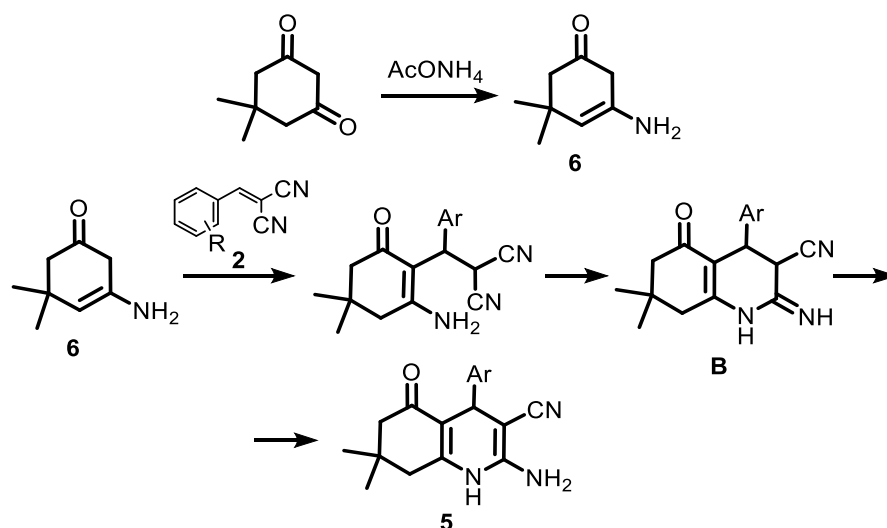


Схема 13

Получение гексагидрохинолинов **5** проведено также в ‘solvent-free’ условиях. При нагревании до 100°C в течение 25 мин. в присутствии нано-ZrO₂-SO₃H выходы гексагидрохинолинов **5** составляют 90-95% [46]. При 80°C в присутствии нано-Fe₃O₄-TiO₂-SO₃H (n-FTSA) за 15 мин. образуются гексагидрохинолины **5** с выходом 89-95% [45]. При комнатных температурах этот процесс успешно протекает на нано-ZnO за 20 мин. (89-95%, [47]). Гексагидрохинолины **5** получены с выходами 80-94% при микроволновом облучении [48]. Проведение реакции при растирании в ступке с избытком AcONH₄ приводит к снижению выхода гексагидрохинолинов **5** до 74-88% [49].

1.1.1.2. Бензальдегиды, малононитрил и циклогександион

Мультикомпонентные реакции бензальдегидов, малононитрила и циклогександиона исследованы в меньшей степени в сравнении с аналогичными реакциями с участием димедона.

Первое упоминанием об успешном синтезе тетрагидро-4*H*-хроменов **7** (Схема 14) заявлено в патенте ([50], 2000 г.), а первой публикацией, подробно описывающей этот мультикомпонентный синтез, является работа [51]: тетрагидро-4*H*-хромен **7** получен при кипячении в этаноле в присутствии Et₃N (61-89%, кристаллизация из этанола, [51]). Стоит также отметить мультикомпонентную электрохимическую трансформацию [52], проходящую при пропускании 0.2 F/моль через раствор NaBr в пропаноле, в ходе которой образуются тетрагидро-4*H*-хромены **7** с выходом 84-88% (Схема 14).

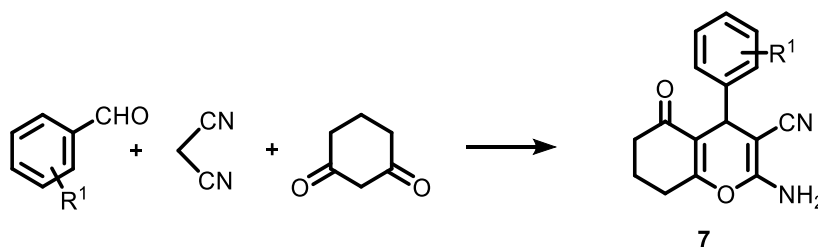


Схема 14

Тетрагидро-4*H*-хромены **7** также образуются в ходе мультикомпонентных реакций бензальдегидов, малононитрила и циклогександиона в ‘solvent-free’ превращении с применением в качестве катализатора FeNi₃/SiO₂/HPG MNP (45 мин., 25°C, 88-97%, [53]), в ‘on-water’ трансформации с применением иммобилизованного катализатора поли-(4-винилпиридина)/MCM-48 (3 ч., 95°C, 90-98%, [54]).

Однако, синтез катализаторов для реакций этого типа является трудоемким и длительным процессом. FeNi₃/SiO₂/HPG MNP – магнитные наночастицы (MNP), иммобилизованные на сополимере полиглицерина (HPG) [53]. На первой стадии синтеза этого катализатора FeCl₂·4H₂O и NiCl₂·6H₂O растворяли в воде в инертной атмосфере, добавляли NH₄OH и нагревали до 80°C, декантированием отделяли осадок, который промывали водой и подвергали ультразвуковому облучению. К осадку в аммиачном растворе добавлялся Si(OC₂H₅)₄ с последующим перемешиванием (20 ч.), в результате чего были получены наночастицы. Наночастицы собрали с помощью магнита, промыли этанолом и деионизованной водой. К наночастицам в смеси толуола и диоксана добавляли CH₃OK, затем прикапывали глицидол в течение 15 ч. Осадок отделяли и

высушивали. Полученный порошок наночастиц, иммобилизованных на полимере многократно промывали водой и высушивали при 60°C [53].

MCM-48 – мезопористые молекулярные сита с трехмерной структурой пористых каналов. Получение поли-(4-винилпиридина) иммобилизованного на этих молекулярных ситах [54], также является трудоемким процессом. Цетилтриметиламмоний бромид растворяли в смеси деионизованной воды с этанолом. Далее добавляли водный аммиак. Через 10 мин. в раствор вводили $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, после чего перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок выделяли фильтрованием, прокаливали при 550°C в течение 6 ч. Прокаленный субстрат и 4-винилпиридин в присутствии бензоилпероксида выдерживали в течение 5 ч. при 70°C. Полученный осадок обрабатывали щелочью, кислотой и деионизованной водой для окончательной очистки [54].

Тетрагидро-4*H*-хромены **7** получены также в ионной жидкости (карбамидхолин хлорид) в инертной атмосфере (30 мин., 25°C, 80-96%, [55]) или в EDDF-PEG₆₀₀ (7 мин., 25°C, 61-91%, [56]).

EDDF-PEG₆₀₀ – этилендиаминдиформиат, иммобилизованный на полиэтиленгликоле с массой звена 600. Для получения этого катализатора этилендиамин растворяли в ацетоне прикапывали муравьиную кислоту и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный EDDF диспергировали в PEG₆₀₀ ультразвуковым облучением в течение 7 ч. [56].

Четырехкомпонентная трансформация бензальдегидов, малононитрила, циклогександиона и AcONH_4 приводит к гексагидрохинолинам **8** (Схема 15).

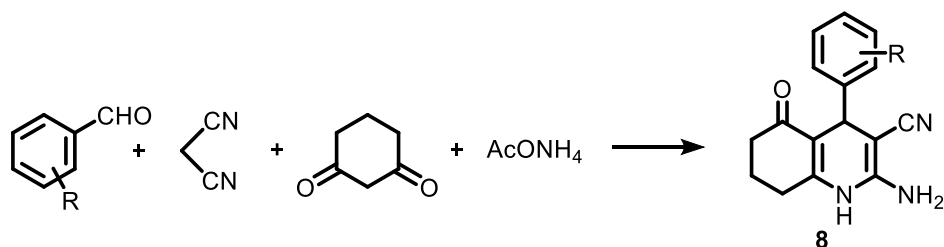


Схема 15

Синтез гексагидрохинолинов **8** в ‘solvent-free’ условиях протекает при нагревании в присутствии *p*-FTSA (110°C, 5-15 мин., 90-94%, [45]), *p*-ZrSA (100°C, 13-25 мин., 87-93%, [46]) и *p*-Fe₃O₄@TDI@TiO₂ (70°C, 3 мин., 80-97%, [57]).

p-FTSA – наночастицы Fe₃O₄/TiO₂-SO₃H, приготовленные в ходе многостадийного процесса с применением хлороводородной кислоты, деионизованной воды, ультразвукового

облучения, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, изопропоксида титана, хлористого метилена и ДМФА в инертной атмосфере.

Синтез p-ZrSA (наночастицы $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3\text{H}$) является многостадийным процессом с применением $\text{ZrOCl}\cdot 28\text{H}_2\text{O}$, концентрированной щелочи, хлорсульфоновой кислоты, хлористого метилена, хлороводородной кислоты и высокотемпературного прокаливания (до 1200°C).

Синтез наночастиц $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TDI}@\text{TiO}_2$ (оксиды железа и титана соединены молекулой 2,4-диизоцианат-1-метилбензола) основан на использовании FeCl_2 , TiCl_4 , NH_3 , дистиллированной воды, вакуума, и нагревания в инертной атмосфере в течение длительного времени ($97\text{-}650^\circ\text{C}$, 20 ч., инертная атмосфера).

Механизмы рассмотренных мультикомпонентных трансформаций бензальдегидов, малонитрила и циклогександиона аналогичны рассмотренным выше (Схема 7, стр. 14, Схема 8, стр. 14, Схема 11, стр. 16, Схема 13, стр. 17).

1.1.2. Бензальдегиды, малононитрил и барбитуровые кислоты

В этом разделе рассмотрены мультикомпонентные реакции бензальдегидов, малононитрила и барбитуровых кислот. В литературе в основном известны реакции с участием *N*-*H*-производных или *N*-*Me*-производных (**9a**, **9b** на схеме 16, соответственно), *N*-*Et*-производные **9c** изучены в значительно меньшей степени.

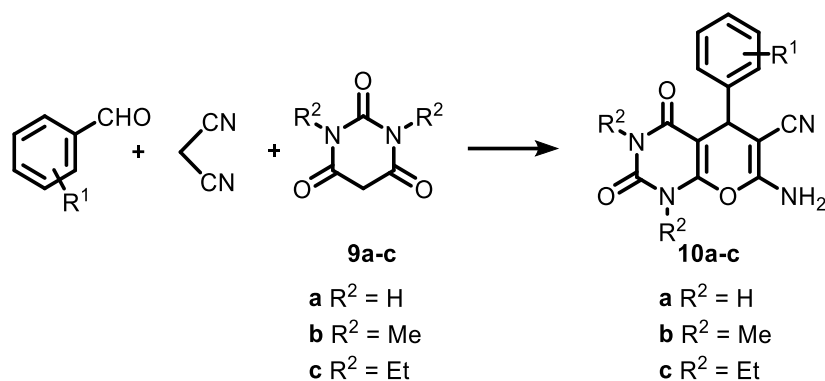


Схема 16

Впервые тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидины **10a** получены в 2004 г. в ДМФА с помощью *N*-метилморфолина при мультикомпонентном превращении бензальдегидов, малононитрила и барбитуровой кислоты **9a** (95°C, 15 мин, 87-92%, [58]).

Позднее мультикомпонентную реакцию бензальдегидов, малононитрила и барбитуровой кислоты **9a** с образованием тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинов **10a** провели при кипячении в спирте в присутствии модифицированных «наноопилок» (10-25 мин., 72-94%, [59]). Древесные опилки сутки просушивали при 60°C, затем модифицировали хлорсульфоновой кислотой.

Синтез тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинов **10b** осуществлен электрохимическим методом [60] в этаноле, в этом методе выход по веществу составил 70–80%, а по току 700-800%. Реакция проведена в бездиафрагменном электролизере, пропускали электричество в количестве 0.1 *F*/моль, в качестве электролита использовали NaBr.

В этиленгликоле реакция бензальдегидов, малононитрила и барбитуровой кислоты **9b** протекает при катализе наночастицами Ni(0) (15 мин., [61]). Тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидины **10b** образуются с выходами 87-93% (кристаллизация из этанола). Наночастицы Ni(0) получены восстановлением солей никеля тетрагидроборатом натрия.

Тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидины **10b** синтезированы в водном этаноле в присутствии Mn/ZrO₂ (1 ч., 78-90%, кристаллизация из этанола, [62]). Mn/ZrO₂ получали нагреванием раствора ZrO₂ и MnCl₂ до 90°C в течение 4 ч., отфильтрованный осадок прокаливали 17 ч. при 450°C.

В водном этаноле осуществлены реакции бензальдегидов, малонитрила и барбитуровых кислот **9a,b** в присутствии TiO₂OSO₃H с образованием соответствующих тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинов **10a** и **10b** (кипячение, 1-2.5 ч., 53-91%, кристаллизация из этанола, [63]) и в водном ТГФ с борной кислотой в качестве катализатора (кипячение, 1-2.5 ч., 66-90%, кристаллизация из этанола, [63]). TiO₂OSO₃H получали перемешиванием нанотитана с хлорсульфоновой кислотой в течение 24 ч. в сухом хлористом метиле [63].

Мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малонитрила и барбитуровой кислоты **9a** в 'on-water' условиях, катализируемая гидросульфатом *N*-сульфокислоты (80°C, 30 мин, 85-98%, [64]) приводит к тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинам **10a**. Тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидины **10b** получены в 'on-water' условиях в присутствии DBU (100°C, 10 мин, 85-95%, кристаллизация из этанола, [65]).

В 'solvent-free' условиях мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малонитрила и барбитуровой кислоты **9b** приводит к тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинам **10b** в присутствии наночастиц ZnFe₂O₄ (85°C, 45 мин., 86-96%, кристаллизация из этанола, [42]). Для получения ZnFe₂O₄ перемешивали растворы FeCl₃·6H₂O и ZnCl₂, затем раствор нейтрализовали едким натром. Далее перемешивали 45 мин. при 85°C, затем pH доводили до 12, выпавший осадок промывали дистиллированной водой и прокаливали при 800°C 3 ч.

Мультикомпонентные реакции бензальдегидов, малонитрила, барбитуровой кислоты **9a** и нуклеозидов (NUC = аденозин, гуанозин, цитидин, Схема 17) в 'on-water' условиях в присутствии DBU/PEG приводят к гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидинам **11** (кипячение, 6-10 ч., 82-93%), кристаллизация из этанола, [66].

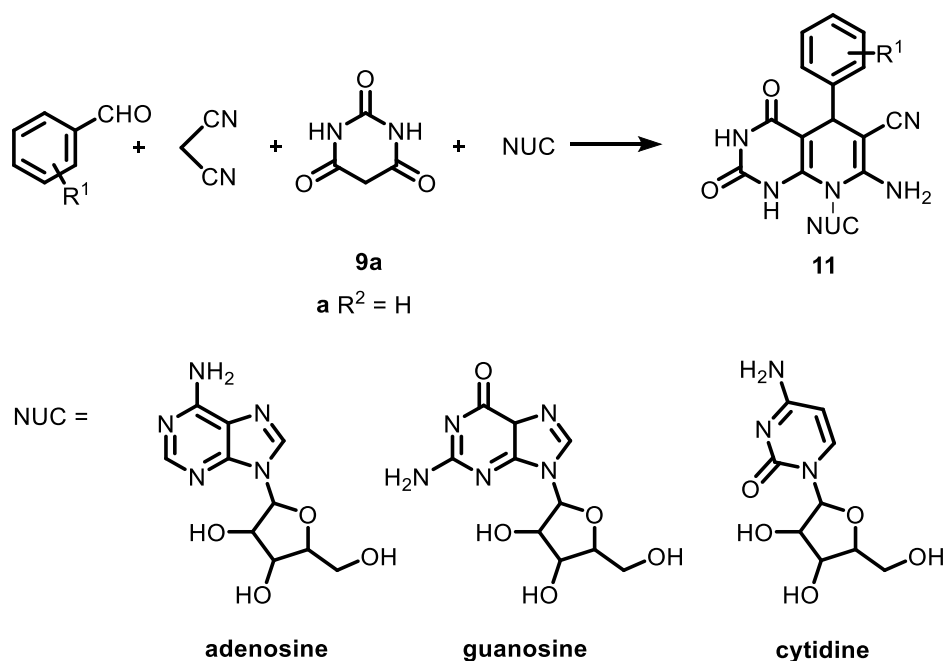


Схема 17

Получение спироциклопропилбарбитуратов **12a,b** (Схема 18) в ходе реакции бензальдегида, малононитрила и барбитуровой кислоты **9b,c** осуществлено электролизом в присутствии AcONa-NaBr [67]. Электрокаталитическую реакцию проводили в метаноле в течение 30 мин. (пропускали 2 F/mol, 10°C) в бездиафрагменном электролизере с графитовым анодом и железным катодом. Выход циклопропанов **12a,b** 50-65%.

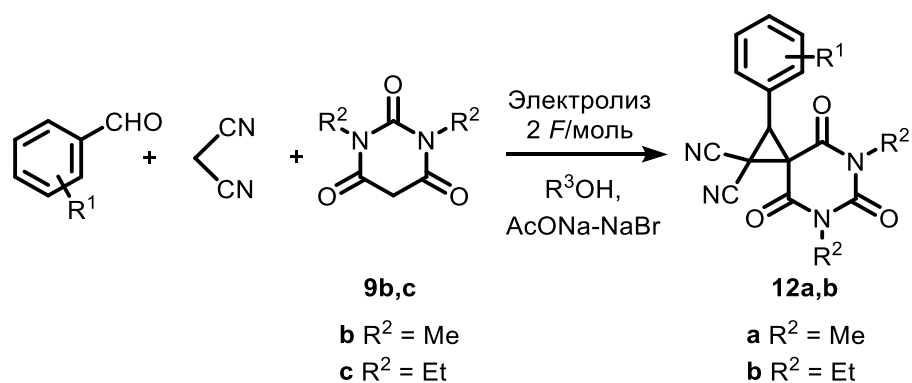


Схема 18

Механизм электрокаталитической трансформации бензальдегидов, малононитрила и барбитуровых кислот в спироциклопропилбарбитураты **12** в спирте в неразделенной ячейке в присутствии AcONa-NaBr представлен на Схеме 19.

На первой стадии под действием AcONa происходит конденсация по Кневенагелю с образованием непредельного аддукта **2** (аналогично процессу на Схеме 7). Под действием метоксид-аниона, генерированного на катоде, происходит депротонирование молекулы барбитуровой кислоты. Анион барбитуровой кислоты присоединяется по Михаэлю к непредельному аддукту **2** с образованием аниона **A** (Схема 19). Бром, полученный на аноде в ходе электролиза, бромидует анион **A**. Последующая циклизация под действием метоксид-аниона приводит к функциональнозамещенному циклопропану **12**.

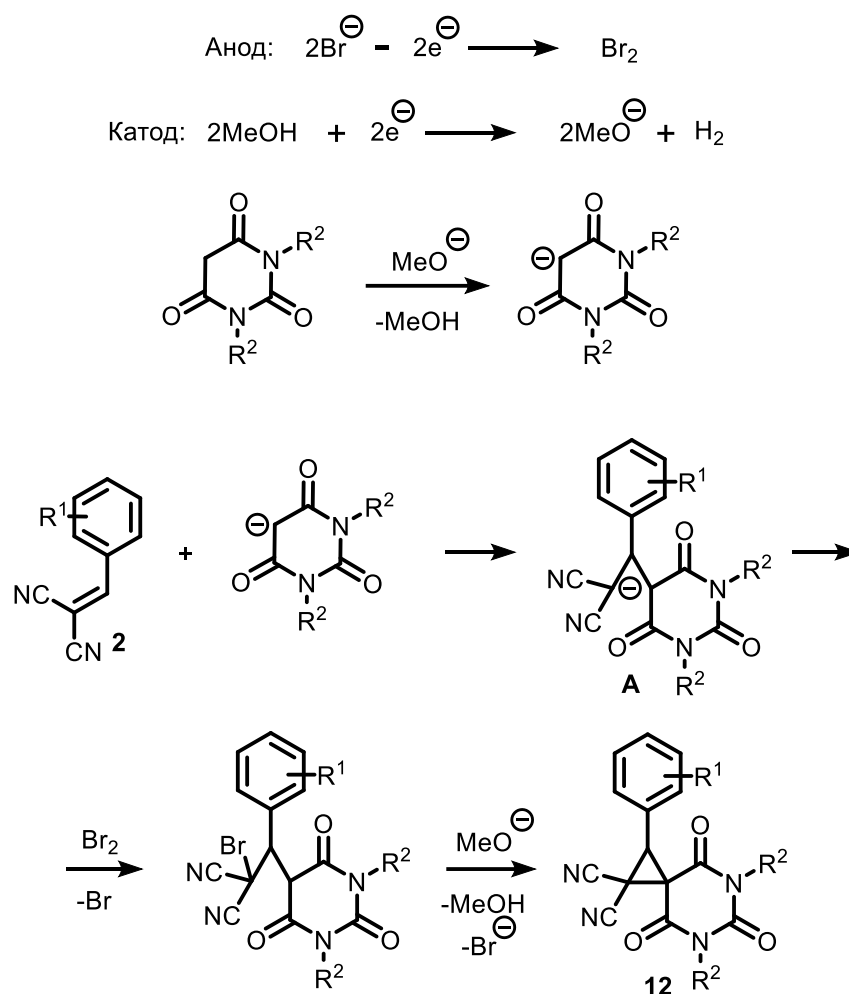


Схема 19

1.1.3. Бензальдегиды, малононитрил и пиразолиноны

Мультикомпонентные реакции бензальдегидов, малононитрила и пиразолинона приводят к образованию дигидропирано[2,3-с]пиразолов **13** и 2-((1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрилов **14** (Схема 20).

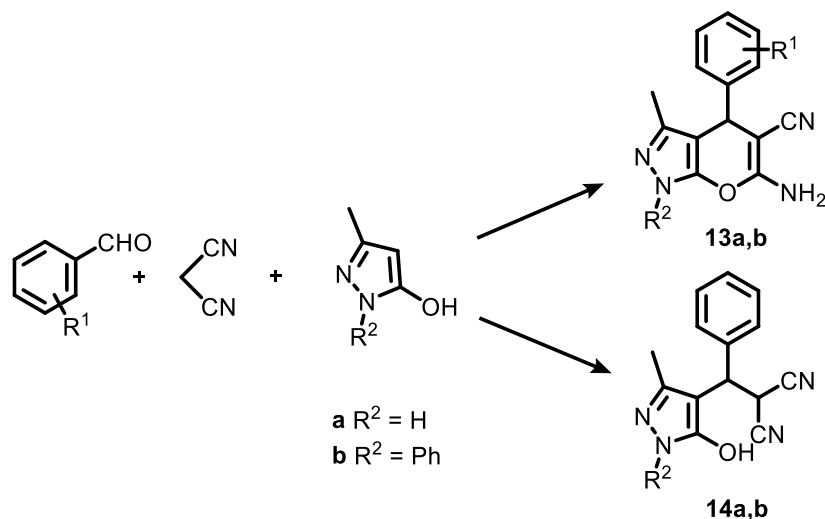


Схема 20

По данным Reaxys первый мультикомпонентный синтез с образованием дигидропирано[2,3-с]пиразолов **13a** осуществлен в 1983 г. [68]. Реакцию проводили при кипячении в метаноле с морфолином (время не указано, выход 66-81%, [68]).

В ходе мультикомпонентной трансформации бензальдегидов, малононитрила и пиразолинона в [bmim]BF₄ (AcONH₄, 10 мин., 100°C) был получен дигидропирано[2,3-с]пиразол **13a** (один пример R¹=R²=H) с выходом 91% (Схема 20, [69]).

Дигидропирано[2,3-с]пиразолы **13a** синтезированы в EDDF/PEG₆₀₀ (один пример R¹ = R² = H, 25 мин., 89%, [56]), а также в этаноле с триэтиламином (85-89%, 1 ч., [70]), в этаноле при кипячении с *L*-пролином (один пример R¹ = R² = H, 4 ч., 81%, [71]). Реакции также осуществлены с пиперидином в диоксане с (50-90%, 15 мин., [72]).

Кипячение бензальдегидов, малононитрила и пиразолинона в ‘on-water’ условиях с NaOH приводит к дигидропирано[2,3-с]пиразолам **13a** (Схема 20, [73]). Чистые соединения выделяли простым фильтрованием, выход 85-98%.

При проведении мультикомпонентной реакции в этаноле с AcONa в качестве катализатора образуются замещенные 2-((1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрилы **14a** (Схема 20, 1 ч.,

81-99%, [74]). Кроме того, незамещенный 2-((1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрил **17a** с выходом 100% получен в результате кипячения в воде без катализатора [73].

Дигидропирано[2,3-с]пиразолы **13b** (*N*-Ph, Схема 20) впервые (по данным Reaxys) синтезированы в 1983 г. [75]. Реакцию проводили при 40°C в абсолютном метаноле (время не указано), полученный осадок в ходе реакции отфильтровывали, промывали метанолом и кристаллизовали из нитрометана (85-98%, [75]).

Позднее дигидропирано[2,3-с]пиразолы **13b** (*N*-Ph) были получены при кипячении в водном этаноле с применением SBPPSP (*N*-пропилпиперазин *n*-пропионат натрия, 88-98% [76]), $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ (84-95%, 1 ч., [77]), а также при микроволновом облучении в присутствии пиперидина (61-91%, 8 мин., [78]). Этот процесс проведен также при кипячении с триэтиламином в ацетонитриле (75-87%, 8 ч., [79]), с MgO в ацетонитриле (75-88%, 3 ч., [79]), с AcONa в водном этаноле (76-90%, 3.5 ч., [79]).

В ‘on-water’ условиях [80] реагенты перемешивали 10 ч. (90°C) в присутствии триэтиленбензиламмоний хлорида. В этом случае дигидропирано[2,3-с]пиразолы **13b** (*N*-Ph) получены с выходами 87-99% после кристаллизации из этанола.

В ‘solvent-free’ условиях дигидропирано[2,3-с]пиразолы **13b** (*N*-Ph) синтезировали в присутствии $[\text{nano-Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@(\text{CH}_2)_3\text{-Imidazole-SO}_3\text{H}]\text{Cl}$ (85-98%, 80°C, 90 мин., кристаллизация из этанола, [81]).

Реакция бензальдегида, малононитрила и *N*-фенил-пиразолинона в присутствии AcONa в этаноле привела к образованию 2-((5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрила **14b** (Схема 21, [74]). Реагенты перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом. Выход 2-((5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрила **17b** 93%.

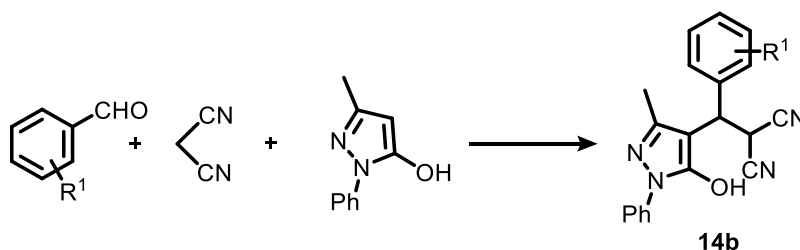


Схема 21

Механизм образования дигидропирано[2,3-с]пиразола **13** аналогичен процессам, рассмотренным на схемах 7 и 8 (стр. 14). Механизм образования 2-((1*H*-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрилов **14** проходит по той же схеме, однако в условиях его получения циклизация не происходит.

1.1.4. Бензальдегиды, малононитрил и

4-гидрокси-2H-пиран-2-он

В литературе известен всего один тип трансформации бензальдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она, который приводит к фармакологически активным дигидро-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиранам **15** (Схема 22):

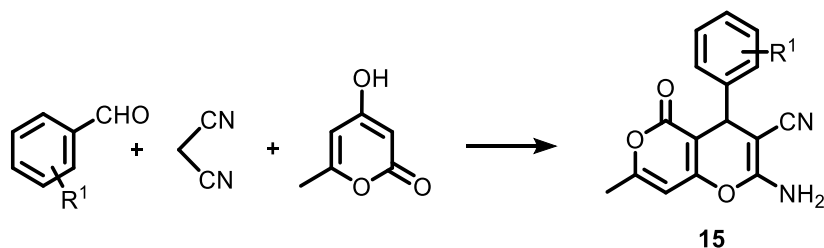


Схема 22

Первое получение дигидро-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиранов **15** в ходе мультикомпонентного процесса осуществлено в 2000 г. при кипячении в метаноле с пиперидином (4 ч., 67-87%, [82]).

Позднее дигидро-4H,5H пирано[4,3-*b*]пираны **15** получены в ионной жидкости [83]. В качестве среды и катализатора использован [bmim]BF₄. При 80°C за 3 ч. дигидро-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пираны **15** получены с выходом 82-94% [83]. Синтез дигидро-4H,5H пирано[4,3-*b*]пиранов **15** осуществлен также без растворителя в присутствии 4-(сукцинимидо)-1-бутан сульфокислоты при ультразвуковом облучении (60°C, 8 ч., 88-95%, [84]); в этаноле в присутствии KF/Al₂O₃ (25°C, 10 ч., 76-98%, [85]) и MgO (78°C, 30 мин., 92-97%, [86]).

Известен также один пример проведения этого процесса в 'on-water' условиях. Применение DBU в качестве катализатора (10 мол.%, [87]) при кипячении приводит к дигидро-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиранам **15** с выходом 86-90% (20 мин., 100°C, кристаллизация из этанола).

Механизм трансформации бензальдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она аналогичен мультикомпонентной трансформации бензальдегидов, малононитрила и димедона (Схема 7,8, стр. 14).

1.1.5. Бензальдегиды, малонитрил и кумарин

Мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, малонитрила и кумарина известна только в одном варианте - с образованием 4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хроменов **16**, трансформация приведена на схеме 23.

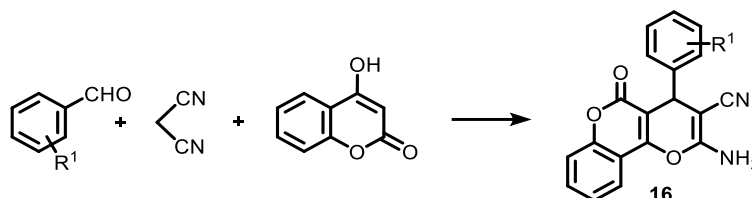


Схема 23

Первый мультикомпонентный синтез 4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хроменов **16** (по данным базы Reaxys) осуществлен в 2006 году [88]. Для реакции использовали микроволновое облучение (так называемое «микроволновое нагревание», 560 W, 2450 МГц, 100°C, 3 мин.) и насыщенный водный раствор K₂CO₃. Выходы 4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хроменов **16** составили 87-93% (кристаллизация из этанола).

В настоящее время мультикомпонентные трансформации бензальдегида, малонитрила и кумарина проведены с использованием DCDBTSD (*N*,2-дибром-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[е][1,2,4]тиадиазид-7-сульфонамида 1,1-диоксид, вода, 80°C, 40 мин., 79-95%, [89]), ДАНР (гидрофосфат аммония, водный этанол, 25°C, 4 ч., 80-95%, [90]), ТВАВ (тетрабутиламмоний бромид, вода/без раств., 100/120°C, 60/40 мин., 84-93/75-89%, [91]), H₆P₂W₁₈O₆₂·18H₂O (водный этанол, кипячение, 30 мин.-16 ч., 80-90%, [92]) и *N,N,N',N'*-тетрабромбензол-1,3-дисульфонамида (водный этанол, 25°C, 5 ч., 72-97%, [93]). Также синтез 4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хроменов **16** проведен без растворителя с применением в качестве катализатора таких ионных жидкостей, как 1,1,3,3-*N,N,N',N'*-тетраметилгуанидин трифторацетат (100°C, 1 ч., 64-75%, [94]) и 3-гидрокси-пропаноаминацетат (25°C, 10 мин., 70-91%, [95]), а также при ультразвуковом облучении в присутствии наночастиц CuO (в воде, 100°C, 15 мин., 88-97%, [96]) и ультразвуковом облучении в присутствии наночастиц Fe₃O₄@SiO₂ (в воде, 25°C, 15 мин., 88-97%, [97]). Однако длительное время реакций, дорогостоящие катализаторы (сложная методика приготовления катализатора) ограничивают применимость этих методик.

Механизм этой трансформации аналогичен мультикомпонентной трансформации бензальдегида, малонитрила и димедона (Схема 7,8, стр. 14).

1.1.6. Бензальдегиды, малононитрил и хинолоны

Трансформации бензальдегидов, малононитрила и хинолонов изучены в меньшей степени в сравнении с трансформациями с участием ранее рассмотренных циклических С-Н кислот. Известные мультикомпонентные процессы с участием бензальдегидов, малононитрила и хинолонов приводят к дигидро-4*H*-пирано[3,2-с]хинолинам **17** (Схема 24).

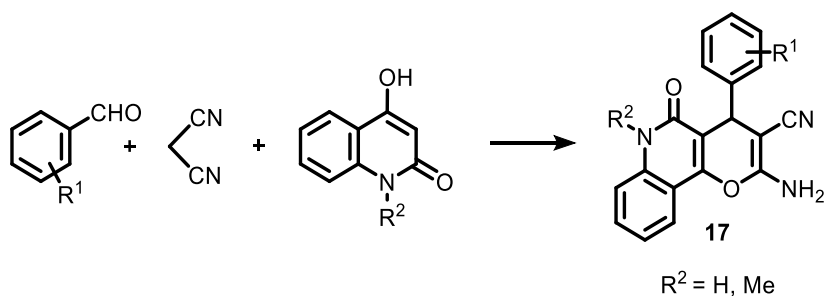


Схема 24

Первое мультикомпонентное превращение этого типа осуществлено в 2004 году [98]. Дигидро-4*H*-пирано[3,2-с]хинолины **17** получены в ходе мультикомпонентной трансформации при кипячении в спирте в течение 5 ч. в присутствии $KF-Al_2O_3$. Выходы составили 78-90% (кристаллизация ДМФА-вода, [98]).

К настоящему времени дигидро-4*H*-пирано[3,2-с]хинолины **17** синтезированы в этаноле с применением триметиламина (73-97%, 50 мин., [99]). В этой работе реакцию проводили при кипячении, чистые соединения выделяли промыванием этанолом. Дигидро-4*H*-пирано[3,2-с]хинолины **17** также получены в водном этаноле без катализатора с выходом 77-95% [100]. Кипячение проводили в течение 5-13 ч. с последующей кристаллизацией из метанола.

В ‘on-water’ условиях при кипячении в воде эти мультикомпонентные процессы проходят в присутствии (гексадецилтриметиламмоний)₃[SiW₁₂]-Li⁺ монтмориллонита (88-98%, 10 мин., [101]) и клиноптиолита – твердых частиц наноцеолита (85-95%, 35 мин., кристаллизация из этанола, [102]).

Как и ранее рассмотренные процессы (Схема 7 и 8), механизм мультикомпонентного получения дигидро-4*H*-пирано[3,2-с]хинолинов **17** проходит через образование неопределенного аддукта Кневенагеля **2**, за которым следует присоединение по Михаэлю и циклизация (аналогично Схеме 7 и 8, стр. 14).

1.1.7. Бензальдегиды и три или более С-Н кислоты

Мультикомпонентные реакции, в которых участвуют бензальдегиды и три (или больше трех) С-Н кислоты, являются гораздо более узкой и малоизученной областью. В литературе известно всего две работы этого типа.

Мультикомпонентный ‘one-pot’ синтез пиридино[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **18** (Схема 25), проведенный в 2003 году [103], является последовательностью двух трехкомпонентных реакций.

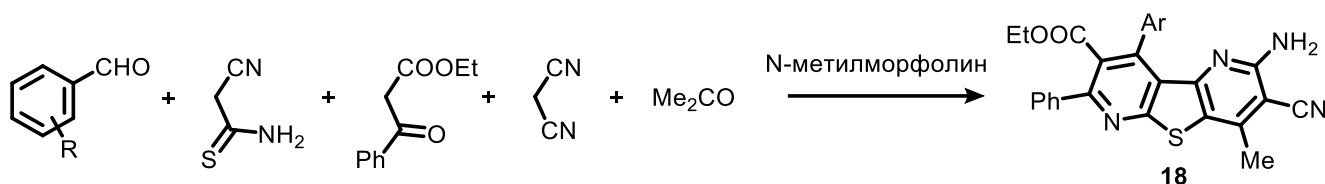


Схема 25

Для синтеза пиридино[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **18** в колбу помещали бензальдегид, цианэнтаноамид, этил 3-оксо-3-фенилпропионат и *N*-метилморфолин, затем перемешивали в этаноле. Через 1 ч. в реакционную смесь добавляли малононитрил и ацетон и кипятили 15 ч. (78°C). Выход замещённых пиридино[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **18** составил 15-26%. Таким образом, данный процесс является двумя последовательными трехкомпонентными ‘one-pot’ реакциями.

В результате реакции ароматического альдегида, малононитрила, цианотиоацетамида, ацетона с морфолином получены пиридинтионы **19** (Схема 26, [104]). Реагенты кипятили в бензоле 3 ч., затем отфильтровывали осадок, а конечные пиридинтионы **19** выделяли кристаллизацией из нитрометана (выход R = H составил 68%; выход R = F составил 77%, [104]).

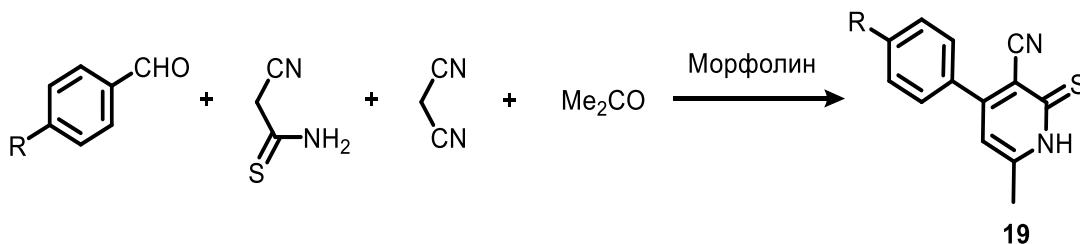


Схема 26

Пиридинтион **19a** также получен в ходе реакции 4-фторфенилпропентиоамида и ацетона с выходом 79% (Схема 27, [104]) при кипячении с морфолином в бензоле в течение 3 ч. После реакции выпавший осадок отфильтровывали, чистое соединение получали кристаллизацией из нитрометана.

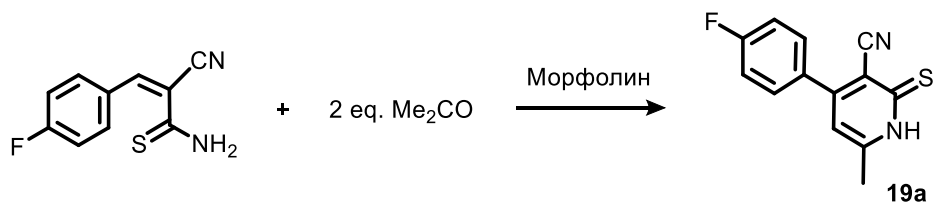


Схема 27

1.2. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

Салициловые альдегиды помимо карбонильной группы содержат в бензольном цикле реакционноспособную ОН-группу. В химии домино-процессов это часто приводит к образованию нового дигидропиранового цикла. В следующих трех разделах рассмотрены домино-реакции салициловых альдегидов с такими С-Н кислотами, как малонитрил и циануксусные эфиры (Схема 28).

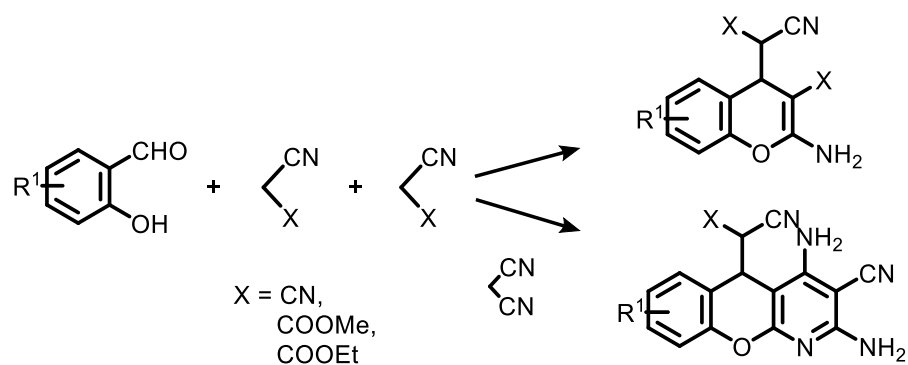


Схема 28

1.2.1. Салициловые альдегиды и две молекулы малононитрила

Домино-реакции салициловых альдегидов и двух молекул малононитрила являются псевдотрехкомпонентными реакциями, проходящими с образованием 4*H*-хроменов **20**. Известно около 20 работ, описывающих домино-процессы этого типа, в разделе рассмотрены самые значимые из них (Схема 29).

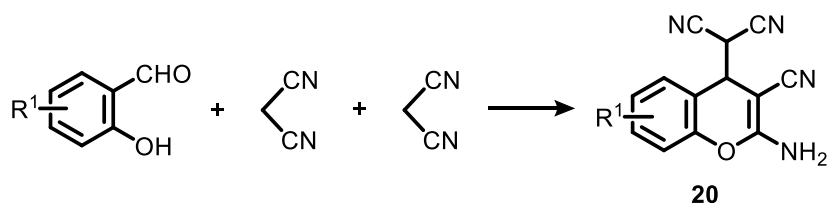


Схема 29

В 2008 году опубликована электрохимическая работа [105], в которой использована бездиафрагменная электролитическая ячейка и бромид натрия в качестве электролита. Реакцию проводили в этаноле или пропаноле, выход 4*H*-хроменов **20** составил 85-95% [105].

Позднее 4*H*-хромены **20** получены в этаноле при катализе диэтиламином с выходами 90-98% [106]. Все реагенты перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., затем реакцию смесь разбавляли водой, отфильтровывали осадок и промывали *n*-гексаном.

Мультикомпонентная реакция салицилового альдегида и двух молекул малононитрила, приводящая к 4*H*-хроменам **20**, осуществлена также при активации светом видимого диапазона [107]. Реакцию проводили в водном этаноле (25°C, 15 мин.), затем добавляли 10 мл воды и отфильтровывали осадок (88-98%, кристаллизация из этанола, [107]).

Единственный 'solvent-free' метод осуществлен при растирании в ступке в присутствии KF (10 мин., [108]), затем реакцию смесь промывали водой. Выход 4*H*-хроменов **20** составил 91-99%.

Предполагается следующий механизм домино-трансформации салициловых альдегидов и двух молекул малононитрила в 4*H*-хромены **20** (Схема 30, [105], [107]). На первой стадии анион малононитрила вступает в конденсацию по Кневенагелю с образованием неопределенного аддукта **21** и отщеплением гидроксид-аниона [109]. При действии гидроксид-аниона происходит внутримолекулярная циклизация аддукта **21**, за которой следует присоединение второго аниона

малононитрила. На заключительной стадии происходит образование 4*H*-хромена **20** и регенерация аниона малононитрила, который дает начало новому каталитическому циклу.

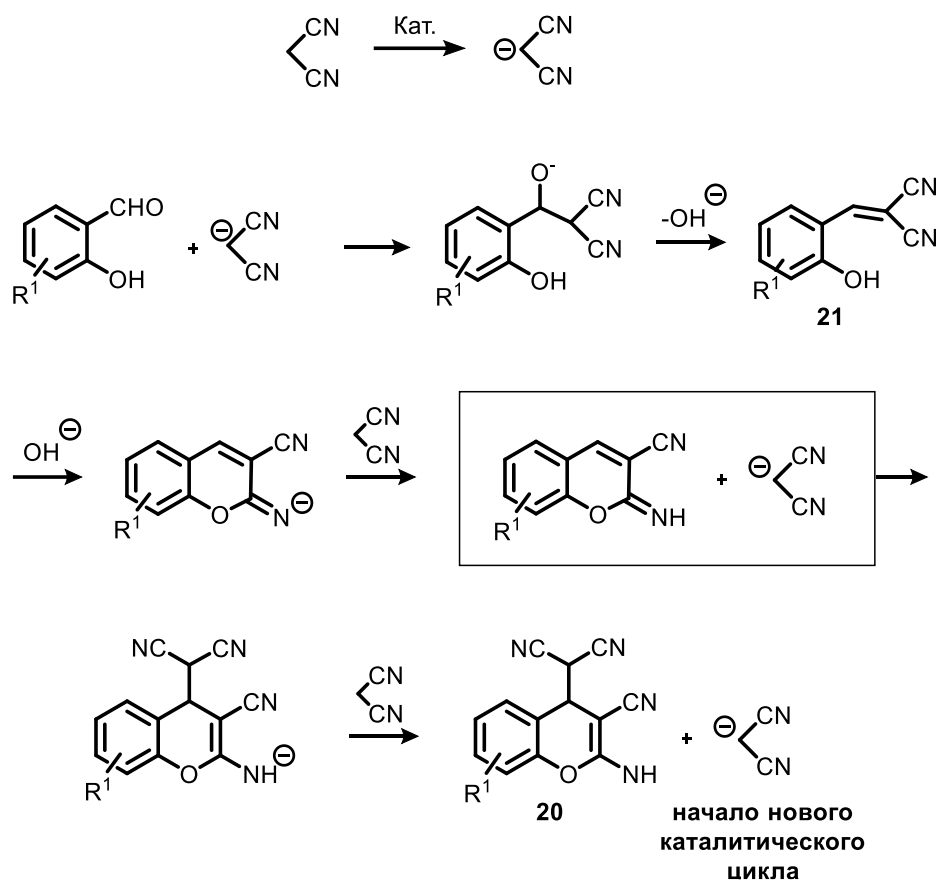


Схема 30

1.2.2. Салициловые альдегиды и три молекулы малононитрила

Реакция салицилового альдегида с тремя молекулами малононитрила приводит к образованию 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридина **22** (Схема 31). Процессы этого типа описаны в литературе в меньшей степени в сравнении с их аналогами с образованием 4*H*-хроменов **20**.

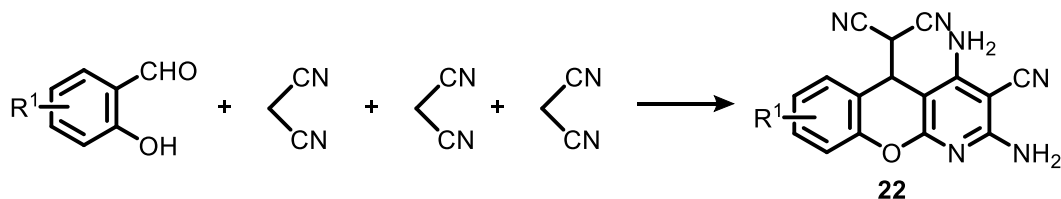


Схема 31

Впервые в ходе домино-реакции салициловых альдегидов и трех молекул малононитрила 5*H*-Хромено[2,3-*b*]пиридины **22** были синтезированы в 2014 г. в бездиафрагменной электрокаталитической ячейке [110]. Через этанольный раствор NaBr пропускали электричество (0.2 F/моль, 78°C), для выделения чистых соединений порошок, выпавший в ходе реакции, отфильтровали и промывали водным этанолом (83-90%, [110]).

Позднее трансформация салициловых альдегидов и трех молекул малононитрила в 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **22** была осуществлена также при облучении светом видимого спектра в водном этаноле [107]. Реакцию проводили при комнатной температуре (15 мин.), затем добавляли 10 мл воды и отфильтровывали выпавший осадок (88-97%, кристаллизация из этанола, [107]).

Механизм трансформации салицилового и трех молекул малононитрила в 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **22** (Схема 32) включает в себя образование 4*H*-хромена **20** (Схема 30, стр. 35). Затем анион малононитрила атакует цианогруппу пиранового кольца 4*H*-хромена **20**, а последующая циклизация приводит к 5*H*-Хромено[2,3-*b*]пиридину **22** и регенерации аниона малононитрила.

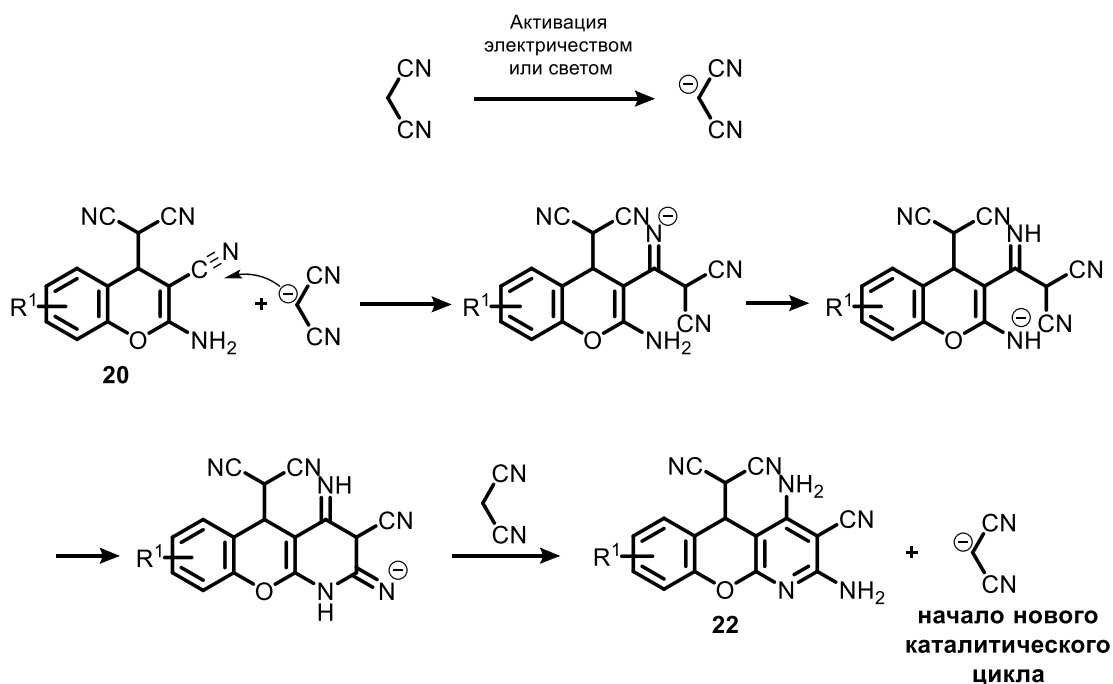


Схема 32

Домино-реакция салициловых альдегидов и трех молекул малононитрила (Схема 33) в этаноле при микроволновом облучении (320 W, 60°C, 10 мин.), по мнению авторов, приводит к образованию дигидро-2H-хромено[3,4-с]пиридинов **23** (92-96%, [111]). Структура дигидро-2H-хромено[3,4-с]пиридина **23** в работе [111] не подтверждена.

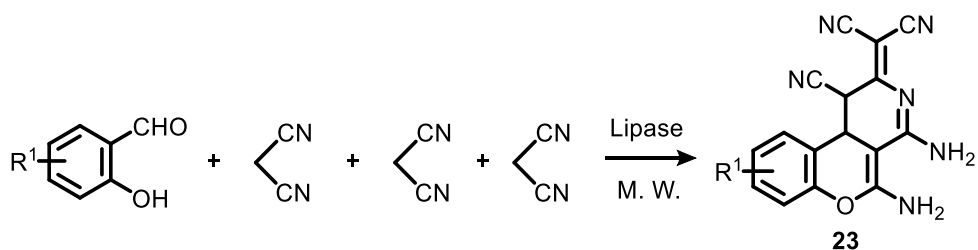


Схема 33

1.2.3. Салициловые альдегиды и две молекулы циануксусных эфиров

Домино-трансформации салициловых альдегидов и двух молекул циануксусного эфира приводят к образованию 4*H*-хроменов **24** (Схема 34).

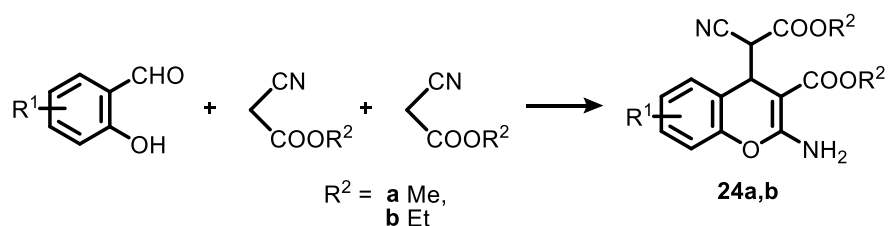


Схема 34

Первая трансформация салицилового альдегида и двух молекул циануксусного эфира в 4*H*-хромены **24a,b** (44-80%) осуществлена в 1977 году [112]. Реакцию провели в охлажденном этаноле (5°C) при перемешивании в течение 30 мин. с AcONH_4 . Полученный осадок отфильтровывали, промывали ледяным метанолом и перекристаллизовывали из хлористого метилена.

Позднее (1984 г.) трансформация салициловых альдегидов и метилового эфира циануксусной кислоты в 4*H*-хромены **24a** (54-75%) осуществлена без растворителя в присутствии оксида алюминия (25°C, 1 мин., [113]). После реакции 4*H*-хромены **24a** экстрагировали ацетоном, а затем упаривали и кристаллизовали из этанола.

В абсолютном этаноле с молекулярными ситами трансформация с образованием 4*H*-хроменов **24a** проходит в течение 12 ч. при комнатной температуре (52-68%, [114]). Молекулярные сита отфильтровывали, реакцию смесь промывали ТГФ и хлористым метиленом. Фильтраты объединяли, упаривали, а целевые соединения кристаллизовали (гексан-хлористый метилен).

Также 4*H*-хромены **24a,b** получены электрохимически в бездиафрагменной электролитической ячейке (0.09 F/моль) с NaBr в качестве электролита. Реакцию проводили в этаноле или пропаноле (84-93%, [115]).

4*H*-хромен **24b** также получен при реакции на протонной губке (диазатетрацикло[4.4.0.^{13,10}.1^{5,8}]додекан) при перемешивании в изопропанол в течение 4 ч. (87%, 50°C, [116]). После реакции растворитель упаривали, остаток растворяли в диэтиловом эфире и хроматографировали.

Домино-реакция с образованием хроменов 4*H*-хромена **24b** была также проведена в смеси этанол-диоксан в присутствии диэтиламина (92-96%, 2.5 ч. [106]). По завершении реакции к реакционной смеси добавляли воду и перемешивали до выпадения осадка, выпавший осадок отфильтровывали и промывали последовательно водой, гексаном и затем высушивали.

Механизм трансформации салициловых альдегидов и двух молекул цианускусных эфиров аналогичен механизму, приведенному на схеме 30 (стр. 35).

1.3. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

Известно более 300 мультикомпонентных реакций салицилового альдегида. В следующих разделах обзора рассмотрены работы наиболее близкие к трансформациям, описанным в Главе «Обсуждение результатов» (Схема 35): рассмотрены реакции мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров; мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов; мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и пиразолинонов.

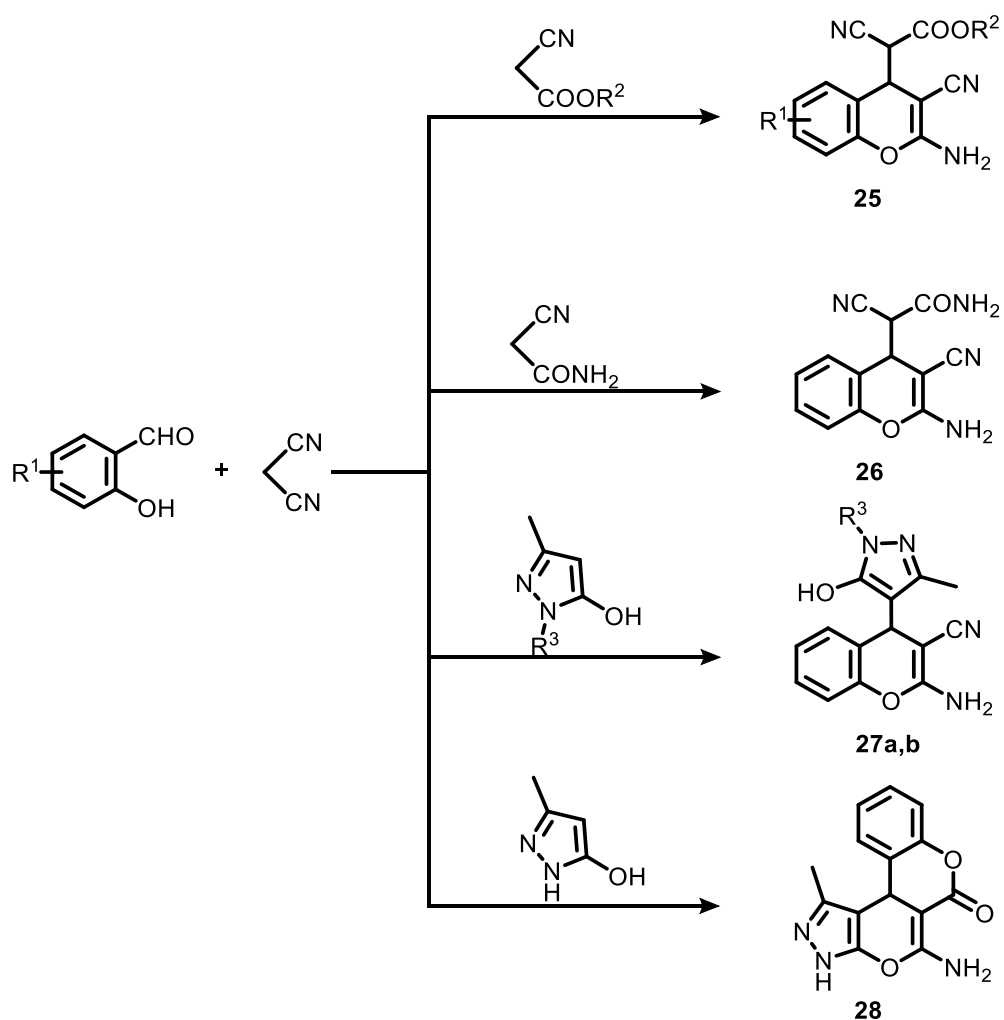


Схема 35

1.3.1. Салициловые альдегиды, малонитрил и циануксусный эфир

Известен всего один мультикомпонентный метод получения 4*H*-хроменов 25 (Схема 36, [117]). В 2008 г. электрохимическую домино-трансформацию салициловых альдегидов, малонитрила и циануксусных эфиров в 4*H*-хромены 25 (69-85%) осуществили в бездиафрагменной ячейке в этанольном растворе NaBr. Пропускали 0.1 *F*/моль, после реакции упаривали растворитель до 1/5 исходного объема, полученный осадок отфильтровывали и промывали водным этанолом [117]. Механизм мультикомпонентной трансформации салицилового альдегида, малонитрила и циануксусного эфира, предложенный авторами [117] приведен на схеме 37.

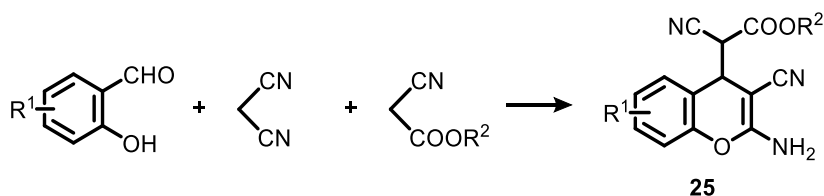


Схема 36

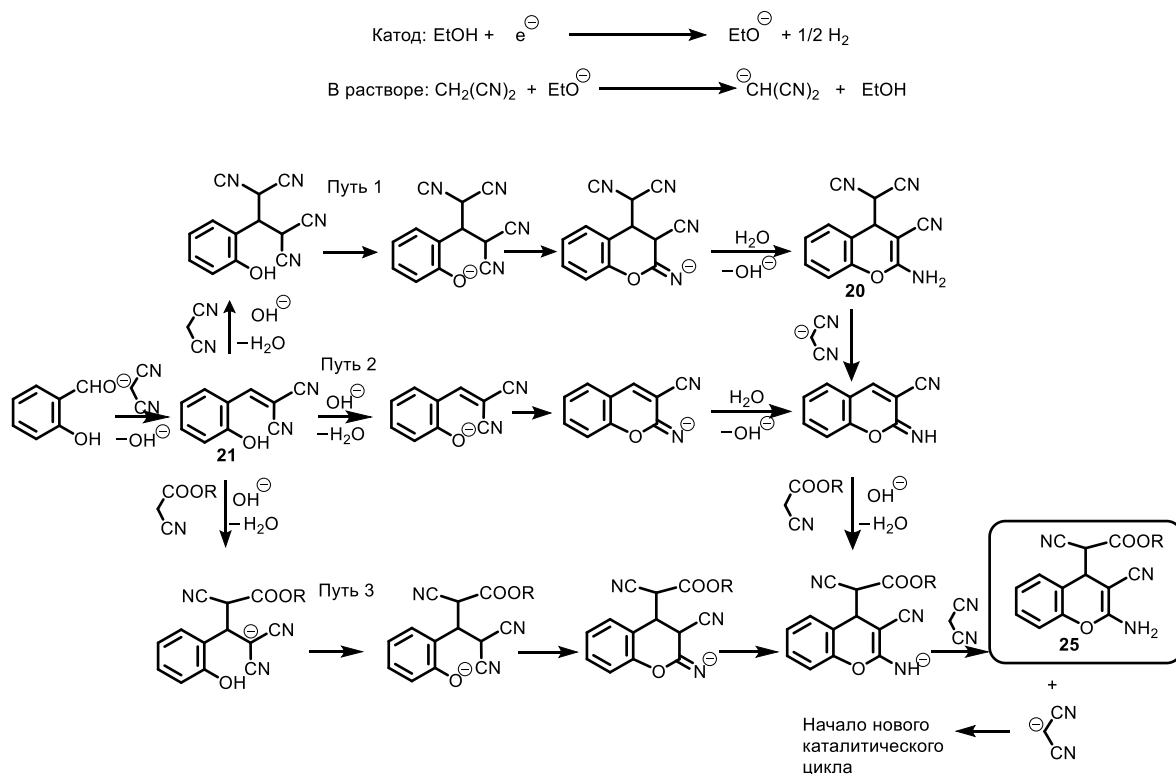


Схема 37

1.3.2. Салициловые альдегиды, малононитрил и цианацетамид

Известна только одна ссылка на мультикомпонентный синтез 4*H*-хромена **26** (Схема 38). Реакцию осуществили в 2008 г. электрохимическим методом в бездиафрагменной ячейке в этанольном растворе NaBr. Пропускали 0.1 *F*/моль, после реакции упаривали растворитель до 1/5 исходного объема, полученный осадок отфильтровывали и промывали водным этанолом. Выход 4*H*-хромена **26** составил 73% (один пример, [117]).

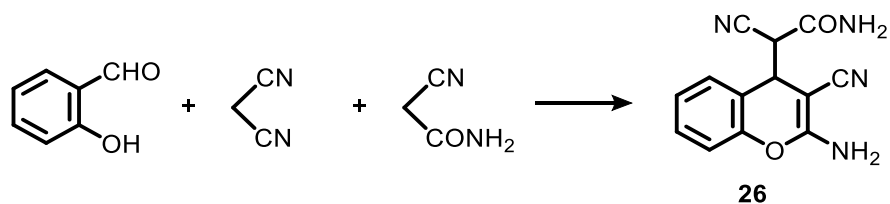


Схема 38

Механизм мультикомпонентной трансформации салицилового альдегида, малононитрила и цианацетамида в 4*H*-хромен **26** аналогичен механизму, приведенному на схеме 37 (стр. 41).

1.3.3. Салициловые альдегиды, малононитрил и пиразолиноны

Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов, малононитрила и пиразолинонов приводят к образованию 4*H*-хромена **27**, 3,11*b*-дигидро-6*H*-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-*c*]пиразола **28** и *N*-фенилдигидропиран[2,3-*c*]пиразола **29**.

Первый мультикомпонентный синтез *NH*-производного 4*H*-хромена **27a** осуществлен в 2008 году электрохимическим методом (Схема 39, [117]). 4*H*-Хромен **27a** получен при электролизе в этанольном растворе NaBr при пропускании 0.1 *F*/моль в бездиафрагменной ячейке (один пример, 86%, [117]). После реакции упаривали растворитель до 1/5 исходного объема, полученный осадок отфильтровывали и промывали водным этанолом. Механизм этой трансформации аналогичен приведенному на схеме 37.

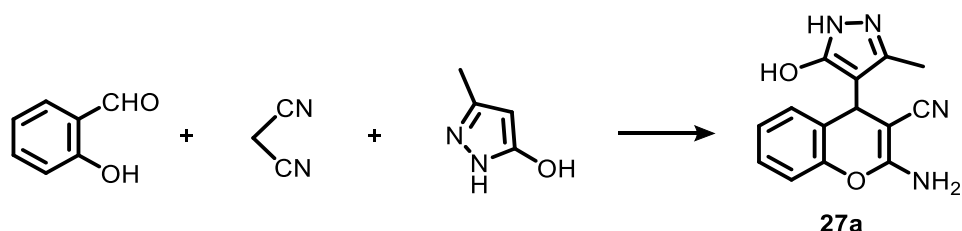


Схема 39

В этаноле в присутствии Et₃N мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида, малононитрила и 1*H*-пиразолинона также приводит к образованию 3,11*b*-дигидро-6*H*-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-*c*]пиразола **28** (Схема 40, один пример, 78%, [70]). Реакционную смесь кипятили 2 ч., после реакции выливали в смесь воды и льда, содержащей несколько капель соляной кислоты. Выпавший осадок фильтровали, кристаллизовали из этанола. Авторы не приводят механизма мультикомпонентной трансформации.

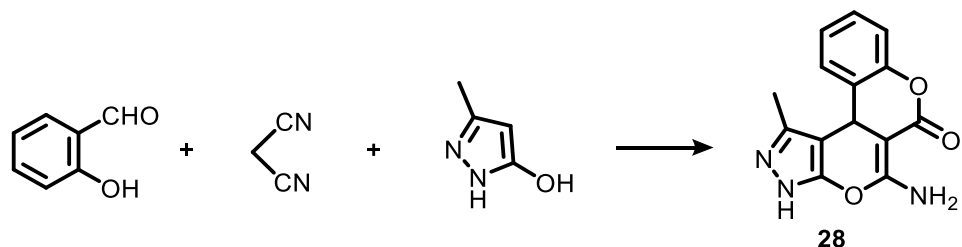


Схема 40

В реакции салициловых альдегидов, малононитрила и *N*-фенилпиразолинона в этаноле в присутствии InCl_3 получены *N*-фенилпроизводные 4*H*-хромены **27b** (79-85%, Схема 41, [118]). Реагенты перемешивали при комнатной температуре 75 минут, выпавший осадок отфильтровывали, кристаллизовали из этанола [118].

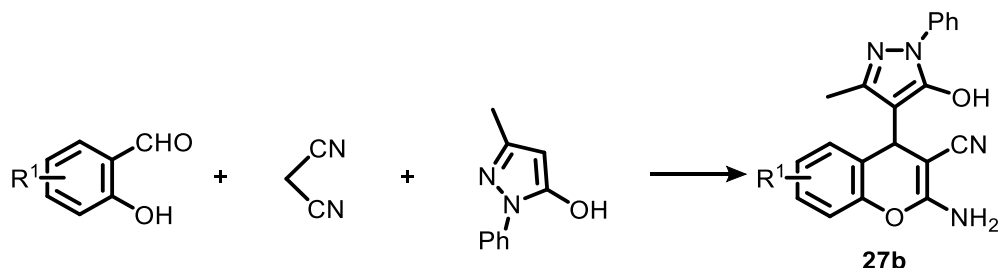


Схема 41

Применение SnS-NPs@AC (сульфидных наночастиц) при кипячении в этаноле (25 мин.) привело к образованию одного *N*-фенилдигидропиран[2,3-с]пиразола **29** с выходом 92% (Схема 42, [119]). После реакции катализатор отфильтровывали, целевые соединения кристаллизовали из фильтрата. В работе [119] для описания *N*-фенилдигидропиран[2,3-с]пиразола **29** указана только температура плавления. Механизм образования *N*-фенилдигидропиран[2,3-с]пиразола **29** аналогичен процессам, рассмотренным на схемах 7 и 8 (стр. 14).

При кипячении в этаноле (1ч.) в присутствии наносфер полипиррола и нанотрубок полипиррола из салицилового альдегида, малононитрила и *N*-фенилпиразолинона получен *N*-фенил-дигидропиран[2,3-с]пиразол **29** (Схема 42, 79-89%, [120]). После реакции катализатор отфильтровывали, целевые соединения кристаллизовали из фильтрата. Описание *N*-фенилдигидропиран[2,3-с]пиразола **29** в работе [120] не приведено. Авторы не приводят механизм образования *N*-фенилдигидропиран[2,3-с]пиразола **29**.

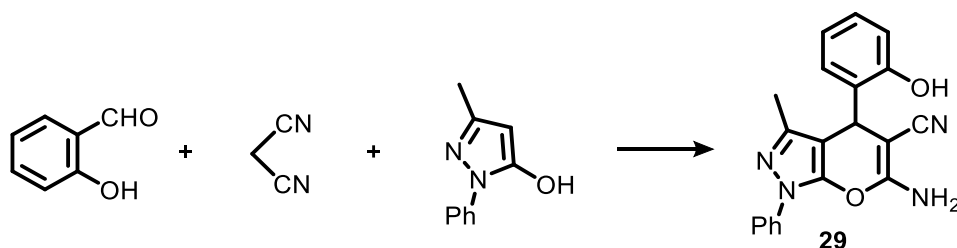


Схема 42

1.4. Мультикомпонентные реакции изатинов и С-Н кислот

Высокая реакционная способность карбонильной группы изатинов позволяет осуществлять реакции, аналогичные реакциям альдегидов, рассмотренным выше. Домино-реакции изатинов с несколькими С-Н кислотами (одна из которых является енолизуемым 1,3-дикето-соединением) приводят к фармакологически активным спиросоединениям. В следующих разделах обзора рассмотрены работы наиболее близкие к трансформациям, описанным в Главе «Обсуждение результатов» (Схема 43): рассмотрены мультикомпонентные трансформации изатинов, малононитрила и таких С-Н кислот, как димедон, 4-гидрокси-2H-пиран-2-он, кумарин и хинолоны.

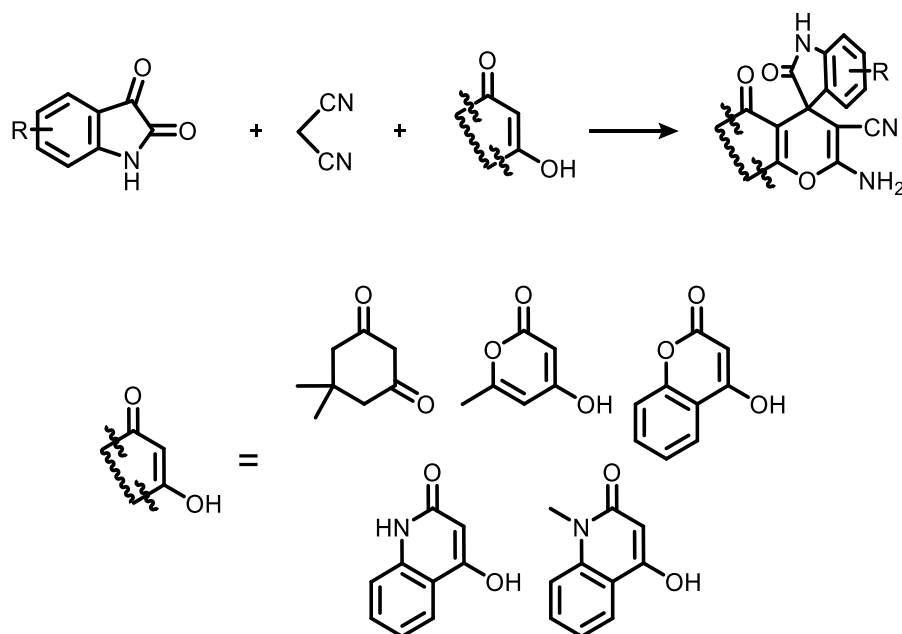


Схема 43

1.4.1. Изатины, малононитрил и димедон

В ходе мультикомпонентной трансформации изатинов, малононитрила и димедона образуются спирооксиндолы **30** (Схема 44). Ниже рассмотрены наиболее значимые работы.

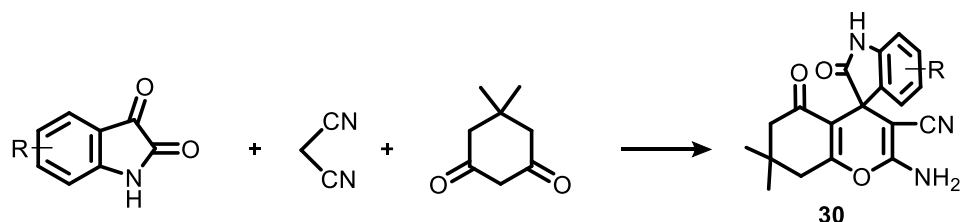


Схема 44

Первый мультикомпонентный синтез спирооксиндолов **30** осуществлен в 2007 году [121]. Трансформация изатина, малононитрила и димедона в бездиафрагменной электролитической ячейке в присутствии NaBr (0.1 F/моль, 30 мин.) привела к спирооксиндолам **30** с выходами 83-97%.

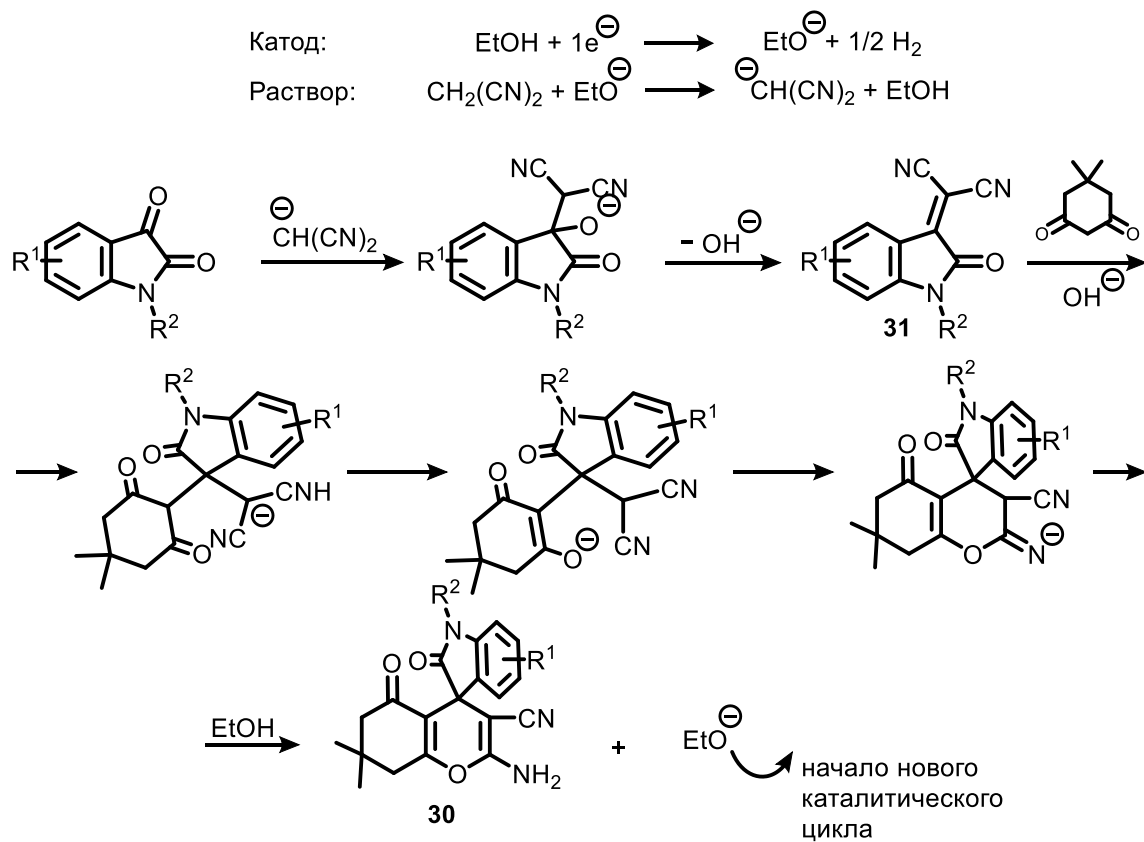


Схема 45

На первой стадии электрокаталитического цикла на катоде образовывается алкоксид-анион (Схема 45, стр. 47), последующая реакция алкоксид-аниона с малононитрилом приводит к аниону малононитрила. Затем проходит конденсация по Кневенагелю с образованием ненасыщенного нитрила **31** и отщеплением гидроксид-аниона [109]. К ненасыщенному нитрилу **31** под действием гидроксид-аниона проходит присоединение молекулы димедона по Михаэлю, последующая внутримолекулярная циклизация приводит к спирооксиндолу **30** и регенерации алкоксид-аниона, который дает начало новому каталитическому циклу.

Кроме того, спирооксиндолы **30** синтезированы в ходе мультикомпонентного превращения в ионной жидкости $[\text{ChOSO}_3\text{H}]_3\text{W}_{12}\text{PO}_{40}$ (86-93%, [122]). Реагенты перемешивали в этаноле при комнатной температуре в течение 70 мин., затем реакционную смесь разбавляли спиртом, катализатор отфильтровывали, а фильтрат упаривали.

Кипячением в *n*-пропаноле (10 мин.) без катализатора получен спирооксиндол **30** (один пример $R = \text{H}$, 97%, [123]). Спирооксиндолы **30** синтезированы с применением меглумина (1-деокси-1-(метиламино)-D-глицитола) в водном этаноле (комн. темп., 5 мин., 93-96%, [124]), выпавший после реакции осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и кристаллизовали из этанола. Спирооксиндолы **30** также в водном этаноле синтезированы в присутствии α -амилазы (комн. темп., 18 мин., 47-98%, [125]), выпавший после реакции осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом.

Трансформации изатинов, малононитрила и димедона в 'on-water' условиях осуществлены с применением нанокатализаторов. Для синтеза спирооксиндолов **30** применен nanoоксид никеля (II) (комн. темп., 5 мин., 78-94%, [126]), наночастицы $\text{FeNi}_3\text{-SiO}_2$ (комн. темп., 20 мин., 92-96%, [127]) и MgO (80°C, 2 ч., 85-95%, [128]).

'On-water' трансформации также проведены без катализатора (60°C, 2 ч., 82-95%, [129]), с применением уротропина (60°C, 95 мин., 83-95%, [130]) и иммобилизованного DABCO (50°C, 25 мин., 89-96%, ([131])). Использование стеарата натрия ($\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COONa}$, 3 ч., 60°C) приводило к выходам 91-97% [132]. Спирооксиндолы **30** получены также в 'on-water' реакции в растворе поваренной соли при ультразвуковом облучении (50% мощности 230 W, комн. темп., 20 мин., 92-98%, [133]). При использовании $\text{Mn}(\text{bpyo})_2/\text{MCM-41}$ в воде спирооксиндол **30** образовывался за 6 мин. (100°C, один пример $R = \text{H}$, 96%, [134]), а с применением $\text{PEG-OSO}_3\text{H}$ в 'on-water' реакции спирооксиндолы **30** получены за 5 мин. (100°C, 88-90%, [135]).

Предложенный авторами механизм [124], [127], [128], [131], [132], [133], [135] аналогичен приведенному на схеме 45 (стр. 46), в работах [122], [128], [129], [130], [134] механизм не приведен.

1.4.2. Изатины, малононитрил и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-он

Мультикомпонентная трансформация изатина, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она проходит с образованием спирооксиндолов **32** (Схема 46).

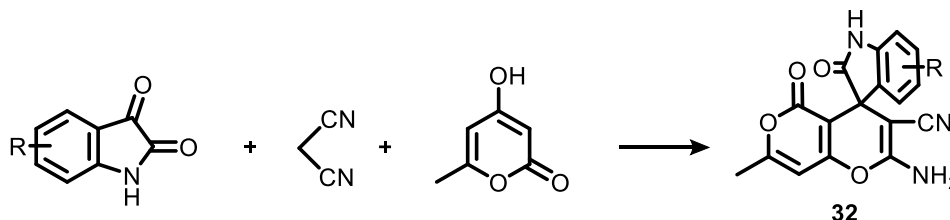


Схема 46

Первое мультикомпонентное превращение изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она осуществлено в 2004 г. в присутствии триэтиламина при кипячении в этаноле (10 мин., один пример R = H, 76%, [136]), кроме того, в этой же работе [136] спирооксиндол **32** получен при кипячении в bmim-PF₆ (10 мин.) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. (один пример, 75%).

Позднее мультикомпонентная трансформация изатина, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она проведена с использованием наночастиц никеля в этиленгликоле (комн. темп., 10 мин., один пример R = H, 90%, [137]). При кипячении без катализатора в *n*-пропаноле спирооксиндол **32** получен с выходом 90% (10 мин., один пример R = H, [123]).

Первый мультикомпонентный ‘on-water’ метод получения спирооксиндолов **32** осуществлен с применением *L*-пролина (80°C, 40 мин., 93-94%, [138]). Мультикомпонентные трансформации проведены с C₁₇H₃₅COONa (60°C, 3 ч., один пример R = H, 91%, [132]), а также с *пара*-толуолсульфокислотой (100°C, 24 ч., 73-94%, [139]).

Для ‘on-water’ синтеза использованы неклассические катализаторы, такие как CuFe₂O₄ (100°C, 30 мин., 81-84%, [140]) и SBA-DABCO (80°C, 35 мин., один пример, 85%, [141]).

Механизм трансформации изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она аналогичен приведенному на схеме 45 (стр. 46).

1.4.3. Изатины, малононитрил и кумарин

Мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и кумарина протекает с образованием спирооксиндолов **33** (Схема 47).

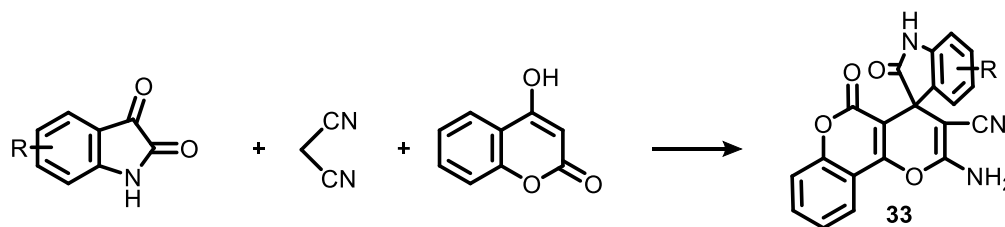


Схема 47

Мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и кумарина осуществлена в этаноле с применением алюмокалиевых квасцов (60°C, 2.5 ч., 88-93%, [142], 1989 г.) или пиперидина (25°C, 2 ч., 64-90%, [143]), а также при кипячении без катализатора в *n*-пропанолe (10 мин., один пример R = H, 91%, [123]). Трансформации изатинов, малононитрила и кумарина в водном этаноле осуществлены в присутствии меглумина (1-деокси-1-(метиламино)-D-глицитол), (60°C, 5 мин., один пример R = H, 95% [124]) и амилазы (25°C, 18 мин., 47-98% [125]).

В ‘on-water’ условиях мультикомпонентная реакция получения спирооксиндолов **33** осуществлена с применением таких катализаторов, как наночастицы [γFe₂O₃@HAr-Si(CH₂)₃SO₃H (комн. темп., 73-80%, 30 мин., [144]), PEG-OSO₃H (100°C, 15 мин., 84-95%, [135]), а также бензо[e][1,2,4]тиадиазин-7-сульфонамида 1,1-диоксида (DCDBTSD, 80°C, 40 мин., 90-95%, [89]) и nanoоксида никеля (II) (комн. темп., 5 мин., 75-98%, [126]).

Кроме того, мультикомпонентные трансформации с образованием спирооксиндолов **33** в ‘on-water’ условиях протекают в присутствии таких основных катализаторов, как *L*-пролин (80°C, 40 мин., 93-95%, [138]) и DBU при избытке малононитрила (100°C, 15 мин., один пример R = H, 88%, [145]).

Механизм трансформации изатинов, малононитрила и кумарина аналогичен приведенному на схеме 45 (стр. 46).

1.4.4. Изатины, малононитрил и хинолоны различного типа

Мультикомпонентная трансформация изатинов, малононитрила и хинолонов приводит к спирооксиндолам **34** (Схема 48).

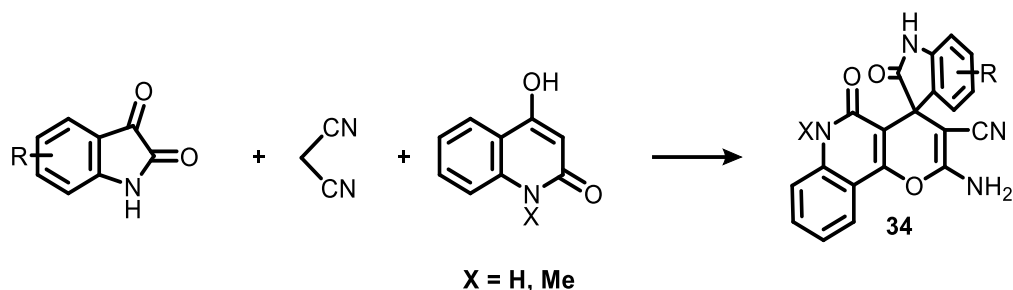


Схема 48

Этот мультикомпонентный процесс впервые осуществлен в 2007 г. при микроволновом облучении 300W смеси изатина, малононитрила и метилхинолона ($X = Me$; $R = H, 5-Me$, в минимальном количестве этанола без катализатора). Получены спирооксиндолы **34** ($78^{\circ}C$, 5 мин., 80-81%, [146]).

Мультикомпонентная трансформация изатинов, малононитрила и хинолонов ($X = H, Me$; $R = H, 5-NO_2$) в спирооксиндолы **34** также осуществлена в $[bmim]BF_4$ с выходами 86-90% (комн. темп., 5 мин., [147]).

В 'on-water' условиях использованы наночастицы $FeNi_3-SiO_2$; при комнатной температуре получены спирооксиндолы **34** с выходом 94 и 95% ($X = H, Me$; $R = H$, 15 мин., [127]). 'On-water' процесс с применением ультразвукового облучения и пиперидина в качестве катализатора привел к выходу спирооксиндолов **34** 80-88% ($X = H, Me$; $R = H, 5-Me$, $50^{\circ}C$, 7 мин., [148]).

Механизм трансформации изатинов, малононитрила и хинолонов аналогичен приведенному на схеме 45 (стр. 46).

1.5. Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что накоплен значительный экспериментальный материал по домино-реакциям альдегидов и С-Н кислот в широком спектре условий. Хотя первые работы в этой области были сделаны относительно недавно, эта область уже обрела значительное внимание среди химиков и насчитывает большое количество работ. Тем не менее, исследования остаются актуальными и в настоящее время.

Все описанные в литературе методы подразделяются на несколько групп. К первой группе методов относятся реакции в ‘solvent-free’ условиях, среди них известны реакции: в ступке или шаровой мельнице, а также ‘solvent-free’ реакции в колбе (при наличии жидких или низкоплавких реагентов). Проведение реакций в ступке является не всегда удобным. Шаровые мельницы позволяют избежать ручного труда, однако выделение конечного соединения требует растворения реакционной смеси. ‘Solvent-free’ реакции, проходящие в колбе из-за простоты проведения, являются наиболее перспективными, однако селективность метода при этом обеспечивается не во всех случаях, в результате чего возникает необходимость в растворении реакционной смеси для выделения конечных соединений.

Ко второй группе реакций следует отнести ‘on-water’ процессы - группа органических реакций, проходящих в водных эмульсиях. Эти реакции обладают необычно быстрой скоростью в сравнении с их аналогами в органических растворителях или без растворителя. Наличие воды в качестве растворителя позволяет применять более широкий спектр катализаторов, в том числе нанокатализаторы и другие неклассические катализаторы.

Еще одна группа реакций – трансформации в среде ионных жидкостей. Применением ионных жидкостей, в том числе в небольшом количестве, позволяет осуществлять мультикомпонентные трансформации с высокой скоростью, селективностью, причем в некоторых случаях без нагревания. Недостатками таких методов является высокая стоимость ионных жидкостей. Кроме того, выделение конечных продуктов реакции и регенерация ионных жидкостей в этом случае являются отдельной задачей.

Методы классического органического синтеза предполагают реакцию в среде большого количества растворителя при полном растворении реагентов, что является менее экологичным способом в сравнении с рассмотренными выше группами. Такие реакции требуют большего времени и обычно проходят менее селективно, кроме того, в этом случае часто весьма непростым

оказывается выделение конечного соединения. В литературе мультикомпонентные реакции альдегидов и С-Н кислот в условиях классического органического синтеза в последние годы встречаются редко.

В независимости от группы реакций процесс катализируют основные или кислотные катализаторы, а также сложные нанокатализаторы или другие типы неклассических катализаторов. Во многих случаях при применении неклассических методов катализа необходим предварительный сложный синтез катализатора, который к тому же занимает продолжительное время.

Таким образом, в настоящее время наиболее перспективным являются методы проведения домино-реакций альдегидов и С-Н кислот в 'solvent-free' и 'on-water' условиях (реакции без растворителя или реакции в минимальном количестве растворителя). Данная диссертационная работа посвящена созданию простых и наиболее экологичных методов домино-реакций альдегидов и С-Н кислот, а также накоплению и обобщению знаний в области мультикомпонентных реакций без растворителя и в минимальном количестве растворителя.

2. Домино-реакции альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

Обсуждение результатов

Из анализа литературных данных по домино-реакциям альдегидов и С-Н кислот следует, что в последние годы данные процессы в основном осуществлялись с помощью таких методов органической химии как реакции в ‘solvent-free’ и ‘on-water’ условиях, а также реакции в ионных жидкостях с различными катализаторами, в том числе и нанокатализаторами. Достоинством ‘solvent-free’ методов является отсутствие растворителя, ‘on-water’ процессы протекают с высокой скоростью и являются перспективными методами с точки зрения «зеленой химии», применение ионных жидкостей позволяет достигать высоких выходов, а реакция проходит за короткое время. Однако во многих случаях при применении ионных жидкостей необходим предварительный сложный синтез катализатора, который к тому же занимает продолжительное время. Для осуществления некоторых этих реакций требуются высокие температуры. Таким образом, ‘solvent-free’ и ‘on-water’ методы имеют несомненные преимущества перед альтернативными процессами.

Такие С-Н кислоты, как димедон, барбитуровая кислота, 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-он, кумарин, хинолон и пиразолинон обладают высоким синтетическим потенциалом, кроме того, являются ключевыми фрагментами современных лекарственных средств и природных биологически активных соединений; они относятся к соединениям, активно взаимодействующим с биологическими рецепторами и широко известными как “privileged medicinal scaffolds” [149]. Настоящая работа посвящена созданию простых и наиболее экологичных методов мультикомпонентных реакций альдегидов и С-Н кислот без растворителя или в минимальном количестве растворителя. В главе “Обсуждение результатов” введена новая нумерация соединений.

2.1. Реакции бензальдегидов и C-H кислот в минимальном количестве растворителя

2.1.1. *‘Solvent-free’, ‘non-catalytic’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона [150]*

В настоящей работе мы предоставляем систематическое исследование домино- и мультикомпонентных реакций различных карбонильных соединений и двух C-H кислот (двух одинаковых или двух разных C-H кислот, в том числе одна из которых гетероциклическая) в наиболее экологичных условиях с максимальным сокращением количества растворителя или его заменой на воду (‘on-water’ реакции), а также вовсе без растворителя (‘solvent-free’ реакции), максимально соответствующих принципам «зеленой химии».

Планирование домино-процесса основано на следующих принципах:

- лучший растворитель – это отсутствие растворителя. Если растворитель необходим, то вода является лучшим вариантом [151];

- при низкой эффективности ‘solvent-free’ или ‘on-water’ условий (без растворителя или с водой в качестве растворителя) в реакционную среду добавлялось небольшое количество спирта, вплоть до полной замены воды спиртом (‘on-solvent’ процесс – ‘liquid assisted grinding’ [152]). ‘On-solvent’ реакции – реакции, проходящие в эмульсиях органических растворителей или смеси органического растворителя с водой. Как и в ‘on-water’ реакциях, химическое превращение идет на границе раздела фаз. Этот метод сохраняет преимущества ‘solvent-free’ и ‘on-water’ реакций и используется в тех случаях, когда все реагенты твердые или высокоплавкие соединения, позволяя достигать высоких выходов и осуществлять выделение конечных соединений без дополнительной очистки;

- использование вспомогательных реагентов, в том числе катализаторов, должно сводиться к минимуму [1].

Результатом такого подхода является создание универсальной, простой, эффективной и экологически приемлемой мультикомпонентной методологии синтеза гетероциклических систем, в том числе относящихся к классу ‘privileged medicinal scaffolds’, а именно: 2-амино-4H-хроменов, пирано[2,3-d]пиримидинов, 1,4-дигидропирано[2,3-c]пиразолов, спирооксиндолов,

активно взаимодействующих с биологическими рецепторами и характеризующихся ярко выраженной фармакологической активностью.

На первом этапе диссертационной работы изучалась мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1a-i**, малононитрила **2** и димедона в ‘solvent-free’ условиях при растирании реагентов в ступке при комнатной температуре (Схема 49).

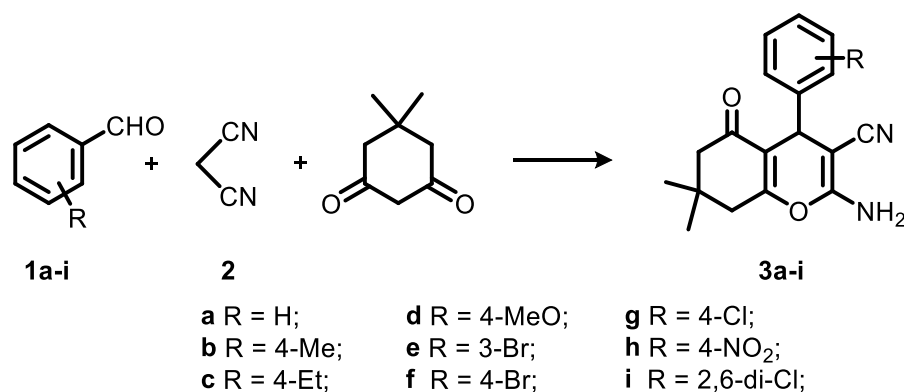


Схема 49

Для катализа мультикомпонентного превращения первоначально использовался AcONa как дешевый, легкодоступный и нетоксичный реагент. Неожиданно было установлено, что сокращение количества AcONa приводит к увеличению выхода тетрагидро-5*H*-хромена **3a** с 74% до 85% при снижении количества AcONa с 10 мол.% до 2 мол.% (Таблица 1). Схожая тенденция обнаружена для KF: выход тетрагидро-5*H*-хромена **3a** увеличивался с 77% до 88% при сокращении количества KF. Лучший результат достигнут в ‘non-catalytic’ реакции; тетрагидро-5*H*-хромен **3a** получен с выходом 96% за 15 мин. (оптимальные условия).

В найденных оптимальных ‘solvent-free’ условиях домино-трансформация бензальдегидов **1a-i**, малононитрила **2** и димедона привела к соответствующим тетрагидро-4*H*-хроменам **3a-i** с выходом 88-98% за 15 мин. (Таблица 2). После реакции порошок высушивали на воздухе, полученные 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены **3** не требовали дальнейшей очистки.

На основании изученных данных предложен механизм ‘solvent-free’, ‘non-catalytic’ процесса. В результате механохимической активации образуется анион малононитрила, который вступает в конденсацию по Кневенагелю с альдегидом **1** с образованием непредельного аддукта **4** и гидроксид-аниона [109] (Схема 50). Далее под действием гидроксид-аниона молекула димедона присоединяется по Михаэлю к непредельному аддукту **4** с образованием аниона **A**.

Таблица 1. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a**, малононитрила **2** и димедона^[a].

Основание	Количество основания, мол. %	Время, мин.	Выход 3a , %
AcONa	10	15	74
AcONa	5	15	79
AcONa	2	15	85
KF	10	15	77
KF	5	15	82
KF	2	15	88
Без кат.	0	15	96
Без кат.	0	10	92

[a] 3 ммоль бензальдегида **1a**, 3 ммоль малононитрила **2**, 3 ммоль димедона, 0.3 ммоль AcONa или KF (или без катализатора) растирали в ступке.

Таблица 2. ‘Solvent-free’, ‘non-catalytic’ мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1a-i**, малононитрила **2** и димедона в 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилы **3a-i**^[a].

Бензальдегид 1	R	Время, мин.	Хромен 3	Выход 3 , %
1a	H	15	3a	96
1b	4-Me	15	3b	93
1c	4-Et	15	3c	95
1c	4-Et	10	3c	83
1c	4-Et	5	3c	79
1d	4-MeO	15	3d	88
1e	3-Br	15	3e	90
1f	4-Br	15	3f	95
1g	4-Cl	15	3g	97
1h	4-NO ₂	15	3h	98
1i	2,6-Cl ₂	15	3i	93

[a] 3 ммоль **1a-i**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль димедона растирали в ступке.

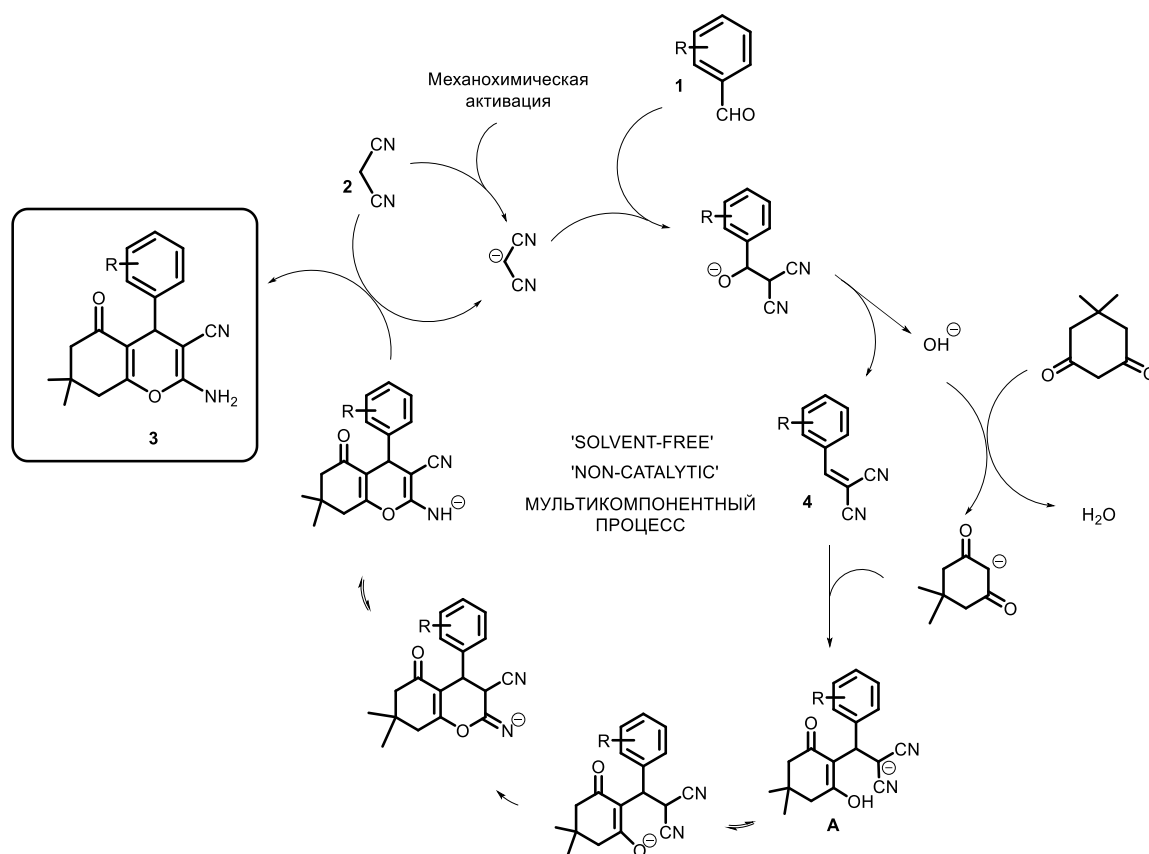


Схема 50

Внутримолекулярная циклизация аниона **A** приводит к тетрагидро-4*H*-хромену **3** и регенерации аниона малононитрила, который вступает в следующий цикл каталитического процесса, взаимодействуя с другой молекулой альдегида. В результате, для полной конверсии бензальдегида, малононитрила и димедона в соответствующий тетрагидро-4*H*-хромен, теоретически, достаточно образования лишь одного аниона.

В таблице 3 приведено сравнение нашего метода с наиболее перспективными в настоящее время мультикомпонентными методами получения тетрагидро-4*H*-хроменов **3**. Работы [37], [38], [39] уступают предложенному методу по выходу тетрагидро-4*H*-хроменов **3**. В [42] требуется нагревание до 100°C в течение длительного времени (3 ч.), кроме того, необходима трудоемкая процедура синтеза катализатора (Fe₃O₄@SiO₂@TiO₂). Таким образом, наиболее перспективными являются методы [40] и [41], также осуществленные в 'solvent-free' условиях. Однако в них используются неэкологичные катализаторы (*N*-метилимидазол, 20 мол.% [40], пиперазин, 20 мол.% [41]), требуется более длительное время проведения трансформации (1 ч. [40], 2 ч. [41]).

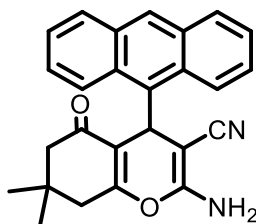
Таблица 3. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
[bmim][BF ₄]	40	4 ч.	Крист., этанол	80-90	[37]
[PhCH ₂ Me ₂ N ⁺ CH ₂ CH ₂ NMe ₂]Cl ⁻	Комн. темп.	80 мин.	Крист., этанол	75-94	[38]
‘Solvent-free’, <i>D,L</i> -пролин, 20%	Комн. темп.	15 мин.	Крист., этанол	80-95	[39]
‘Solvent-free’, <i>N</i> -метилимидазол, 20%	Комн. темп.	1 ч.	Крист., этанол	87-94	[40]
‘Solvent-free’, пиперазин, 20%	Комн. темп.	2 ч.	Крист., этанол	88-96	[41]
Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @TiO ₂	100	3 ч.	Крист., этанол	75-98	[42]
‘Solvent-free’, ‘Catalyst-free’	Комн. темп.	15 мин.	Фильтрование	88-96	Предлож. метод

Кроме того, разработанный нами метод является первым ‘non-catalytic’ методом мультикомпонентного синтеза тетрагидро-4*H*-хроменов **3** в ‘solvent-free’ условиях. Малое время проведения реакции (15 мин.), простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов, простое выделение конечных соединений отличают предложенный ‘non-catalytic solvent-free’ домино-процесс, в результате чего он является наиболее эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных тетрагидро-4*H*-хроменов в настоящее время.

Полученные 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены - аналоги соединений с уже известной биологической активностью [153] (ингибиторы TNFα), [154] (активаторы апоптоза раковых клеток), [155] (активаторы апоптоза раковых клеток). 5,6,7,8-Тетрагидро-4*H*-хромены, содержащие нитрильную группу, особенно 2-амино-4-арил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы перспективны в лечении нейродегенеративных заболеваний человека [50]. Помимо этого, тетрагидро-4*H*-хромены являются агонистами АМРА-рецепторов [50] и агонистами кальциевых каналов [156], а также повышают устойчивость клеточной мембраны нервных клеток к деполяризующим (потенциал на мембране) агентам и агентам радикального

окисления [157], Биологическая активность тетрагидро-4*H*-хроменов также рассмотрена в разделе 2.4.1.



4-(Антрацен-9-ил)-5,6,7,8-
тетрагидро-4*H*-хромен
Агонист АМРА-рецепторов

*Рис. 3. Биологически активный тетрагидро-4*H*-хромен.*

2.1.2. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малонитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот [158]

На следующем этапе исследований домино-трансформаций альдегидов и С-Н кислот была изучена мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1**, малонитрила **2** и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот **5a** в пирано[2,3-*d*]пиримидины **6** (Схема 51).

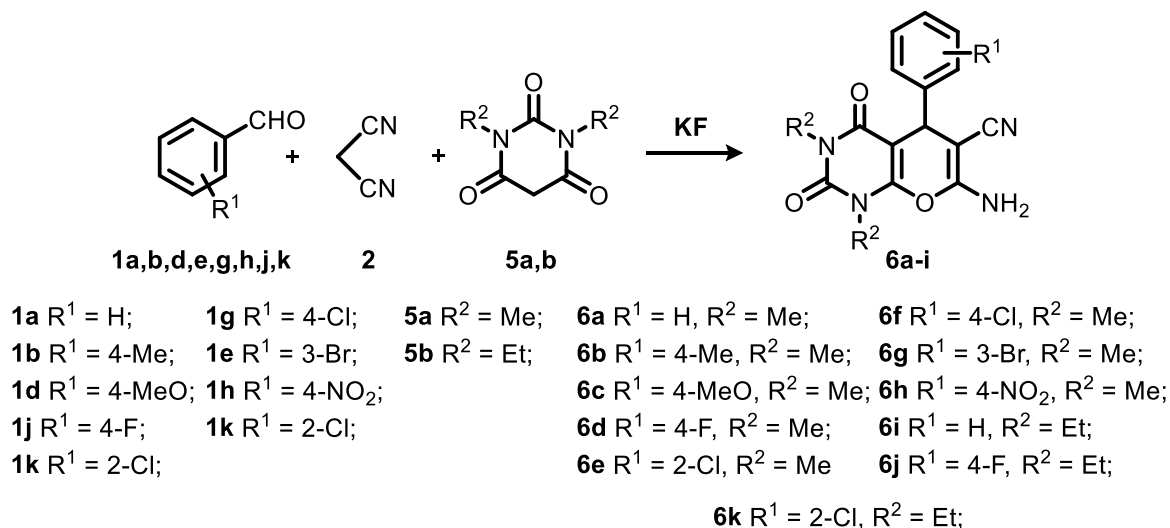


Схема 51

Проведение мультикомпонентной трансформации альдегидов, малонитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот при растирании в ступке в течение 15 мин. в присутствии 10 мол.% KF в качестве катализатора привело к образованию пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** с выходом 16%, применение 10 мол.% AcONa повысило выход пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** только до 25%. Проведение 'solvent-free' реакции в колбе (последующие реакции с образованием пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** проведены в колбе при нагревании и перемешивании) без катализатора при нагревании до 60°C в течение 15 мин. привело к образованию пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** с выходом 15% (Таблица 4). В присутствии 5 мол.% AcONa пирано[2,3-*d*]пиримидин **6a** получен с выходом 39%. Применение 10 мол.% AcONa и 30 мол.% AcONa привело к выходу **6a** 51% и 65%, соответственно. В присутствии 5 мол.% KF пирано[2,3-*d*]пиримидин **6a** получен с выходом 71%. Оптимальным для получения пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** оказалось нагревание (60°C) в течение 15 мин. с 10 мол.% KF, в этих условиях пирано[2,3-*d*]пиримидина **6a** получен с выходом 95% (Таблица 4).

В найденных оптимальных 'solvent-free' условиях (10 мол.% KF, 60°C, 15 мин.) была проведена трансформация бензальдегидов **1a,b,d,e,g,h,j,k**, малонитрила **2** и барбитуровых

кислот **5a,b**. Выходы пирано[2,3-*d*]пиримидинов **6a-k** составили 89-95% (Таблица 5). Чистые соединения **6** получали фильтрованием реакционной смеси.

Таблица 4. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a**, малонитрила **2** и диметил барбитуровой кислоты **5a**^[a].

Основание	Количество основания, мол.%	Выход 6a , %
Без кат-а	0	15
AcONa	5	39
AcONa	10	51
AcONa	30	65
KF	5	71
KF	10	95

[a] 5 ммоль бензальдегида **1a**, 5 ммоль малонитрила **2**, 5 ммоль *N,N'*-диметил барбитуровой кислоты **5a** перемешивали в колбе 15 мин. при 60°C.

Таблица 5. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a,b,d,e,g,h,j,k**, малонитрила **2** и барбитуровой кислоты **5a,b** в 7-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-5-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрилы **6a-k**^[a].

Бензальдегид 1	R ¹	Барбитуровая кислота 5a,b	R ²	пирано[2,3- <i>d</i>] пиримидин 6a-k	Выход 6 , %
1a	H	5a	Me	6a	95
1b	4-Me	5a	Me	6b	91
1d	4-MeO	5a	Me	6c	90
1j	4-F	5a	Me	6d	92
1k	2-Cl	5a	Me	6e	91
1g	4-Cl	5a	Me	6f	93
1e	3-Br	5a	Me	6g	93
1h	4-NO ₂	5a	Me	6h	95
1a	H	5b	Et	6i	89
1j	4-F	5b	Et	6j	90
1k	2-Cl	5b	Et	6k	92

[a] 5 ммоль бензальдегида **1a,b,d,e,g,h,j,k**, 5 ммоль малонитрила **2**, 5 ммоль *N,N'*-диметил барбитуровой кислоты **5a,b**, 0.5 ммоль KF перемешивали в колбе 15 мин. при 60°C.

На основании полученных данных предложен механизм ‘solvent-free’ домино-трансформации бензальдегидов альдегидов **1**, малонитрила **2** и *N,N'*-алкил барбитуровых кислот **5** в замещенные пирано[2,3-*d*]пиримидины **6a-k** аналогичный механизму трансформации бензальдегидов, малонитрила и димедона (Схема 50, стр. 56), за исключением того, что в образовании аниона малонитрила участвует катализатор KF.

В Таблице 6 приведено сравнение нашего метода с наиболее перспективными в настоящее время мультикомпонентными методами получения пирано[2,3-*d*]пиримидинов **6**. Работы [60], [62], [63], уступают предложенному методу по выходу пирано[2,3-*d*]пиримидинов **6**. Для осуществления метода [65] требуется высокая температура (100°C), а в случае [61] и [42] необходимо долгое и тщательное приготовление наночастиц до проведения реакции, а также специальная процедура выделения катализатора. Кроме того, во всех этих методах для выделения пирано[2,3-*d*]пиримидинов необходима перекристаллизация из этанола.

Таблица 6. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Электролиз, этанол, 0.1 F/моль, NaBr,	78	16-54 мин.	Фильтрование	70-80	[60]
Водный этанол, Mn/ZrO ₂	Комн. темп.	1 ч.	Крист., этанол	78-90	[62]
Водный ТГФ/водный этанол, Борная кис-та/TiO ₂ OSO ₃ H	Кипячение	2.5 ч.	Крист., этанол	53-91	[63]
Наночастицы Ni(0), в этиленгликоле	Комн. темп.	15 мин.	Крист., этанол	87-93	[61]
‘On-water’, DBU	100	10 мин.	Крист., этанол	85-95	[65]
‘Solvent-free’, наночастицы ZnFe ₂ O ₄	85	45 мин.	Крист., этанол	86-96	[42]
‘Solvent-free’, KF	60	15 мин.	Фильтрование	89-95	Предлож. метод

Таким образом, разработанный нами ‘solvent-free’ метод по сравнению с известным ‘solvent-free’ методом [42] быстрее (в три раза быстрее), использует доступный катализатор (KF вместо ZnFe_2O_4); кроме того, не требуется кристаллизация для выделения пирано[2,3-*d*]пиримидинов. Предложенный нами метод энергоэффективнее (температура реакции ниже), конечные соединения выделяются простым фильтрованием и промыванием водой.

Разработанный нами перспективный ‘solvent-free’ метод позволяет осуществить прямую трансформацию бензальдегидов, малононитрила и барбитуровых кислот в пирано[2,3-*d*]пиримидинов с высокими выходами. Малое время проведения реакции (15 мин.), простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов, простое выделение конечных продуктов (фильтрование осадка, промывание водой) отличают предложенный нами ‘solvent-free’ домино-процесс, в результате чего в настоящее время он является наиболее эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных пирано[2,3-*d*]пиримидинов.

Пиранопиримидины проявляют антибактериальную [159], противовирусную и противогрибковую активность, обладают диуретическими свойствами, для них обнаружена антималярийная активность [160], также обнаружены гепатопротекторные и кардиотонические свойства [161], и выявлена противоопухолевая [162] и противораковая [163] активность. Кроме того, пирано[2,3-*d*]пиримидины являются ингибиторами широкого спектра ферментов и агонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [164], а также обладают активностью против рака груди, яичников и простаты [165, 166].

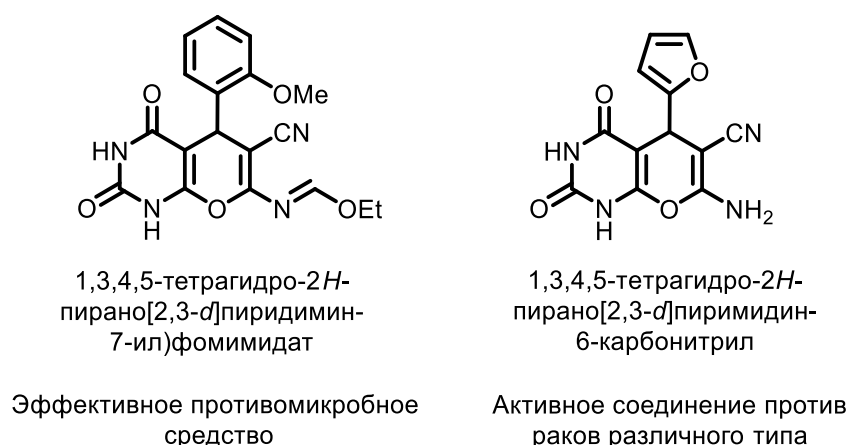


Рис. 4. Биологически активные пирано[2,3-*d*]пиримидины.

2.1.3. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она [167]

В данном разделе диссертационной работы приведены данные по исследованию мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1a,b,d,e,g,j,p**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в замещенные 6-амино-3-метил-4-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилы **9a-g** (Схема 52).

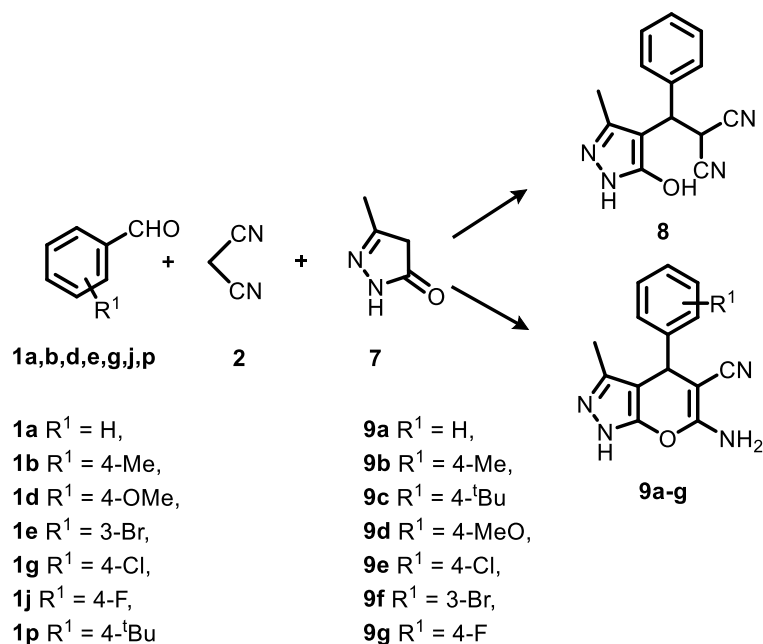


Схема 52

Для оценки синтетического потенциала и оптимизации условий на первом этапе работы была изучена мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в 'solvent-free' условиях при растирании в ступке (Таблица 7). Интересно, что реакции в 'solvent-free' условиях без добавления катализатора приводят к образованию 2-((5-гидрокси-3-метил-1H-пиразолил-4)(фенил)метил)малононитрила **8** с выходом 45-71% (Таблица 7, опыт 1-3). Эта же реакция в 'on-water' условиях (0.5-2 мл H₂O) привела к образованию **8** с выходом 80-90% (Таблица 7, опыт 4-6). Применение катализатора приводит к циклизации **8**. При катализе NaOH или AcONa в 'solvent-free' условиях образуется пирано[2,3-с]пиразол **9a** с выходами 65% и 70%, соответственно (Таблица 7, опыт 7,8). Оптимальным является проведение реакции в 'on-water' условиях (1 мл H₂O) с AcONa (20 мол.%) при растирании в ступке в течение 15 мин. (выход **9a** 95%, Таблица 7, опыт 11).

В разработанных оптимальных 'on-water' условиях (1 мл H₂O, AcONa 20 мол.%, 15 мин.) была проведена мультикомпонентная трансформация замещенных бензальдегидов **1**,

малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**. Выходы 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов **9a-g** составили 90-95% (Таблица 8). Чистые соединения **9** получали простым фильтрованием реакционной смеси, полученный осадок промывали водой, затем сушили.

На основании полученных данных был предложен следующий механизм для домино-трансформации бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в замещенные 6-амино-3-метил-4-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол-5-карбонитрилы **9a-g** (Схема 53). Под действием AcONa происходит депротонирование молекулы малононитрила **2** с образованием малонат-аниона **A**, который вступает в конденсацию по Кневенагелю с бензальдегидом **1** с отщеплением гидроксильного аниона [109]. Под действием гидроксид-аниона 3-метил-2-пиразолин-5-он **7** присоединяется по Михаэлю с образованием аниона **B**. Далее реализуется внутримолекулярная циклизация аддукта с образованием 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразола **9** и регенерация аниона малононитрила **A**, который вступает в следующий цикл каталитического домино-процесса, взаимодействуя с другой молекулой бензальдегида **1**.

Добавление воды оказывает влияние на протекание этой мультикомпонентной трансформации. 'On-water' реакция идет на границе раздела органической и водной фазы, за счет гидрофобной агрегации достигается высокая концентрация реагентов на этой границе раздела, в результате чего скорость, а часто и селективность процесса значительно повышаются [10].

Таблица 7. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**^[a].

Номер опыта	Добавка воды, мл	Основание	Количество основания, мол. %	Время, мин.	Полученное соединение	Выход, % ^[b]
1	0	Без кат-а	0	5	8	45 ^[c]
2	0	Без кат-а	0	10	8	63 ^[c]
3	0	Без кат-а	0	15	8	71
4	0.5	Без кат-а	0	15	8	80
5	1.0	Без кат-а	0	15	8	88
6	2.0	Без кат-а	0	15	8	90
7	0	NaOH	10	15	9a	65
8	0	AcONa	10	15	9a	70
9	1.0	NaOH	10	15	9a	81
10	1.0	AcONa	10	15	9a	85
11	1.0	AcONa	20	15	9a	95

[a] 2 ммоль **1a**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирали в ступке.

[b] Выход выделенного **9a** или **8**.

[c] Данные ¹H ЯМР.

Таблица 8. ‘On-water’ мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a,b,d,e,g,j,p**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в пирано[2,3-*c*]пиразолы **9a-g** ^[a].

Бензальдегид 1	R ¹	Дигидропирано[2,3- <i>c</i>]пиразол	Выход 9 , % ^[b]
1a	H	9a	95
1b	4-Me	9b	91
1p	4- <i>t</i> -Bu	9c	93
1d	4-MeO	9d	90
1g	4-Cl	9e	92
1e	3-Br	9f	91
1j	4-F	9g	93

[a] 2 ммоль **1**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирали в ступке в течение 15 мин. с добавлением 1 мл воды и 0.4 ммоль AcONa.

[b] Выход выделенных 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов **9a-g**.

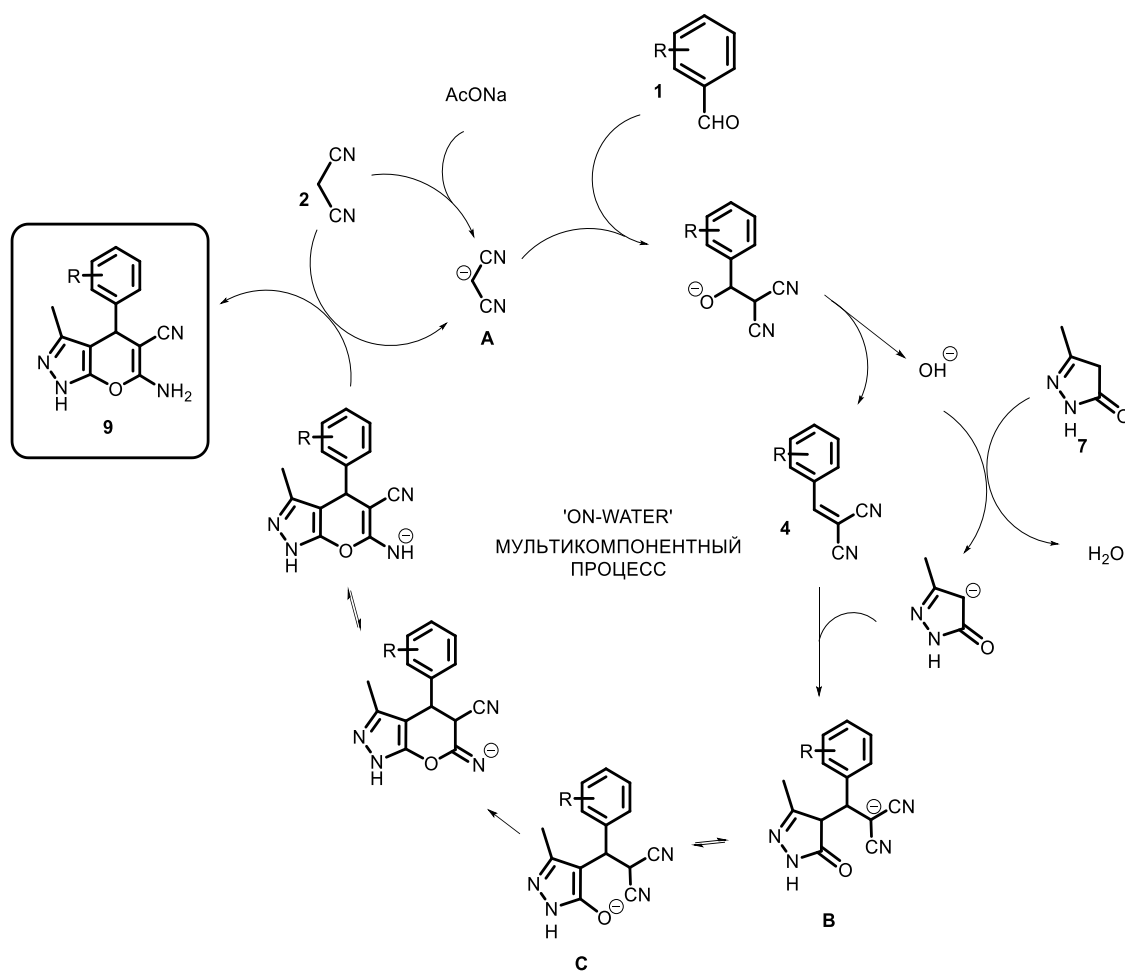


Схема 53

Таблица 9. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

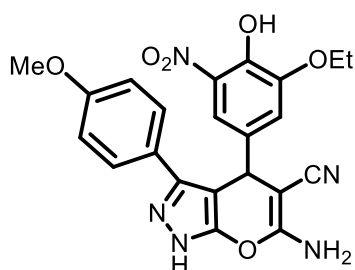
Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Метанол, морфолин	63	Нет данн.	Крист., метанол	66-81	[68]
Диоксан, пиперидин	Комн. темп	15 мин.	Крист., диоксан	50-90	[72]
Этанол, <i>L</i> -пролин	78	4 ч.	Крист., этанол	81(один прим.)	[71]
Этанол, триэтиламин	Комн. темп.	1 ч.	Крист., этанол	85-89	[70]
EDDF/PEG ₆₀₀	Комн. темп.	25 мин.	Крист., этанол	89 (один прим.)	[56]
[bmim]BF ₄ (ионная ж-ть)	100	10 мин.	Фильтрование	91(один прим.)	[69]
Вода, NaOH	100	1 ч.	Фильтрование	85-98	[73]
‘On-water’, AcONa	Комн. темп.	15 мин.	Фильтрование	90-95	Предлож. метод

Известные в литературе мультикомпонентные методы получения 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов (Таблица 9) обладают рядом недостатков. Работы [68], [72], [71] и [70] уступают предложенному методу по выходу 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов **9**. Метод предложенный в [56] является перспективным, но этим методом получен всего один 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол **9a**, а трудоемкая процедура приготовления EDDF/PEG₆₀₀, а также сложная процедура выделения 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразола **9** и необходимость в перекристаллизации делают этот метод менее привлекательным. В работе [69] получен всего один 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол **9a** и применяется высокая температура (100°C). Таким образом, наиболее перспективным из ранее известных является ‘on-water’ метод [73], в котором используется вода в качестве растворителя. Однако в этом методе также используется высокая температура (100°C), большее количество растворителя (в 5 раз в сравнении с методом, предложенным нами), а также

время проведения реакции значительно превышает время, используемое в предложенном нами процессе (в 4 раза в сравнении с методом, предложенным нами).

Разработанная нами простая ‘on-water’ методика позволяет осуществить прямую трансформацию бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она в замещенные дигидропирано[2,3-с]пиразолы с высокими выходами. Малое время проведения реакции (15 мин.), низкие температуры, использование недорогих исходных реагентов и доступного оборудования в сочетании с простым выделением конечных соединений (простое фильтрование и промывание водой) отличают предложенный нами ‘on-water’ домино-процесс, в результате чего он в настоящее время является наиболее эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных 1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразолов.

Пиранопиразолы являются агонистами никотиновых рецепторов [168], проявляют противораковую активность [168], а также гепатопротекторную активность, применяются при лечении бронхита [168]. Кроме того, известны как средства, обладающие противовирусной активностью [169], лекарства против герпеса, ринита [169], пневмонии [169]. Известно их применение для лечения кишечных инфекций, а также для замедления развития СПИДа [169].



1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile

Лекарство против герпеса,
ринита, пневмонии

Рис. 5. Биологически активный дигидропирано[2,3-с]пиразол.

2.1.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и гетероциклических C-H кислот [170]

На следующем этапе диссертационной работы изучена 'on-solvent' мультикомпонентная трансформация ароматических и алифатических альдегидов **1a,b,d-h,k-o**, малононитрила и гетероциклических C-H кислот **10-12** (4-гидрокси-2H-пиран-2-она, кумарина и N-метилхинолона) в замещенные 4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-5-оны и 4,6-дигидро-5H-пирано[3,2-c]пиридин-5-оны **13a-s** (Схема 54).

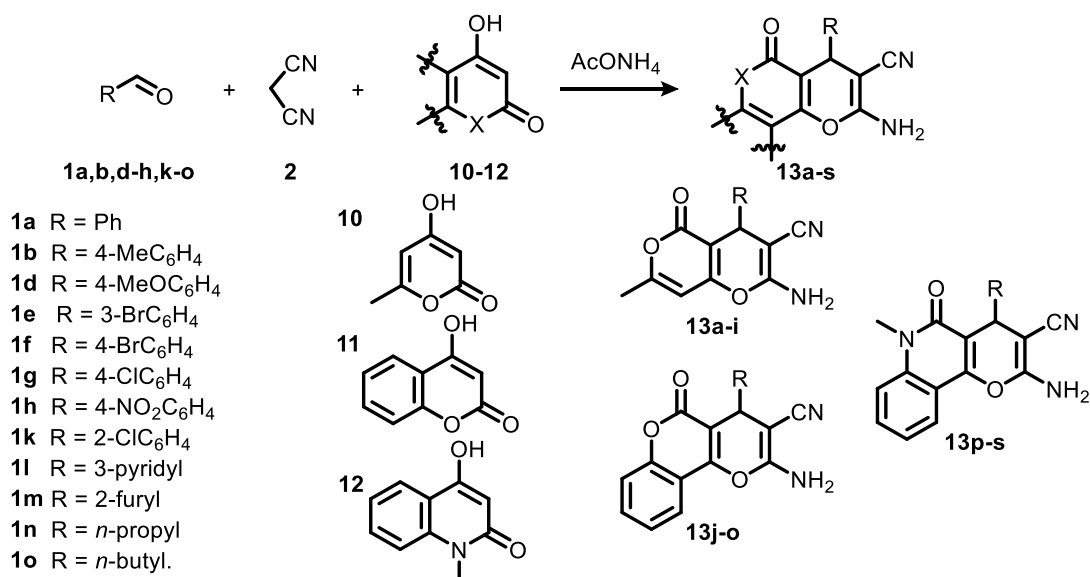


Схема 54

Исследование начато с проведения мультикомпонентной реакции бензальдегида **1a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** в 'solvent-free' условиях при растирании в ступке без катализатора в течение 15 мин (Схема 55, Таблица 10). В этом случае 4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-5-он **13a** получен с выходом 38%. Применение NaOH (10 мол.%) повысило выход **13a** до 45%. Замена NaOH на AcONa увеличила выход **13a** до 50%. Применение KF повысило выход **13a** до 57%. Лучшим из использованных катализаторов оказался AcONH₄ (10 мол.%), который привел к выходу **13a** 79%. Проведение этой реакции в ступке с добавлением 2 мл H₂O привело к выходу 65%, а добавление 2 мл EtOH - 81%. При нагревании реакционной смеси (последующие реакции проведены в колбе) выход **13a** увеличился до 87%. Оптимальным оказалось проведение реакции с избытком бензальдегида (1.1 экв.) и малононитрила (1.1 экв.) в течение 3 мин. (10 мол.% AcONH₄, 78°C, 3 мл EtOH).

В этих оптимальных условиях (избыток **1** и **2**, 10 мол.% AcONH₄, 78°C, 3 мл EtOH) осуществлены превращения альдегидов **1**, малононитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **10-12** (Таблица 11). В некоторых случаях для достижения оптимального выхода **13** время реакции

увеличивали до 5-8 мин. Чистые соединения получали простым фильтрованием, промывали водой, затем высушивали.

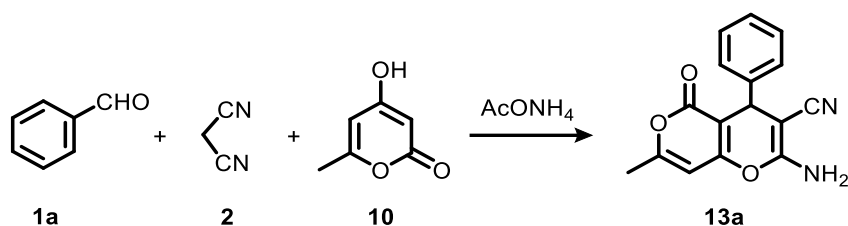


Схема 55

Таблица 10. ‘On-solvent’ мультикомпонентная трансформация бензальдегида **1a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10**.

Основание	Кол-во основ., мол. %	Раств-ль, мл ^[a]	Темп., °C	Время, мин.	Выход 13a , % ^[d]
Без кат.	0	Без раств.	25	15	38
NaOH	10	Без раств.	25	15	45
AcONa	10	Без раств	25	15	50
KF	10	Без раств.	25	15	57
AcONH ₄	10	Без раств.	25	15	64
AcONH ₄	10	Без раств.	25	30	79
AcONH ₄	10	H ₂ O, 2	25	15	65
AcONH ₄	10	EtOH, 2	25	15	81
AcONH ₄	10	EtOH, 3 ^[b]	78	3	87 ^[e]
AcONH ₄	10	EtOH, 3 ^[c]	78	3	95 ^[e]

[a] 3 ммоль **1a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **10** растирали в ступке при комнатной температуре.

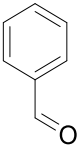
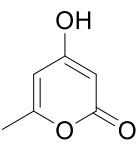
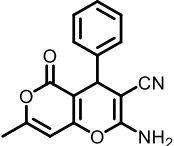
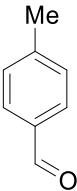
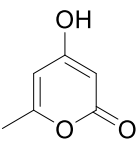
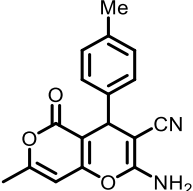
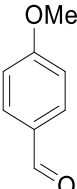
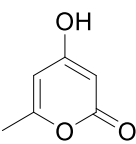
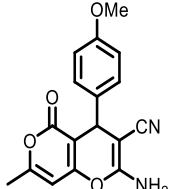
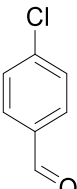
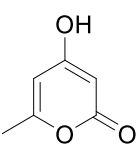
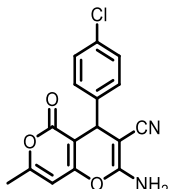
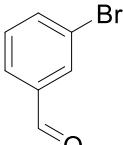
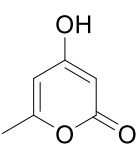
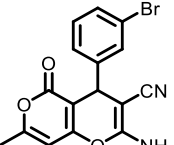
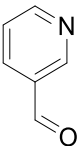
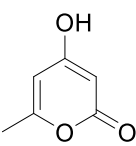
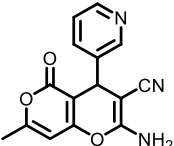
[b] 3 ммоль **1a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **10** кипятили в этаноле.

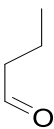
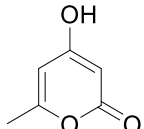
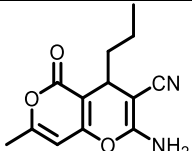
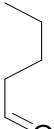
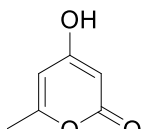
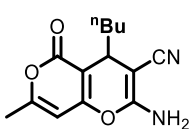
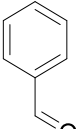
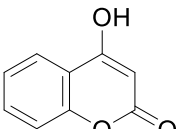
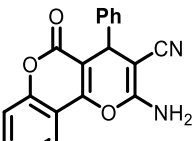
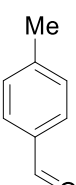
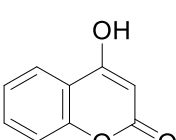
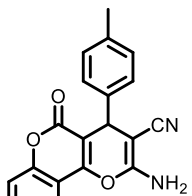
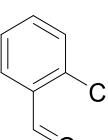
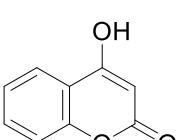
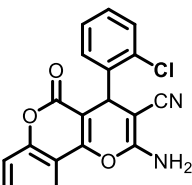
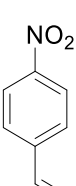
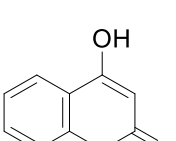
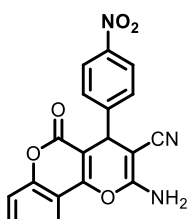
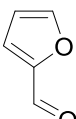
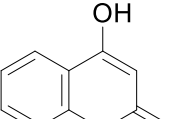
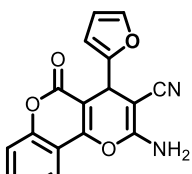
[c] 3.3 ммоль **1a**, 3.3 ммоль **2**, 3 ммоль **10** кипятили в этаноле.

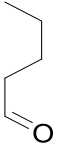
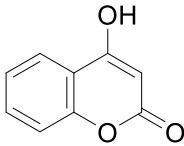
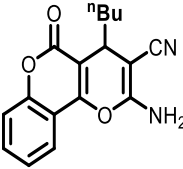
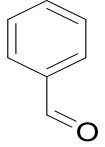
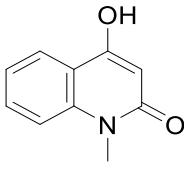
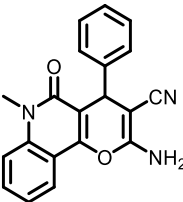
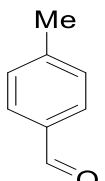
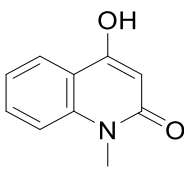
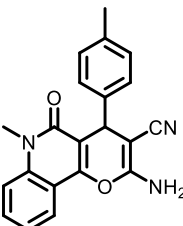
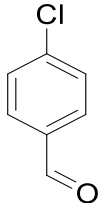
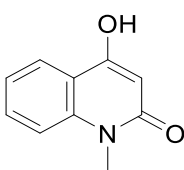
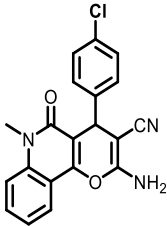
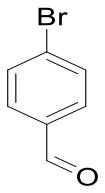
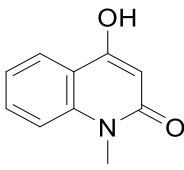
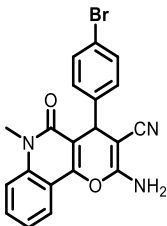
[d] Данные ЯМР.

[e] Выход выделенного пирано[4,3-*b*]пиран-5-она **13a**.

Таблица 11. ‘On-solvent’ мультикомпонентная трансформация альдегидов **1a,b,d-h,k-o**, малононитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **10-12**^[a].

R	Гетер. C-H кис-та	Гетероцикл	Время, мин.	Выход 13 ,% ^[b]
 1a	 10	 13a	3	95
 1b	 10	 13b	3	91
 1d	 10	 13c	8	92
 1g	 10	 13d	3	90
 1e	 10	 13e	3	91
 1l	 10	 13f	5	92

			5	90
1n	10	13g		
			5	91
1o	10	13h		
			3	93
1a	11	13j		
			6	97
1b	11	13k		
			3	94
1k	11	13l		
			3	92
1h	11	13m		
			6	90
1m	11	13n		

			5	88
			3	92
			3	94
			3	92
			3	93

[a] 3.3 ммоль альдегида **1a,b,d-h,k-o**, 3.3 ммоль малонитрила **2**, 3 ммоль гетероциклической кислоты **10-12**, 0.3 ммоль AcONH_4 кипятили в 3 мл этанола.

[b] Выход выделенного гетероцикла **13a-s**.

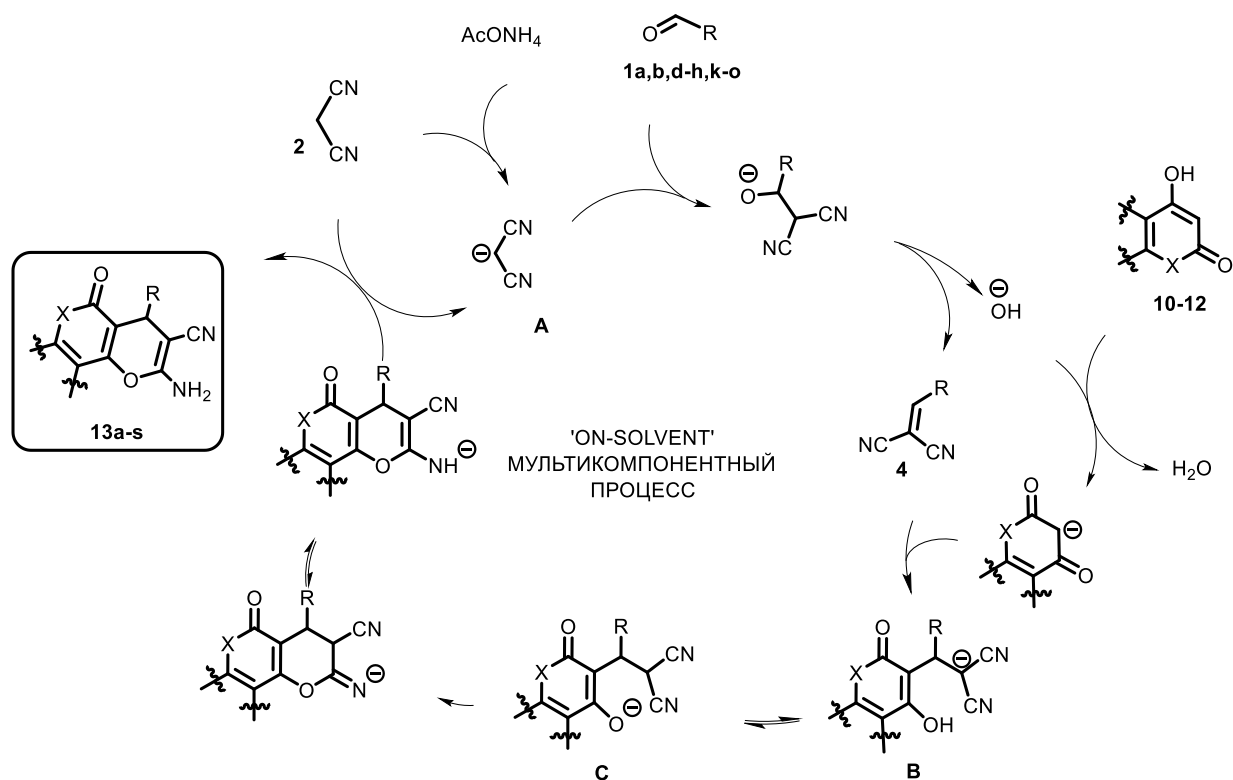


Схема 56

Учитывая данные, полученные в настоящем разделе работы, предложен следующий механизм мультикомпонентной трансформации альдегидов **1**, малононитрила **2** и гетероциклических C-N кислот **10-12** (4-гидрокси-2H-пиран-2-она, кумарина и N-метилхинолона) в 4H,5H-пирано[4,3-b]пираны и 4,6-дигидро-5H-пирано[3,2-c]-пиридин-5-оны **13a-s** (Схема 56). Каталитический цикл начинается с депротонирования AcONH_4 малононитрила **2** с последующим образованием соответствующего аниона **A**. Анион **A** вступает в конденсацию по Кневенагелю с образованием неопределенного аддукта **4**. В ходе конденсации отщепляется гидроксид-анион [109], под действием которого происходит присоединение к аддукту **4** по Михаэлю молекулы **10-12**. Последовательное образование анионов **B** и **C**, циклизация и протонирование приводят к образованию соответствующих замещенных 4H,5H-пирано[4,3-b]пиранов и 4,6-дигидро-5H-пирано[3,2-c]-пиридин-5-онов **13a-s**, а также к регенерации аниона **A**, который дает начало новому каталитическому циклу.

В таблице 12 приведено сравнение нашего метода с наиболее перспективными в настоящее время мультикомпонентными методами трансформаций бензальдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она ([82]-[87]), кумарина ([88]-[97]) и хинолона ([98]-[102]).

Таблица 12. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
MeOH, Пиперидин	63	4 ч.	Крист., этанол	67-87	[82]
[bmim]BF ₄ (ионная ж-ть)	80	3 ч.	Фильтро- вание	82-94	[83]
‘Solvent-free’, ультразвуковое облучение, 4-(сукцинимид)-1-бутан сульфоновая кис-та	60	8 ч.	Крист., этанол	88-95	[84]
Этанол, KF-Al ₂ O ₃	Комн. темп.	10 ч.	Крист., ДМФА	75-98	[85]
Этанол, MgO	78	30 мин.	Крист., этанол	85-96	[86]
‘On-water’, DBU	100	20 мин.	Крист., этанол	86-90	[87]
Водный этанол, ДАНР	Комн. темп.	4 ч.	Фильтро- вание	81-95	[90]
Вода, TBAB	100	1 ч.	Крист., этанол	84-93	[91]
Водный этанол, H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ·18H ₂ O	Кипячение	16 ч	Крист., этанол	80-90	[92]
Водный этанол, TBBD	Кипячение	5 ч.	Крист., этанол	72-97	[93]
TMGT (ионная ж-ть)	100	1 ч.	Крист., эфир- ацетон	64-75	[94]
Вода, «микроволновое нагревание», K ₂ CO ₃	100	3 мин.	Крист., этанол	87-93	[88]
Вода, Наночастицы CuO	100	15 мин.	Крист., этанол	88-97	[96]
Вода, DCDBTSD	80	40 мин.	Крист., этанол	79-92	[89]
Вода, ультразвуковое облучение Наночастицы Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - imid-PMA ⁿ	Комн. темп.	12 мин.	Крист., этанол	88-97	[97]

Таблица 12. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее (Продолжение).

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, KF-Al ₂ O ₃	78	5 ч.	Крист., ДМФА-Вода	78-90	[98]
Этанол, без катализатора	78	5-13 ч.	Крист., метанол	77-95	[100]
Этанол, Et ₃ N	78	50 мин.	Фильтрование	73-97	[99]
Вода, (СТА) ₃ [SiW ₁₂]-Li ⁺ -ММТ	100	10 мин.	Фильтрование	88-98	[101]
Вода, клиноптиолит	100	35 мин.	Крист., этанол	85-95	[102]
Этанол, AcONH₄	78	3-8 мин.	Фильтрование	88-97	Предлож. метод

[a] Трансформации бензальдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она [82]-[87].

[b] Трансформации бензальдегидов, малонитрила и кумарина [88]-[97].

[c] Трансформации бензальдегидов, малонитрила и хинолона [98]-[102].

Среди опубликованных методов работа [82] уступает нашему методу по выходу 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиранов. Методы [82], [83], [84] и [85] значительно дольше (более, чем в 10 раз по времени). Таким образом, наиболее перспективными из известных ранее являются методы [87] и [86]. Однако в [87] применяется неэкологичный катализатор (DBU) и температура 100°C, а в методе [86] требуется дополнительная перекристаллизация из этанола. Кроме того, [86] – более длительный процесс.

Многие известные методы трансформации бензальдегидов, малонитрила и кумарина ([90], [91], [92], [93], [94]) требуют в 4-64 раза больше времени. Кроме того, в [88] и [96] используется высокая (100°C) температура. Таким образом, наиболее перспективными из известных ранее являются методы [89] и [97]. Однако DCDBTSD (*N*,2-дибром-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*e*][1,2,4]тиадиазид-7-сульфонамида 1,1-диоксид) и иммобилизованные наночастицы Fe₃O₄@SiO₂ требуют сложных и долгих процедур их приготовления. Почти во всех ранее известных методах для выделения конечных соединений требуется перекристаллизация из этанола.

Среди известных ранее методов получения 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-с]-пиридин-5-онов [98], [99] и [100] уступают предложенному нами методу по выходу конечного соединения. В работах [101] и [102] применяются высокие температуры, а также катализаторы, со сложной процедурой приготовления. Кроме того, для выделения конечных соединений требуется дополнительная перекристаллизация.

Таким образом, из литературных данных следует, что домино-реакция бензальдегидов или неароматических альдегидов, ациклических кислот и гетероциклических кислот (в том числе и бициклических гетероциклических кислот) осуществлена множеством дорогостоящих или недостаточно эффективных методов. Разработанная нами простая ‘on-solvent’ методика открывает новый подход к простой и эффективной мультикомпонентной трансформации альдегидов, ациклических кислот и гетероциклических кислот и позволяет осуществить мультикомпонентный синтез 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиранов и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]-пиридин-5-онов с высокими выходами. Малое время проведения реакции (3-8 мин.), доступные реагенты и оборудование, экологичный и дешевый катализатор, легкое выделение конечных соединений отличают предложенный нами домино-процесс, в результате чего он является удобным, экологичным и наиболее общим методом получения функционально 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пирановых и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]-пиридиновых систем.

4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пираны относятся к классу ‘medicinally previliged scaffold’, среди которых встречаются такие структуры как UCPH-101 и UCPH-102F, являющиеся селективными ЕААТ1 ингибиторами ([171, 172]). 4,6-Дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]-пиридин-5-оны известны своей антибиотической активностью [173], а представителем природных соединений среди пиридинов является zanthosimuline – алкалоид, проявляющий активность против раковых опухолей устойчивых к лечению обычными препаратами [174].

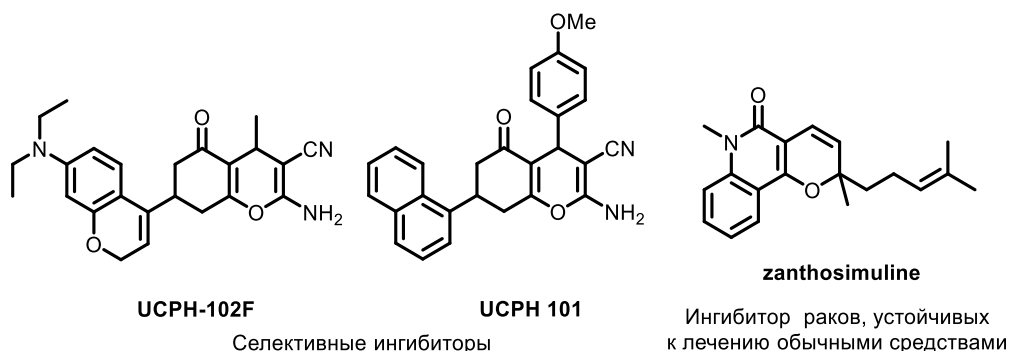


Рис. 6. Природные и биологические активные 4Н,5Н-пирано[4,3-б]пираны и 4,6-дигидро-5Н-пирано[3,2-с]-пиридин-5-оны

2.2. Domino-реакции салициловых альдегидов и C-H кислот в минимальном количестве растворителя

2.2.1. 'Solvent-free' домино-трансформация салициловых альдегидов и двух молекул циануксусного эфира [175]

В данном разделе диссертационной работы приведены данные по исследованию домино-трансформации салициловых альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b**, в замещенные 2-амино-4H-хромен-3-карбоксилаты **16a-l** (Схема 57).

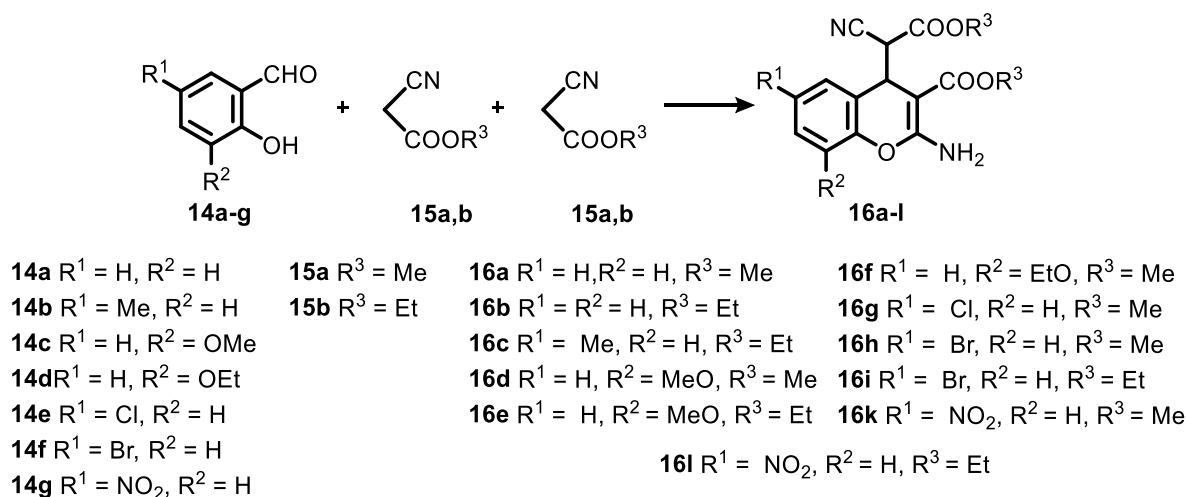


Схема 57

Для выяснения синтетического потенциала реакции и определения оптимальных условий ее проведения исследование начато с трансформации салицилового альдегида **14a** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a** в 'solvent-free' условиях при перемешивании в колбе (МЕТОД А, Таблица 13) в течение 30 мин. в присутствии 5 мол.% AcONa. В результате реакции получен хромен **16a** с выходом 58%. Увеличение количества AcONa до 10 мол.% повысило выход **16a** до 73%. Проведение трансформации в течение 30 мин. в присутствии 5 мол.% и 10 мол.% KF привело к выходу **16a** 85% и 98%, соответственно. Сокращение времени проведения реакции до 20 мин. понижает выход **16a** до 78%.

На следующем этапе работы домино-реакция салицилового альдегида **14a** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a** изучена в 'solvent-free' условиях при растирании в ступке (МЕТОД Б, Таблица 14). Трансформация в присутствии 5 мол.% AcONa при растирании в

течение 10 мин. привела к образованию **16a** с выходом 47%. Применение 10 мол.% AcONa повысило выход **16a** до 65%. Использование KF в количестве 5 мол.% и 10 мол.% за 10 мин. привело к выходу **16a** 85% и 93%, соответственно. Растирание в ступке в течение 15 мин. 10 мол.% KF привело к образованию хромена **16a** с выходом 97%.

Таблица 13. Домино-трансформация салицилового альдегида **14a** и двух эквивалентов метил циануксусного эфира **15a** без растворителя при перемешивании в колбе^[a] (МЕТОД А).

Основание	Количество основания, мол.%	Время, мин.	Выход 16a , % ^[b]
AcONa	5	30	58 ^[c]
AcONa	10	30	73 ^[c]
KF	5	30	85
KF	10	30	98 ^[d]
KF	10	20	78

[a] 5 ммоль **14a**, 10 ммоль **15a** перемешивались в колбе.

[b] Выход выделенного 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилата.

[c] Данные ¹H ЯМР.

[d] Соотношение диастереомеров 1.7:1.

Таблица 14. Домино-трансформация салицилового альдегида **14a** и двух эквивалентов метил циануксусного эфира **15a** без растворителя при растирании в ступке^[a] (МЕТОД Б).

Основание	Кол-во основания, мол.%	Время, мин.	Выход 16a , % ^[b]
AcONa	5	10	47
AcONa	10	10	65
KF	5	10	85
KF	10	10	93
KF	10	15	97 ^[c]

[a] 5 ммоль **14a**, 10 ммоль **15a** растирались в ступке 15 мин.

[b] Выход выделенного 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилата **16a**.

[c] Соотношение диастереомеров 3:2.

Таблица 15. ‘Solvent-free’ домино-трансформации салициловых альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b** в замещенные 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **16a-g** методом **A**^[a] или **B**^[b].

Альдегид 14 ^[c]	Эфир 15	Хромен 16	Выход 16 в методе A , % ^[d]	Выход 16 в методе B , % ^[d]	Соотношение диастереомеров в методе A	Соотношение диастереомеров в методе B
14a	15a	16a	98	97	1.7:1	1.5:1
14a	15b	16b	94	91	1.8:1	2.0:1
14b	15b	16c	92	90	1.8:1	1.9:1
14c	15a	16d	91	91	3.0:1	2.3:1
14c	15b	16e	90	90	2.0:1	2.0:1
14d	15a	16f	93	89	2.0:1	2.0:1
14e	15a	16g	91	91	3.0:1	3.0:1
14f	15a	16h	93	93	3:2	3:2
14f	15b	16i	90	92	1.2:1	1.2:1
14g	15a	16k	92	91	1.5:1	1.6:1
14g	15b	16l	91	88	2.0:1	2.0:1

[a] 5 ммоль **14a-g**, 10 ммоль **15a,b**, KF 0.5 ммоль перемешивались в колбе 30 мин.

[b] 5 ммоль **14a-g**, 10 ммоль **15a,b**, KF 0.5 ммоль растирались в ступке 15 мин.

[c] Расшифровка на схеме 56.

[d] Выход выделенного 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилата **16a-l**.

В разработанных оптимальных ‘solvent-free’ условиях (10 мол.% KF, Метод А: перемешивание в колбе в течение 30 мин.; Метод Б: растирание в ступке в течение 15 мин.) была проведена трансформация замещенных салициловых альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b**. Выходы 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилатов **16a-l** составили 88-98% (Таблица 15). После трансформации реакционную смесь разбавляли 2 мл этанола, осадок выделяли фильтрованием, промывали водой, затем высушивали.

Согласно данным ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, полученные 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **16a-l** представляют собой смесь двух диастереомеров, с преобладанием одного из них (Таблица 15). (Схема 58). Смесь диастереомеров **16b** была раскристаллизована с выделением преобладающего. С учетом данных, приведенных в работах [106, 176], следует полагать, что преобладающим является изомер с *эритро*-конфигурацией. Кроме того, следует учитывать, что

с термодинамической точки зрения преобладающим должен быть изомер с *эритро*-конфигурацией.

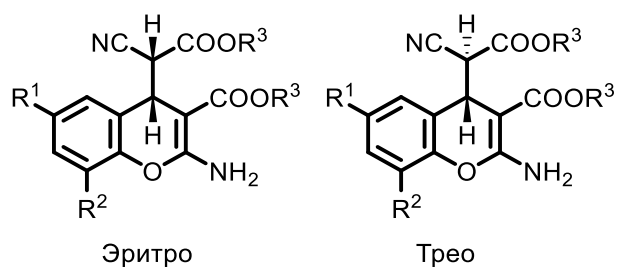


Схема 58

На основании полученных данных был предложен следующий механизм для домино-трансформации салициловых альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b** в замещенные 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **16a-l** (Схема 59). Под действием KF происходит депротонирование молекулы циануксусного эфира с образованием аниона **A**.

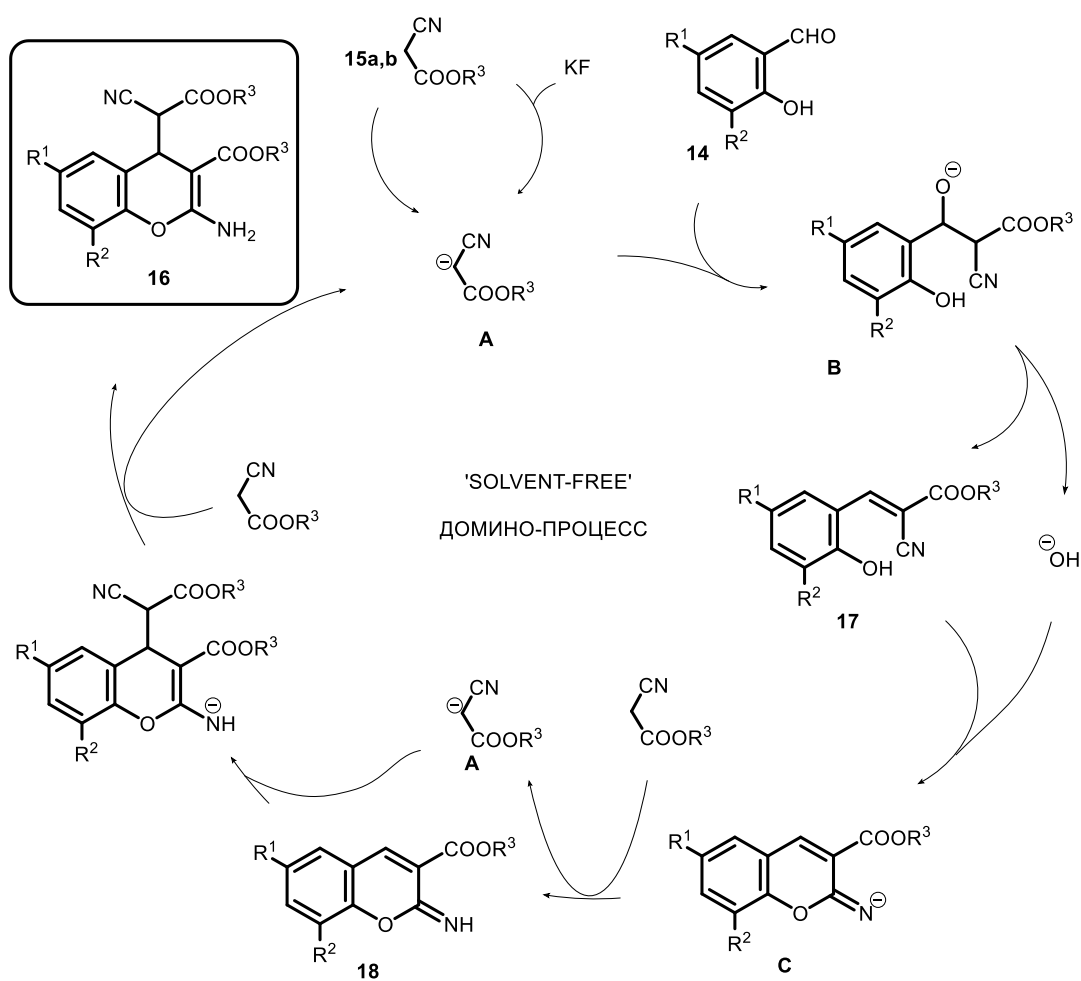


Схема 59

Анион **A** вступает в конденсацию по Кневенагелю с салициловым альдегидом **14** с образованием неопределенного аддукта **17** и отщеплением гидроксильного аниона [109], под действием которого аддукт **17** подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием аниона **C**. Анион **C** активирует молекулу циануксусного эфира с образованием **18** и **A**, далее происходит присоединение по Михаэлю, в результате образуется 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилат **16** и регенерируется анион цикануксусного эфира **A**, который вступает в следующий цикл каталитического домино-процесса, взаимодействуя с другой молекулой салицилового альдегида. В результате, теоретически, для полной конверсии салицилового альдегида и циануксусного эфира в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилат достаточно образования лишь одного аниона.

Таблица 16. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, AcNH ₄	5	30 мин.	Крист., хлор. метилен	44-80	[112]
‘Solvent-free’, Al ₂ O ₃	Комн. темп.	1 мин.	Крист., этанол	54-75	[113]
Абсолютный этанол, молекулярные сита	Комн. темп.	12 ч.	Крист., гексан- хлор. метилен	52-68	[114]
Этанол, электролиз, 0.09 F/моль, NaBr, бездиафрагменная яч.	Комн. темп.	30 мин.	Крист., этанол	84-93	[115]
Изопропанол, диазатетрацикло[4.4.0. ^{13,10} . ^{15,8}]додекан	50	4 ч.	Хроматогр афическое выделение	87 (один пример)	[116]
Этанол-диоксан, диэтиламин	Комн. темп	2.5 ч.	Фильтро- вание	92-96	[106]
‘Solvent-free’, KF	Комн. темп.	30 мин.	Фильтро- вание	90-98	Предлож. метод

В таблице 16 приведено сравнение нашего метода с наиболее перспективными в настоящее время домино-методами получения хроменов **16**. Работы [112], [113] и [114] уступают предложенному методу по выходу 2-амино-4*H*-хроменов **16**. Получение хромена **16** методом [115] является перспективным, но требует специального оборудования и электрохимических навыков. В [116] применяется необычный и дорогой катализатор - диазатетрацикло[4.4.0.^{13,10}.^{15,8}]додекан, в результате чего получен только один 2-амино-4*H*-хромен **16**, кроме того, в этой работе выделение чистого конечного соединения осуществлено хроматографически. Таким образом, наиболее близким к предложенному нами методу является метод [106], однако время трансформации в

[106] в 5 раз больше (в сравнении с предложенным нами методом), в этом методе используется токсичный катализатор, кроме того, [106] не является 'solvent-free' методом.

Разработанная нами простая методика позволяет осуществить в 'solvent-free' условиях прямую домино-трансформацию салициловых альдегидов и циануксусных эфиров в 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов, легкое выделение конечных соединений отличают предложенный 'solvent-free' домино-процесс, в результате чего он является эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов.

Этил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**HA 14-1**) является коммерчески доступным востребованным соединением, стоимость которого достигала нескольких миллионов рублей за 1 грамм готового вещества в компании Sigma-Aldrich в России (май 2016 года). **HA 14-1** перспективное соединение в терапии рака, его аналоги являются новым классом соединений, вызывающих апоптоз в клетках лимфомы **B** и лейкемии **HL-60** [177].

SIGMA-ALDRICH
A Part of Merck

200,000+ PRODUCTS ▾ 500+ SERVICES ▾ Featured INDUSTRIES ▾

Hello, Sign in ACCOUNT ▾ 24/7 SUPPORT ▾ 0 Items ORDER ▾

Russia Home > H8787 - HA 14-1

H8787 SIGMA
HA 14-1
≥95% (CHN/NMR), powder
Synonym: 2-Amino-6-bromo-α-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-4H-1-benzopyran-4-acetic acid ethyl ester, Ethyl [2-amino-6-bromo-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)]-4H-chromene-3-carboxylate

SDS

CAS Number 65673-63-4 Empirical Formula (Hill Notation) C₁₇H₁₇BrN₂O₅ Molecular Weight 409.23
MDL number MFCD00218213 PubChem Substance ID 247245052
POPULAR DOCUMENTS: PRODUCT INFORMATION SHEET (PDF)

Purchase Safety & Documentation Protocols & Articles 2 Peer-Reviewed Papers 1

Properties

Related Categories	Anti-Proliferative Agents, Antitumor Agents, Apoptosis Inducers, Apoptosis and Cell Cycle, Bioactive Small Molecule Alphabetical Index, More...
assay	≥95% (CHN/NMR)
form	powder
solubility	DMSO: soluble 26 mg/mL
shipped in	wet ice
storage temp.	-20°C
Gene Information	human ... BCL2(596) mouse ... BCL2(12043) rat ... BCL2(24224)

Price and Availability

SKU-Pack Size	Availability	Price (RUB)	Quantity
H8787-5MG	Only 1 left in stock (more on the way) - FROM	10139.86	0
H8787-25MG	Estimated to ship on 17.07.16	40607.03	0

Рис.7. Стоимость HA 14-1 по данным сайта sigma-aldrich на 2016 год достигала 10139.86 рублей за 5мг HA 14-1.

2.3. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя

2.3.1. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она [178]

На следующем этапе диссертационной работы исследована мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-d,f-i**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в замещенные 2-амино-4H-хромены **19a-h** (Схема 60).

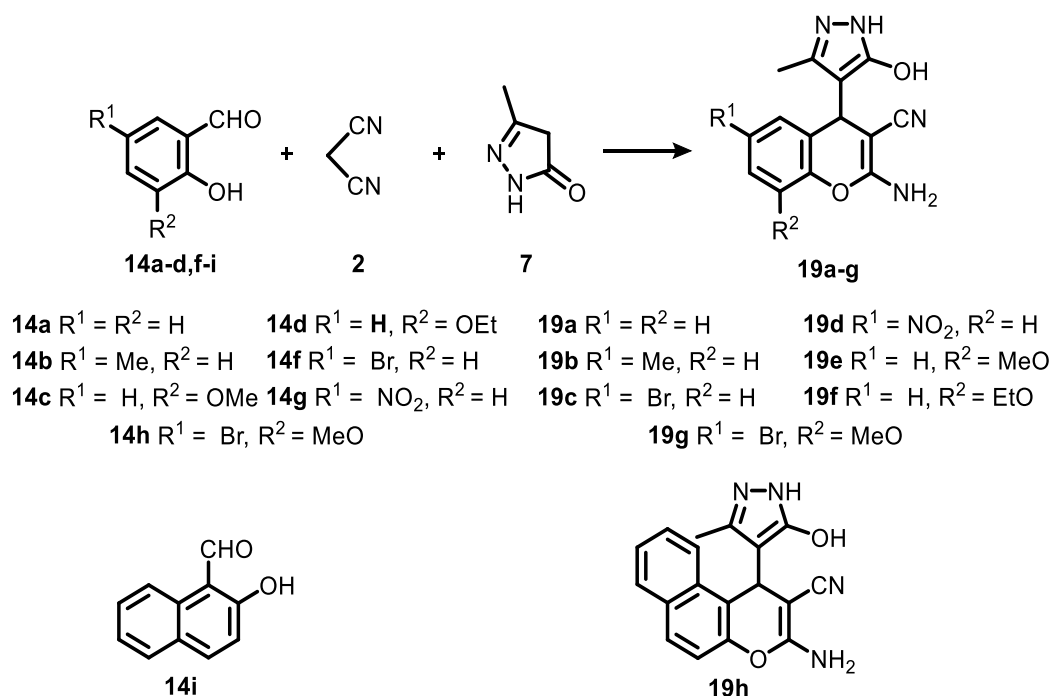


Схема 60

Исследование мультикомпонентной реакции салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2**, и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** (в 'solvent-free' условиях) осуществлено при проведении трансформации в ступке (Таблица 17). Реакция без катализатора в течение 10 мин. привела к образованию 2-амино-4H-хромена **19a** с выходом 21%. Добавление 1 мл воды повысило выход до 43%. Использование 5 мол.% AcONa в 'solvent-free' и 'on-water' (1 мл) условиях привело к выходу хромена **19a** 55% и 81%, соответственно. В ходе 'on-water' реакции (1мл) в присутствии 10 мол.% AcONa был получен хромен **19a** с выходом 95%.

Таблица 17. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**^[a].

Добавка воды, мл	Основание	Количество основания, мол. %	Время, мин.	Выход, % ^[b]
0	Без кат-а	0	10	21
1	Без кат-а	0	10	43
0	AcONa	5	10	55
1	AcONa	5	10	81 ^[c]
1	AcONa	10	10	95 ^[c]
1	KF	10	10	87 ^[c]

[a] 2 ммоль **14a**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирали в ступке.

[b] Данные ¹H ЯМР.

[c] Выход выделенного 2-амино-4*H*-хромена **19a**.

Таблица 18. ‘On-water’ мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-d,f-i**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**^[a].

R ¹	R ²	Салициловый альдегид 14	2-амино-4 <i>H</i> -хромена 19	Выход 19 , % ^[b]
H	H	14a	19a	95
Me	H	14b	19b	91
Br	H	14f	19c	90
NO ₂	H	14g	19d	92
H	MeO	14c	19e	93
H	EtO	14d	19f	96
Br	MeO	14h	19g	94
2-гидрокси-1-нафталальдегид		14i	19h	91

[a] 2 ммоль **14a-d,f-i**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирали в ступке в присутствии 1 мл воды и 0.2 ммоль AcONa в течение 10 мин.

[b] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **19a-h**.

В найденных оптимальных условиях получены соответствующие 2-амино-4*H*-хромены **19a-h** с выходом 90-96% (Таблица 18). Чистые соединения выделяли фильтрованием, промывали водой, затем высушивали.

На основании полученных данных был предложен следующий механизм для домино-трансформации альдегидов **14**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в замещенные 2-амино-4*H*-хромены **19** (Схема 61). Под действием AcONa происходит депротонирование молекулы малононитрила **2** с образованием аниона **A**, который вступает в конденсацию по Кневенагелю с салициловым альдегидом **14** с отщеплением гидроксильного аниона [109]. Под действием гидроксид-аниона происходит присоединение молекулы 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** по Михаэлю, далее реализуется внутримолекулярная циклизация аниона **C**. Последующие таутомеризация **D** и протонирование приводят к целевому 2-амино-4*H*-хромену **19** и регенерации аниона малононитрила **A**, который вступает в следующий цикл каталитического домино-процесса, взаимодействуя с другой молекулой альдегида.

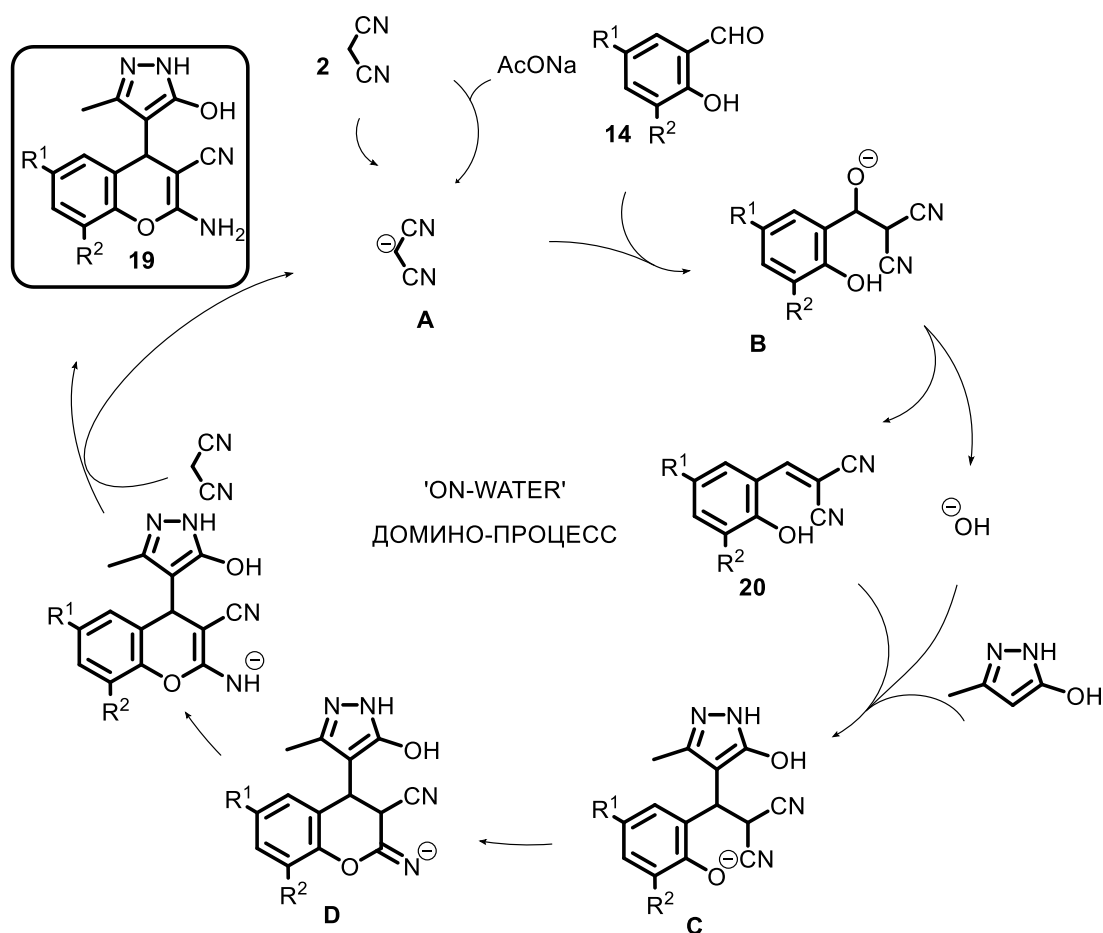


Схема 61

Таблица 19. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, электролиз, 0.1 F/моль, NaBr, бездиафрагменная яч.	Комн. темп.	30 мин.	Фильтро- вание	86 (один пример)	[117]
‘On-water’, AcONa	Комн. темп.	10 мин.	Фильтро- вание	90-96	Предлож. метод

Известен только один пример мультикомпонентного получения незамещенного 2-амино-4*H*-хромена **19a**, он основан на электролизе салицилового альдегида, малонитрила и пиразолона (Таблице 19). Этот метод [117], несомненно, перспективен, однако необходимость использования специального электрохимического оборудования ограничивают его применение.

Разработанный нами простой ‘on-water’ метод позволяет осуществить мультикомпонентную трансформацию салициловых альдегидов, малонитрила и пиразолона в 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Малое время проведения реакции (10 мин.), простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов (катализ AcONa), простое выделение конечных соединений (фильтрование реакционной смеси) обеспечивают экологичность и эффективность этого метода для получения функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов с высокими выходами (90-96%).

Пиразолы способны ингибировать фосфорилирование серина и треонина в белках [179]. Кроме того, они перспективны в качестве анти-диабетических средств (WAY-123783, [180]), нейроплетиков [181], антигиперлипидемических средств [182]. 2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы относятся к классу 2-амино-3-циано-4*H*-хроменов (подробное описание свойств в разделах 2.2.1, 2.3.2, 2.3.3). Среди 2-амино-3-циано-4*H*-хроменов известен **MX58151**, обладающий множественным действием против клеток рака молочной железы, клеток рака легкого, рака толстой кишки [183, 184]. Объединение фармакологически активного 2-амино-3-циано-4*H*-хроменового фрагмента с активным фрагментом пиразолинона позволяет рассчитывать на усиление и формирование еще более широкого спектра их фармакологических свойств.

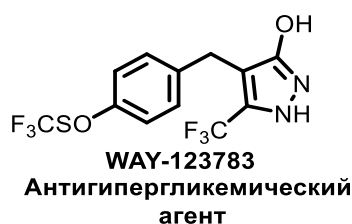


Рис. 8. Биологически активный пиразолинон.

2.3.2. 'On-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов [185]

В данном разделе диссертационной работы приведены данные по исследованию мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **14a,c-g**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21a-c** в замещенные 2-амино-4H-хромены **22a-h** (Схема 62).

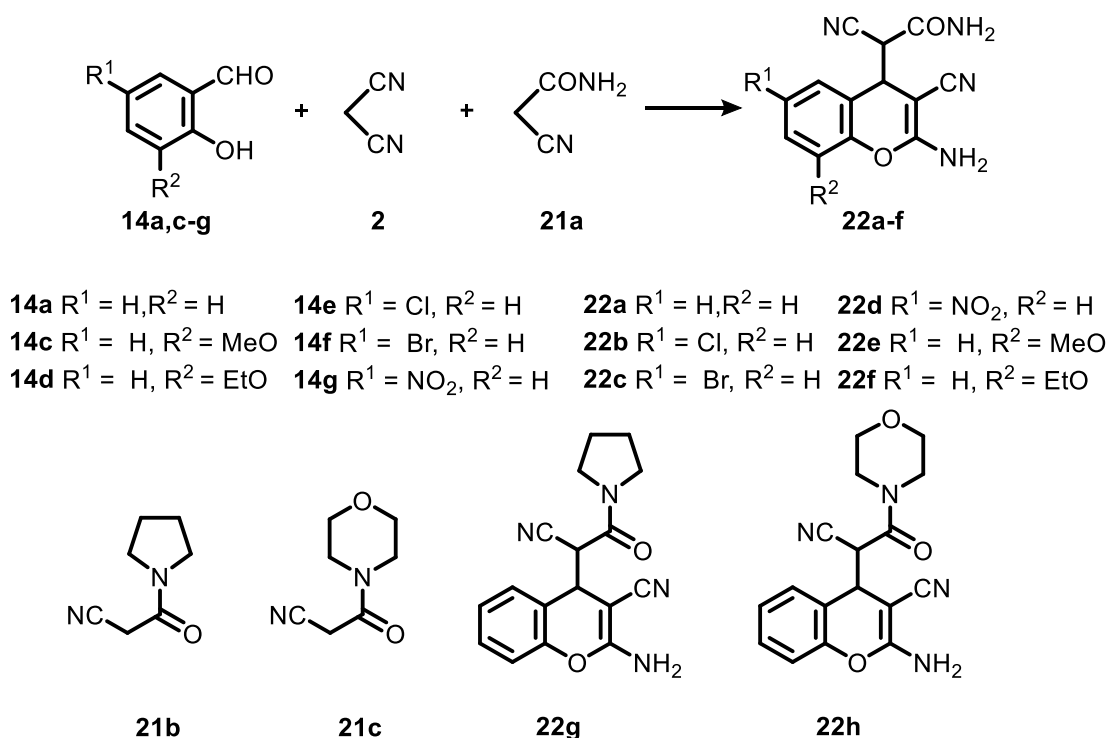


Схема 62

Для выяснения синтетического потенциала реакции и определения оптимальных условий ее проведения исследование начато с трансформации салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2** и цианацетамида **21a** в 'solvent-free' условиях при перемешивании в колбе (Таблица 20). Проведение реакции без нагревания в течение 15 мин. в присутствии 5 мол.% $AcONa$ привело к образованию хромена **2** с выходом 25%, использование KF , Na_2CO_3 или $NaOH$ к выходу 30%, 28%, 35%, соответственно. В ходе 'on-water' реакции (5 мл) в течение 1 ч. при $60^\circ C$ в присутствии 5 мол.% $NaOH$ образовался хромен **21a** с выходом 71%. Увеличение времени реакции до 3 ч. повысило выход до 95%.

В разработанных оптимальных 'on-water' условиях (5 мл H_2O , 5 мол.% $NaOH$, 3 ч., $60^\circ C$) осуществлены трансформации замещенных салициловых альдегидов **14a,c-f**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21a-c**. Выходы 2-амино-4H-хроменов **22a-h** составили 80-95% (Таблица 21). Чистые соединения выделяли фильтрованием с промыванием водой.

Таблица 20. Реакция салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2** и цианацетамида **21a-c**^[a].

Основание	Кол-во основ., мол. %	Добавление воды, мл	Время, ч.	Темп., °C	Выход 22a , % ^[b]
AcONa	5	0	0.25	20	25
KF	5	0	0.25	20	30
Na ₂ CO ₃	5	0	0.25	20	28
NaOH	5	0	0.25	20	35
NaOH	5	0	0.5	20	58
NaOH	10	0	0.5	20	60
NaOH	5	5	1.0	60	71
NaOH	5	5	2.0	60	83
NaOH	5	5	3.0	60	95 ^[c]

[a] 5 ммоль **14a**, 5 ммоль **2**, 5 ммоль **21a** перемешивали в колбе.[b] Данные ¹H ЯМР.[c] Выход выделенного 2-амино-4*H*-хромена **22a**.Таблица 21. ‘On-water’ мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a,c-g**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21a-c**^[a].

Альдегид 14	Амид 21a-c	Хромен 22	Выход, % ^[b]
14a	21a	22a	95 (3:1)
14e	21a	22b	90 (7:5)
14f	21a	22c	81 (2:1)
14g	21a	22d	85 (6:1)
14c	21a	22e	88 (2:1)
14d	21a	22f	80 (3:1)
14a	21b	22g	82 (8:1)
14a	21c	22h	87 (1:1)

[a] 5 ммоль **14a,c-g**, 5 ммоль **2**, 5 ммоль **21a-c** перемешивали при 60°C в 5 мл воды 3 ч.[b] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **22a-h**, в скобках указано соотношение диастереомеров.

Согласно данным ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, полученные 2-амино-4*H*-хромены **22a-h** представляют собой смесь двух диастереомеров, с преобладанием одного из них (Таблица 21). С термодинамической точки зрения преобладающим должен быть изомер с *эритро*-конфигурацией. (Схема 63).

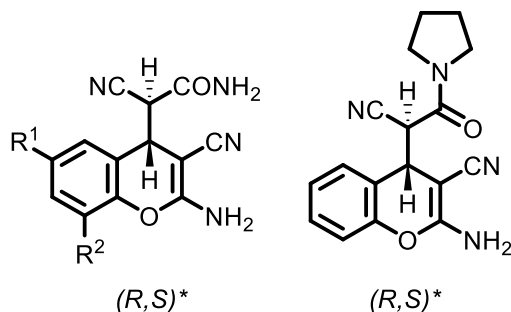


Схема 63

Трансформация этого типа относится к мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов с двумя разными С-Н кислотами, механизм трансформации этого типа в обзоре литературы рассмотрен на схеме 37 (Стр. 41).

Известна всего одна мультикомпонентная трансформация с образованием 2-амино-4*H*-хромена **22a** (один пример) [117] электрохимическим превращением салицилового альдегида, малонитрила и цианацетамида в бездиафрагменной ячейке при пропускании тока 0.1 *F*/моль в метанольном растворе NaBr (10 мол.%). Таким образом, в литературе ранее не было известно ни одного мультикомпонентного метода синтеза 2-амино-4*H*-хроменов **22** в рамках классического органического синтеза.

Таблица 22. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, электролиз, 0.1 <i>F</i> /моль, NaBr, бездиафрагменная яч.	Комн. темп.	30 мин.	Фильтро- вание	73	[117]
‘On-water’, NaOH	60	3 ч.	Фильтро- вание	80-95	Предлож. метод

Разработанная нами простая ‘on-water’ методика позволяет осуществить прямую трансформацию салициловых альдегидов, малонитрила и цианацетамидов в замещенные 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Экологичная ‘on-water’ методика, недорогие реагенты и доступное оборудование в сочетании с простым выделением конечных соединений отличают предложенный нами домино-процесс, в результате чего он является эффективным и простым методом получения функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов.

2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил-2-цианацетамиды относятся к классу 2-амино-4*H*-хроменов - соединениям, активно взаимодействующим с биологическими рецепторами и широко известными как “privileged medicinal scaffolds. 2-Амино-4*H*-хромены обладают широким спектром биологической активности, рассмотренной в разделах 2.2.1, 2.3.3.

2.3.3. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров [186]

На следующем этапе диссертационной работы была исследована мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-c,e,f,h**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15a,b** в замещенные хромены **19a-h** (Схема 64).

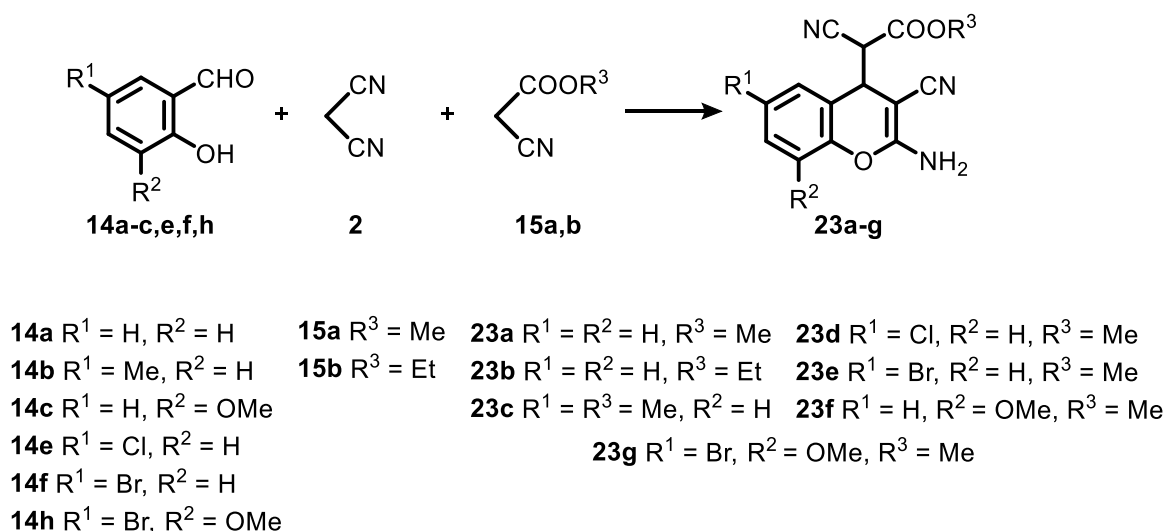


Схема 64

В начале исследования мультикомпонентной реакции салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2** и циануксусного эфира **15a** (в 'solvent-free' условиях) трансформация была осуществлена при растирании в ступке (Таблица 23). Реакция в присутствии 10 мол.% KF при растирании 0.5 ч. привела к образованию хромена **19a** с выходом 53%. Проведение реакции в колбе при нагревании ($60^\circ C$) в течение 1 ч. (в 'solvent-free' условиях) в присутствии 10 мол.% KF привело к образованию хромена **19a** с выходом 55%. Замена KF на AcONa (10 мол.%) повысила выход до 66%. В ходе 'on-water' реакции (1 мл, 1 ч., $60^\circ C$) в присутствии 10 мол.% AcONa хромен **19a** образовался с выходом 73%, а в присутствии 10 мол.% NaOH – с 70%.

В ходе дальнейших исследований мультикомпонентных трансформаций вместо воды изучалось влияние метанола, этанола, пропанола при добавлении в небольшом количестве; реакционная смесь оставалась при этом эмульсионной, в связи с этим такое проведение реакций мы предложили называть 'on-solvent' [187], [170].

‘On-solvent’ реакции, проходившие в присутствии 10 мол.% AcONa в течение 1ч. при нагревании до 60°C в метаноле, этаноле, пропаноле, привели к выходу хромена **19a** 75%, 78%, 66%, соответственно.

В ходе ‘on-solvent’ реакции в смеси 1 мл H₂O и 1 мл MeOH (эмульсия) хромен **19a** образовался с выходом 95%.

Таблица 23. Мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **14a**, малонитрила **2** и циануксусного эфира **15a**^[a].

Основание	Кол-во основ., мол.%	Добавление раств-ля	Время, ч.	Темп., °C	Выход 23a , % ^[b]
KF	10	Без раств. ^[c]	0.5	20	53
KF	10	Без раств.	1	60	55
AcONa	10	Без раств.	1	60	66
AcONa	10	H ₂ O	1	60	73
NaOH	10	H ₂ O	1	60	70
AcONa	10	MeOH	1	20	75
AcONa	10	EtOH	1	20	78
AcONa	10	PrOH	1	20	66
AcONa	10	H ₂ O-MeOH	1	20	95
AcONa	5	H ₂ O-MeOH	1	20	93
AcONa	10	H ₂ O-MeOH	0.5	20	79

[a] 3 ммоль **14a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **15a** перемешивали в колбе с добавлением 1 мл растворителя или 2 мл смеси растворителей в соотношении 1:1.

[b] Выход выделенного хромена **23a**.

[c] 3 ммоль салицилового альдегида **14a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **15a** растирали в ступке.

В разработанных оптимальных ‘on-solvent’ условиях (H₂O-MeOH 1:1 2 мл, 10 мол.% AcONa, 1ч., 60°C) осуществлена трансформация замещенных салициловых альдегидов **14a-c,e,f,h**, малонитрила **2** и циануксусных эфиров **15a,b**. Выходы хроменов **23a-g** составили 88-96%. (Таблица 24). Чистые соединения выделяли фильтрованием, полученный осадок промывали 2 мл смеси вода-спирт (1:1), затем осадок высушивали.

Таблица 24. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-c,e,f,h**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15a,b** в **23a-g** ^[a].

Альдегид 14	Эфир 15	Хромен 23	Выход, % ^[b]	Соотношение диастереомеров
14a	15a	23a	95	2:1
14a	15b	23b	89	4:3
14b	15a	23c	96	4:3
14e	15a	23d	93	3:1
14f	15a	23e	91	2:1
14c	15a	23f	88	2:1
14h	15a	23g	94	2:1

[a] 3 ммоль **14a-c,e,f,h**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **15a,b** перемешивали в колбе в смеси 1 мл воды и 1 мл метанола в течение 1 ч.

[b] Выход выделенных хромена **23a-h**.

Согласно данным ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, полученные 2-амино-4*H*-хромены **23a-h** представляют собой смесь двух диастереомеров, с преобладанием одного из них (Таблица 24). С термодинамической точки зрения преобладающим должен быть изомер с *эритро*-конфигурацией преимущественно (*S**,*S**)-стереомер (Схема 65).

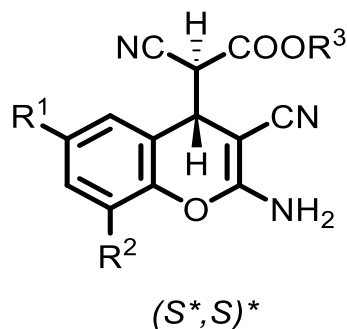


Схема 65

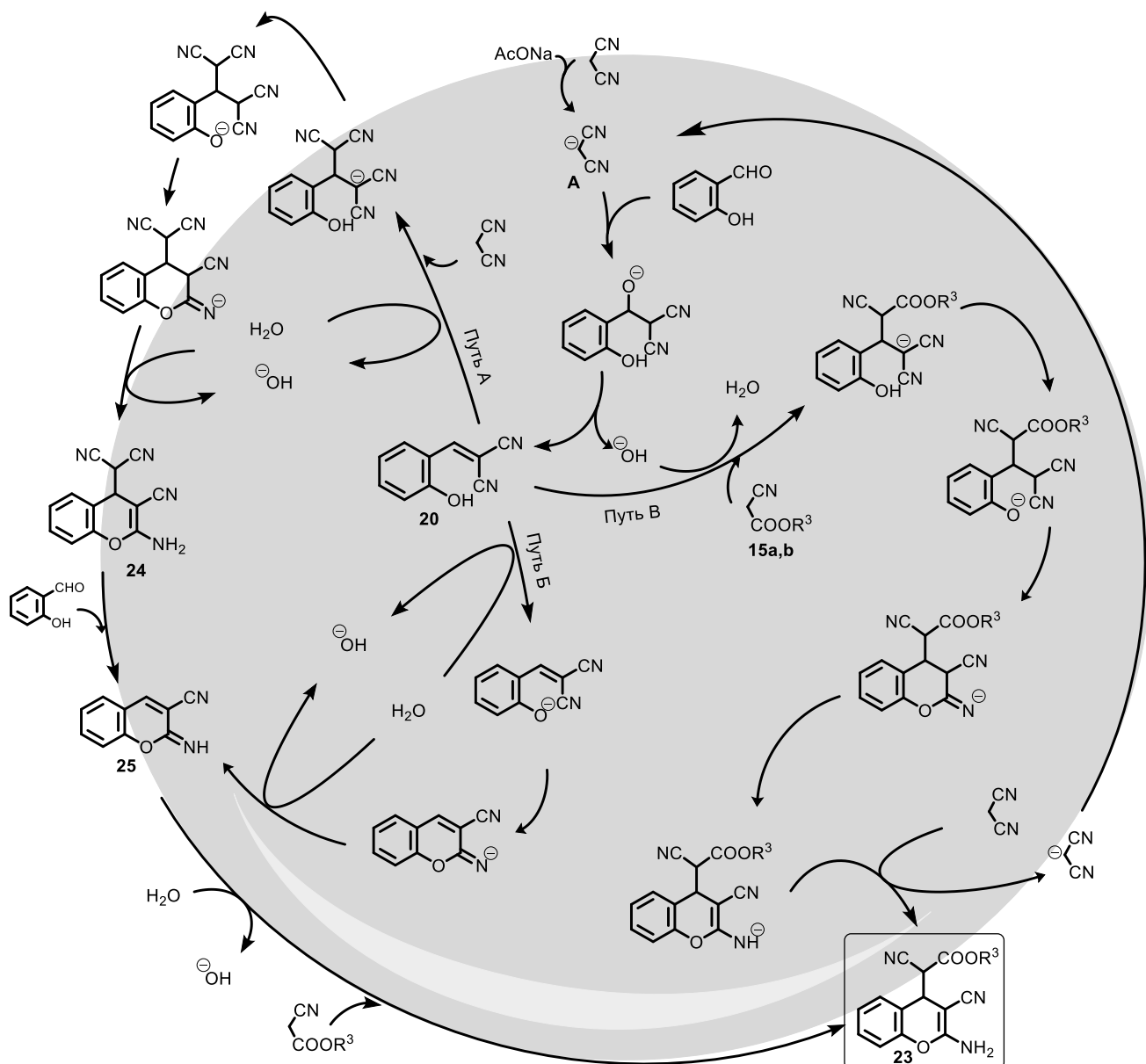


Схема 66

На основании полученных данных был предложен следующий механизм для домино-трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусного эфира (Схеме 66). На первой стадии под действием AcONa происходит депротонирование молекулы малононитрила с образованием аниона **A**. Далее следует конденсация по Кневенагелю салицилового альдегида и аниона малононитрила с отщеплением гидроксид-аниона и образованием непредельного аддукта **20**. Ненасыщенный аддукт **20** дает начало следующим трем путям протекания превращения в конечное соединение **23**.

Присоединение молекулы малононитрила по Михаэлю к аддукту **20** (Путь А) и последующая внутримолекулярная циклизация приводят к соединению **24**. Соединение **24** было

обнаружено в ходе ‘solvent-free’ реакции салицилового альдегида, малононитрила и циануксусного эфира **15a** в присутствии AcONa, реакция была прервана для анализа реакционной смеси на 15-й минуте (выход соединения **24** составил 15%) и 30-й минуте (выход соединения **24** составил 6%). В работе [188] установлено, что соединения этого типа находятся в равновесии с соответствующими 2-имино-2*H*-хромами **25** и малононитрилом. Изъятие салициловым альдегидом малононитрила из этой системы равновесия упрощает присоединение менее кислого циануксусного эфира **15a** к молекуле 2-имино-2*H*-хромен-3-карбонитрила **25**. Это предположение было подтверждено реакцией салицилового альдегида, циануксусного эфира и (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила **24** в присутствии AcONa в эмульсионной смеси вода-метанол (1:1, 2мл), такой процесс привел к образованию целевого 2-амино-4*H*-хромена **23** с выходом 89%.

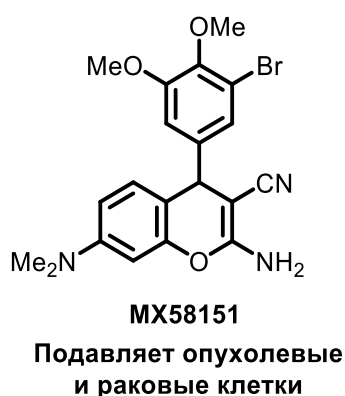
Известна всего одна мультикомпонентная трансформация с образованием 2-амино-4*H*-хроменов **23** [117] электрохимическим превращением салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров в бездиафрагменной ячейке при пропускании тока 0.1 F/моль в растворе NaBr (10 мол.%) в спиртах. Таким образом, в литературе не известно ни одного мультикомпонентного метода синтеза 2-амино-4*H*-хроменов **23** методами классического органического синтеза (Таблица 25).

Разработанная нами простая ‘on-solvent’ методика позволяет осуществить прямую трансформацию салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров в замещенные 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Малое время проведения реакции (30 мин.), низкие температуры, использование недорогих исходных реагентов и доступного оборудования в сочетании с простым выделением конечных соединений отличают предложенный ‘on-solvent’ домино-процесс, в результате чего он является эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов.

Таблица 25. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, электролиз, 0.1 F/моль, NaBr, бездиафрагменная яч.	Комн. темп.	30 мин.	Фильтро- вание	69-85	[117]
‘On-solvent’, AcONa	Комн. темп.	1 ч.	Фильтро- вание	88-96	Предлож. метод

2-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-2-циануксусные эфиры близки по своему строению к описанному выше **НА-14** (стр. 83) и также относятся к классу 2-амино-4*H*-хроменов. 2-Амино-4*H*-хромены обладают широким спектром биологической активности: антибактериальная [189], фунгицидная [190] и противораковая активность [191], [192], [193]. Среди 2-амино-3-циано-4*H*-хроменов **MX58151** обладает множественным действием против клеток рака молочной железы, клеток рака легкого, рака толстой кишки. Кроме того, **MX58151** перспективен при лечении видов раковых опухолей, устойчивых к действию других известных противораковых средств, таких как **Taxol** и **Taxotere** [183, 184].



*Рис. 9. Биологически активный 2-амино-4*H*-хромен.*

2.4. Мультикомпонентные реакции изатинов и C-H кислот

2.4.1. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и димедона [194]

В этом разделе диссертационной работы приведены данные по исследованию мультикомпонентной трансформации изатинов **26a-k**, малононитрила **2** и димедона в замещенные спирооксиндолы **27a-k** (Схема 67).

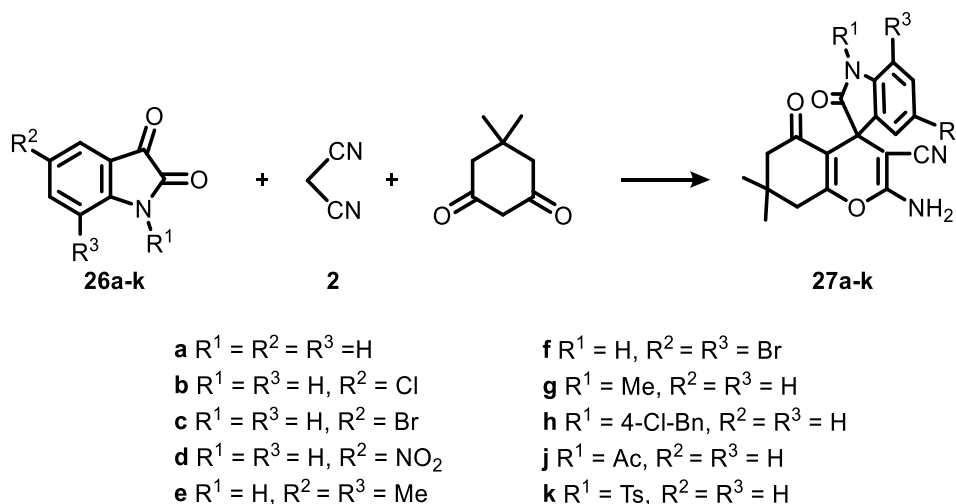


Схема 67

Для выяснения синтетического потенциала реакции и определения оптимальных условий ее проведения исследование начато с трансформации изатина **26a**, малононитрила **2** и димедона в 'solvent-free' условиях при растирании в ступке (Таблица 26). В ходе проведения мультикомпонентной реакции без добавления катализатора в течение 15 мин., спирооксиндол **27a** был получен с выходом 79%. Увеличение времени реакции до 30 мин. повысило выход до 90%. Проведение ('solvent-free') реакции в течение 15 мин. в присутствии 10 мол.% KF и 10 мол.% AcONa привело к выходу спирооксиндола **27a** 92% и 95%, соответственно.

В оптимальных условиях ('solvent-free', 10 мол.% AcONa, 15 мин.) осуществлены превращения изатинов **26a-k**, малононитрила и димедона в замещенные спирооксиндолы **27a-k** с выходами 90-99% (Таблица 27). Чистые соединения выделяли промыванием водой.

Таблица 26. Мультикомпонентная трансформация изатина **26a**, малононитрила **2** и димедона^[a].

Основание	Кол-во основ., мол. %	Добавление раст-ля, мл	Время, мин.	Выход 27a , % ^[b]
Без кат.	0	Без раств.	15	79 ^[c]
Без кат.	0	Без раств.	30	90
KF	10	Без раств.	15	92
AcONa	10	Без раств.	15	95
AcONa	10	H ₂ O	15	93

[a] 3 ммоль **26a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль димедона растирали в ступке.[b] Выход выделенного спирооксиндола **27a**.[c] Данные ¹H ЯМР.Таблица 27. ‘Solvent-free’ мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-k**, малононитрила **2** и димедона^[a].

R ¹	R ²	R ³	Изатин 26	Спирооксиндол 27	Время	Выход, % ^[b]
H	H	H	26a	27a	15	95
H	Cl	H	26b	27b	15	96
H	Br	H	26c	27c	15	90
H	NO ₂	H	26d	27d	15	95
H	Me	Me	26e	27e	15	91
H	Br	Br	26f	27f	15	95
Me	H	H	26g	27g	15	98
4-Cl-Bn	H	H	26h	27h	15	95
Ac	H	H	26j	27j	15	85
Ac	H	H	26j	27j	20	99
Ts	H	H	26k	27k	15	51
Ts	H	H	26k	27k	30	91

[a] 3 ммоль **26a-k**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль димедона растирали в ступке.[b] Выход выделенного спирооксиндола **27a-k**.

Спирооксиндолы **27a-27h** получены с высокими выходами за 15 мин. реакции. Оптимальные выходы спирооксиндолов **27j** и **27k** достигнуты при проведении реакции в течение 20 и 30 мин., соответственно. Необходимость увеличения времени реакции обусловлена наличием акцепторных групп (Ac и Ts) в молекулах **26j** и **26k**, влияющих на реакционную способность.

На основании полученных данных был предложен следующий механизм протекания мультикомпонентной трансформации изатинов, малононитрила и димедона (Схема 68). На первой стадии под действием AcONa происходит депротонирование молекулы малононитрила с образованием аниона **A**. Анион **A** вступает в конденсации по Кневенагелю с изатином **26** (реакционная смесь при этом приобретает темно-красный цвет, характерный для соединений **28**), в результате чего образуется ненасыщенный аддукт **28** и гидроксид-анион. Гидроксид-анион активирует молекулу димедона, происходит присоединение по Михаэлю с образованием аниона **B**, его последующая циклизация и таутомеризация приводит к целевому спирооксиндолу **27**.

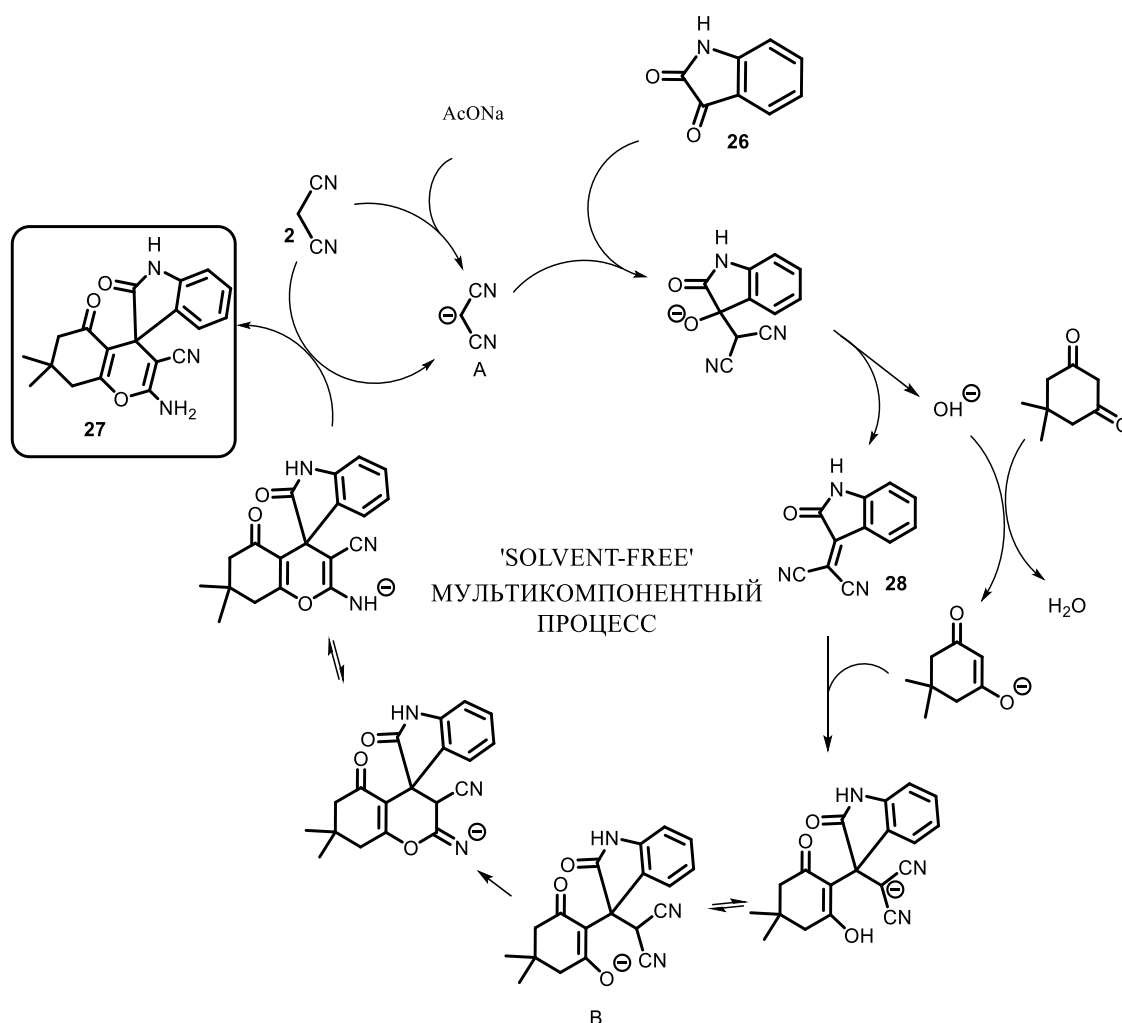


Схема 68

Таблица 28. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделе- ние	Вых., %	Публикац.
'On-water', Mn(bpyo) ₂ /MCM-41	100	6 мин.	Крист. этанол	96 (один пример)	[134]
'On-water', PEG-OSO ₃ H	100	5 мин.	Крист. этанол	88-90	[135]
'On-water', наночастицы MgO	80	2 ч.	Крист. метанол	85-95	[128]
'On-water', модифицированный DABCO	50	25 мин.	Крист. этанол	89-96	[131]
'On-water', FeNi ₃ -SiO ₂	Комн. темп.	20 мин.	Крист. этанол	92-96	[127]
'On-water', нанооксид никеля (II)	Комн. темп.	5 мин.	Крист. этанол	78-94	[126]
'On-water', уротропин	60	95 мин.	Крист. этанол	83-95	[124]
Водный этанол, α-амилаза	Комн. темп.	18 мин.	Фильтро- вание	47-98	[125]
'On-water', без кат.	60	2 ч.	Фильтро- вание	82-95	[129]
'On-water', NaCl, ультразвук	Комн. темп.	20 мин.	Фильтро- вание	92-98	[133]
Этанол, электролиз, 0.1 F/моль, NaBr, бездиафрагменная яч.	Комн. темп.	30 мин.	Фильтро- вание	83-97	[121]
n-Пропанол, без кат.	97	10 мин.	Фильтро- вание	97 (один пример)	[123]
'Solvent-free', AcONa	Комн. темп.	15 мин.	Фильтро- вание	90-99	Предлож. метод

Известные в настоящее время в литературе мультикомпонентные методы синтеза спирооксиндолов **27** основаны на конденсации изатинов, малононитрила и димедона в условиях широкого диапазона температур с применением 'on-water' условий и других методов, таких как

нано-химия, ультразвук, электролиз (Таблица 28). Трансформации [134], [135], [128], [131], [127], [126] осуществлены в 'on-water' условиях, для осуществления этих методов требуются длительный и трудоемкий синтез сложных катализаторов. Среди этих работ трансформации по методам [134] и [135] проходят при высокой температуре (100°C), для метода [128] также требуется нагревание (80°C), а время проведения трансформации в 8 раз больше (в сравнении с методом, предложенным нами). В этих работах ([134], [135], [128], [131], [127], [126]) чистые соединения выделяли перекристаллизацией из этанола.

Трансформация изатинов, малонитрила и димедона с применением уротропина [124] проходит в 6 раз дольше (в сравнении с нашим методом по времени), кроме того, эта трансформация осуществлена при нагревании, а чистые соединения получены в результате перекристаллизации из этанола. Использование α -амилазы [125] не приводит к оптимальным выходам спирооксиндолов.

В работах [129], [133], [121], [123], описаны мультикомпонентные методы отличные от классических каталитических методов. Трансформация по методу [129] проведена при нагревании, при этом потребовалось в 8 раз больше времени (в сравнении с нашим методом). Методы [133] и [121] основаны на ультразвуковом извлечении и электролизе, эти методы требуют специального оборудования и особых навыков проведения эксперимента. Использование *n*-пропанола без катализатора представляется удобным и эффективным методом [123], однако для мультикомпонентной трансформации этим методом требуется высокая температура (97°C), кроме того, в работе [123] описано получение только одного незамещенного тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрила **27a** (спирооксиндол **27a**).

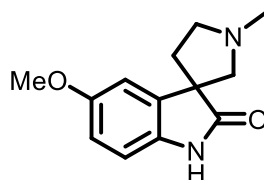
Разработанная нами простая методика позволяет осуществить в 'solvent-free' условиях прямую мультикомпонентную трансформацию изатинов, малонитрила и димедона в спирооксиндолы **27** с высокими выходами. Простое и доступное оборудование, быстрое время реакции (15 мин.) использование недорогих исходных реагентов (катализ AcONa), легкое выделение конечных соединений фильтрованием и промыванием водой отличают предложенный 'solvent-free' домино-процесс, в результате чего он является эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных спирооксиндолов с высокими выходами.

Различные производные спирооксиндолов проявляют активность против малярии [195], обладают антибактериальными [196] и противомикробными свойствами [83].

Спирооксиндолы способны подавлять развитие опухолевых клеток [197]. Одним из природных спирооксиндолов является алкалоид хорсфилин - известный природный анальгетик [198].

Тетрагидро-5*H*-хромен-5-оны используются при лечении нейродегенеративных болезней, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, синдрома Дауна. Известно их применение при лечении амиотрофического латерального склероза и деменции вызванной СПИДом [50]. Помимо этого, обнаружено, что цитопротекторная роль [157], многие соединения этого типа являются агонистами кальциевых каналов [156], а также агонистами АМРА-рецепторов [50]. Биологическая активность тетрагидро-4*H*-хроменов также рассмотрена в разделе 2.1.1.

Объединение фармакологически активного тетрагидро-5*H*-хромен-5-онового фрагмента с активным фрагментом спирооксиндола позволяет рассчитывать на усиление их фармакологической активности.



Хорсфилин - алкалоид.
Эффективный природный анальгетик

Рис. 10. Биологически активный спирооксиндол.

2.4.2. 'Solvent-free' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она [187]

На следующем этапе диссертационной работы была исследована мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-d,f,j,l**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она **10** в замещенные спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-b]пираны] **29a-g** (Схема 69):

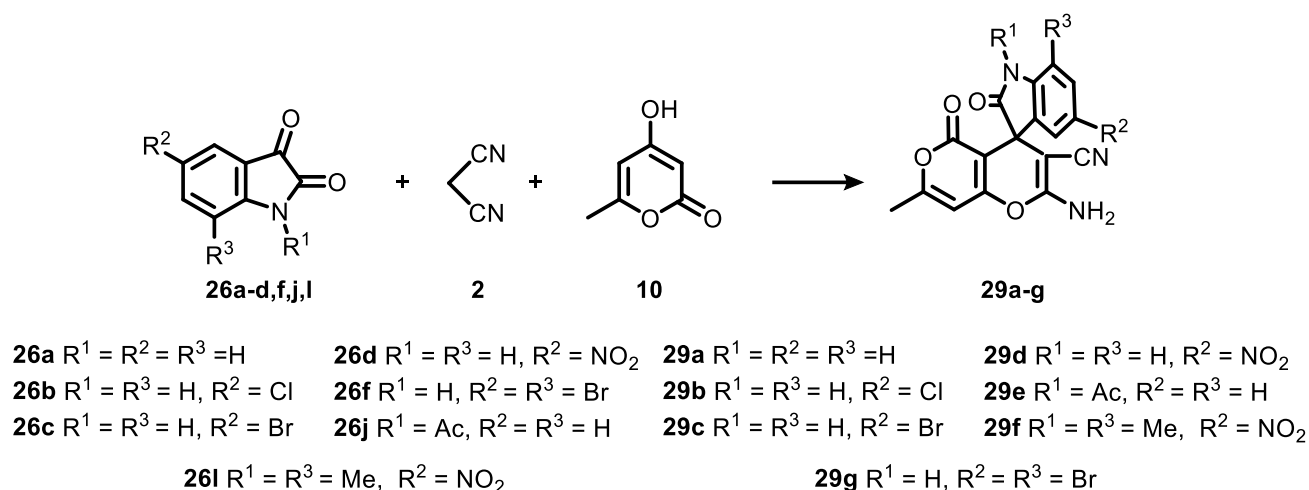


Схема 69

В начале исследования мультикомпонентной реакции изатина **26a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** (в 'solvent-free' условиях) была осуществлена трансформация при растирании в ступке (Таблица 29). В присутствии 10 мол.% AcONa и 10 мол.% KF в течение 15 мин. спирооксиндол **29a** получен с выходом 83% и 90%, соответственно. Эти условия проведения реакции ('solvent-free', растирание в ступке в течение 15 мин. в присутствии 10 мол.% KF) оказались не оптимальными при использовании замещенных изатинов **26**. Последующие реакции проведены при перемешивании в колбе при нагревании. Реакция изатина **26a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** (в 'solvent-free' условиях) в присутствии 10 мол.% KF в течение 15 мин. при нагревании (60°C) привела к выходу 67%. В H₂O (2 мл, 10 мол.% KF, 60°C, 15 мин.) эта реакция привела к выходу 56%. Замена H₂O на MeOH (63°C) повысила выход до 83%, а при использовании EtOH в качестве среды реакции (78°C) выход спирооксиндола **29a** составил 95%. Реакционная смесь при этом представляла собой взвесь ('on-solvent' реакция). Сокращение времени трансформации не оказывает существенного влияния на выход, спирооксиндол **29a** получен с высоким выходом 94% за 3 мин. (2 мл EtOH, 10 мол.% KF, 78°C).

В оптимальных условиях (2 мл EtOH, 10 мол.% KF, 78°C, 3 мин.) осуществлены мультикомпонентные трансформации изатинов **26a-d,f,j,l**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10** в замещенные спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран] **29a-g** с высокими выходами 92-96% (Таблица 30). Чистые соединения выделяли простым фильтрованием, затем промывали водой, высушивали.

Таблица 29. Мультикомпонентная реакция изатина **26a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10** ^[a].

Основание	Кол-во основ., мол. %	Растворитель, 2 мл	Темп., °C	Время, мин.	Выход 29a , % ^[c]
AcONa	10	Без раств. ^[a]	25	15	83
KF	10	Без раств. ^[a]	25	15	90
KF	10	Без раств. ^[b]	60	15	67
KF	10	H ₂ O ^[b]	60	15	56
KF	10	MeOH ^[b]	60	15	83
KF	10	EtOH ^[b]	78	15	95
KF	10	EtOH ^[b]	78	5	94
KF	10	EtOH ^[b]	78	3	94
KF	10	EtOH ^[b]	78	1	88

[a] 3 ммоль **26a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10** растирали в ступке.

[b] 3 ммоль **26a**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10** нагревали в колбе.

[c] Выход выделенного спирооксиндола **29a**.

Таблица 30. 'On-solvent' мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-d,f,j,l**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10** ^[a].

R ¹	R ²	R ³	Изатин 26	Спирооксиндол 29	Выход 29 , % ^[b]
H	H	H	26a	29a	94
H	Cl	H	26b	29b	96
H	Br	H	26c	29c	92
H	NO ₂	H	24d	29d	94
Ac	H	H	26h	29e	93
Me	NO ₂	H	26l	29f	95
H	Br	Br	26f	29g	94

[a] 3 ммоль **26a-d,f,j,l**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она **10**, 78°C, 2 мл EtOH 3 мин.

[b] Выход выделенного спирооксиндола **29a-g**.

Таблица 31. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац.
Этанол, триэтиламин.	78	10 мин.	Крист. этанол	76 (один пример)	[136]
bmim-PF ₆	90	5 ч.	Крист. этанол	75 (один пример)	[136]
‘On-water’, p-TsOH	100	24 ч.	Фильтро- вание	73-94	[139]
‘On-water’, CuFe ₂ O ₄	100	30 мин.	Фильтро- вание	81-84	[140]
‘On-water’, SBA-DABCO	80	35 мин.	Крист. этанол	85 (один пример)	[141]
Этиленгликоль, наночастица Ni	Комн. темп.	10 мин.	Крист. этанол	90 (один пример)	[137]
‘On-water’, C ₁₇ H ₃₅ COONa	60	3 ч.	Фильтро- вание	91 (один пример)	[132]
<i>n</i> -Пропанол, без кат.	97	10 мин.	Фильтро- вание	90 (один пример)	[123]
‘On-water’, <i>L</i> -пролин	80	40 мин.	Фильтро- вание	93-94	[138]
‘On-solvent’, KF	78	3 мин.	Фильтро- вание	92-96	Предлож. метод

Механизм этой трансформации аналогичен мультикомпонентной реакции, приведенной на схеме 68 (Стр. 100).

В Таблице 31 приведено сравнение нашего метода с наиболее перспективными в настоящее время мультикомпонентными методами трансформаций изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она. Методы, описанные в [136], [139], [140], [141] уступают разработанному нами методу по выходу спирооксиндола **29**. Кроме того, для трансформации методами [136], [139] и [140] необходимы высокие температуры (до 100°C), ионная жидкость, более длительное проведение реакции (в 100-480 раз дольше в сравнении с нашим методом). Трансформация [137] осуществлена с применением наночастиц Ni, синтез которых является

трудоемкой многостадийной процедурой, в результате этой трансформации получен только один незамещенный спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран] **29a**, (кристаллизация из этанола). Таким образом, среди известных работ наиболее эффективными и близкими к разработанному нами методу являются [132], [123], [138]. Однако в работах [132] и [123] описано получение только одного незамещенного спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пирана] **29a**, а также трансформации [132] и [138] в 60 раз и 13 раз дольше, соответственно (в сравнении с нашим методом). Проведение трансформации в *n*-пропаноле [123] требует высокой температуры (97°C).

Разработанная нами простая методика позволяет осуществить в 'on-solvent' условиях мультикомпонентную трансформацию изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она в спирооксиндолы с высокими выходами. Малое время проведения реакции (3 мин.), простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов (катализ KF), легкое выделение конечных соединений простым фильтрованием делают предложенный нами 'on-solvent' метод доступным и эффективным для получения функционально замещенных спирооксиндолов с высокими выходами.

Все полученные соединения **29a-g** сочетают в себе фрагменты спирооксиндола и пирано[4,3-*b*]пирана. Пирано[4,3-*b*]пираны способны подавлять развитие ВИЧ [195]. Проявляют фунгицидную, инсектицидную, акарицидную (против клещей) активность [196]. Обнаружены антивирусные свойства и свойства противодействующие лейшмании [83]. **H10** – подавляет развитие лейкозных и опухолевых клеток [198]. Объединение фармакологически активного фрагмента спирооксиндола с активным фрагментом пирано[4,3-*b*]пирана позволяет рассчитывать на комбинацию и усиление их свойств.

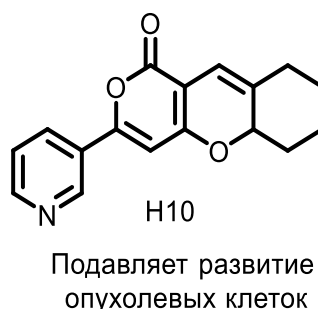


Рис. 11. Биологически активный пирано[4,3-*b*]пиран.

2.4.3. ‘Solvent-free’, ‘on-water’ и ‘on-solvent’ мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и гетероциклических C-H кислот

В этом разделе описана домино-трансформация различных изатинов **26a,d,e,j**, малононитрила **2** и гетероциклических кислот **11,12,30**, приводящая к образованию спирооксиндолов **31a-k** в ‘solvent-free’, ‘on-water’ и ‘on-solvent’ условиях (Схема 70).

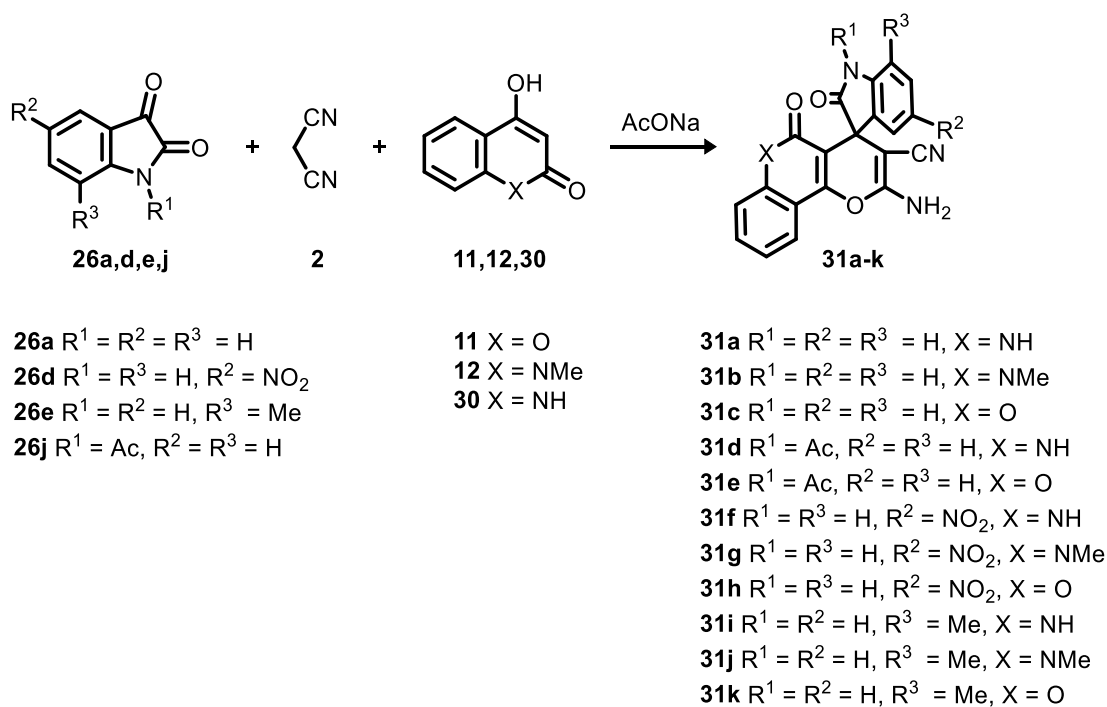


Схема 70

Для оптимизации условий проведения реакции была изучена трансформация изатина **26a**, малононитрила **2** и хинолона **30** в ‘solvent-free’ условиях при растирании в ступке (Таблица 32). В реакции изатина **26a**, малононитрила **2** и хинолона **30** (15 мин., 5 мол.% KF) при растирании в ступке без растворителя спирооксиндол **31a** был получен с выходом 90%. В присутствии 10 мол.% KF спирооксиндол **31a** образовался с выходом 92%. Замена KF на AcONa (10 мол.%) повысила выход спирооксиндола **31a** до 96%.

В этих условиях (растирание в ступке без растворителя, 10 мол.% AcONa, 15 мин.) проведена реакция изатина **26a**, малононитрила **2** и метилхинолона **12** с образованием спирооксиндола **31b** с выходом 94%, а реакция **26a**, **2** и кумарина **11** привела к спирооксиндолу **31c** с выходом 85%. Чтобы повысить выход **31c** проведение реакции **26a**, **2** и **11** (10 мол.% AcONa,

15 мин.) осуществили с добавлением 1 мл H₂O и 2 мл H₂O, выходы **31c** составили 92% и 95%, соответственно (Таблица 32).

Растирание в ступке (10 мол.% AcONa, 15 мин.) изатина **26j**, малононитрила **2** и хинолона **30** без растворителя или с добавлением 2 мл H₂O, или 2 мл EtOH привело к выходам спирооксиндола **31d** 77%, 85% и 95%, соответственно (Таблица 32).

В ходе реакции изатина **26j**, малононитрила **2** и кумарина **11** без растворителя (растирание в ступке, 10 мол.% AcONa, 15 мин.) образовался спирооксиндол **31e** с выходом 78%, выход 95% (**31e**) был достигнут при проведении реакции в 2 мл EtOH (Таблица 32).

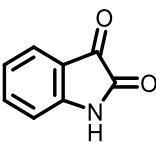
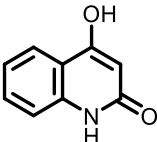
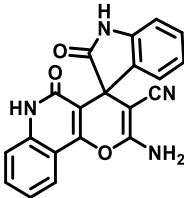
Мультикомпонентные реакции изатина **26d**, малононитрила **2** и гетероциклических кислот **30**, **12**, **11** (растирание в ступке без растворителя, 10 мол.% AcONa, 15 мин.) привели к спирооксиндолам **31f** (92%), **31g** (93%), **31h** (90%).

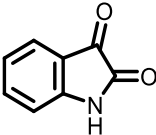
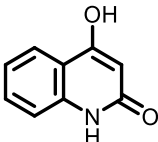
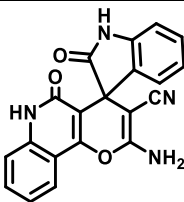
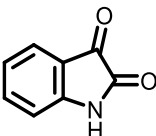
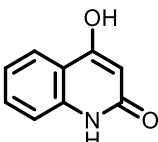
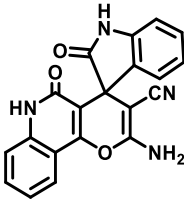
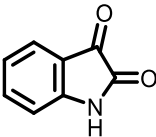
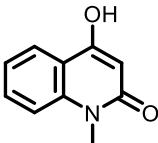
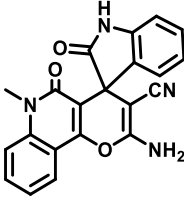
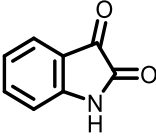
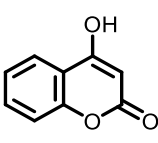
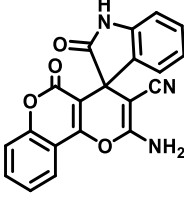
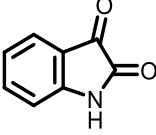
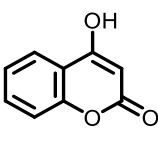
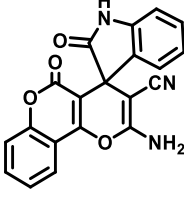
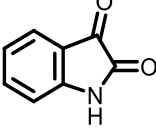
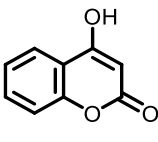
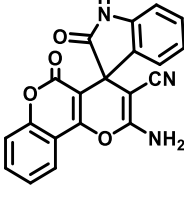
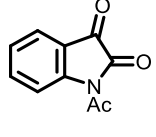
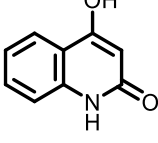
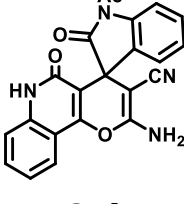
Трансформации изатина **26e**, малононитрила **2** и гетероциклических кислот **30,12,1** в спирооксиндолы **31i** (90%), **31j** (93%) и **31k** (91%) осуществлены при растирании в ступке в присутствии 10 мол.% AcONa в течение 15 мин. с добавлением 2 мл EtOH.

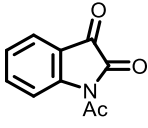
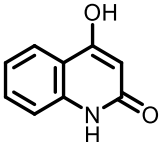
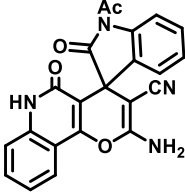
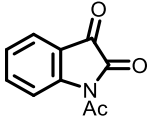
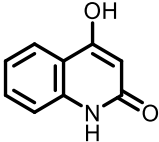
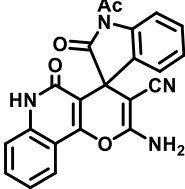
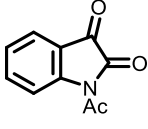
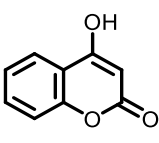
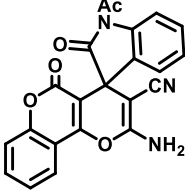
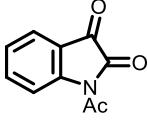
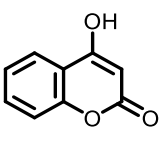
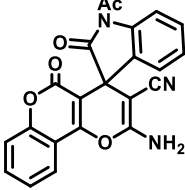
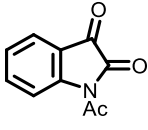
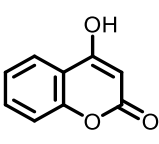
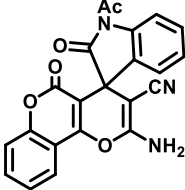
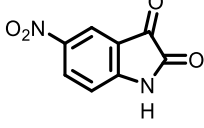
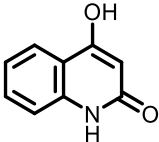
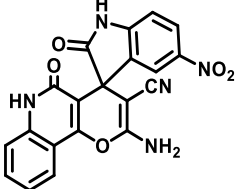
Конечные соединения получали простым отфильтровыванием, затем промывали водой, высушивали.

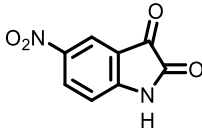
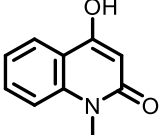
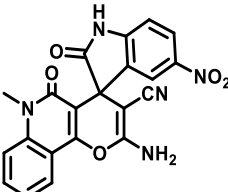
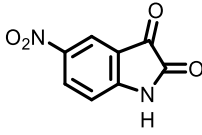
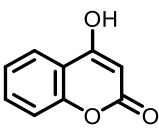
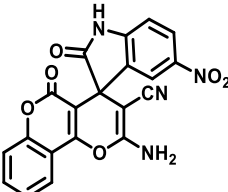
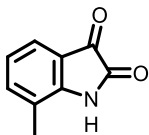
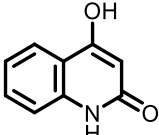
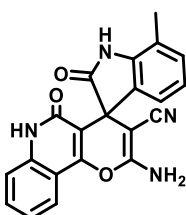
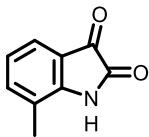
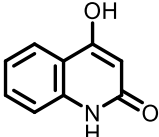
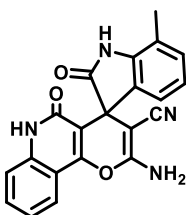
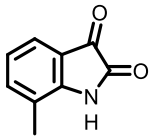
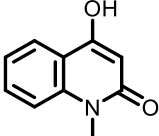
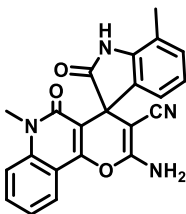
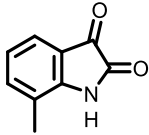
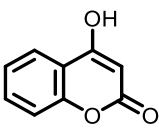
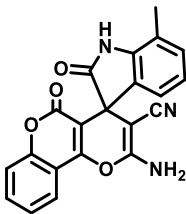
Механизм мультикомпонентной трансформации изатинов, малононитрила и гетероциклических кислот аналогичен процессу, приведенному на схеме 68 (стр. 100).

Таблица 32. Мультикомпонентная трансформация изатинов **26a,d,e,j**, малононитрила **2** и гетероциклических С-Н **11,12,30**^[a].

Изатин 26	Гетеро- циклическая к-та	Спирооксиндол 30	Основ. мол.%	Добавление раств-ля, мл	Выход, % ^[b]
			KF, 5%	Без раств.	90
26a	30	31a			

			KF, 10%	Без раств.	92
			AcONa 10%	Без раств.	96
			AcONa 10%	Без раств.	94
			AcONa 10%	Без раств.	85
			AcONa 10%	H ₂ O, 1	92
			AcONa 10%	H ₂ O, 2	95
			AcONa 10%	Без раств.	77

			AcONa 10%	H ₂ O, 2	85
26j	30	31d			
			AcONa 10%	EtOH, 2	95
26j	30	31d			
			AcONa 10%	Без раств.	78
26j	11	31e			
			AcONa 10%	H ₂ O, 2	86
26j	11	31e			
			AcONa 10%	EtOH, 2	95
26j	11	31e			
			AcONa 10%	Без раств.	92
26d	30	31f			

			AcONa 10%	Без раств.	93
26d	12	31g			
			AcONa 10%	Без раств.	90
26d	11	31h			
			AcONa 10%	Без раств.	71
26e	30	31i			
			AcONa 10%	EtOH, 2	90
26e	30	31i			
			AcONa 10%	EtOH, 2	93
26e	12	31j			
			AcONa 10%	EtOH, 2	91
26e	11	31k			

[a] 3 ммоль **26a,d,e,j**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **11,12,30** растирали в ступке в течение 15 мин.

[b] Выход выделенного спирооксиндола **31a-k**.

Таблица 33. Сравнение предложенного метода с известными в литературе ранее.

Условия	Темпер., °C	Время	Выделение	Вых., %	Публикац. ^[a]
Этанол, микроволновое облуч.	78	5 мин.	Фильтро- вание	80-81	[146]
[Bmim]BF ₄ (ионная ж-ть)	Комн. темп.	5 мин.	Фильтро- вание	86-90	[147]
‘On-water’, FeNi ₃ –SiO ₂	Комн. темп.	15 мин.	Крист. этанол	94,95	[127]
Водный этанол, α -амилаза	Комн. темп.	18 мин.	Фильтро- вание	47-98	[125]
‘On-water’, [γ Fe ₂ O ₃ @HAp- Si(CH ₂) ₃ SO ₃ H	Комн. темп.	30 мин.	Крист. этанол	73-80	[144]
‘On-water’, нанооксид никеля (II)	Комн. темп.	5 мин.	Крист. этанол	78-98	[126]
‘On-water’, PEG-OSO ₃ H	100	15 мин.	Крист. этанол	84-95	[135]
‘On-water’, DBU	100	15 мин.	Фильтро- вание	88(один пример)	[145]
Этанол, без кат.	60	2.5 ч.	Крист. этанол	88-93	[142]
Водный этанол, меглумин	60	5 мин.	Крист. этанол	95(один пример)	[124]
<i>n</i> -Пропанол, без кат.	97	10 мин.	Фильтро- вание	91(один пример)	[123]
‘On-water’, DCDBTSD	80	40 мин.	Крист. этанол	90-95	[89]
‘On-water’, <i>L</i> -пролин	80	40 мин.	Фильтро- вание	93-95	[138]
‘Solvent-free’/ ‘on-water’/ ‘on-solvent’, AcONa	25	15 мин.	Фильтро- вание	90-96	Предлож. метод

[a] В работах [127], [146], [147] описаны трансформации изатинов, малонитрила и хинолонов.

В остальных работах описаны трансформации изатинов, малонитрила и кумарина.

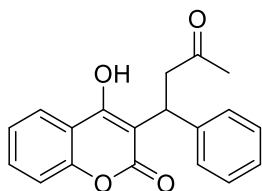
В Таблице 33 приведено сравнение известных в настоящее время мультикомпонентных методов получения спирооксиндолов **31** с методом, предложенным нами. Среди работ по трансформациям изатинов, малононитрила и хинолонов [146] уступает нашей работе по выходу. В [147] используется неэкологичный $[bmim]BF_4$. Для осуществления трансформации по методике [127] требуется трудоемкий и длительный синтез $FeNi_3-SiO_2$.

Работы [125], [144], [126] уступают нашему методу по выходу конечного соединения. Для трансформаций по методам [135] и [145] требуется высокая температура ($100^\circ C$), кроме того, применяются неэкологичные катализаторы. Применением этанола [142] без катализатора ($60^\circ C$) приводит к увеличению времени трансформации в 10 раз (в сравнении с нашим методом). В работах [123] и [124] описано получение только одного незамещенного спирооксиндола, более того, в [123] используется высокая температура ($97^\circ C$), а [124] применяется перекристаллизация из этанола. Таким образом, наиболее близкими по эффективности к нашему методу являются работы [89] и [138]. Однако, эти работы описывают трансформации, проходящие при высокой температуре, за время более чем в 2.5 раза большее (в сравнении с нашим методом).

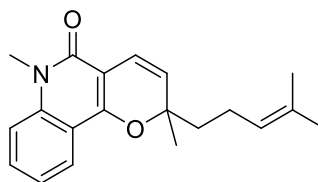
Таким образом, разработанная нами общая и доступная методология позволяет осуществить прямую и эффективную ‘solvent-free’/‘on-water’/‘on-solvent’ мультикомпонентную трансформацию изатинов, малононитрила и хинолона, метилхинолона или кумарина в спирооксиндолы с высокими выходами. Малое время реакции (15 мин.), недорогие реагенты, легкость выделения конечных структур (фильтрование и промывание водой), отличают предложенный нами экологичный метод получения спирооксиндолов из изатина, малононитрила и гетероциклических C-H кислот.

Все полученные соединения **31a-k** сочетают в себе фармакофорный фрагмент спирооксиндола (перспективы применения рассмотрены в разделе 2.4.1), а также фрагменты кумарина и хинолонов.

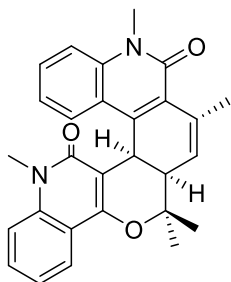
Кумарины (пирано[3,2-с]хромены) по своему строению и перспективам схожи с пирано[4,3-*b*]пиранами, такие соединения используются для стимуляции когнитивных функций, для замедления развития нейродегенеративных болезней, в том числе болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменций, синдрома Дауна и шизофрении [50]. **Варфарин** – широко известный антикоагулянт, который еще и влияет на метаболизм витамина *K* [199]. Аннелированные пираны являются противораковыми [200], антианафилактическими [201], спазмолитическими, диуретическими, противоопухолевыми [202] средствами, а также подавляют проявления ВИЧ [203, 204] .



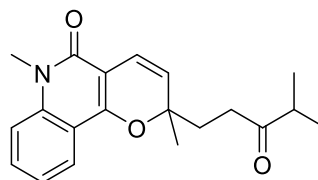
Варфарин
Антикоагулянт



zanthosimuline
Супрессор раковых клеток



melicobisquinolinone B
Супрессор раковых клеток



huajiaosimuline
Эффективен при лечении
рака груди

Рис. 12. Биологически активные кумарины и хинолоны.

Гетероциклы, включающие в себя хинолоновый фрагмент (дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин), проявляют антибактериальные [205, 206, 207], противовоспалительные [208] и противомалярийные свойства [209], а также оказывают влияние на кальциевые каналы [209] и агрегацию тромбоцитов [210]. Многие алкалоиды этого типа, такие как melicobisquinolinone B [211] и zanthosimuline [174] проявляют себя как супрессоры развития раковых клеток. Более того, zanthosimuline проявляет активность даже против таких типов рака, которые устойчивы к лечению обычными препаратами. Еще один алкалоид, huajiaosimuline, проявляет свойства перспективные при лечении рака груди [174].

Перспективы применения кумаринов и хинолонов также рассмотрены в разделе 2.1.4. Объединение фармакофорного фрагмента спирооксиндола, кумарина и хинолона позволяет рассчитывать на усиление и расширение спектра фармакологической активности полученных в этом разделе работы спиротетрациклических соединений **31a-k**.

2.4.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция изатин-2-она, малонитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она [212]

На следующем этапе диссертационной работы была исследована мультикомпонентная трансформация изатин-2-онов **26a,d,e,f**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-6-метилпирдин-2(1H)-онов **32a,b** в замещенные дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридины] **33a-g** (Схема 71).

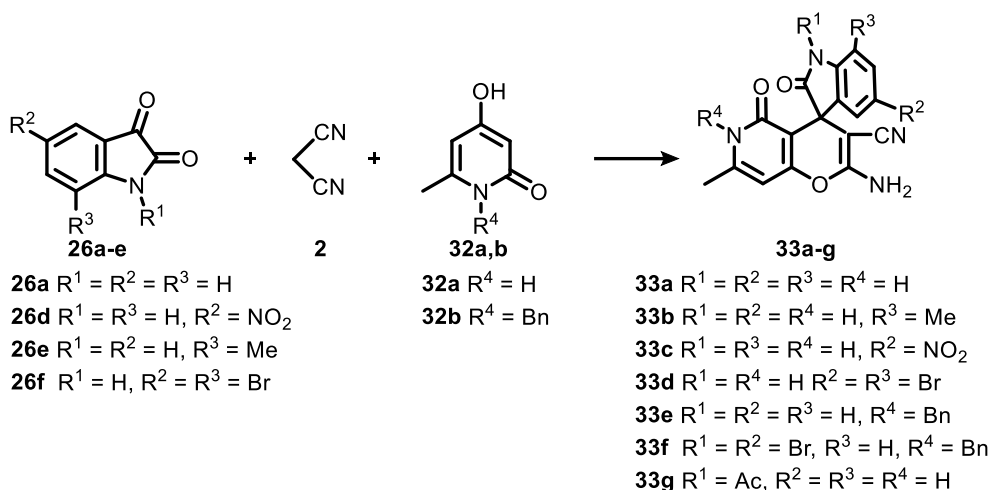


Схема 71

В начале исследования мультикомпонентной реакции изатина **26a**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она **32a** (в 'solvent-free' условиях) была осуществлена трансформация при растирании в ступке при комнатной температуре (Таблица 34). В ходе реакции при растирании в ступке без растворителя и без катализатора (15 мин., 25°C) дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин] **33a** образовался с выходом 10%. Растирание в ступке в 'on-water' условиях (2 мл H₂O, 15 мин., 25°C) без катализатора привело к выходу 15%. Проведение реакции при перемешивании в колбе в 'on-water' условиях (10 мл H₂O, 60 мин., 80°C) без катализатора привело к дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридину] **33a** с выходом 37%. Перемешивание изатина **26a**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она **32a** без катализатора в колбе в 'on-solvent' условиях (2 мл EtOH, 60 мин., 78°C) привело к выходу 48%. В этих условиях (перемешивание в колбе в 2 мл EtOH, 60 мин., 78°C) в присутствии 10 мол.% AcONa дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин] **33a** получен с выходом 98%. При перемешивании в колбе изатина **26a**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она **32a** в 'on-water' и 'on-solvent' условиях реакционная смесь представляла собой взвесь, полного растворения реагентов не было.

В оптимальных условиях: кипячение с 10 мол.% AcONa в 5 мл этанола в течение 60 мин. проведены мультикомпонентные трансформации различных изатинов **26a,d,e,f**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-она **32a,b** в замещенные дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридины] **33a-f** с выходами 85-98% (Таблица 35). Однако в оптимальных условиях, описанных выше, синтез **33g** привел к умеренному выходу 68%. Существенно больший выход (84%) был достигнут при проведении трансформации в 5 мл пиридина. Конечные соединения получены простым фильтрованием с промыванием ледяным этанолом. Осадок высушивали, полученные соединения не требовали дополнительной очистки.

Таблица 34. Мультикомпонентная трансформация изатина **26a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-она **32a**^[a].

Основание	Кол-во основ., мол.%	Добавление раст-ля, мл	Темпер., °C	Время, мин.	Выход 33a , % ^[c]
Без кат.	0 ^[b]	Без раств.	25	15	10 ^[d]
Без кат.	0 ^[b]	H ₂ O, 2	25	15	15 ^[d]
Без кат.	0	H ₂ O, 10	80	60	37 ^[d]
Без кат.	0	EtOH, 5	78	60	48 ^[d]
AcONa	10	H ₂ O, 10	80	60	88
AcONa	10	EtOH, 5	78	60	98
AcONa	10	EtOH, 5	78	30	95

[a] 3 ммоль **26a** (0.441 г), 3 ммоль **2** (0.198 г), 3 ммоль **32a** (0.375 г), перемешивали в колбе.

[b] 3 ммоль изатина **26a** (0.441 г), 3 ммоль **2** (0.198 г), 3 ммоль **32a** (0.375 г), растирали в ступке.

[c] Выход выделенного спирооксиндола **33a**.

[d] Данные ¹H ЯМР.

Таблица 35. 'On-solvent' мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-g**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-онов **32a,b**^[a].

Изатин 26	Пиридинос 32	Спирооксиндол 33	Выход, 33 % ^[c]
26a	32a	33a	98
26e	32a	33b	95
26d	32a	33c	90
26f	32a	33d	95
26a	32b	33e	80
26f	32b	33f	85
26j	32a	33g	68 ^[d]
26j ^[b]	32a	33g	84

[a] 3 ммоль **26a,d,e,f**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **32a,b**, 10 мол.% AcONa кипятили в 5 мл EtOH 60 мин.

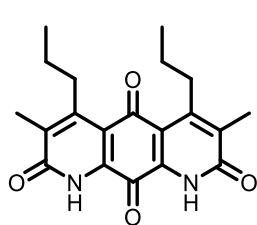
[b] 3 ммоль **26j**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **32a** кипятили в 5 мл пиридина в 60 мин.

[c] Выход выделенного спирооксиндола **33a-g**. [d] Данные ^1H ЯМР.

Механизм данной трансформации аналогичен реакции [194] и описан в разделе 2.4.1 (Схема 68, стр. 100).

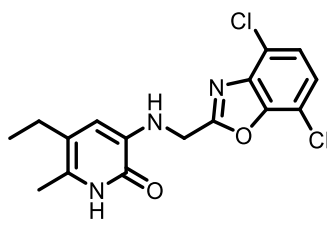
В литературе не известны методы получения дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридинов] **33**. Разработанная нами методика позволяет осуществить прямую трансформацию изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-она в дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридины] с высокими выходами, метод прост в осуществлении и доступен каждому химику. Таким образом, предложенная 'on-solvent' трансформация является эффективной и единственной мультикомпонентной трансформацией для получения функционально замещенных дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридинов] **33**.

Все полученные соединения **33a-g** сочетают в себе фармакологически активный фрагмент спирооксиндола (перспективы применения рассмотрены в разделе 2.4.1 и 2.4.2), а также содержат фрагмент пиридинона (перспективы применения рассмотрены в разделе 2.1.3). Пиридинон входит в состав хинолонов, а также является частью многих природных и синтетических молекул, среди них **diazaquinomycin A** [213] (противоопухолевые и антибиотические свойства), **L-697,661** [214] (ингибитор некоторых процессов репликации ВИЧ) и **milrinone** [215] (ингибитор фосфодиэстеразы, применяется для лечения сердечной недостаточности), **fusaricide** противораковый агент [216]. **YCM1008A** – известный ингибитор ионов кальция Ca^{2+} [217], имеющий кроме того применение в терапии раков [99, 218].



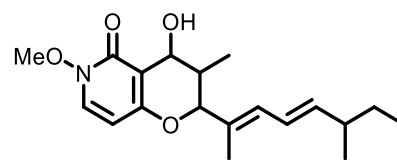
diazaquinomycin A

Противоопухолевые и
антибиотические
свойства



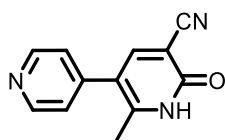
L - 697, 661

Ингибитор
процессов ВИЧ



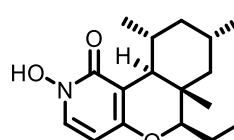
YCM1008A

Ингибитор
ионов кальция



mirinone

Применяется при сердечной
недостаточности



fusaricide

Противораковый агент

Рис. 13. Биологически активные пиридины.

3. Экспериментальная часть

Температуры плавления измерены на аппарате Gallenkamp.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C получены на приборах “Bruker WM-250”, “Bruker AM-300” и “Bruker Avance II 300” в растворах дейтеродиметилсульфоксида. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в шкале δ (м. д.) относительно ТМС. Константы спин-спинового взаимодействия J приводятся в Гц.

ИК-спектры зарегистрированы на спектрофотометрах “Specord M-82” или “Bruker ALPHA-T FT-IR”. Использовалась прессовка с KBr. Частоты поглощения приведены в cm^{-1} .

Масс-спектры (70 эВ) сняты на “Finningan MAT INCOS 50” спектрометре с прямым вводом образца.

Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) зарегистрированы на “Bruker microTOF II” спектрометре. Внешняя и внутренняя калибровка осуществлена с помощью калибровочного раствора для ионизации электроспреем фирмы Fluka.

Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН.

‘Solvent-free’, ‘on-water’ и ‘on-solvent’ реакции без нагревания проведены при растирании в фарфоровой ступке.

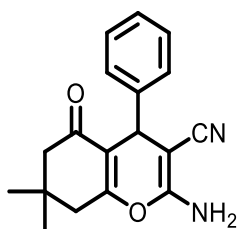
В случае реакций при нагревании использовалась магнитная мешалка ИКА С-MAG HS4 digital с термопарой. Для реакций, проводимых с кипячением растворителя дополнительно использовался холодильник.

Все исходные реагенты и растворители являются коммерчески доступными, и использованы без предварительной очистки.

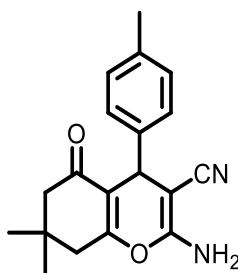
3.1. Реакции бензальдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя

3.1.1. 'Solvent-free', 'non-catalytic' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона [150]

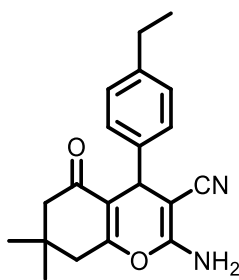
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1a-i**, малононитрила и димедона в 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены **3a-i**. Бензальдегид **1** (3 ммоль), малононитрил (3 ммоль, 0.20 г) и димедон (3 ммоль, 0.42 г) растирали в ступке при комнатной температуре в течение 15 мин. После реакции порошок высушивали на воздухе, получены замещенные 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены **3**, не требующие дальнейшей очистки.



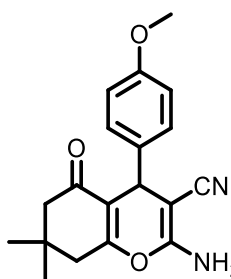
2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (3a): выход 96% (0.85 г); т. пл. 225–226°C (лит. [38] 224–225°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.97 (с, 3H, OCH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 2.24–2.39 (м, 4H, CH₂), 4.19 (с, 1H, CH), 6.97 (с, 2H, NH₂), 7.14–7.32 (м, 5H, Ar).



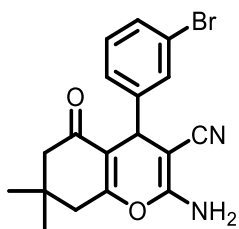
2-Амино-7,7-диметил-4-(4-метилфенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромено-3-карбонитрил (3b): выход 93% (0.86 г); т. пл. 215–217°C (лит. [38] 211–213°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.95 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.16 (м, 4H, CH₂), 4.13 (с, 1H, CH), 6.95 (с, 2H, NH₂), 7.01–7.10 (м, 4H, Ar).



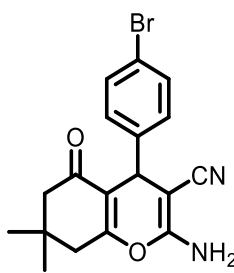
2-Амино-4-(4-этилфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3c): выход 95% (0.92 г); т. пл. 223–225°C; ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 0.96 (с, 3H, CH_3), 1.04 (с, 3H, CH_3), 1.16 (т, 3H, CH_3), 2.17 (м, 4H, CH_2), 2.50 (с, 2H, CH_2), 4.13 (с, 1H, CH), 6.96 (с, 2H, NH_2), 7.02–7.13 (м, 4H, Ph); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 15.4, 26.8, 27.7, 28.4, 31.8, 35.2, 39.8, 50.0, 58.5, 112.9, 119.8, 127.1 (2C), 127.7 (2C), 141.9, 142.1, 158.4, 162.3, 195.6 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 322 (63, $[\text{M}^+]$), 293 (100), 227 (51), 217 (87), 161 (14), 133 (10), 115 (14), 77 (5), 41 (4); ИК (KBr): 3357, 3307, 3174, 2189, 1683, 1654, 1605, 1369, 1215, 1138 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 323.1754; найдено 323.1750 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



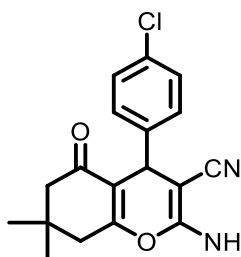
2-Амино-4-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3d): выход 88% (0.86 г); т. пл. 207–209°C (лит. [38] 195–197°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 0.94 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 3H, CH_3), 2.08–2.44 (м, 4H, CH_2), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 4.13 (с, 1H, CH), 6.94 (с, 2H, NH_2), 6.82–7.07 (м, 4H, Ph).



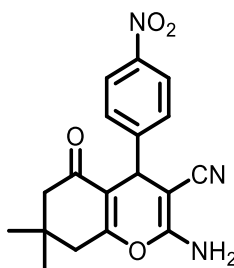
2-Амино-4-(3-бромфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3e): выход 90% (1.01 г); т. пл. 225–227°C (лит. [42] 228–230°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 0.96 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 3H, CH_3), 2.19 (м, 4H, CH_2), 4.21 (с, 1H, CH), 7.08 (с, 2H, NH_2), 7.15–7.40 (м, 4H, Ph).



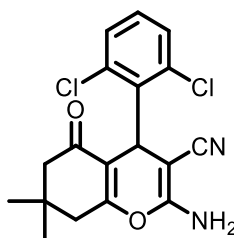
2-Амино-4-(4-бромфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3f): выход 95% (1.06 г); т. пл. 214–216°C (лит. [41] 215–217°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.96 (с, 3H, CH₃), 1.04 (с, 3H, CH₃), 2.18 (м, 4H, CH₂), 4.19 (с, 1H, CH), 7.04 (с, 2H, NH₂), 7.04–7.50 (м, 4H, Ph).



2-Амино-4-(4-хлорфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3g): выход 97% (0.96 г); т. пл. 213–215°C (лит. [41] 213–215°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.97 (с, 3H, CH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 2.16 (м, 4H, CH₂), 4.22 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 2H, NH₂), 7.21–7.35 (м, 4H, Ph).



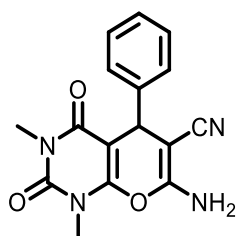
2-амино-7,7-диметил-4-(4-нитрофенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3h): выход 98% (1.00 г); т. пл. 208–209°C (лит. [38] 177–178°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.96 (с, 3H, CH₃), 1.04 (с, 3H, CH₃), 2.08–2.53 (м, 4H, CH₂), 4.37 (с, 1H, CH), 7.17 (с, 2H, NH₂), 7.43–8.18 (м, 4H, Ph).



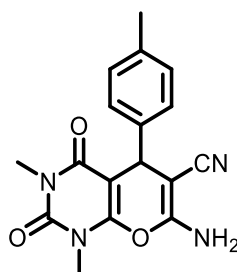
2-Амино-4-(2,6-дихлор)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3i): выход 89% (0.97 г); т. пл. 235–237°C (лит. [43] 236–238°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.99 (с, 3H, CH₃), 1.04 (с, 3H, CH₃), 2.16 (м, 4H, CH₂), 5.21 (с, 1H, CH), 7.10 (с, 2H, NH₂), 7.21–7.41 (м, 3H, Ph).

3.1.2. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот [158]

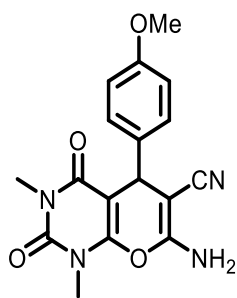
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1a,b,d,e,g,h,j,k** малононитрила **2** и *N,N'*-диалкил барбитуровой кислоты **5a,b** в пирано[2,3-*d*]пиримидины **6a-i**. Альдегид **1** (5 ммоль), *N,N'*-диалкил барбитуровую кислоту **5a,b** (5 ммоль, 0.78 г) малононитрил (5 ммоль, 0.33 г), KF (0.5 ммоль, 0,029 г) перемешивали в колбе при нагревании до 60°C в течение 15 мин., затем реакционную смесь охлаждали до 20°C. Реакционную смесь разбавляли 10 мл воды, после чего перемешивали 15 мин. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой (2x5 мл), ледяным этанолом (5 мл), затем осадок высушивали.



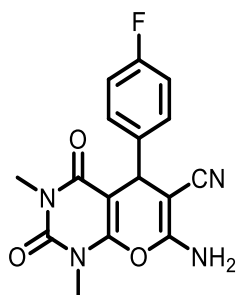
7-Амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-5-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (6a**):** выход 95% (1.47 г); т. пл. 219–222°C (лит. [60] 210°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.08 (с, 3H, CH₃), 3.36 (с, 3H, CH₃), 4.32 (с, 1H, CH), 7.15–7.39 (м, 4H, NH₂).



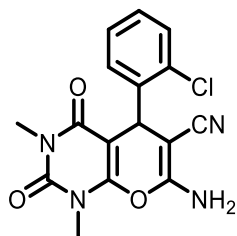
7-Амино-1,3-диметил-5-(4-метилфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (6b**):** выход 91% (1.48 г); т. пл. 202–203°C (лит. [60] 203°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.08 (с, 3H, CH₃), 3.35 (с, 3H, CH₃), 4.28 (с, 1H, CH), 7.05–7.15 (м, 4H, Ph), 7.28 (с, 2H, NH₂).



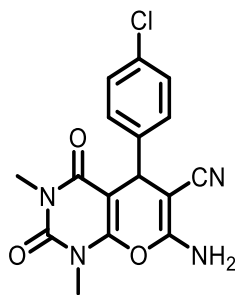
7-Амино-1,3-диметил-5-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6с): выход 90% (1.53 г); т. пл. 225–227°C (лит. [60] 225–227°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.15 (с, 3H, CH_3), 3.39 (с, 3H, CH_3), 3.68 (с, 3H, CH_3), 4.36 (с, 1H, CH), 6.32 (с, 2H, NH_2), 6.74 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph), 7.12 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph).



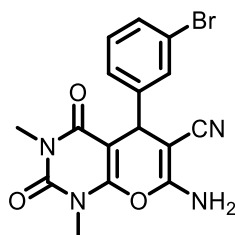
7-Амино-1,3-диметил-5-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6d): выход 92% (1.51 г); т. пл. 229–232°C (лит. [60] 230–232°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.13 (с, 3H, CH_3), 3.39 (с, 3H, CH_3), 4.38 (с, H, CH), 6.69 (с, 2H, NH_2), 6.90 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ph), 7.19 (дд, $J = 8.1$ Гц и 5.1 Гц, 2H, Ph).



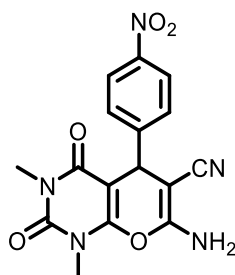
7-Амино-1,3-диметил-5-(2-хлорфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6е): выход 91% (1.57 г); т. пл. 236–238°C (лит. [60] 237–238°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.07 (с, 3H, CH_3), 3.37 (с, 3H, CH_3), 4.87 (с, H, CH), 7.16–7.42 (м, 6H, Ph+ NH_2).



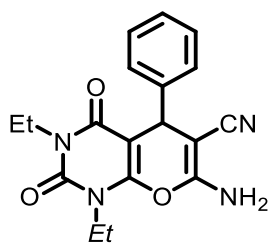
7-Амино-1,3-диметил-5-(5-хлорфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6f): выход 93% (1.60 г); т. пл. 239–241°C (лит. [60] 241–242°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.08 (с, 3H, CH₃), 3.35 (с, 3H, CH₃), 4.35 (с, H, CH), 7.18–7.47 (м, 6H, Ph+NH₂).



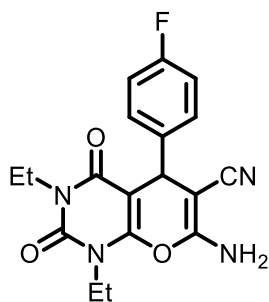
7-Амино-1,3-диметил-5-(3-бромфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6g): выход 93% (1.60 г); т. пл. 215–217°C (лит. [60] 241–242°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.16 (с, 3H, CH₃), 3.40 (с, 3H, CH₃), 4.38 (с, H, CH), 6.47 (с, 2H, NH₂), 7.11 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.19 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ph), 7.27 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ph), 7.44 (с, 1H, Ph).



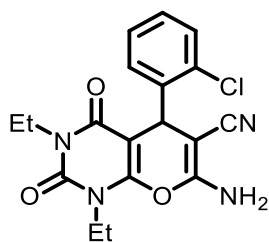
7-Амино-1,3-диметил-5-(4-нитрофенил)-2,4диоксо1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6h): выход 95% (1.69 г); т. пл. 211–214°C (лит. [60] 212–214°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.06 (с, 3H, CH₃), 3.35 (с, 3H, CH₃), 4.51 (с, H, CH), 7.49 (с, 2H, NH₂), 7.55 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ph), 8.15 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ph).



7-Амино-1,3-диэтил-2,4-диоксо-5-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6i): выход 89% (1.51 г); т. пл. 147–150°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 1.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 3.67-3.82 (м, 2H, CH_2), 3.90-4.05 (м, 2H, CH_2), 4.33 (с, 1H, CH), 7.15-7.40 (м, 7H, Ph+ NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 12.6, 13.8, 35.8, 36.4, 37.8, 58.6, 89.2, 119.0, 126.7, 127.2 (2C), 128.3 (2C), 144.0, 149.1, 150.9, 157.7, 160.0 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 338 (7, $[\text{M}^+]$), 271 (32), 184 (100), 131 (73), 103 (86), 70 (81), 56 (74), 44 (95), 41 (4); ИК (KBr): 3382, 3187, 2208, 1687, 1632, 1486, 1382, 1238 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 63.89; H, 5.36; N, 16.36; найдено (%): C, 63.71; H, 5.47; N, 16.42.



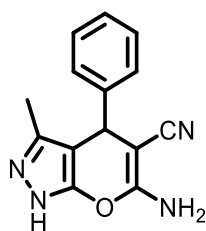
7-Амино-1,3-диэтил-5-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6j): выход 90% (1.60 г); т. пл. 159–162°C (лит. [60] 160–162°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 1.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 3.65-3.83 (м, 2H, CH_2), 3.88-4.05 (м, 2H, CH_2), 4.35 (с, 1H, CH), 7.10 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ph), 7.21-7.31 (м, 2H, Ph), 7.34 (с, 2H, NH_2).



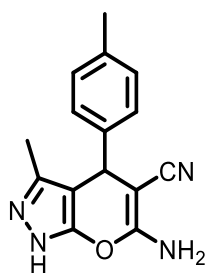
7-Амино-1,3-диэтил-5-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (6k): выход 92% (1.71 г); т. пл. 185–187°C (лит. [60] 186–187°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.00 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3), 1.23 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3), 3.71 (кв, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 3.98 (кв, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 4.84 (с, 1H, CH), 7.15-7.44 (м, 6H, Ph+ NH_2).

3.1.3. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она [167]

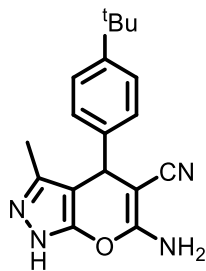
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1a,b,d,e,g,j,p**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в пирано[2,3-с]пиразолы **9a-g**. Альдегид **1** (2 ммоль), малононитрил **2** (2 ммоль, 0.132 г), 3-метил-2-пиразолин-5-он **7** (2 ммоль, 0.196 г) и AcONa (0.2 ммоль, 0.016 г) перемешивали в ступке в присутствии 1 мл воды в течение 15 мин. Реакционную смесь высушивали на воздухе. Осадок выделяли фильтрованием, промывали водой (2x2 мл), затем высушивали.



6-Амино-3-метил-4-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9a): выход 95% (0.479 г); т. пл. 244–245°C (лит. [70] 246–247°C). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.79 (с, 3H, CH₃), 4.60 (с, 1H, CH), 7.83 (с, 2H, NH₂), 7.16–7.34 (м, 5H, Ph), 12.09 (с, 1H, NH).

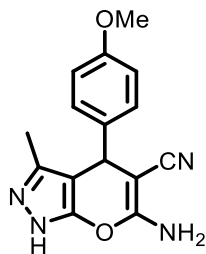


6-Амино-3-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9b): выход 91% (0.479 г); т. пл. 197–198°C (лит. [73] 213–215°C). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.77 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 4.53 (с, 1H, CH), 6.82 (с, 2H, NH₂), 7.04 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph), 7.11 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph).

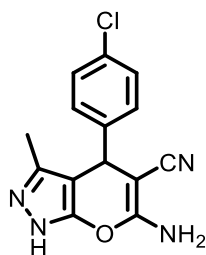


6-Амино-3-метил-4-(4-третбутилфенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9c): выход 91% (0.572 г); т. пл. 230–231°C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.26 (с, 9H, CH₃), 1.80 (с, 3H, CH₃), 4.54 (с, 1H, CH), 6.83 (с, 2H, NH₂), 7.08 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ph), 7.33 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ph), 12.31 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 9.8, 31.2 (3C), 34.1, 35.7, 57.3, 297.7, 120.9,

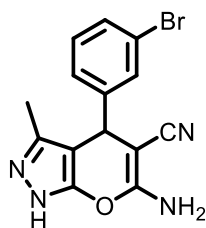
125.1 (2C), 127.0 (2C), 135.5, 141.5, 148.8, 154.7, 160.9 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 308 (43, $[M^+]$), 293 (9), 251 (21), 524 (74), 227 (37), 185 (15), 176 (98), 175 (100), 141 (15), 115 (16); ИК (KBr): 3478, 3242, 3130, 2965, 2195, 1638, 1594, 1488, 1400, 1054 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$; вычислено (%): C, 70.11; H, 6.54; N, 18.17; найдено (%): C, 70.03; H, 6.61; N, 18.07.



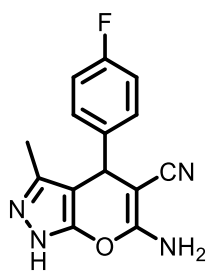
6-Амино-3-метил-4-(4-метоксифенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9d): выход 90% (0.508 г); т. пл. 224–225°C (лит. [79] 225–226°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.78 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 4.53 (с, 1H, CH), 6.82 (с, 2H, NH_2), 6.86 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ph), 7.07 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ph), 12.07 (с, 1H, NH).



6-Амино-3-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9e): выход 92% (0.526 г); т. пл. 250–252°C (лит. [79] 252–253°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.79 (с, 3H, CH_3), 4.63 (с, 1H, CH), 6.93 (с, 2H, NH_2), 7.19 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph), 7.37 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ph), 12.14 (с, 1H, NH).



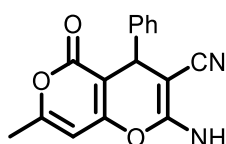
6-Амино-3-метил-4-(3-бромфенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9f): выход 91% (0.601 г); т. пл. 224–225°C (лит. [79] 223–224°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.82 (с, 3H, CH_3), 4.65 (с, 1H, CH), 6.95 (с, 2H, NH_2), 7.19 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ph), 7.30 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ph), 7.34 (с, 1H, Ph), 7.43 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ph), 12.32 (с, 1H, NH).



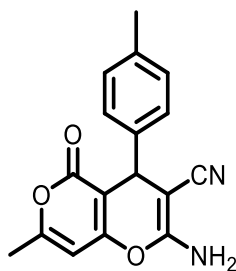
6-Амино-3-метил-4-(4-фторфенил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил (9g): выход 93% (0.502 г); т. пл. 222–223°C (лит. [79] 223–224°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.79 (с, 3H, CH_3), 4.64 (с, 1H, CH), 6.88 (с, 2H, NH_2), 7.11–7.23 (м, 4H, Ph), 12.26 (с, 1H, NH).

3.1.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция альдегидов, ациклических C-H кислот и гетероциклических C-H кислот [170]

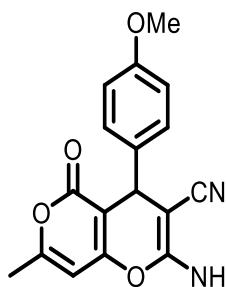
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации альдегидов **1a,b,d-h,k-o**, малонитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **10-12**. Альдегид **1** (3.3 ммоль), малонитрил **2** (3.3 ммоль), гетероциклическую C-H кислоту **10-12** (3 ммоль) и AcONH₄ (0.3 ммоль, 0.023 г) кипятили в 3 мл этанола в течение 3-5 мин. (время реакции контролировали по ТСХ, см. Таблицу 11). После реакции осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл), высушивали.



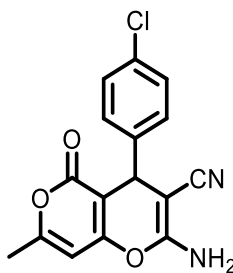
2-Амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрил (13a): выход 95% (0.801 г); т. пл. 231–233°C (лит. [83] 231–233°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.22 (с, 3H, CH₃), 4.28 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 7.17 (с, 2H, NH₂), 7.20-7.24 (м, 3H, Ar), 7.29-7.33 (м, 2H, Ar).



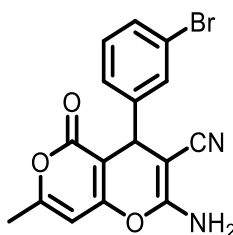
2-Амино-7-метил-5-оксо-4-толил-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрил (13b): выход 91% (0.803 г); т. пл. 228–230°C (лит. [83] 228–230°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 4.24 (с, 1H, CH), 6.25 (с, 1H, CH), 7.05-7.12 (м, 4H, Ar), 7.16 (с, 2H, NH₂).



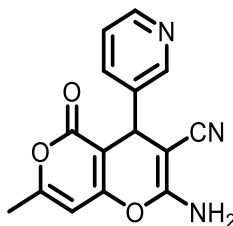
2-Амино-7-метил-4-метоксифенил-5-оксо-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрил (13c): выход 92% (0.859 г); т. пл. 221–223°C (лит. [82] 205–207°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.21 (с, 3H, CH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.22 (с, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, CH), 6.86 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ph), 7.09 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ph), 7.13 (м, 3H, Ar).



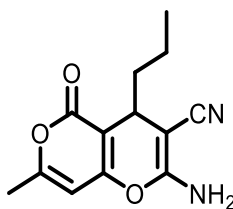
2-Амино-7-метил-5-оксо-4-хлорфенил-4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-3-карбонитрил (13d): выход 90% (0.851 г); т. пл. 228 – 230°C (лит. [84] 228–230°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.22 (с, 3H, CH₃), 4.31 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 7.21-7.23 (м, 4H, Ar+NH₂), 7.35-7.38 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ph).



2-Амино-3-бромфенил-7-метил-5-оксо-4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-3-карбонитрил (13e): выход 91% (0.978 г); т. пл. 218–220°C (лит. [84] 217–219°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.22 (с, 3H, CH₃), 4.33 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 7.20-7.44 (м, 6H, Ar+NH₂).

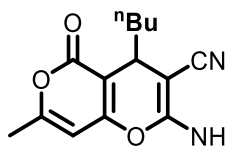


2-Амино-7-метил-5-оксо-4-пиридин-3-ил-4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-3-карбонитрил (13f): выход 92% (0.782 г); т. пл. 221–223°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.23 (с, 3H, CH₃), 4.39 (с, 1H, CH), 6.30 (с, 1H, CH), 7.30 (с, 2H, NH₂), 7.33-7.37 (м, 1H, Ar), 7.62 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 8.46 (м, 2H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 19.3, 34.0, 56.9, 98.0, 99.7, 119.1, 123.7, 135.2, 138.9, 148.2, 149.0, 158.2, 158.4, 161.3, 163.2 ppm; ИК (KBr): 3409, 3129, 2886, 2192, 1704, 1668, 1646, 1621, 1379, 1258 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₅H₁₂N₃O₃: 282.0879; найдено 282.0885 [M+H]⁺.

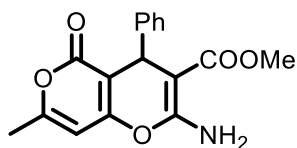


2-Амино-7-метил-5-оксо-4-пропил-4H,5H-пирано[4,3-b]пиран-3-карбонитрил (13g): выход 90% (0.751 г); т. пл. 185–187°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.86 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.07-1.30 (м, 2H, CH₂), 1.42-1.51 (м, 1H, CH₂), 1.60-1.72 (м, 1H, CH₂), 2.23 (с, 3H,

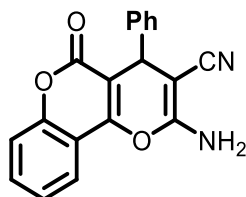
CH₃), 3.29-3.33 (м, 1H, CH), 6.17 (с, 1H, CH), 7.07 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.8, 17.4, 19.2, 30.0, 35.8, 55.3, 97.9, 100.6, 119.7, 159.0, 159.3, 161.7, 162.4 ppm; ИК (KBr): 3362, 3198, 2952, 2197, 1710, 1678, 1621, 1397, 1149, 1037 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₃H₁₅N₂O₃: 247.1077; найдено 247.1079 [M+H]⁺.



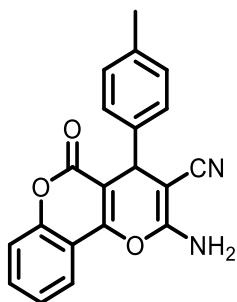
2-Амино-4-бутил-7-метил-5-оксо-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрил (13h): выход 91% (0.714 г); т. пл. 182–184°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.80 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 1.02-1.22 (м, 4H, CH₂), 1.41-1.49 (м, 1H, CH₂), 1.61-1.69 (м, 1H, CH₂), 2.19 (с, 3H, CH₃), 3.24-3.33 (м, 1H, CH), 6.13 (с, 1H, CH), 7.03 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.6, 19.2, 22.0, 26.2, 30.0, 33.0, 55.2, 97.8, 100.5, 119.6, 159.0, 159.3, 161.7, 162.4 ppm; ИК (KBr): 3366, 3200, 2195, 1708, 1622, 1397, 1266, 1147, 1041, 560 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₄H₁₇N₂O₃: 261.1233; найдено 261.1236 [M+H]⁺.



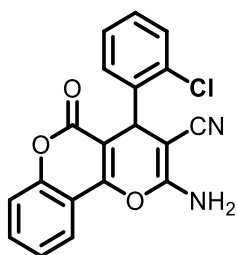
Метил 2-амино-7-метил-5-оксо-4-фенил-4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбоксилат (13i): выход 90% (0.850 г); т. пл. 200–202°C (лит. [82] 197–199°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.20 (с, 3H, CH₃), 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.54 (с, 1H, CH), 6.28 (с, 1H, CH), 7.10-7.25 (м, 5H, Ar), 7.70 (с, 2H, NH₂).



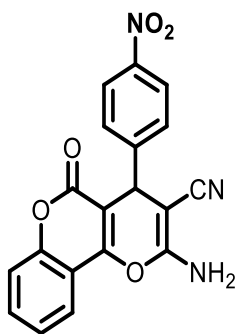
2-Амино-5-оксо-4-фенил-4H,5H-пирано[3,2-*c*]хромен-3-карбонитрил (13j): выход 93% (0.850 г); т. пл. 261–263°C (лит. [97] 260–261°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 4.45 (с, 1H, CH), 7.21-7.51 (м, 9H, Ar+NH₂), 7.71 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.91 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar).



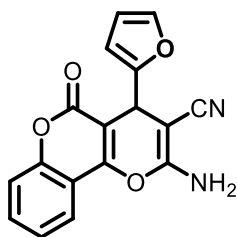
2-Амино-5-оксо-4-паратоллил-4H,5H-пирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрил (13k): выход 97% (0.957 г); т. пл. 253–254 °С (лит. [89] 253–254°С). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.27 (с, 3H, CH₃), 4.41 (с, 1H, CH), 7.10-7.16 (м, 4H, Ar), 7.37 (с, 2H, NH₂), 7.44-7.52 (м, 2H, Ar), 7.71 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H, Ar), 7.90 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ar).



2-Амино-4-(2-хлорфенил)-5-оксо-4H,5H-пирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрил (13l): выход 94% (0.990 г); т. пл. 257–259°С (лит. [89] 257–259°С). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 4.98 (с, 1H, CH), 7.24-7.52 (м, 8H, Ar+NH₂), 7.71 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.92 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar).

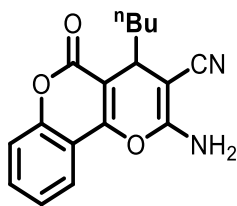


2-Амино-4-(4-нитрофенил)-5-оксо-4H,5H-пирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрил (13m): выход 92% (0.999 г); т. пл. 261–263°С (лит. [89] 260–262°С). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 4.67 (с, 1H, CH), 7.45-7.61 (м, 6H, Ar+NH₂), 7.72 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.91 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 8.17 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar).



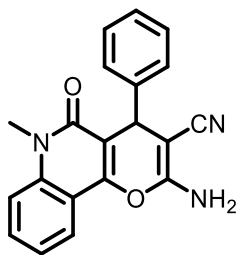
2-Амино-4-(фуран-2-ил)-5-оксо-4H,5H-пирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрил (13n): выход 90% (0.830 г); т. пл. 258–260°С (лит. [97] 255–256°С). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ

4.62 (с, 1H, CH), 6.27-6.28 (м, 1H, fur), 6.36-6.38 (м, 1H, fur), 7.45-7.52 (м, 5H, Ar+NH₂+fur), 7.71 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar).



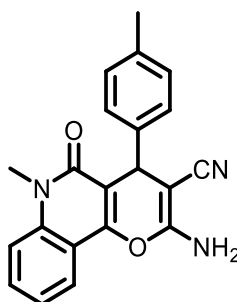
2-Амино-4-бутил-5-оксо-4H,5H-пирано[3,2-с]хромен-3-карбонитрил

(13o): выход 88% (0.776 г); т. пл. 208–210°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 0.80 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.11-1.24 (м, 4H, CH₂), 1.51-1.59 (м, 1H, CH₂), 1.68-1.75 (м, 1H, CH₂), 3.35-3.42 (м, 1H, CH), 7.27 (с, 2H, NH₂), 7.40-7.45 (м, 2H, Ar), 7.67 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.8, 22.1, 26.4, 30.8, 33.4, 55.2, 104.2, 112.9, 116.4, 119.6, 122.0, 124.4, 132.6, 152.0, 154.0, 159.4, 159.8 ppm; ИК (KBr): 3393, 3291, 3188, 2926, 2192, 1714, 1672, 1395, 1046, 755 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₇H₁₆N₂O: 297.1233; найдено 297.1236 [M+H]⁺.



2-Амино-5,6-дигидро-6-метил-5-оксо-4-фенил-4H-пирано[3,2-с]-хинолин-3-карбонитрил

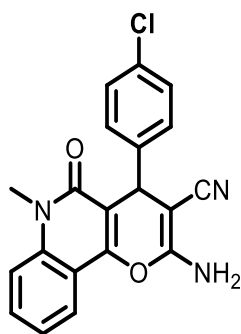
(13p): выход 92% (0.910 г); т. пл. 257–259°C (лит. [102] 255–258°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.53 (с, 3H, CH₃), 4.52 (с, 1H, CH), 7.17-7.30 (м, 7H, Ar+NH₂), 7.39 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.56 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.70 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ph), 8.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar).



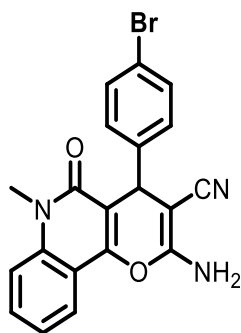
2-Амино-5,6-дигидро-6-метил-5-оксо-4-паратолил-4H-пирано[3,2-с]-хинолин-3-карбонитрил

(13q): выход 94% (0.974 г); т. пл. 281–282°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.54 (с, 3H, CH₃), 4.49 (с, 1H, CH), 7.05-7.12 (м, 4H, Ar), 7.24 (с, 2H, NH₂), 7.38-7.43 (м, 1H, Ar), 7.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.69-7.74 (м, 1H, Ar), 8.04 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.5, 29.2, 36.9, 58.1, 109.1, 112.6, 114.8, 119.7, 122.0, 122.1, 127.3 (2C), 128.8 (2C), 131.4, 135.7, 138.8, 141.3, 149.9, 158.8, 159.7 ppm; ИК (KBr): 3409, 3313, 2967, 2185, 1673, 1597,

1505, 1462, 1378, 1257 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 366.1218; найдено 366.1213 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-Амино-5,6-дигидро-6-метил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-4H-пирано-[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13r): выход 92% (1.000 г); т. пл. 280–282°C (лит. [102] 280–282°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.54 (с, 3H, CH_3), 4.55 (с, 1H, CH), 7.24–7.26 (м, 2H, Ar), 7.33–7.42 (м, 5H, Ar+ NH_2), 7.57 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.69–7.74 (м, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar).

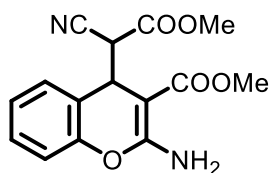


2-Амино-4-(4-бромфенил)-5,6-дигидро-6-метил-5-оксо-4H-пирано-[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13s): выход 93% (1.135 г); т. пл. 285–286°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.53 (с, 3H, CH_3), 4.52 (с, 1H, CH), 7.19 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.31 (с, 2H, NH_2), 7.37–7.42 (м, 1H, Ar), 7.47 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.68–7.73 (м, 1H, Ar), 8.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 29.2, 36.9, 57.4, 108.3, 112.6, 114.9, 119.5, 119.7, 122.1, 122.2, 129.8 (2C), 131.1 (2C), 131.6, 138.6, 143.7, 150.2, 158.8, 159.7 ppm; ИК (KBr): 3398, 3193, 2973, 2187, 1673, 1627, 1596, 1378, 1316, 1256 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{NaO}_2$: 430.0167; найдено 430.0161 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

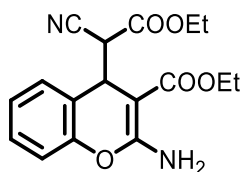
3.2. Domino-реакции салициловых альдегидов и C-H кислот в минимальном количестве растворителя

3.2.1. 'Solvent-free' домино-трансформация салициловых альдегидов и двух молекул циануксусного эфира [175]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **14a-g** и двух молекул циануксусного эфира **15a,b** в 2-амино-4*H*-хромены **16a-l**. Салициловый альдегид **14** (5 ммоль), циануксусный эфир **15a,b** (10 ммоль) и KF (0.5 ммоль, 0.027 г) перемешивали в колбе в течение 30 мин. или растирали в ступке в течение 15 мин. без добавления растворителя. Реакционную смесь разбавляли 2 мл этанола, осадок выделяли фильтрованием, промывали водой (2x5 мл), затем высушивали. Выходы и соотношение диастереомеров ниже получены при проведении превращений в колбе, результаты проведения превращений в ступке см. в Таблице 15.

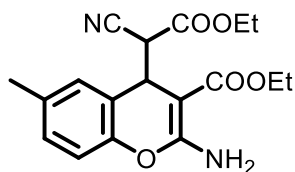


Метил 2-амино-4-(1-циано-2-метокси-2-оксоэтил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил (16a): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1.7:1; выход 98% (1.480 г); т. пл. 121–123°C (лит. [115] 120–121°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.00 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 4.71 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 7.05 - 7.91 (м, 6H, Ar и NH₂); минорный диастереомер: δ 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.95 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 4.62 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 7.05-7.91 (м, 6H, Ar и NH₂).



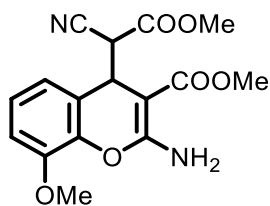
Этил 2-амино-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил (16b): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1.8:1; выход 94% (1.551 г); т. пл. 141–143°C (лит. [115] 142–143°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.17 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 1.25 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 3.98-4.22 (м, 4H, две OCH₂), 4.33 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, CH), 4.59 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, CH), 7.02-7.45 (м, 4H, Ar), 7.80 (с, 2H, NH₂); минорный

диастереомер: δ 1.11 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.22 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 3.97-4.22 (м, 5H, две OCH₂ и CH), 4.54 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.02-7.45 (м, 4H, Ar), 7.80 (с, 2H, NH₂).



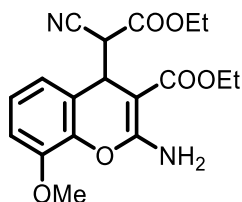
Этил 2-амино-6-метил-4-(1-циано-2-этоксид-2-оксоэтил)-4H-

хромен-3-карбонитрил (16с): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 92% (1.536 г); т. пл. 109–111°C (лит. [114] 110–112°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.23 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.26 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 3.97-4.23 (м, 4H, две OCH₂), 4.35 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 4.51 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, Ar), 6.98 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.74 (с, 2H, NH₂); минорный диастереомер: δ 1.14 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 3.97-4.25 (м, 5H, две OCH₂ и CH), 4.47 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, CH), 6.96 (с, 1H, Ar), 7.03 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (с, 2H, NH₂).



Метил 2-амино-6-метоксид-4-(1-циано-2-метоксид-2-оксоэтил)-4H-

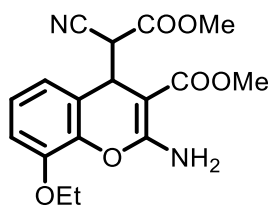
хромен-3-карбонитрил (16d): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 91% (1.510 г); т. пл. 155–157°C (лит. [115] 156–157°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (1, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 4.50 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 6.56 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.00-7.18 (м, 2H, Ar), 7.88 (с, 2H, NH₂); минорный диастереомер: δ 3.57 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.14 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.51 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.00-7.18 (м, 2H, Ar), 7.90 (с, 2H, NH₂).



Этил 2-амино-6-метоксид-4-(1-циано-2-этоксид-2-оксоэтил)-4H-

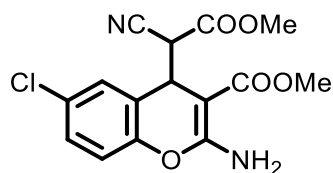
хромен-3-карбонитрил (16е): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 90% (1.620 г); т. пл. 124–126°C (лит. [115] 126–127°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.17 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.20 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.98-4.21 (м, 4H, где OCH₂) 4.30 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.52 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 6.59 (д, $J = 8.6$ Гц,

1H, Ar), 7.00–7.18 (м, 2H, Ar), 7.85 (с, 2H, NH₂); минорный диастереомер: δ 1.10 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.21 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.98–4.21 (м, 5H, две OCH₂ и CH), 4.50 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 6.93 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.00–7.18 (м, 2H, Ar), 7.85 (с, 2H, NH₂).



Метил 2-амино-4-(1-циано-2-метокси-2-оксоэтил)-8-этоксид-4H-

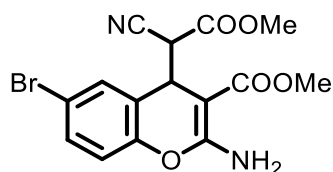
хромен-3-карбонитрил (16f): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 93% (1.609 г); т. пл. 149–151°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.38 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 4.08–4.15 (м, 2H, OCH₂), 4.38 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 4.52 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 6.55–6.58 (м, 1H, Ar), 7.02–7.06 (м, 2H, Ar), 7.86 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 14.6, 36.5, 46.9, 50.8, 53.0, 64.3, 71.1, 113.3, 116.1, 118.9, 119.6, 124.4, 139.7, 146.4, 162.6, 165.6, 167.7 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.59 (с, 3H, OCH₃), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 4.08–4.17 (м, 3H, OCH₂ и CH), 4.54 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, CH), 6.93 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.10–7.15 (м, 2H, Ar), 7.88 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 14.4, 36.8, 47.3, 50.6, 52.8, 64.1, 70.3, 113.1, 116.2, 121.2, 123.5, 124.7, 139.5, 146.1, 162.7, 165.4, 167.9; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 346 (3, [M⁺]), 247 (25), 216 (8), 187 (100), 159 (59), 132 (6), 119 (8), 105 (16), 76 (41), 68 (81); ИК (KBr): 3439, 3320, 2980, 2248, 1738, 1683, 1527, 1436, 1341, 1094; C₁₇H₁₈N₂O₆; вычислено (%): C, 58.96; H, 5.24; N, 8.09; найдено (%): C, 58.82; H, 5.31; N, 7.94.



Метил 2-амино-4-(1-циано-2-метокси-2-оксоэтил)-6-хлорид-4H-

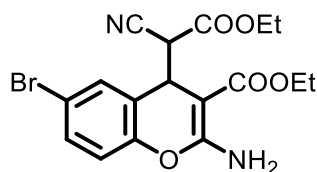
хромен-3-карбонитрил (16g): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 91% (1.529 г); т. пл. 126–128°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 4.56 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 7.09 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.40 (дд, $J_1 = 8.5$ Гц, $J_2 = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.1, 46.6, 50.8, 53.0, 70.6, 115.9, 117.9, 127.6, 128.4, 129.0, 129.2, 148.9, 162.3, 165.5, 167.4 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 4.29 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, CH), 4.58 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, CH), 7.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (дд, $J_1 = 8.6$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.89 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.3, 46.8, 50.7, 52.9, 69.9, 116.0, 117.6, 122.4, 123.7, 128.0, 128.2, 148.7, 162.5, 165.3, 167.6 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 338 (1, [M⁺]), 240 (35), 238 (71), 206

(37), 177 (20), 152 (12), 114 (35), 88 (22), 68 (51), 52 (100); ИК (KBr): 3430, 3312, 2955, 2249, 1745, 1686, 1639, 1522, 1231, 1078; C₁₅H₁₃ClN₂O₅; вычислено (%): C, 53.50; H, 3.89; Cl, 10.53; N, 8.32; найдено (%): C, 53.24; H, 3.96; Cl, 10.74; N, 8.13.



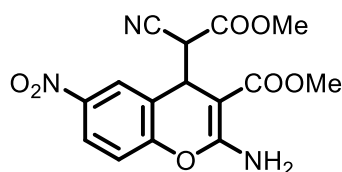
Метил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-метокси-2-оксоэтил)-4H-

хромен-3-карбонитрил (16h): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 93% (1.767 г); т. пл. 125–127°C (лит. [115] 159–160°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.40 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, CH), 4.52 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, CH), 7.08 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, Ar), 7.18 (с, 1H, Ar), 7.57 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, Ar), 7.91 (с, 2H, NH₂); минорный диастереомер: δ 3.57 (с, 3H, OCH₃), 3.62 (с, 3H, OCH₃), 4.26 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH), 4.55 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH), 7.05 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, Ar), 7.52 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, Ar), 7.62 (с, 1H, Ar), 7.89 (с, 2H, NH₂).



Этил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-

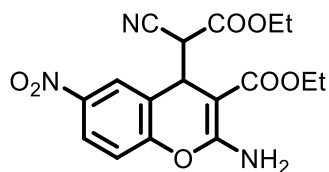
хромен-3-карбонитрил (16i): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 92% (1.877 г); т. пл. 106–108°C (лит. [115] 107–108°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.18 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 1.22 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 4.02-4.23 (м, 4H, две OCH₂), 4.37 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 4.54 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 7.08 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, Ar), 7.20 (с, 1H, Ar), 7.55 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, Ar), 7.84 (с, 2H, NH₂); минорный диастереомер: δ 1.12 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 1.24 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 4.02-4.23 (м, 5H, две OCH₂ и CH), 4.53 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH), 7.02 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.55 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.62 (с, 1H, Ar), 7.89 (с, 2H, NH₂).



Метил 2-амино-6-нитро-4-(1-циано-2-метокси-2-оксоэтил)-4H-

хромен-3-карбонитрил (16k): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1.6:1; выход 92% (1.596 г); т. пл. 155–157°C (лит. [115] 156°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 4.48 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, CH), 4.67 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, CH), 7.33 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, Ar), 7.91 (с, 3H, Ar и NH₂), 8.20 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H, Ar); минорный

диастереомер: δ 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.32 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.65 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.30 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.91 (с, 3H, Ar и NH₂), 8.25 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar).



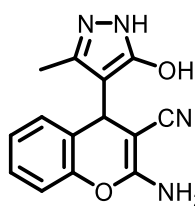
Этил 2-амино-6-нитро-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-

хромен-3-карбонитрил (16l): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 91% (1.706 г); т. пл. 133–135°C (лит. [115] 134–135°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.23 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 4.05-4.27 (м, 4H, две OCH₂), 4.47 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.75 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.39 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, Ar), 7.93 (с, 2H, NH₂), 8.02 (с, 1H, Ar), 8.28 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, Ar); минорный диастереомер: δ 1.07 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.16 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 4.05-4.27 (м, 4H, две OCH₂), 4.33 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, CH), 4.74 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, CH), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.91 (с, 2H, NH₂), 8.26 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 8.41 (с, 1H, Ar).

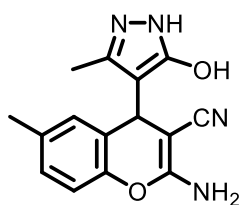
3.3. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя

3.3.1. 'Solvent-free' и 'on-water' мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она [178]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **14a-d,f-i**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в 2-амино-4H-хромены **19a-h**. Салициловый альдегид **14** (2 ммоль), малононитрил **2** (2 ммоль, 0.13 г), 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** (2 ммоль, 0.20 г) и AcONa (0.2 ммоль, 0.016 г) перемешивали в ступке в течение 10 мин. в присутствии 1 мл воды. Осадок выделяли фильтрованием, промывали водой (2x2 мл), затем высушивали.

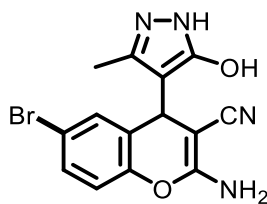


2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4H-хромен-3-карбонитрил (19a): выход 95% (0.51 г); т. пл. 218–219°C (лит. [117] 218–219°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.97 (с, 3H, CH₃), 4.63 (с, 1H, CH), 6.67 (с, 2H, NH₂), 6.95 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.01–7.03 (м, 2H, Ar), 7.157–7.20 (м, 1H, Ar), 10.43 (с, 2H, NH+OH).

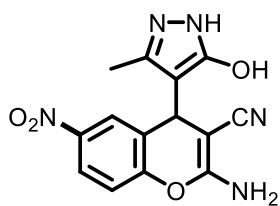


2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4H-хромен-3-карбонитрил (19b): выход 91% (0.51 г); т. пл. 226–228°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.97 (с, 3H, CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃), 4.59 (с, 1H, CH), 6.64 (с, 2H, NH₂), 6.81 (с, 1H, Ar), 6.85 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 6.99 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 10.47 (с, 2H, NH+OH); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 9.9, 20.2, 28.7, 55.1, 105.1, 115.3, 120.9, 123.1, 128.1, 128.9, 133.2, 136.6, 146.4, 159.1, 160.2 ppm; MS (70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность): 282 (19, [M⁺]), 267 (5), 184 (100), 157 (60), 140 (14), 129 (31), 115 (15), 102 (33), 98 (81), 77 (43); ИК (KBr): 3464, 3428, 3359, 2187, 1658, 1610, 1589, 1534, 1495, 1403

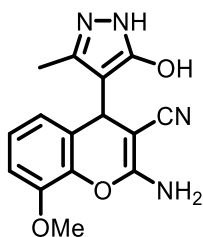
cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₅H₁₅N₄O₂: 283.1195; найдено 283.1190 [M+H]⁺.



2-Амино-6-бром-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4H-хромен-3-карбонитрил (19c): выход 90% (0.62 г); т. пл. 234–236°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.00 (с, 3H, CH₃), 4.63 (с, 1H, CH), 6.75 (с, 2H, NH₂), 6.94 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, Ar), 7.34 (дд, *J*₁ = 8.7 Гц, *J*₂ = 2.3 Гц, 1H, Ar), 10.63 (с, 2H, NH+OH); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 9.8, 28.6, 54.8, 104.5, 115.6, 118.0, 120.5, 126.2, 130.4, 131.2, 136.7, 147.8, 159.0, 159.8 ppm; MS (70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность): 347 (8, [M⁺]), 345 (7, [M⁺]), 281 (2), 250 (75), 223 (54), 175 (9), 141 (17), 127 (4), 114 (100), 98 (63), 88 (32); ИК (KBr): 3456, 3353, 2975, 2190, 1659, 1607, 1573, 1534, 1478, 1402 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₄H₁₃BrN₄O₂: 347.0144; найдено 347.0138 [M+H]⁺.

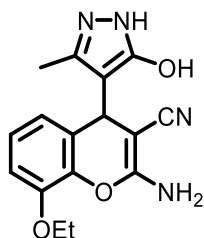


2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-нитро-4H-хромен-3-карбонитрил (19d): выход 92% (0.58 г); т. пл. 245–247°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.08 (с, 3H, CH₃), 4.77 (с, 1H, CH), 6.95 (с, 2H, NH₂), 7.22 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, Ar), 8.07 (дд, *J*₁ = 9.0 Гц, *J*₂ = 2.7 Гц, 1H, Ar), 10.61 (с, 2H, NH+OH); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 9.8, 28.7, 55.1, 104.4, 117.1, 120.1, 123.4, 124.7, 125.0, 136.9, 143.5, 153.1, 159.1, 159.2 ppm; MS (70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность): 313 (2, [M⁺]), 246 (3), 215 (39), 185 (7), 158 (8), 141 (7), 114 (43), 98 (56), 66 (38), 39 (100); ИК (KBr): 3425, 3363, 2977, 2199, 1665, 1581, 1518, 1401, 1332, 1253 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₄H₁₂N₅O₄: 314.0889; найдено 314.0884 [M+H]⁺.

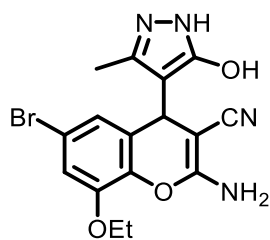


2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-метокси-4H-хромен-3-карбонитрил (19e): выход 93% (0.56 г); т. пл. 219–221°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.95 (с, 3H, CH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.61 (с, 1H, CH), 6.57 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.66 (с, 2H, NH₂), 6.86

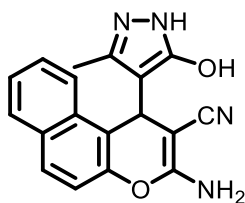
(д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.93-6.98 (м, 1H, Ar), 10.49 (с, 2H, NH+OH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 10.0, 28.8, 55.1, 55.6, 104.8, 110.1, 120.1, 120.9, 123.9, 124.4, 136.9, 137.9, 146.7, 159.0, 160.1 ppm; ИК (KBr): 3469, 3383, 2976, 2185, 1651, 1580, 1536, 1481, 1410, 1277 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$: 299.1144; найдено 299.1140 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-этокси-4H-хромен-3-карбонитрил (19f): выход 96% (0.60 г); т. пл. 226–228°C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1.35 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_3), 1.96 (с, 3H, CH_3), 4.08 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, OCH_2), 4.60 (с, 1H, CH), 6.56 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.63 (с, 2H, NH_2), 6.86 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.91-6.96 (м, 1H, Ar), 10.51 (с, 2H, NH+OH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 9.9, 14.7, 28.9, 55.1, 64.1, 105.0, 111.5, 120.1, 120.9, 123.9, 124.4, 136.6, 138.2, 145.9, 159.1, 160.1 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 312 (11, $[\text{M}^+]$), 283 (4), 246 (22), 214 (80), 186 (100), 169 (16), 158 (45), 130 (13), 103 (12), 98 (20); ИК (KBr): 3498, 3349, 2978, 2183, 1660, 1581, 1530, 1475, 1411, 1275 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 313.1301; найдено 313.1295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



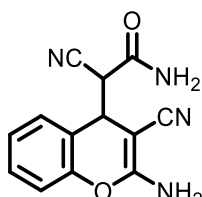
2-Амино-6-бром-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-этокси-4H-хромен-3-карбонитрил (19g): выход 94% (0.71 г); т. пл. 229–232°C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2.01 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 4.60 (с, 1H, CH), 6.71 (с, 1H, Ar), 6.77 (с, 2H, NH_2), 7.07 (с, 1H, Ar), 10.68 (с, 2H, NH+OH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 9.9, 28.7, 54.8, 56.1, 104.4, 113.3, 115.2, 120.5, 122.2, 126.1, 136.8, 137.4, 147.8, 158.9, 159.7 ppm; ИК (KBr): 3473, 3416, 2973, 2188, 1652, 1613, 1595, 1528, 1486, 1415 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}_3$: 377.0249; найдено 377.0244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



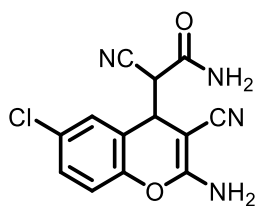
3-Амино-1-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрил (19h): выход 91% (0.58 г); т. пл. 229–232°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.90 (с, 3H, CH_3), 5.09 (с, 1H, CH), 6.75 (с, 2H, NH_2), 7.22 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.38-7.51 (м, 2H, Ar), 7.82-7.89 (м, 2H, Ar), 7.96 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 10.57 (с, 2H, NH+OH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 9.7, 26.7, 56.5, 105.2, 115.2, 116.5, 120.9, 123.3, 124.7, 126.8, 128.4, 128.7, 130.5, 130.7, 136.7, 146.4, 158.6, 159.6 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 318 (2, $[\text{M}^+]$), 220 (85), 193 (94), 164 (74), 138 (34), 127 (16), 114 (15), 98 (91), 63 (41), 39 (100); ИК (KBr): 3473, 3416, 2973, 2188, 1652, 1613, 1595, 1528, 1486, 1415 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 319.1195; найдено: 319.1192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.3.2. 'On-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов [185]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **14a,c-g**, малононитрила **2**, и цианацетамидов **21a-c** в 2-амино-4*H*-хромены **22a-f**. Салициловый альдегид **14** (5 ммоль), малононитрил **2** (5 ммоль, 0.33 г), цианацетамид **21** (5 ммоль) и NaOH (0.5 ммоль, 0.020 г) в 5 мл воды перемешивали в колбе при 60°C в течение 3 ч. Осадок выделяли фильтрованием, промывали водой (2x5 мл), затем высушивали.

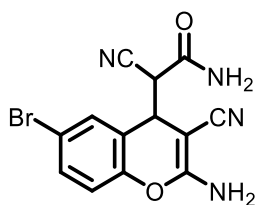


2-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-2-цианамид (22a): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 95% (1.21 г); т. пл. 169–171°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.94 (д, *J* = 4.7 Гц, 1H, CH), 4.26 (д, *J* = 4.7 Гц, 1H, CH), 7.05–7.45 (м, 6H, Ar, NH₂), 7.59 (с, 1H, CONH₂), 7.86 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.9, 47.7, 51.5, 116.2, 116.9, 119.4, 119.8, 124.5, 128.7, 129.4, 149.9, 163.1, 165.0 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.95 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH), 4.29 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH), 7.05–7.45 (м, 6H, Ar, NH₂), 7.53 (с, 1H, CONH₂), 7.73 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.9, 48.7, 50.0, 116.2, 116.9, 119.8, 120.9, 124.9, 128.4, 129.1, 149.8, 163.1, 164.8 ppm; ИК (KBr): 3430, 3312, 2955, 2249, 1745, 1686, 1639, 1522, 1231, 1078 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₃H₁₀N₄NaO₂: 277.0696; найдено: 277.0688 [M+Na]⁺.



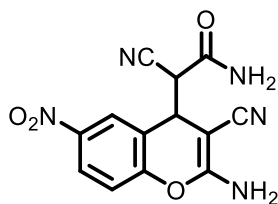
2-(2-Амино-6-хлор-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-2-цианамид (22b): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 7:5; выход 90% (1.30 г); т. пл. 158–159°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 4.04 (д, *J* = 4.4 Гц, 1H, CH), 4.29 (д, *J* = 4.4 Гц, 1H, CH), 7.11 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, Ar), 7.26 (с, 2H, NH₂), 7.39 (дд, *J*₁ = 8.8 Гц, *J*₂ = 2.3 Гц, 1H, Ar), 7.52 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, Ar), 7.56 (с, 1H, CONH₂), 7.70 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.8, 48.5, 49.5, 116.7, 117.5, 119.4, 122.8, 128.0, 128.2, 129.0, 148.6, 162.8, 164.6 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.98 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, CH), 4.27 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H, CH), 7.12 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, Ar), 7.28 (л, *J* = 2.5 Гц, 1H, Ar), 7.30 (с, 2H, NH₂), 7.41 (дд, *J*₁ = 8.8

Гц , $J_2 = 2.5 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.68 (с, 1H, CONH₂), 7.88 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.6, 47.4, 51.0, 116.7, 118.0, 119.4, 121.3, 128.2, 128.3, 129.2, 148.7, 162.8, 164.8 ppm; ИК (KBr): 3405, 3312, 2935, 2202, 1676, 1649, 1600, 1424 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₃H₉ClN₄NaO₂: 311.0306; найдено: 311.0301 [M+Na]⁺.



2-(2-Амино-6-бром-3-циано-4H-хромен-4-ил)-2-цианамид (22с):

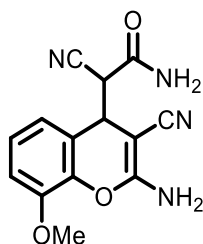
получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:2; выход 81% (1.35 г); т. пл. 171–173°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 4.04 (д, $J = 4.2 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.29 (д, $J = 4.2 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.05 (д, $J = 8.7 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.26 (с, 2H, NH₂), 7.51 (д, $J = 8.7 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.56 (с, 1H, CONH₂), 7.66 (с, 1H, Ar), 7.70 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.7, 47.4, 49.6, 116.2, 118.4, 119.4, 123.2, 130.9, 131.0, 131.8, 149.1, 162.7, 164.6 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.98 (д, $J = 4.9 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.27 (д, $J = 4.9 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.30 (с, 2H, NH₂), 7.41 (с, 1H, Ar), 7.54 (д, $J = 8.7 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.69 (с, 1H, CONH₂), 7.87 (с, 1H, CONH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.4, 47.4, 51.1, 115.9, 116.7, 119.4, 121.7, 130.9, 131.1, 132.1, 149.2, 162.7, 164.7 ppm; ИК (KBr): 3440, 3324, 2935, 2191, 1675, 1643, 1595, 1428 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₃H₉BrN₄NaO₂: 354.9801; найдено: 354.9794 [M+Na]⁺.



2-(2-Амино-6-нитро-3-циано-4H-хромен-4-ил)-2-цианамид (22d):

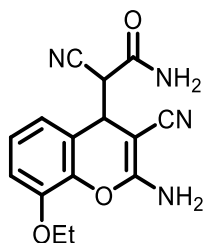
получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 6:1; выход 85% (1.27 г); т. пл. 183–184°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 4.12 (д, $J = 4.0 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.45 (д, $J = 4.0 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.32 (д, $J = 9.0 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.44 (с, 2H, NH₂), 7.59 (с, 1H, CONH₂), 7.79 (с, 1H, CONH₂), 8.21 (дд, $J_1 = 9.0 \text{ Гц}$, $J_2 = 2.5 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 8.45 (д, $J = 2.5 \text{ Гц}$, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.8, 48.6, 49.6, 116.6, 117.6, 119.0, 122.0, 124.8, 124.9, 143.8, 154.3, 162.2, 164.5 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 4.07 (д, $J = 5.0 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.45 (д, $J = 5.0 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.40 (д, $J = 9.3 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.48 (с, 2H, NH₂), 7.72 (с, 1H, CONH₂), 7.89 (с, 1H, CONH₂), 8.28 (дд, $J_1 = 9.3 \text{ Гц}$, $J_2 = 2.5 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 8.50 (д, $J = 2.5 \text{ Гц}$, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.5, 47.3, 51.1, 116.6, 117.9, 119.2, 120.5, 125.1, 125.2, 143.4, 154.3, 162.2, 164.6 ppm; ИК (KBr): 3439, 3312, 2931, 2192,

1680, 1648, 1595, 1421 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{NaO}_4$: 322.0547; найдено: 322.0542 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



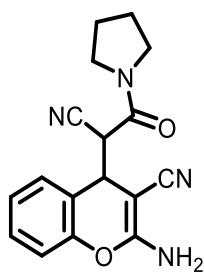
2-(2-Амино-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)-2-цианамид (22e):

получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 88% (1.25 г); т. пл. 161–163°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): преобладающий диастереомер: δ 3.91 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, CH), 4.25 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, CH), 6.90–7.30 (м, 5H, Ar, NH_2), 7.52 (с, 1H, CONH_2), 7.71 (с, 1H, CONH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.1, 48.5, 49.9, 55.7, 111.7, 116.8, 119.6, 119.7, 121.8, 124.6, 139.1, 147.1, 163.0, 164.7 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.83 (с, 3H, CH_3), 3.89 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, CH), 4.21 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, CH), 6.75–7.35 (м, 5H, Ar, NH_2), 7.58 (с, 1H, CONH_2), 7.84 (с, 1H, CONH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.0, 47.6, 51.4, 55.7, 112.1, 116.8, 119.4, 119.7, 120.6, 124.3, 139.2, 147.1, 163.0, 164.9 ppm; ИК (KBr): 3425, 3352, 2898, 2182, 1692, 1641, 1581, 1220 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 307.0802; найдено: 307.0799 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



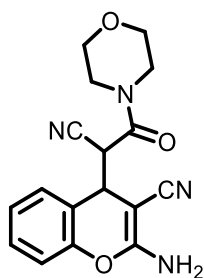
2-(2-Амино-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)-2-цианамид (22f):

получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 80% (1.19 г); т. пл. 167–169°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): преобладающий диастереомер: 1.36 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_3), 3.91 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, CH), 4.11 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH_2), 4.22 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, CH), 6.75–7.30 (м, 5H, Ar, NH_2), 7.57 (с, 1H, CONH_2), 7.82 (с, 1H, CONH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 14.6, 37.1, 47.7, 51.4, 64.3, 113.4, 116.9, 119.7, 119.8, 120.4, 124.3, 139.5, 146.3, 163.0, 164.9 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.36 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_3), 3.92 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, CH), 4.11 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH_2), 4.24 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, CH), 6.75–7.30 (м, 5H, Ar, NH_2), 7.51 (с, 1H, CONH_2), 7.70 (с, 1H, CONH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 14.6, 37.0, 48.6, 49.9, 64.3, 113.0, 116.8, 119.4, 119.7, 121.9, 124.7, 139.4, 146.3, 163.0, 164.7 ppm; ИК (KBr): 3434, 3322, 2936, 2190, 1678, 1654, 1580, 1426 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 321.0958; найдено: 321.0954 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-Амино-4-(2-(пирролидин-1-ил)-1-циано-2-оксоэтил)-4H-хромен-3-

карбонитрил (22g): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 8:1; выход 82% (1.26 г); т. пл. 152–153°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): преобладающий диастереомер: 1.55-1.95 (м, 4H, CH_2), 2.84-2.97 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.41 (м, 2H, CH_2), 3.49-3.62 (м, 1H, CH_2), 4.20 (д, $J = 6.2 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.28 (д, $J = 6.2 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.04-7.40 (м, 6H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 23.6, 25.5, 36.9, 45.5, 46.1, 46.3, 50.5, 116.0, 116.8, 119.9, 120.5, 124.5, 128.3, 129.1, 150.0, 161.4, 163.1 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.55-1.95 (м, 4H, CH_2), 2.84-2.97 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.41 (м, 2H, CH_2), 3.49-3.62 (м, 1H, CH_2), 4.14 (д, $J = 6.3 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.25 (д, $J = 6.3 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.04-7.40 (м, 6H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 23.7, 25.4, 37.2, 45.8, 46.1, 46.6, 51.0, 115.5, 117.0, 119.4, 119.9, 124.3, 128.3, 129.3, 150.0, 161.6, 163.1 ppm; ИК (KBr): 3475, 2979, 2185, 1636, 1576, 1446, 1413 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_2$: 331.1165; найдено: 331.1167 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

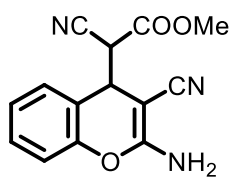


2-Амино-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-1-цианоэтил)-4H-хромен-3-

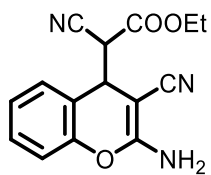
карбонитрил (22h): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 87% (1.41 г); т. пл. 145–147°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): преобладающий диастереомер: 3.20-3.75 (м, 8H, 4 CH_2), 4.20 (д, $J = 5.7 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.66 (д, $J = 5.7 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.05-7.45 (м, 6H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 37.0, 42.2, 44.7, 46.1, 49.9, 65.7 (2 CH_2O), 116.1, 116.8, 119.9, 120.3, 124.6, 129.2 (2C), 149.9, 162.1, 163.1 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 3.20-3.75 (м, 8H, 4 CH_2), 4.11 (д, $J = 6.6 \text{ Гц}$, 1H, CH), 4.58 (д, $J = 6.6 \text{ Гц}$, 1H, CH), 7.05-7.45 (м, 6H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 37.5, 42.4, 43.2, 46.2, 50.7, 65.4 (2C), 116.0, 117.2, 119.7, 120.0, 124.5, 128.6 (2C), 150.0, 162.4, 163.2 ppm; ИК (KBr): 3335, 2929, 2204, 1648, 1581, 1442, 1419 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 347.1115; найдено: 347.1120 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.3.3. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров [186]

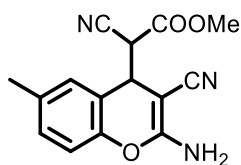
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **14a-c,e,f,h**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15a,b** в 2-амино-4*H*-хромены **23a-g**. Салициловый альдегид **15** (3 ммоль), малононитрил **2** (3 ммоль, 0.198 г), циануксусный эфир **15** (3 ммоль) и AcONa (0.3 ммоль, 0.025 г) в 2 мл смеси воды-спирт (1:1) перемешивали в течение 1 ч. Осадок выделяли фильтрованием, промывали 2 мл смеси вода-спирт (1:1), затем осадок высушивали.



Метил (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-цианацетат (23a): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 95% (0.779 г); т. пл. 127–129°C (лит. [117] 128–129). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H, CH), 4.59 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H, CH), 7.07-7.46 (м, 6H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 37.2, 47.9, 48.9, 53.8, 115.8, 116.3, 119.1, 119.5, 124.8, 128.5, 129.3, 149.4, 162.7, 164.6 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.75 (с, 3H, OCH₃), 4.33 (д, 3 *J* = 3.9 Гц, 1H, CH), 4.45 (д, *J* = 3.9 Гц, 1H, CH), 7.07-7.46 (м, 6H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 37.4, 46.9, 50.5, 53.7, 115.7, 116.4, 118.8, 119.6, 124.6, 128.1, 129.4, 149.7, 162.8, 164.8 ppm.

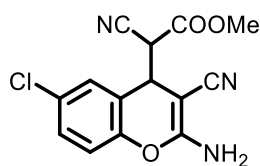


Этил (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-цианацетат (23b): получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 4:3; выход 89% (0.756 г); т. пл. 108–109°C (лит. [117] 108–109). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 1.28 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 4.23 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, OCH₂), 4.31 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 4.40 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 7.05-7.44 (м, 6H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.6, 37.2, 47.9, 48.9, 62.6, 115.8, 116.2, 119.3, 119.5, 125.0, 128.6, 129.4, 149.6, 162.9, 164.5 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.21 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 4.18 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, OCH₂), 4.37 (кв, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 4.55 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 7.05-7.44 (м, 6H, Ar, NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.7, 37.4, 47.0, 50.5, 62.4, 115.7, 116.3, 118.9, 119.6, 124.8, 129.6, 128.0, 149.8, 162.8, 164.7 ppm.



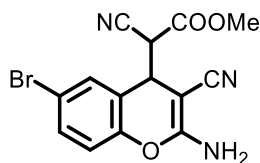
Метил (2-амино-6-метил-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-цианацетат (23с):

получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 4:3; выход 96% (0.815 г); т. пл. 126–128°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 2.29 (с, 3H, CH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.36 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H, CH), 4.60 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H, CH), 6.95-7.35 (м, 5H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.3, 37.4, 47.0, 47.9, 53.3, 115.7, 116.0, 118.7, 119.6, 127.9, 130.0, 130.1, 147.5, 162.9, 165.1 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.26 (с, 3H, CH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 4.26 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 4.42 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 6.95-7.35 (м, 5H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.1, 37.6, 48.6, 50.4, 53.2, 115.9, 116.4, 118.8, 119.8, 124.6, 128.0, 129.9, 147.7, 162.8, 165.2 ppm; MS (70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность): 283 (0.3, [M⁺]), 239 (4), 185 (100), 157 (33), 129 (16), 115 (5), 102 (17), 76 (19), 59 (29), 39 (24); ИК (KBr): 3406, 3322, 3207, 2197, 1744, 1653, 1578, 1488, 1426, 1214; C₁₅H₁₃N₃O₃; вычислено (%): C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83; найдено (%): C, 63.34; H, 4.51; N, 14.75.



Метил (2-амино-6-хлор-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-цианацетат (23d):

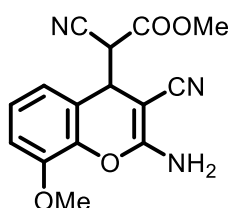
получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1; выход 93% (0.845 г); т. пл. 122–124°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): преобладающий диастереомер: δ 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.47 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 4.69 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, CH), 7.08-7.55 (м, 5H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 37.0, 47.5, 48.2, 53.3, 115.6, 116.4, 118.1, 119.2, 121.2, 127.7, 129.4, 148.4, 162.7, 164.8 ppm; минорный диастереомер: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.37 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 4.61 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 7.08-7.55 (м, 5H, Ar+NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 36.8, 48.5, 50.5, 53.3, 115.8, 116.2, 117.9, 119.1, 121.1, 128.2, 130.0, 148.7, 163.2, 165.1 ppm; MS (70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность): 305 (0.2, [M⁺]), 303 (0.1, [M⁺]), 204 (100), 177 (94), 149 (12), 114 (58), 87 (26), 68 (39), 40 (46); ИК (KBr): 3408, 3322, 3210, 2197, 1745, 1651, 15786, 1502, 1425, 1223; C₁₄H₁₀ClN₃O₃; вычислено (%): C, 55.37; H, 3.32; Cl, 11.67; N, 13.84; найдено (%): C, 55.24; H, 3.41; Cl, 11.59; N, 13.73.



Метил (2-амино-6-бром-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-цианацетат (23е):

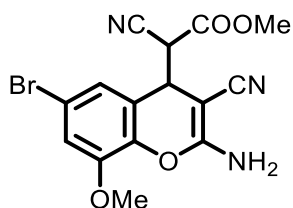
получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 91% (0.950 г); т. пл. 129–

130°C (лит. [117] 128–129). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): преобладающий диастереомер: δ 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.48 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 4.70 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (с, 2H, NH_2), 7.56 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.71 (с, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.4, 48.0, 49.0, 53.8, 116.1, 116.9, 119.0, 119.6, 122.1, 131.8, 132.8, 149.4, 163.2, 165.3 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.37 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.46 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.08 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.41 (с, 2H, NH_2), 7.54 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.73 (с, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.5, 46.9, 50.5, 53.7, 116.0, 116.5, 118.9, 119.7, 121.9, 131.0, 132.7, 149.6, 163.1, 165.5 ppm.



Метил (2-амино-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)-цианацетат (23f):

получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 88% (0.790 г); т. пл. 130–131°C (лит. [117] 131–132). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): преобладающий диастереомер: δ 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 4.39 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, CH), 4.58 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, CH), 6.95–7.20 (м, 3H, Ar), 7.32 (с, 2H, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.5, 47.7, 48.6, 53.2, 55.7, 112.0, 115.5, 118.7, 119.4, 119.9, 124.8, 139.0, 147.0, 162.8, 164.9 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 4.29 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 4.43 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 6.95–7.20 (м, 3H, Ar), 7.35 (с, 2H, NH_2); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.6, 46.9, 50.5, 53.1, 56.0, 112.3, 115.6, 118.6, 119.5, 119.6, 124.7, 139.1, 147.2, 162.7, 165.1 ppm.



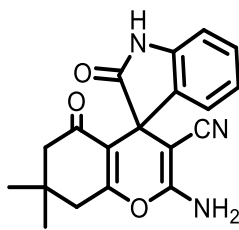
Метил (2-амино-6-бром-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)-цианацетат (23g):

получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1; выход 94% (1.070 г); т. пл. 149–150°C (лит. [117] 149–150). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): преобладающий диастереомер: δ 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.48 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 4.70 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (с, 2H, NH_2), 7.56 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.71 (с, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.4, 48.0, 49.0, 53.8, 116.1, 116.9, 119.0, 119.6, 122.1, 131.8, 132.8, 149.4, 163.2, 165.3 ppm; минорный диастереомер: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.37 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 4.46 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.08 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.41 (с, 2H, NH_2), 7.54 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.73 (с, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 37.5, 46.9, 50.5, 53.7, 116.0, 116.5, 118.9, 119.7, 121.9, 131.0, 132.7, 149.6, 163.1, 165.5 ppm.

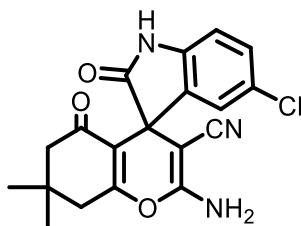
3.4. Реакции изатинов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя

3.4.1. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и димедона [194]

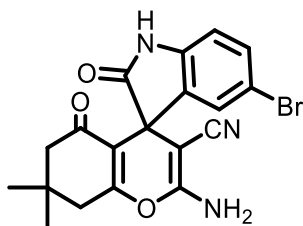
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации изатина **26a-k**, малононитрила **2** и димедона в спирооксиндолы **27a-k**. Изатин **26** (3 ммоль), малононитрил **2** (3 ммоль, 0.198 г), димедон (3 ммоль, 0.420 г) и AcONa (0.3 ммоль, 0.025 г) перемешивали в ступке от 5 до 15 мин. После реакции осадок помещали на фильтр, промывали водой 2x2 мл, высушивали.



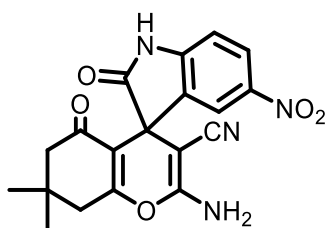
2-Амино-7,7-диметил-2',5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27a): выход 95% (0.955 г); т. пл. 305–307°C (лит. [121] 305–307°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.00 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 2.06-2.20 (м, 2H, CH₂), 2.50-2.56 (м, 2H, CH₂), 6.77-6.99 (м, 3H, Ar), 7.11-7.16 (м, 1H, Ar), 7.20 (с, 1H, NH₂), 10.38 (с, 1H, NH).



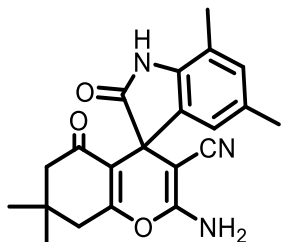
2-Амино-7,7-триметил-2',5-диоксо-5'-хлор-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27b): выход 96% (1.063 г); т. пл. 293–295°C (лит. [121] 294–296°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.00 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 1.98-2.15 (м, 2H, CH₂), 2.48-2.57 (м, 2H, CH₂), 6.78-7.20 (м, 3H, Ar), 7.28 (с, 2H, NH₂), 10.52 (с, 1H, NH).



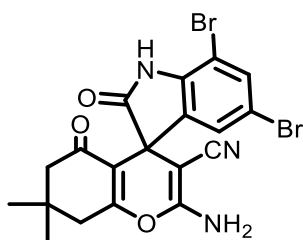
2-Амино-5'-бром-2',5-диоксо-7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-спиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27с): выход 90% (1.118 г); т. пл. 305–307°C (лит. [121] 306–308°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.00 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 3H, CH_3), 1.98-2.15 (м, 2H, CH_2), 2.48-2.57 (м, 2H, CH_2), 6.78-7.20 (м, 3H, Ar), 7.28 (с, 2H, NH_2), 10.52 (с, 1H, NH).



2-Амино-7,7-диметил-2',5-диоксо-5'-нитро-5,6,7,8тетрагидро-спиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27d): выход 95% (1.083 г); т. пл. 302–304°C (лит. [133] 302–304°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.03 (с, 6H, 2CH_3), 2.10- 2.23 (м, 2H, CH_2), 2.55- 2.64 (м, 2H, CH_2), 7.01-7.04 (м, 1H, Ar), 7.45 (с, 2H, NH_2), 8.01 (с, 1H, Ar), 8.14-8.16 (м, 1H, Ar), 11.19 (с, 1H, NH).

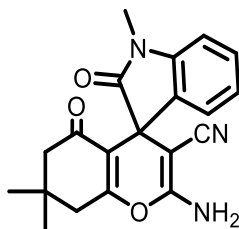


2-Амино-2',5-диоксо-7,7-триметил-5'-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-спиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27е): выход 91% (0.991 г); т. пл. $>360^\circ\text{C}$ (лит. [121] $>360^\circ\text{C}$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.00 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 1H, CH_3), 2.08-2.16 (м, 2H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.55 (с, 2H, CH_2), 6.58 (с, 1H, Ar), 6.76 (с, 1H, Ar), 7.16 (с, 2H, NH_2), 10.31 (с, 1H, NH).

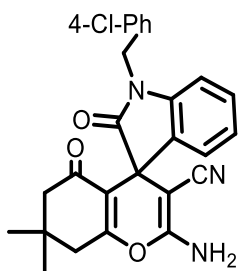


2-Амино-5',7'-дибром-7,7-диметил-2',5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27f): выход 95% (1.397 г); т. пл. 301–303°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.02 (с, 6H, 2CH_3), 2.17 (с, 2H, CH_2), 2.50-2.63 (м, 2H, CH_2), 7.30 (с, 1H, Ar), 7.42 (с, 2H, NH_2), 7.60 (с, 1H, Ar), 10.91 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 27.1, 27.6, 32.0, 32.50,

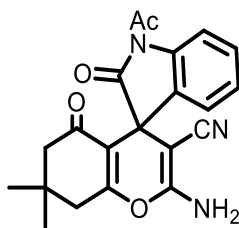
41.5, 45.8, 48.2, 49.8, 56.3, 102.4, 113.8, 117.1, 125.4, 132.9, 137.8, 141.1, 158.9, 164.9, 195.2 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 409 (4, [M⁺]), 353 (6), 305 (12), 277 (47), 249 (14), 188 (10), 168 (27), 112 (16), 83 (100), 39 (95); ИК (KBr): 3285, 2194, 1736, 1659, 1598, 1461, 1351, 1148, 1054, 557 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₁₉H₁₅Br₂N₃O₃Na: 515.9353; найдено 515.9351 [M+Na]⁺.



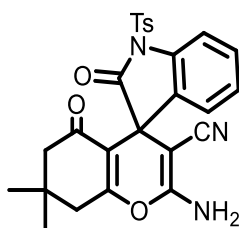
2-Амино-2',5'-диоксо-1',7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27g): выход 98% (1.026 г); т. пл. 248–250°C (лит. [121] 248–250°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.03 (с, 6H, 2CH₃), 2.12 (с, 2H, CH₂), 2.57 (с, 2H, CH₂), 3.14 (с, 3H, NCH₃), 6.93-7.04 (м, 3H, Ar), 7.15-7.30 (м, 3H, Ar+NH₂).



2-Амино-7,7-диметил-2',5'-диоксо-1'-(4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27h): выход 95% (0.992 г); т. пл. 239–241°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.02 (с, 3H, CH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 2.09-2.24 (м, 2H, CH₂), 2.60-2.61 (м, 2H, CH₂), 4.91 (с, 2H, CH₂), 6.72-6.74 (м, 1H, Ar), 6.94-6.99 (м, 1H, Ar), 7.08-7.17 (м, 2H, Ar), 7.32 (с, 1H, NH₂), 7.35-7.38 (м, 1H, Ar), 7.46-7.50 (м, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.0, 27.6, 27.7, 31.9, 42.6, 46.4, 49.9, 57.1, 110.5, 117.3, 122.6, 123.0, 128.2 (2C), 128.5, 129.1, 129.3 (2C), 131.8, 133.5, 135.2, 158.9, 164.5, 176.7, 195.0 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 459 (2), 375 (1), 334 (12), 319 (10), 271 (11), 214 (5), 180 (8), 125 (100), 83 (32), 28 (32); ИК (KBr): 3384, 2957, 2197, 1737, 1670, 1610, 1490, 1467, 1352, 479 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₂₆H₂₂ClN₃O₃Na: 482.1242; найдено 482.1238 [M+Na]⁺.



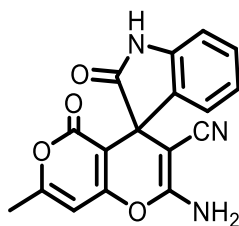
2-Амино-1'-ацетил-7,7-диметил-2',5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27j): выход 99% (1.120 г); т. пл. 233–234°C (лит. [121] 252–254°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.01 (с, 3H, CH_3), 1.04 (с, 3H, CH_3), 2.10-2.24 (м, 2H, CH_2), 2.50-2.62 (м, 2H, CH_2), 2.57 (с, 3H, CH_3), 7.19-7.34 (м, 3H, Ar), 7.61 (с, 2H, NH_2), 8.06-8.09 (м, 1H, Ar).



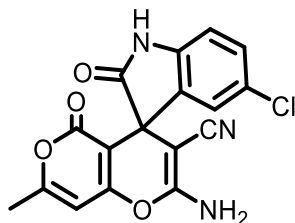
2-Амино-5',7'-дибром-7,7-диметил-2',5-диоксо-1'-тозил-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбонитрил (27j): выход 91% (1.335 г); т. пл. 248–250°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.97 (с, 3H, CH_3), 1.00 (с, 3H, CH_3), 2.00-2.14 (м, 2H, CH_2), 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.56-2.57 (м, 2H, CH_2), 7.16 (с, 2H, NH_2), 7.34-7.45 (м, 4H, Ar), 7.70-7.92 (м, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 21.1, 27.0 (2C), 27.4 (2C), 32.0, 49.3, 56.5, 110.3, 112.4, 112.5, 116.5, 123.8, 125.1, 127.5, 127.5, 128.9, 129.7, 132.4, 138.2, 145.4, 167.7, 174.7, 194.6, 204.7 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 155 (48), 91 (100), 84 (21), 83 (48), 66 (19), 65 (51), 63 (18), 56 (29), 55 (33), 42 (25); ИК (KBr): 3320, 2197, 1753, 1686, 1667, 1353, 1225, 1190, 1180, 572 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$: 512.1251; найдено 512.1247 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.4.2. 'Solvent-free' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она [187]

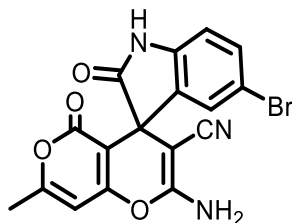
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации изатина **26a-d,f,j,l**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** в спирооксиндолы **29a-g**. Изатин **26** (3 ммоль), малононитрил **2** (3 ммоль, 0.198 г), 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** (3 ммоль, 0.378 г) и KF (0.3 ммоль, 0.017 г) кипятили в 2 мл этанола 3 мин. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали.



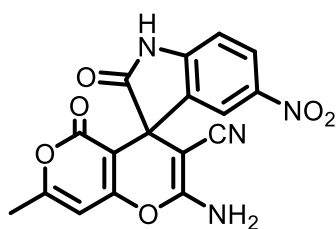
2'-Амино-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-7'-метил-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29a): выход 94% (0.911 г); т. пл. 283–285°C (лит. [138] 278–280°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.24 (с, 3H, CH_3), 6.35 (с, 1H, CH), 6.82 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.10 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.19 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (с, 2H, NH_2), 10.57 (с, 1H, NH).



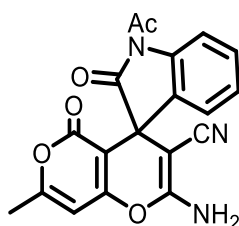
2'-Амино-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-7'-метил-5-хлор-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29b): выход 96% (1.022 г); т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (лит. [138] $>300^\circ\text{C}$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.25 (с, 3H, CH_3), 6.37 (с, 1H, CH), 6.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.25 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.32 (с, 1H, Ar), 7.56 (с, 2H, NH_2), 10.73 (с, 1H, NH).



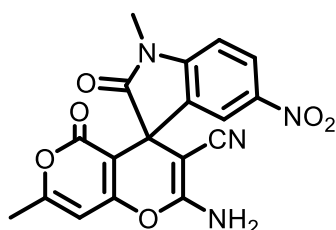
2'-Амино-5-бром-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-7'-метил-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29c): выход 92% (1.100 г); т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (лит. [138] $>300^\circ\text{C}$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 2.26 (с, 3H, CH_3), 6.37 (с, 1H, CH), 6.80 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.38 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (с, 1H, Ar), 7.56 (с, 2H, NH_2), 10.75 (с, 1H, NH).



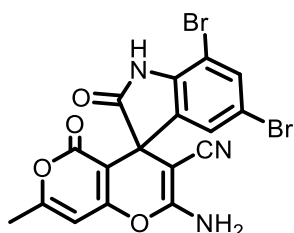
2'-Амино-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-7'-метил-5-нитро-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29d): выход 90% (0.988 г); т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$ (лит. [140] $>300^{\circ}\text{C}$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 2.25 (с, 3H, CH_3), 6.39 (с, 1H, CH), 7.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (с, 2H, NH_2), 7.99 (с, 1H, Ar), 8.21 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 11.35 (с, 1H, NH).



2'-Амино-1-ацетил-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-7'-метил-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29e): выход 93% (1.013 г); т. пл. $265\text{--}267^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.63 (с, 3H, CH_3), 6.49 (с, 1H, CH), 7.21-7.42 (м, 3H, Ar), 7.76 (с, 2H, NH_2), 8.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 19.3, 25.9, 47.7, 56.5, 98.0, 115.1, 115.3, 116.7, 124.1, 125.7, 129.2, 131.4, 139.5, 158.6, 159.8, 160.4, 164.5, 170.2, 177.3 ppm; ИК (KBr): 3395, 3206, 2199, 1699, 1610, 1272, 1211, 1162, 1035, 754 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_5$: 386.0747; найдено 386.0740 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2'-Амино-1,2-дигидро-1,7'-диметил-2,5'-диоксо-5-нитро-5'H-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29f): выход 93% (1.083 г); т. пл. $270\text{--}272^{\circ}\text{C}$ (лит. [140] $269\text{--}271^{\circ}\text{C}$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 2.25 (с, 3H, CH_3), 3.26 (с, 3H, CH_3), 6.41 (с, 1H, CH), 7.30 (с, 2H, NH_2), 7.31-8.32 (м, 3H, Ar).

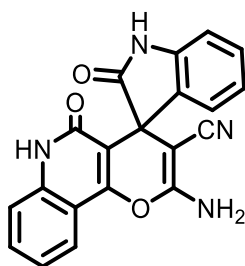


2'-Амино-5,7-дибром-7'-метил-1,2-дигидро-2,5'-диоксо-5'H-спиро[индолин-3,4'-пирано[4,3-*b*]пиран]-3'-карбонитрил (29g): выход 94% (1.345 г); т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$.

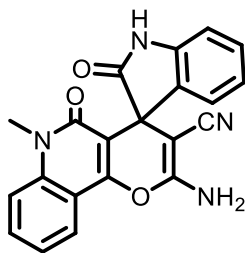
^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.26 (с, 3H, CH_3), 6.39 (с, 1H, CH), 7.51 (с, 1H, Ar), 7.60 (с, 2H, NH_2), 7.65 (с, 1H, Ar), 11.08 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 19.3, 48.3, 55.9, 97.5, 98.1, 102.5, 114.2, 116.9, 126.3, 133.5, 136.4, 141.3, 158.8, 160.0, 160.2, 164.1, 177.0 ppm; ИК (KBr): 3351, 3164, 2198, 1722, 1675, 1605, 1462, 1367, 1138, 563 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3\text{NaO}_4$: 501.8833; найдено 501.8821 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.4.3. 'Solvent-free', 'on-water' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и гетероциклических C-H кислот

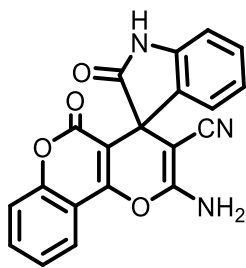
Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации изатина **26a,d,e,j**, малононитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **11,12,30** в спирооксиндолы **31a-k**. Изатин **26** (3 ммоль), малононитрил **2** (3 ммоль, 0.198 г), кумарин **11** или хинолоны **12,30** (3 ммоль) и AcONa (0.3 ммоль, 0.025 г) перемешивали в ступке в течение 15 мин. без растворителя или в присутствии 2 мл воды или этанола (см. Таблицу 32). После реакции осадок отфильтровывали, промывали водой (2x2 мл), высушивали.



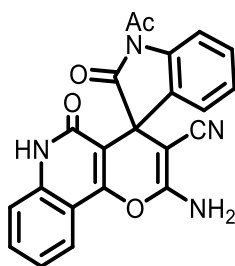
2'-Амино-2',5-диоксо-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31a): выход 96% (1.025 г); т. пл. >300°C (лит. [147] >300°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 6.82-6.92 (м, 2H, Ar), 7.03-7.05 (м, 1H, Ar), 7.19 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.32 (м, 2H, Ar), 7.45 (с, 2H, NH₂), 7.64 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar) 7.97 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar), 10.53 (с, 1H, NH), 11.74 (с, 1H, NH).



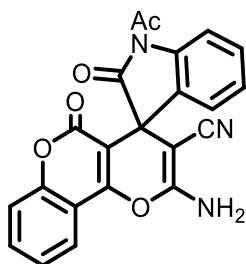
2'-Амино-2',5-диоксо-6'-метил-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31b): выход 94% (1.044 г); т. пл. >300°C (лит. [147] >300°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 3.49 (с, 3H, CH₃), 6.83-6.88 (м, 2H, Ar), 7.01-7.04 (м, 1H, Ar), 7.18 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.43-7.46 (м, 1H, Ar), 7.48 (с, 2H, NH₂), 7.58-7.61 (м, 1H, Ar), 7.77 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 8.08 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 10.54 (с, 1H, NH).



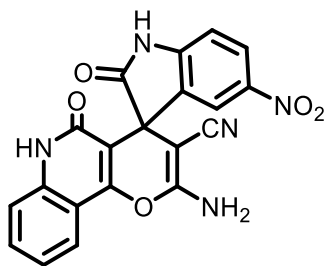
2'-Амино-2',5-диоксо-5'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-3'-карбонитрил (31с): выход 95% (1.018 г); т. пл. 307–308°C (лит. [147] 305–307°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 6.88 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Ar), 6.94 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.20–7.24 (м, 2H, Ar), 7.47–7.57 (м, 2H, Ar), 7.66 (с, 2H, NH₂), 7.77 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.95 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Ar), 10.67 (с, 1H, NH).



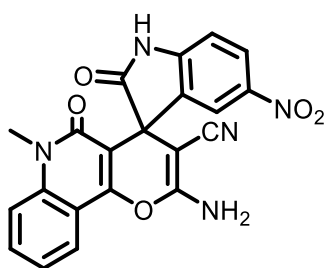
1-Ацетил-2'-амино-2',5-диоксо-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31d): выход 95% (1.135 г); т. пл. >300°C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.63 (с, 3H, CH₃), 7.17–7.27 (м, 2H, Ar), 7.35–7.42 (м, 3H, Ar), 7.68 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.74 (с, 2H, NH₂), 8.00 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar), 8.13 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar), 11.87 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 26.5, 49.0, 57.4, 107.2, 112.0, 115.8, 115.9, 116.2, 122.6, 122.7, 123.0, 126.0, 129.3, 132.7., 133.2, 138.5, 140.2, 153.1, 159.5, 160.0, 170.9, 178.3 ppm; ИК (KBr): 3433, 3321, 2202, 1751, 1720, 1682, 1637, 1366, 1164, 756 cm⁻¹; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₂₂H₁₅N₄O₄: 399.1088; найдено 399.1091 [M+H]⁺.



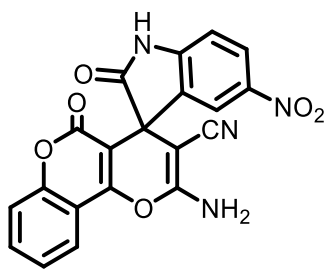
1-Ацетил-2'-амино-2',5-диоксо-5'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-3'-карбонитрил (31е): выход 95% (1.140 г); т. пл. 278–280°C (лит. [143] 276°C). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 2.64 (с, 1H, Ar), 7.25 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.40–7.62 (м, 4H, Ar), 7.82 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.96–8.01 (м, 3H, Ar+NH₂), 8.13 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar).



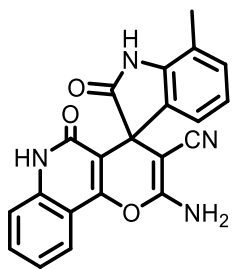
2'-Амино-2',5-диоксо-5-нитро-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31f): выход 92% (1.107 г); т. пл. >300°C (лит. [147] >300°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.03 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.30-7.35 (м, 2H, Ar), 7.59-7.64 (м, 3H, Ar+NH₂), 7.94 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 8.07-8.08 (м, 1H, Ar), 8.15 (дд, $J^1 = 8.8$ Гц, $J^2 = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 11.23 (с, 1H, NH), 11.76 (с, 1H, NH).



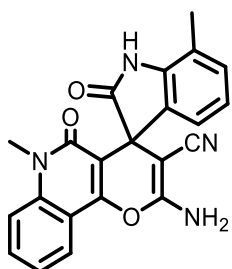
2'-Амино-2',5-диоксо-1-метил-5-нитро-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31g): выход 93% (1.158 г); т. пл. >300°C (лит. [148] >300°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 3.49 (с, 3H, CH₃), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.47 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.68 (м, 2H, NH₂), 7.77-8.18 (м, 4H, Ar), 11.31 (с, 1H, NH).



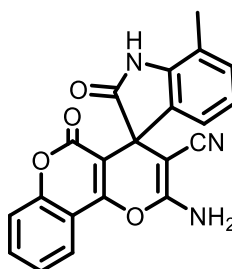
2'-Амино-2',5-диоксо-5-нитро-5'H-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-3'-карбонитрил (31h): выход 90% (1.086 г); т. пл. 201–203°C (лит. [125] 200–202°C). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.11 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.54 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.76 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (с, 1H, NH₂), 7.97 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 8.25-8.38 (м, 2H, Ar), 11.46 (с, 1H, NH).



2'-Амино-2',5-диоксо-7-метил-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31i): выход 90% (0.999 г); т. пл. >300°C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2.22 (с, 3H, CH₃), 6.74-6.81 (м, 2H, Ar), 6.95-6.97 (м, 1H, Ar), 7.27-7.41 (м, 4H, Ar+NH₂), 7.59 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.92 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 10.51 (с, 1H, NH), 11.64 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 16.9, 48.5, 58.0, 107.7, 112.0, 115.9, 118.0, 121.4, 122.1, 122.4, 122.6, 122.6, 130.2, 132.2, 134.5, 138.3, 141.5, 152.8, 159.4, 159.9, 178.8 ppm; ИК (KBr): 3288, 3211, 2192, 1715, 1675, 1617, 1370, 1122, 753, 581 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₂₁H₁₅N₄O₃: 371.1139; найдено 371.1141 [M+H]⁺.



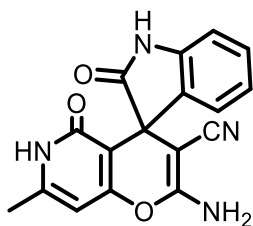
2'-Амино-6',7-метил-2',5-диоксо-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолин]-3'-карбонитрил (31j): выход 93% (1.072 г); т. пл. 319–321°C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2.23 (с, 3H, CH₃), 3.45 (с, 3H, CH₃), 6.72-6.80 (м, 2H, Ar), 6.95-6.97 (м, 1H, Ar), 7.39-7.43 (м, 3H, Ar+NH₂), 7.56 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.73 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 8.05 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 10.52 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 17.0, 29.8, 48.9, 56.5, 107.2, 112.8, 115.5, 118.0, 118.8, 121.3, 122.1, 122.9, 130.2, 132.7, 132.8, 134.5, 139.1, 141.6, 151.9, 159.3, 159.4, 178.8 ppm; ИК (KBr): 3360, 3256, 2200, 1724, 1676, 1625, 1597, 1368, 1162, 753 cm^{-1} ; ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением): вычислено для C₂₂H₁₇N₄O₃: 385.1295; найдено 385.1298 [M+H]⁺.



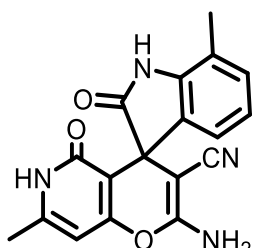
1-Ацетил-2'-амино-2',5-диоксо-5'H-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-3'-карбонитрил (31k): выход 91% (1.013 г); т. пл. >300°C (лит. [147] >300°C). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2.32 (с, 3H, CH₃), 6.72-6.70 (м, 3H, Ar), 7.28 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.38 (м, 1H, Ar), 7.44 (с, 2H, NH₂), 7.75 (м, 1H, Ar), 7.98 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 10.35 (с, 1H, NH).

3.4.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция изатина, малонитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1H)-она [212]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации изатина **26a,d,e,f**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-6-метилпирдин-2(1H)-она **32a,b** в спирооксиндолы **33a-g**. Изатин **26** (3 ммоль), малонитрил **2** (3 ммоль, 0.198 г), 4-гидрокси-6-метилпирдин-2(1H)-он **32** (3 ммоль) и AcONa (0.3 ммоль, 0.025 г) кипятили в этаноле в течение 1 ч. После реакции осадок отфильтровывали, промывали ледяным этанолом, высушивали.

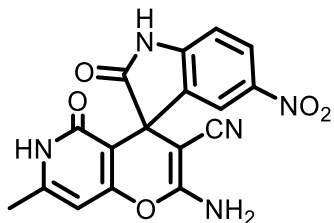


2'-Амино-2,5'-диоксо-7'-метил-5',6'-дигидроспиро[индоли-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33a): выход 93% (1.072 г); т. пл. >320°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.19 (с, 3H, CH_3), 5.95 (с, 1H, CH), 6.80 (д, $J = 7.6 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 6.90-6.97 (м, 2H, Ar), 7.15-7.17 (м, 1H, Ar), 7.20 (с, 2H, NH_2), 10.43 (с, 1H, NH), 11.51 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 18.4, 47.3, 57.2, 95.7, 103.7, 109.1, 117.8, 121.6, 123.3, 128.0, 134.5, 142.4, 146.5, 157.4, 159.2, 160.7, 178.1 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 320 (78, $[\text{M}^+]$), 294 (34), 292 (43), 291 (100), 276 (11), 267 (17), 266 (100), 120 (12), 82 (11), 44 (24); ИК (KBr): 3315, 3187, 2200, 1730, 1668, 1624, 1375, 1246, 739, 590 cm^{-1} ; $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 63.75; H, 3.78; N, 17.49; найдено (%): C, 63.72; H, 3.80; N, 17.47.

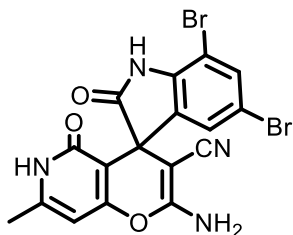


2'-Амино-7,7'-диметил-2,5'-диоксо-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33b): выход 95% (0.950 г); т. пл. >320°C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 3H, CH_3), 5.92 (с, 1H, CH), 6.73-6.82 (м, 2H, Ar), 6.97 (д, $J = 7.3 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.14 (с, 2H, NH_2), 11.45 (с, 1H, NH), 11.45 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 16.4, 18.3, 47.5, 56.1, 95.7, 103.8, 117.7, 118.0, 120.6, 121.5, 129.5, 134.2, 141.0, 146.4, 157.4, 159.2, 160.6, 178.5 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 335 (4, $[\text{M}+\text{H}]$), 334 $[\text{M}^+]$ (13), 306 (2), 305 (11), 291 (7), 280 (10), 255 (3), 199 (7), 184 (100), 45 (13); ИК (KBr): 346, 3426, 3117, 2201,

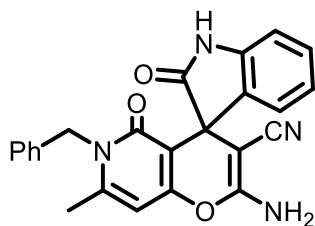
1712, 1664, 1626, 1468, 1375, 1246 cm^{-1} ; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 64.62; H, 4.22; N, 16.76; найдено (%): C, 64.67; H, 4.27; N, 16.77.



2'-Амино-2,5'-диоксо-7'-метил-5-нитро-5',6'-дигидроспиро-[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33с): выход 90% (0.993 г); т. пл. $>320^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.20 (с, 3H, CH_3), 6.00 (с, 1H, CH), 7.03 (д, $J = 8.6 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.41 (с, 2H, NH_2), 7.92 (с, 1H, Ar), 8.17 (д, $J = 8.6 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 11.20 (с, 1H, NH), 11.61 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 18.4, 47.4, 55.5, 96.0, 102.5, 109.3, 117.5, 118.9, 125.7, 135.5, 142.4, 147.2, 149.0, 157.8, 159.6, 160.7, 178.7 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 365 (17, $[\text{M}^+]$), 348 (88), 320 (100), 296 (28), 240 (8), 215 (11), 146 (11), 125 (10), 73 (7), 66 (32); ИК (KBr): 3360, 3190, 2202, 1738, 1668, 1627, 1381, 1341, 1246, 594 cm^{-1} ; $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$; вычислено (%): C, 55.89; H, 3.04; N, 19.17; найдено (%): C, 55.82; H, 3.09; N, 19.16.

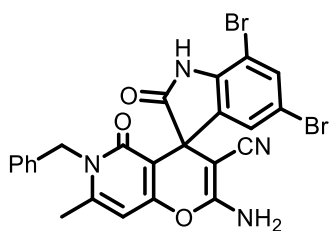


2'-Амино-5,7-дибромо-2,5'-диоксо-7'-метил-5',6'-дигидроспиро-[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33d): выход 95% (1.364г); т. пл. $>320^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.20 (с, 3H, CH_3), 5.97 (с, 1H, CH), 7.26 (с, 1H, Ar), 7.36 (с, 2H, NH_2), 7.61 (с, 1H, Ar), 10.92 (с, 1H, NH), 11.58 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 18.4, 48.6, 55.9, 95.9, 102.3, 102.6, 113.7, 117.4, 125.5, 132.8, 137.9, 141.5, 147.0, 157.6, 159.4, 160.6, 177.7 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 480 (28, $[\text{M}^+]$), 478 (61, $[\text{M}^+]$), 476 (29, $[\text{M}^+]$), 426 (48), 424 (100), 422 (52), 352 (9), 307 (12), 289 (11), 28 (11); ИК (KBr): 3455, 3347, 3082, 2202, 1730, 1670, 1463, 1378, 1246, 565 cm^{-1} ; $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 42.71; H, 2.11; Br, 33.43; N, 11.72; найдено (%): C, 42.68; H, 2.15; Br, 33.43; N, 11.69.

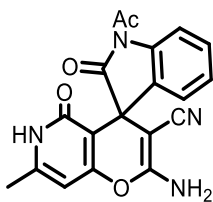


2'-Амино-6'-бензил-2,5'-диоксо-7'-метил-5',6'-дигидроспиро-[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33e): выход 80% (0.981г); т. пл. $>320^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.22 (с, 3H, CH_3), 5.03 (д, $J = 16.1 \text{ Гц}$, 1H, CH), 5.14 (д, $J = 16.1 \text{ Гц}$, 1H, CH), 6.10 (с, 1H, CH), 6.75 (д, $J = 7.6 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 6.83-6.95 (м, 4H, Ar), 7.10 (с, 2H, NH_2), 7.13-7.26 (м, 4H, Ar), 10.31 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 19.6, 46.1, 47.8, 57.2, 97.7, 103.8, 109.1, 117.6, 121.6, 123.1, 126.0 (2C), 127.1, 128.1, 128.6 (2C), 134.6, 136.6, 142.5, 148.1, 156.0, 159.2, 160.3, 172.0 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 411 (23), 410 (100, $[\text{M}^+]$), 381 (18), 356 (11), 320 (20), 319 (97), 276 (9), 215 (2), 91 (20), 18 (15); ИК (KBr): 3467, 3298, 3166, 2200, 1715, 1666, 1580, 1369, 1130, 735 cm^{-1} ; $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 70.23; H, 4.42; N, 13.65; найдено (%): C, 70.18; H, 3.47; N, 13.60.



2'-Амино-6'-бензил-5,7-дибромо-2,5'-диоксо-7'-метил-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33f): выход 85% (1.442г); т. пл. $>320^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.29 (с, 3H, CH_3), 5.06 (д, $J = 16.1 \text{ Гц}$, 1H, CH), 5.23 (д, $J = 16.1 \text{ Гц}$, 1H, CH), 6.21 (с, 1H, CH), 6.98 (д, $J = 7.0 \text{ Гц}$, 2H, CH), 7.24-7.43 (м, 6H, Ar+ NH_2), 7.60 (с, 1H, Ar), 10.95 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 19.6, 46.2, 49.2, 55.8, 97.9, 102.3, 102.9, 113.7, 117.4, 125.4, 126.0 2C, 127.1, 128.5 (2C), 132.8, 136.4, 137.8, 141.6, 148.7, 156.2, 159.4, 160.3, 177.7 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 570 (27, $[\text{M}^+]$), 568 (65, $[\text{M}^+]$), 566 (26, $[\text{M}^+]$), 479 (41), 477 (100), 475 (44), 436 (11), 364 (7), 91 (36), 28 (6); ИК (KBr): 3457, 3208, 2199, 1741, 1664, 1590, 1462, 1371, 1134, 727 cm^{-1} ; $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3$; вычислено (%): C, 50.73; H, 2.84; Br, 28.11; N, 9.82; найдено (%): C, 50.70; H, 2.89; Br, 28.12; N, 9.82.



1-Ацетил-2'-амино-7'-метил-2,5'-диоксо-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридин]-3'-карбонитрил (33g): выход 85% (1.442г); т. пл. $>320^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.16 (с, 3H, CH_3), 2.47 (с, 3H, CH_3), 5.98 (с, 1H, CH), 7.07-7.17 (м, 2H, Ar), 7.29 (т, $J = 7.7 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 7.41 (с, 2H, NH_2), 8.02 (д, $J = 8.1 \text{ Гц}$, 1H, Ar), 11.58 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 18.4, 25.9, 47.2, 56.8, 95.9, 103.6, 115.1, 117.4, 123.6, 125.4, 128.5, 132.8, 139.7, 147.4, 157.4, 159.2, 160.7, 170.3, 178.0 ppm; MS (70 эВ): m/z (относительная интенсивность): 362 (28, $[\text{M}^+]$), 319 (100), 276 (17), 230 (1), 205 (1), 182 (1), 144 (1), 91 (1), 55 (1), 18 (5); ИК (KBr): 3397, 3185, 2201, 1762, 1675, 1606, 1396, 1274, 1157, 747 cm^{-1} ; $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$; вычислено (%): C, 62.98; H, 3.89; N, 15.46; найдено (%): C, 62.92; H, 3.94; N, 15.41.

Выводы

1. Проведено систематическое исследование домино-трансформаций альдегидов и С-Н кислот в би-, три-, тетра- и пентациклические (в том числе спироциклические) гетероциклические системы, перспективные с фармакологической точки зрения, под действием механохимической активации и активации мягкими основными катализаторами в **‘solvent-free’** условиях, а также под действием оснований в **‘on-water’** условиях. Основные химические стадии этих процессов включают конденсацию по Кневенагелю и реакцию Михаэля с последующей циклизацией.
2. Предложена и разработана методология **‘on-solvent’** мультикомпонентной сборки карбонильных соединений (альдегидов или изатинов) и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя с образованием би-, три-, тетра- и пентациклических гетероциклических систем, так называемых "privileged medicinal scaffolds" – соединений, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами и с ярко выраженной фармакологической активностью.
3. Реализованы мультикомпонентные трансформации альдегидов и С-Н кислот (ациклических, циклических и гетероциклических С-Н кислот) в функционально замещенные трициклические гетероциклические системы с выходом 88-98%:
 - а) **‘solvent-free’**, **‘non-catalytic’** реакция бензальдегидов, малононитрила и димедона в 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены. Соединения этого типа используются при лечении нейродегенеративных болезней, обладают цитопротекторными свойствами и являются агонистами АМРА-рецепторов;
 - б) катализируемая фторидом калия **‘solvent-free’** сборка бензальдегидов, малононитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот в пирано[2.3-*d*]пиримидины – класс соединений с известными противоопухолевыми, антивирусными, гепатопротекторными и кардиотоническими свойствами;
 - в) катализируемая ацетатом натрия **‘solvent-free’** и **‘on-water’** трансформация бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она в

1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолы, которые перспективны при лечении герпеса, ринита и пневмонии;

г) катализируемое ацетатом аммония **‘on-solvent’** превращение бензальдегидов, малонитрила и гетероциклических С-Н кислот в 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-5-оны и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-5-оны. Соединения этих классов используются для замедления развития болезней Альцгеймера, Паркинсона, подавляют проявления ВИЧ, а также проявляют активность против раков устойчивых к лечению обычными препаратами;

4. Осуществлены катализируемые ацетатом натрия или гидроксидом натрия домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот с образованием замещенных полициклических 2-амино-4*H*-хроменовых систем с выходом 80-98% (соединения этого типа вызывают апоптоз в клетках раковых опухолей):

а) **‘solvent-free’** домино-трансформация салициловых альдегидов и двух эквивалентов циануксусного эфира;

б) **‘solvent-free’** и **‘on-water’** мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малонитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она;

в) **‘on-water’** мультикомпонентная сборка салициловых альдегидов, малонитрила и цианацетамидов;

г) **‘on-solvent’** мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малонитрила и циануксусного эфира;

5. Реализованы катализируемые ацетатом натрия или фторидом калия домино-реакции изатинов и С-Н кислот с образованием тетра- и пентациклических спирогетероциклических систем с выходом 80-99%:

а) **‘solvent-free’** сборка изатинов, малонитрила и димедона в 5,6,7,8-тетрагидроспиро-[хромен-4,3'-индолины] – класс соединений перспективных в качестве анальгетиков и при лечении нейродегенеративных заболеваний;

- б) **‘solvent-free’** и **‘on-solvent’** превращение изатинов, малонитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она в 5'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пираны], обладающие противовирусными и противоопухолевыми свойствами;
- в) **‘solvent-free’**, **‘on-water’** и **‘on-solvent’** реакция изатинов, малонитрила и гетероциклических бициклических C-H кислот в 5'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хромены] и 5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хинолины] – спирогетероциклические соединения с известной противоопухолевой и противовоспалительной активностью;
- г) **‘on-solvent’** трансформация изатинов, малонитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-она в ранее неизвестные 5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]пиридины] – структурные аналоги соединений с противоопухолевой активностью.

Список используемой литературы

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green chemistry: Theory and practice". // Oxford University Press; New York; **1998**.
2. Toda, F.; Tanaka, K. "Solvent-free organic synthesis". // *Chem. Rev.*; **2000**; 100; 1025-1074.
3. Metzger, J. O. "Solvent-free organic syntheses". // *Angew Chem., Int. Ed.*; **1998**; 37; 2975-2978.
4. Walsh, J. P.; Li, H.; Parrodi, A. C. "A green chemistry approach to asymmetric catalysis: solvent-free and highly concentrated reactions". // *Chem. Rev.*; **2007**; 107; 2503-2545.
5. Garay, A. L.; Pichon, A.; James, S. L. "Solvent-free synthesis of metal complexes". // *Chem. Soc. Rev.*; **2007**; 846-855.
6. Sineriz, F.; Thomassigny, C.; Lou, J.-D. "Recent advances in solvent-free oxidation of alcohols". // *Curr. Org. Synth.*; **2004**; 137-154.
7. Parkin, I. P. "Solvent free reactions in the solid state: solid state metathesis". // *Transition Met. Chem.*; **2002**; 569-573.
8. Raston, C. L.; Scott, J. L. "Chemoselective, solvent-free aldol condensation reaction". // *Green Chem.*; **2000**; 49-52.
9. Cavea, G. W.; Raston, C. L.; Scott, J. L. "Recent advances in solventless organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility". // *Chem. Commun.*; **2001**; 2159-2169.
10. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. "'On Water': Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension". // *Angewandte Chemie International Edition*; **2005**; 44; 3275-3279.
11. Wencel-Delord, J.; Glorius, F. "C-H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules". // *Nat Chem*; **2013**; 5; 369-375.
12. Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. "Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1988**; 31; 2235-2246.

13. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. "Towards the ideal synthesis". // *Chemistry & Industry*; **1997**; 765-&.
14. Noisier, A. F. M.; Brimble, M. A. "C-H functionalization in the synthesis of amino acids and peptides". // *Chemical Reviews*; **2014**; 114; 8775-8806.
15. Shestopalov, A. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A. "Multicomponent reactions of carbonyl compounds and derivatives of cyanoacetic acid: Synthesis of carbo- and heterocycles". // *Synthesis-Stuttgart*; **2008**; 1-25.
16. Ramachary, D. B.; Kishor, M. "Organocatalytic sequential one-pot double cascade asymmetric synthesis of Wieland–Miescher ketone analogues from a knoevenagel/hydrogenation/robinson annulation sequence: Scope and applications of organocatalytic biomimetic reductions". // *The Journal of Organic Chemistry*; **2007**; 72; 5056-5068.
17. Schneider, E. M.; Zeltner, M.; Kranzlin, N.; Grass, R. N.; Stark, W. J. "Base-free Knoevenagel condensation catalyzed by copper metal surfaces". // *Chemical Communications*; **2015**; 51; 10695-10698.
18. Khan, K. M.; Maharvi, G. M.; Khan, M. T. H.; Jabbar Shaikh, A.; Perveen, S.; Begum, S.; Choudhary, M. I. "Tetraketones: A new class of tyrosinase inhibitors". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2006**; 14; 344-351.
19. Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. "Metal-free synthesis of 3-chalcogen benzo[b]furans via an iodine-mediated electrophilic cyclisation of 2-alkynylanisoles". // *Tetrahedron Letters*; **2011**; 52; 6800-6804.
20. de March, P.; Moreno-Mañas, M.; Pi, R.; Trius, A. "Reactions between 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone and aldehydes both in the absence and the presence of added thiols". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1982**; 19; 335-336.
21. Abe, H.; Gopinath, P.; Ravi, G.; Wang, L.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. "Synthesis of caprazamycin B". // *Tetrahedron Letters*; **2015**; 56; 3782-3785.
22. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Nasybullin, R. F.; Nikishin, G. I. "Facile and convenient synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(1H-pyrazol-5-ols) by electrocatalytic tandem Knoevenagel-Michael reaction". // *Synthesis-Stuttgart*; **2008**; 1933-1937.
23. Elinson, M. N.; Fedukovich, S. K.; Nikishin, G. I. "Electrochemical cyclization of tetramethyl esters of 2-substituted propane-1,1,3,3-tetracarboxylic acids in the presence of salts of hydrohalic acids". // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*; **1990**; 39; 2523-2529.

24. Shirini, F.; Abedini, M.; Pourhasan, R. "N-sulfonic acid poly(4-vinylpyridinium) chloride: A novel polymeric and reusable catalyst for the preparation of xanthenes derivatives". // *Dyes and Pigments*; **2013**; 99; 250-255.
25. Shirini, F.; Abedini, M.; Seddighi, M.; Jolodar, O. G.; Safarpour, M.; Langroodi, N.; Zamani, S. "Introduction of a new bi-SO₃H ionic liquid based on 2,2'-bipyridine as a novel catalyst for the synthesis of various xanthene derivatives". // *RSC Advances*; **2014**; 4; 63526-63532.
26. Karami, B.; Zare, Z.; Eskandari, K. "Molybdate sulfonic acid: preparation, characterization, and application as an effective and reusable catalyst for octahydroxanthene-1,8-dione synthesis". // *Chemical Papers*; **2013**; 67; 145-154.
27. Rao, X.-P.; Wu, Y.; Song, Z.-Q.; Shang, S.-B. "Microwave assisted synthesis and crystal structure of 3,3,6,6-tetramethyl-9-(phenyl)-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroxanthene". // *Journal of Chemical Crystallography*; **2009**; 39; 500-503.
28. Zolfigol, M. A.; Khakyzadeh, V.; Moosavi-Zare, A. R.; Zare, A.; Azimi, S. B.; Asgari, Z.; Hasaninejad, A. "Preparation of various xanthene derivatives over sulfonic acid functionalized imidazolium salts (SAFIS) as novel, highly efficient and reusable catalysts". // *Comptes Rendus Chimie*; **2012**; 15; 719-736.
29. Teimouri, M. B.; Akbari-Moghaddam, P. "Molecular iodine-catalysed tandem synthesis of oxospirotricyclic furopyrimidines in water". // *Journal of Chemical Research*; **2016**; 196-198.
30. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "Cascade assembly of N,N'-dialkylbarbituric acids and aldehydes: a simple and efficient one-pot approach to the substituted 1,5-dihydro-2H,2'H-spiro(furo[2,3-d]pyrimidine-6,5'-pyrimidine)-2,2',4,4',6'(1'H,3H,3'H)-pentone framework". // *Tetrahedron Letters*; **2010**; 51; 6598-6601.
31. Jalilzadeh, M.; Pesyan, N. N. "New strategy for the synthesis of 5-aryl-1H,1'H-spiro-furo[2,3-d]pyrimidine-6,5'-pyrimidine 2,2',4,4',6'(3H,3'H,5H)-pentaones and their sulfur analogues". // *Bulletin of the Korean Chemical Society*; **2011**; 32; 3382-3388.
32. Pesyan, N. N.; Kimia, M. A.; Jalilzadeh, M.; Şahin, E. "A new, fast and easy strategy for one-pot synthesis of full substituted cyclopropanes: Direct transformation of aldehydes to 3-aryl-1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes". // *Journal of the Chinese Chemical Society*; **2013**; 60; 35-44.
33. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Ilovaisky, A. I.; Vorontsov, A. Y.; Nikishin, G. I. "A new type of cascade reaction: direct conversion of carbonyl compounds and malononitrile into substituted tetracyanocyclopropanes". // *Tetrahedron*; **2009**; 65; 6057-6062.

34. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Lizunova, T. L.; Nikishin, G. I. "Electrochemical transformation of malononitrile and carbonyl compounds into functionally substituted cyclopropanes: Electrocatalytic variant of the wideqvist reaction". // *Tetrahedron*; **2000**; 56; 3063-3069.
35. Hedayati, M. J. P., N. N. "Flash preparation of carbenoids: A different performance of cyanogen bromide". // *Oriental Journal of Chemistry*; **2014**; 30; 2081-2089.
36. Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Vereshchagin, A. N.; Nasybullin, R. F.; Egorov, M. P. "Electrocatalytic stereoselective transformation of aldehydes and two molecules of pyrazolin-5-one into (*R**,*R**)-bis(spiro-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one)cyclopropanes". // *Catalysis Science & Technology*; **2015**; 5; 2384-2387.
37. Fan, X.; Hu, X.; Zhang, X.; Wang, J. "Ionic liquid promoted knoevenagel and michael reactions". // *Aust. J. Chem.*; **2004**; 11; 1076-1071.
38. Chen, L.; Li, Y. Q.; Huang, X.-J.; Zheng, W.-J. "*N,N*-dimethylamino-functionalized basic ionic liquid catalyzed one-pot multicomponent reaction for the synthesis of 4*H*-benzo[*b*]pyran derivatives under solvent-free condition". // *Heteroat. Chem.*; **2009**; 20; 91-94.
39. Guo, S.; Wang, S.; Li, J. "*D,L*- proline- catalyzed one- pot synthesis of pyrans and pyrano[2,3- *c*]pyrazole derivatives by a grinding method under solvent-free conditions". // *Synth. Commun.*; **2007**; 2111-2120.
40. Lian, X.-Z.; Huang, Y.; Li, Y.-Q.; Zheng, W.-J. "A green synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives through". // *Monatsh. Chem.*; **2008**; 129-131.
41. Amirnejad, M.; Naimi-Jamal, M. R.; Tourani, H.; H., G. "A facile solvent-free one-pot three-component method for the synthesis of 2-amino-4*H*-pyrans and tetrahydro-4*H*-chromenes at ambient temperature". // *Monatsh. Chem.*; **2013**; 144; 1219-1225.
42. Khazaei, A.; Gholami, F.; Khakyzadeh, V.; Moosavi-Zare, A. R.; Afsar, J. "Magnetic core-shell titanium dioxide nanoparticles as an efficient catalyst for domino Knoevenagel-Michael-cyclocondensation reaction of malononitrile, various aldehydes and dimedone". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 14305-14310.
43. Song, S.; Shan, Z.; Jin, Y. "A cheap amino alcohol catalyzed one-pot, tri-component synthesis of tetrahydrochromene derivatives". // *Letters in Organic Chemistry*; **2010**; 7; 64-68.
44. Pradhan, K.; Bhattacharyya, P.; Paul, S.; Das, A. R. "Synthesis of 3,4-dihydropyridin-2-one derivatives in convergent mode applying bio catalyst vitamin B 1 and polymer supported catalyst PEG–SO₃H from two different sets of building blocks". // *Tetrahedron Letters*; **2012**; 53; 5840-5844.

45. Amoozadeh, A.; Golian, S.; Rahmani, S. "TiO₂-coated magnetite nanoparticle-supported sulfonic acid as a new, efficient, magnetically separable and reusable heterogeneous solid acid catalyst for multicomponent reactions". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 45974-45982.
46. Amoozadeh, A.; Rahmani, S.; Bitaraf, M.; Abadi, F. B.; Tabrizian, E. "Nano-zirconia as an excellent nano support for immobilization of sulfonic acid: a new, efficient and highly recyclable heterogeneous solid acid nanocatalyst for multicomponent reactions". // *New Journal of Chemistry*; **2016**; 40; 770-780.
47. Kassae, M. Z.; Masrouri, H.; Movahedi, F. "ZnO-nanoparticle-promoted synthesis of polyhydroquinoline derivatives via multicomponent Hantzsch reaction". // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*; **2010**; 141; 317-322.
48. Tu, S.; Zhang, J.; Zhu, X.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Xu, J.; Jiang, B.; Jia, R.; Zhang, J.; Shi, F. "One-pot synthesis of hexahydroquinolines Via a four-component cyclocondensation under microwave irradiation in solvent free conditions: A green chemistry strategy". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **2006**; 43; 985-988.
49. Kumar, S.; Sharma, P.; Kapoor, K. K.; Hundal, M. S. "An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding". // *Tetrahedron*; **2008**; 64; 536-542.
50. Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. "Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1-benzopyrans and benzothiopyrans and the use thereof as potentiators of AMPA". // *Patent*; WO 0075123, **2000**.
51. Shestopalov, A. M.; Emelianova, Y. M.; Nesterov, V. N. "One-step synthesis of substituted 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyrans. Molecular and crystal structure of 2-amino-3-(2-methoxyethoxycarbonyl)-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran". // *Russian Chemical Bulletin*; **2003**; 52; 1164-1171.
52. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Feducovich, S. K.; Gorbunov, S. V.; Nasybullin, R. F.; Miloserdov, F. M.; Nikishin, G. I. "The implication of electrocatalysis in mcr strategy: Electrocatalytic multicomponent transformation of cyclic 1,3-diketones, aldehydes and malononitrile into substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes". // *European Journal of Organic Chemistry*; **2006**; 2006; 4335-4339.
53. Nasseri, M. A.; Sadeghzadeh, S. M. "Magnetic nanoparticle supported hyperbranched polyglycerol catalysts for synthesis of 4H-benzo[b]pyran". // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*; **2013**; 144; 1551-1558.
54. Kalbasi, R. J.; Mosaddegh, N. "Synthesis and characterization of poly(4-vinylpyridine)/MCM-48 catalyst for one-pot synthesis of substituted 4H-chromenes". // *Catalysis Communications*; **2011**; 12; 1231-1237.

55. Revanna, C. N.; Swaroop, T. R.; Raghavendra, G. M.; Bhadregowda, D. G.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. "Practical and green protocol for the synthesis of substituted 4*H*-chromenes using room temperature ionic liquid choline chloride–urea". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **2012**; 49; 851-855.
56. Thakur, A.; Tripathi, M.; Rajesh, U. C.; Rawat, D. S. "Ethylenediammonium diformate (EDDF) in PEG600: an efficient ambiphilic novel catalytic system for the one-pot synthesis of 4*H*-pyrans via Knoevenagel condensation". // *RSC Adv.*; **2013**; 3; 18142-18148.
57. Tabrizian, E.; Amoozadeh, A. "A unique approach to magnetization of metal oxides: nano-Fe₃O₄@TDI@TiO₂ as a highly efficient, magnetically separable and recyclable heterogeneous nanocatalyst". // *Catalysis Science & Technology*; **2016**; 6; 6267-6276.
58. Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M.; Litvinov, V. P. "Single-step synthesis of substituted 7-aminopyrano[2,3-*d*]pyrimidines". // *Russian Chemical Bulletin*; **2004**; 53; 2342-2344.
59. Sadeghi, B.; Bouslik, M.; Shishehbore, M. R. "Nano-sawdust-OSO₃H as a new, cheap and effective nanocatalyst for one-pot synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidines". // *Journal of the Iranian Chemical Society*; **2015**; 12; 1801-1808.
60. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic multicomponent assembling of aldehydes, *N*-alkyl barbiturates and malononitrile: an efficient approach to pyrano[2,3-*d*]pyrimidines". // *Mendeleev Commun.*; **2011**; 21; 122-124.
61. Khurana, J. M.; Vij, K. "Nickel nanoparticles as semiheterogeneous catalyst for one-pot, three-component synthesis of 2-amino-4*H*-pyrans and pyran annulated heterocyclic moieties". // *Synth. Commun.*; **2013**; 43; 2294-2304.
62. Maddila, S. N.; Maddila, S.; Van Zyl, W. E.; Jonnalagadda, S. B. "Mn doped ZrO₂ as a green, efficient and reusable heterogeneous catalyst for the multicomponent synthesis of pyrano[2,3-*i*]pyrimidine derivatives". // *RSC Adv.*; **2015**; 37360-37366.
63. Khazaei, A.; Nik, H.; Moosavi-Zare, A. "Water mediated domino knoevenagel-michael-cyclocondensation reaction of malononitrile, various aldehydes and barbituric acid derivatives using boric acid aqueous solution system compared with nano-titania sulfuric acid". // *J. Chin. Chem. Soc.*; **2015**; 62; 675-679.
64. Abedini, M.; Shirini, F.; Mohammad-Alinejad Omran, J.; Seddighi, M.; Goli-Jolodar, O. "Succinimidinium *N*-sulfonic acid hydrogen sulfate as an efficient ionic liquid catalyst for the synthesis of 5-arylmethylene-pyrimidine-2,4,6-trione and

- pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone derivatives". // *Research on Chemical Intermediates*; **2016**; 42; 4443-4458.
65. Khurana, J. M.; Nand, B.; P., S. "1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene: a highly efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted tetrahydro-4*H*-chromenes, tetrahydro[*b*]pyrans, pyrano[*d*]pyrimidines, and 4*H*-pyrans in aqueous medium". // *J. Heterocycl. Chem.*; **2014**; 51; 618-624.
 66. Shekouhy, M.; Khalafi-Nezhad, A. "Polyethylene glycol-bonded 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (PEG-DBU) as a surfactant-combined base catalyst for the application of nucleosides as reagents in multi-component syntheses of 8-substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbonitriles in water". // *Green Chemistry*; **2015**; 17; 4815-4829.
 67. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Stepanov, N. O.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic and chemical methods in MHIRC reactions: the first example of the multicomponent assembly of medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from three different molecules". // *Tetrahedron*; **2013**; 69; 1945-1952.
 68. Sharanin, Y. A.; Sharanina, L. G.; Puzanova, V. V. "Cyclization reactions of nitriles .7. Synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-5-cyano-1*H*,4*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrans". // *Zhurnal Organicheskoi Khimii*; **1983**; 19; 2609-2615.
 69. Xiao, Z.; Lei, M.; Hu, L. "An unexpected multi-component reaction to synthesis of 3-(5-amino-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-arylpropanoic acids in ionic liquid". // *Tetrahedron Letters*; **2011**; 52; 7099-7102.
 70. Kamel, M. "Convenient synthesis, characterization, cytotoxicity and toxicity of pyrazole derivatives". // *Acta Chim. Slov*; **2015**; 62.
 71. Elnagdi, N. M. H.; Al-Hokbany, N. S. "Organocatalysis in synthesis: *L*-proline as an enantioselective catalyst in the synthesis of pyrans and thiopyrans". // *Molecules*; **2012**; 17; 4300-4312.
 72. Abdellatif, F. F. "Heterocycles synthesis through reactions of nucleophiles with acrylonitriles .9. A direct one-pot synthesis of pyranopyrazoles". // *Zeitschrift Fur Naturforschung Section B-a Journal of Chemical Sciences*; **1990**; 45; 1675-1678.
 73. Ilovaisky, A. I.; Medvedev, M. G.; Merkulova, V. M.; Elinson, M. N.; Nikishin, G. I. "Green approach to the design of functionalized medicinally privileged 4-aryl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile scaffold". // *J. Heterocycl. Chem.*; **2014**; 51; 523-527.
 74. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Nikishin, G. I. "Sodium acetate catalyzed tandem Knoevenagel–Michael multicomponent reaction of aldehydes, 2-pyrazolin-5-ones,

- and cyano-functionalized C–H acids: Facile and efficient way to 3-(5-hydroxypyrazol-4-yl)-3-aryl-propionitriles". // *Comptes Rendus Chimie*; **2013**; 16; 789-794.
75. Sharanina, L. G.; Promonenkov, V. K.; Marshupa, V. P.; Pashchenko, A. V.; Puzanova, V. V.; Sharanin, Y. A.; Klyuev, N. A.; Gusev, L. F.; Gnatusina, A. P. "6-Amino-5-cyano-1*H*,4*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrans". // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; **1982**; 18; 607-611.
 76. Niknam, K.; Borazjani, N.; Rashidian, R.; Jamali, A. "Silica-bonded *N*-propylpiperazine sodium *n*-propionate as recyclable catalyst for synthesis of 4*H*-pyran derivatives". // *Chinese Journal of Catalysis*; **2013**; 34; 2245-2254.
 77. Heravi, M. M.; Ghods, A.; Derikvand, F.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F. " $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ catalyzed one-pot three-component synthesis of dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives". // *Journal of the Iranian Chemical Society*; **2010**; 7; 615-620.
 78. Zhou, J.-F.; Tu, S.-J.; Zhu, H.-Q.; Zhi, S.-J. "A facile one pot synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives under microwave irradiation". // *Synthetic Communications*; **2002**; 32; 3363-3366.
 79. Sheibani, H.; Babaie, M. "Three-component reaction to form 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-yl cyanides". // *Synthetic Communications*; **2009**; 40; 257-265.
 80. Shi, D.; Mou, J.; Zhuang, Q.; Niu, L.; Wu, N.; Wang, X. "Three-component one-pot synthesis of 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives in aqueous media". // *Synthetic Communications*; **2004**; 34; 4557-4563.
 81. Zolfigol, M. A.; Ayazi-Nasrabadi, R.; Baghery, S.; Khakyzadeh, V.; Azizian, S. "Applications of a novel nano magnetic catalyst in the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene and dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives". // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*; **2016**; 418–419; 54-67.
 82. Stoyanov, E.; Ivanov, I.; Heber, D. "General method for the preparation of substituted 2-amino-4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-ones and 2-amino-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-5-ones". // *Molecules*; **2000**; 5; 19.
 83. Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Clercq, E. D. "Practical and efficient synthesis of pyrano[3,2-*c*]pyridone, pyrano[4,3-*b*]pyran and their hybrids with nucleoside as potential antiviral and antileishmanial agents". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2010**; 20; 809-813.

84. Khaligh, N. G.; Hamid, S. B. A. "4-(Succinimido)-1-butane sulfonic acid as a Brönsted acid catalyst for the synthesis of pyrano[4,3-*b*]pyran derivatives using thermal and ultrasonic irradiation". // *Chinese Journal of Catalysis*; **2015**; 36; 728-733.
85. Wang, X. S.; Zhou, J. X.; Zeng, Z. S.; Li, Y. L.; Shi, D. Q.; Tu, S. J. "One-pot synthesis of pyrano[3,2-*c*]pyran derivatives catalyzed by KF/Al₂O₃". // *Arkivoc*; **2006**; 107-113.
86. Seifi, M.; Sheibani, H. "High surface area MgO as a highly effective heterogeneous base catalyst for three-component synthesis of tetrahydrobenzopyran and 3,4-dihydropyrano *c* chromene derivatives in aqueous media". // *Catalysis Letters*; **2008**; 126; 275-279.
87. Khurana, J. M.; Nand, B.; Saluja, P. "DBU: a highly efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrano[3,2-*c*]chromenes, dihydropyrano[4,3-*b*]pyranes, 2-amino-4*H*-benzo[*h*]chromenes and 2-amino-4*H*-benzo[*g*]chromenes in aqueous medium". // *Tetrahedron*; **2010**; 66; 5637-5641.
88. Kidwai, M.; Saxena, S. "Convenient preparation of pyrano benzopyranes in aqueous media". // *Synthetic Communications*; **2006**; 36; 2737-2742.
89. Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Karimitabar, F.; Nikokar, I.; Moosavi-Zare, A. R. "N,2-Dibromo-6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,2,4]thiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide: an efficient and homogeneous catalyst for one-pot synthesis of 4*H*-pyran, pyranopyrazole and pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine derivatives under aqueous media". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 71402-71412.
90. Abdolmohammadi, S.; Balalaie, S. "Novel and efficient catalysts for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrano *c* chromene derivatives in aqueous media". // *Tetrahedron Letters*; **2007**; 48; 3299-3303.
91. Khurana, J. M.; Kumar, S. "Tetrabutylammonium bromide (TBAB): a neutral and efficient catalyst for the synthesis of biscoumarin and 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene derivatives in water and solvent-free conditions". // *Tetrahedron Letters*; **2009**; 50; 4125-4127.
92. Heravi, M. M.; Jani, B. A.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F.; Oskooie, H. A. "Three component, one-pot synthesis of dihydropyrano[3,2-*c*]chromene derivatives in the presence of H₆P₂W₁₈O₆₂ center dot 18H₂O as a green and recyclable catalyst". // *Catalysis Communications*; **2008**; 10; 272-275.
93. Ghorbani-Vaghei, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Karimi-Nami, R. "One-pot synthesis of 4*H*-chromene and dihydropyrano[3,2-*c*]chromene derivatives in hydroalcoholic media". // *Journal of the Brazilian Chemical Society*; **2011**; 22; 905-U125.

94. Shaabani, A.; Samadi, S.; Badri, Z.; Rahmati, A. "Ionic liquid promoted efficient and rapid one-pot synthesis of pyran annulated heterocyclic systems". // *Catalysis Letters*; **2005**; 104; 39-43.
95. Shaterian, H. R.; Oveisi, A. R. "A simple green approach to the synthesis of 2-amino-5-oxo-4,5-dihydropyrano[3,2-c]chromene-3-carbonitrile derivatives catalyzed by 3-hydroxypropanaminium acetate (HPAA) as a new ionic liquid". // *Journal of the Iranian Chemical Society*; **2011**; 8; 545-552.
96. Mehrabi, H.; Kazemi-Mireki, M. "CuO nanoparticles: an efficient and recyclable nanocatalyst for the rapid and green synthesis of 3,4-dihydropyrano[c]chromenes". // *Chinese Chemical Letters*; **2011**; 22; 1419-1422.
97. Esmaeilpour, M.; Javidi, J.; Dehghani, F.; Nowroozi Dodeji, F. "A green one-pot three-component synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran and 3,4-dihydropyrano[c]chromene derivatives using a $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -imid-PMA_n magnetic nanocatalyst under ultrasonic irradiation or reflux conditions". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 26625-26633.
98. Wang, X. s.; Zeng, Z. s.; Shi, D. q.; Wei, X. y.; Zong, Z. m. "One-step synthesis of 2-amino-3-cyano-4-aryl-1,4,5,6-tetrahydropyrano[3,2-c]quinolin-5-one derivatives using $\text{KF}-\text{Al}_2\text{O}_3$ as catalyst". // *Synthetic Communications*; **2004**; 34; 3021-3027.
99. Magedov, I. V.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Dhawan, A. S.; Rogelj, S.; Van slambrouck, S.; Steelant, W. F. A.; Evdokimov, N. M.; Uginskii, P. Y.; Elias, E. M.; Knee, E. J.; Tongwa, P.; Antipin, M. Y.; Kornienko, A. "Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis. 2. Antiproliferative and antitubulin activities of pyrano[3,2-c]pyridones and pyrano[3,2-c]quinolones". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **2008**; 51; 2561-2570.
100. Yao, M.-J.; Guan, Z.; He, Y.-H. "Simple, catalyst-free, one-pot procedure for the synthesis of 2-amino-3-cyano-1,4,5,6-tetrahydropyrano[3,2-c]quinolin-5-one derivatives". // *Synthetic Communications*; **2013**; 43; 2073-2078.
101. Abbaspour-Gilandeh, E.; Aghaei-Hashjin, M.; Yahyazadeh, A.; Salemi, H. " $(\text{CTA})_3[\text{SiW}_{12}]\text{-Li}^+\text{-MMT}$: a novel, efficient and simple nanocatalyst for facile and one-pot access to diverse and densely functionalized 2-amino-4H-chromene derivatives via an eco-friendly multicomponent reaction in water". // *RSC Advances*; **2016**; 6; 55444-55462.
102. Baghbanian, S. M.; Rezaei, N.; Tashakkorian, H. "Nanozeolite clinoptilolite as a highly efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of various 2-amino-4H-

- chromene derivatives in aqueous media". // *Green Chemistry*; **2013**; 15; 3446-3458.
103. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. "Multicomponent one-pot synthesis of pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*b*]pyridines as a novel approach to condensed pyridines". // *Mendeleev Communications*; **2003**; 13; 267-268.
104. Шаранин, Ю. А.; Шестопапов, А. М. "Траснформация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов в замещенные 4-арил-3-циано-2(1*H*)-пиридинтионы и 2-амино-4-арил-7,7-диметили-5оксо-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пираны". // *Журнал органической химии*; **1989**; 25; 1331-1334.
105. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Feducovich, S. K.; Nasybullin, R. F.; Gorbunov, S. V.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic chain transformation of salicylaldehydes and malononitrile into substituted 4*H*-chromenes". // *Electrochemistry Communications*; **2006**; 8; 1567-1571.
106. Kulkarni, M. A.; Pandit, K. S.; Desai, U. V.; Lad, U. P.; Wadgaonkar, P. P. "Diethylamine: a smart organocatalyst in eco-safe and diastereoselective synthesis of medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromenes at ambient temperature". // *Comptes Rendus Chimie*; **2013**; 16; 689-695.
107. Yadav, S.; Srivastava, M.; Rai, P.; Singh, J.; Prasad Tiwari, K.; Singh, J. "Visible light induced, catalyst free, convenient synthesis of chromene nucleus and its derivatives using water-ethanol mixture as a solvent". // *New Journal of Chemistry*; **2015**; 39; 4556-4561.
108. Elinson, M. N.; Medvedev, M. G.; Ilovaisky, A. I.; 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 Communications*; **2013**; 23; 94-95.
109. Patai, S.; Israeli, Y. "The kinetics and mechanisms of carbonyl-methylene condensations. Part VII. The reaction of malononitrile with aromatic aldehydes in ethanol". // *J. Chem. Soc.*; **1960**; 2025-2030.
110. Elinson, M. N.; Gorbunov, S. V.; Vereshchagin, A. N.; Nasybullin, R. F.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Egorov, M. P. "Chemical and electrocatalytic cascade cyclization of salicylaldehyde with three molecules of malononitrile: 'one-pot' simple and efficient way to the chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold". // *Tetrahedron*; **2014**; 70; 8559-8563.
111. Yang, F.; Wang, Z.; Wang, H.; Wang, C.; Wang, L. "An efficient condensation of substituted salicylaldehyde and malononitrile catalyzed by lipase under microwave irradiation". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 57122-57126.

112. Fujimoto, A.; Sakurai, A. "A new selective preparation of 4*H*-chromenes by reaction of alkyl cyanoacetate with 3,5-dibromosalicylaldehyde in the presence of ammonium acetate". // *Synthesis*; **1977**; 1977; 871-872.
113. Roudier, J. F.; Foucaud, A. "A convenient synthesis of 4*H*-chromenes". // *Synthesis*; **1984**; 159-191.
114. Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. "Structure-activity relationship studies of ethyl 2-amino-6-bromo-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4*H*-chromene-3-carboxylate (HA 14-1), an antagonist for antiapoptotic Bcl-2 proteins to overcome drug resistance in cancer". // *Journal of medicinal chemistry*; **2006**; 49; 7731-7739.
115. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Feducovich, S. K.; Gorbunov, S. V.; Nasybullin, R. F.; Stepanov, N. O.; Nikishin, G. I. "Electrochemically induced chain transformation of salicylaldehydes and alkyl cyanoacetates into substituted 4*H*-chromenes". // *Tetrahedron Letters*; **2006**; 47; 7629-7633.
116. Galeta, J.; Potáček, M. "Applications of caged-designed proton sponges in base-catalyzed transformations". // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*; **2014**; 395; 87-92.
117. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Miloserdov, F. M.; Ilovaisky, A. I.; Feducovich, S. K.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "Catalysis of salicylaldehydes and two different C-H acids with electricity: first example of an efficient multicomponent approach to the design of functionalized medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromene scaffold". // *Advanced Synthesis & Catalysis*; **2008**; 350; 591-601.
118. Lakshmi, N. V.; Kiruthika, S. E.; Perumal, P. T. "A rapid and efficient access to 4-substituted 2-amino-4*H*-chromenes Catalyzed by InCl₃". // *Synlett*; **2011**; 1389-1394.
119. Iravani, N.; Keshavarz, M.; Shojaeian Kish, H. A.; Parandvar, R. "Tin sulfide nanoparticles supported on activated carbon as an efficient and reusable Lewis acid catalyst for three-component one-pot synthesis of 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives". // *Chinese Journal of Catalysis*; **2015**; 36; 626-633.
120. Fadovipoor, E.; Nazari, S.; Ahmady, A. Z.; Gorjizadeh, M.; Afshari, M.; Keshavarz, M. "Covalently supported Sulfonic and acetic acids on poly(pyrrole) as green, cheap and recoverable solid acid catalysts for the synthesis of 4*H*-pyrano [2, 3-*c*] pyrazoles". // *Oriental Journal of Chemistry*; **2015**; 31; 733-739.
121. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Dorofeev, A. S.; Merkulova, V. M.; Stepanov, N. O.; Miloserdov, F. M.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic multicomponent transformation of cyclic 1,3-diketones, isatins, and malononitrile: facile and convenient way to functionalized spirocyclic (5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene)-4,3'-oxindole system". // *Tetrahedron*; **2007**; 63; 10543-10548.

122. Satasia, S. P.; Kalaria, P. N.; Avalani, J. R.; Raval, D. K. "An efficient approach for the synthesis of spirooxindole derivatives catalyzed by novel sulfated choline based heteropolyanion at room temperature". // *Tetrahedron*; **2014**; 70; 5763-5767.
123. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Non-catalytic thermal multicomponent assembling of isatin, cyclic CH-acids and malononitrile: An efficient approach to spirooxindole scaffold". // *Mendeleev Communications*; **2012**; 22; 143-144.
124. Guo, R.-Y.; An, Z.-M.; Mo, L.-P.; Wang, R.-Z.; Liu, H.-X.; Wang, S.-X.; Zhang, Z.-H. "Meglumine: a novel and efficient catalyst for one-pot, three-component combinatorial synthesis of functionalized 2-amino-4H-pyrans". // *ACS Combinatorial Science*; **2013**; 15; 557-563.
125. He, T.; Zeng, Q.-Q.; Yang, D.-C.; He, Y.-H.; Guan, Z. "Biocatalytic one-pot three-component synthesis of 3,3'-disubstituted oxindoles and spirooxindole pyrans using α -amylase from hog pancreas". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 37843-37852.
126. Nasseri, M. A.; Kamali, F.; Zakerinasab, B. "Catalytic activity of reusable nickel oxide nanoparticles in the synthesis of spirooxindoles". // *RSC Advances*; **2015**; 5; 26517-26520.
127. Nasseri, M. A.; Sadeghzadeh, S. M. "A highly active FeNi₃-SiO₂ magnetic nanoparticles catalyst for the preparation of 4H-benzo[b]pyrans and spirooxindoles under mild conditions". // *Journal of the Iranian Chemical Society*; **2013**; 10; 1047-1056.
128. Karmakar, B.; Nayak, A.; Banerji, J. "A clean and expedient synthesis of spirooxindoles in aqueous media catalyzed over nanocrystalline MgO". // *Tetrahedron Letters*; **2012**; 53; 5004-5007.
129. Zhao, L.-Q.; Zhou, B.; Li, Y.-Q. "An efficient one-pot three-component reaction for synthesis of spirooxindole derivatives in water media under catalyst-free condition". // *Heteroatom Chemistry*; **2011**; 22; 673-677.
130. Wang, G.-D.; Zhang, X.-N.; Zhang, Z.-H. "One-pot three-component synthesis of spirooxindoles catalyzed by hexamethylenetetramine in water". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **2013**; 50; 61-65.
131. Baharfar, R.; Azimi, R. "Immobilization of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) over mesoporous silica Sba-15: An efficient approach for the synthesis of functionalized spirochromenes". // *Synthetic Communications*; **2014**; 44; 89-100.

132. Wang, L.-M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J.-J.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y. "Sodium stearate-catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of spirooxindoles in aqueous micellar media". // *Tetrahedron*; **2010**; 66; 339-343.
133. Dandia, A.; Jain, A. K.; Bhati, D. S. "NaCl as a novel and green catalyst for the synthesis of biodynamic spiro heterocycles in water under sonication". // *Synthetic Communications*; **2011**; 41; 2905-2919.
134. Daraie, M.; Beheshtiha, Y. S.; Heravi, M. M. "Synthesis of spirochromene derivatives catalyzed by Mn(bpyo)₂/MCM-41 in water". // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*; **2014**; 146; 191-198.
135. Nasseri, M. A.; Zakerinasab, B. "Sulfuric acid-modified poly(ethylene glycol): an efficient, biodegradable, and reusable polymeric catalyst for synthesis of spiro oxindole derivatives in aqueous medium". // *Research on Chemical Intermediates*; **2014**; 41; 5261-5270.
136. Shestopalov, A. M.; Zlotin, S. G.; Shestopalov, A. A.; Mortikov, V. Y.; Rodinovskaya, L. A. "Cross-condensation of derivatives of cyanoacetic acid and carbonyl compounds. 2. One-pot synthesis of substituted 2-amino-7-methyl-5-oxo-4,5-dihydropyrano[4,3-*b*]pyrans in ethanol and ionic liquid [bmim][PF₆]" // *Russian Chemical Bulletin*; **2004**; 53; 573-579.
137. Khurana, J. M.; Yadav, S. "Highly monodispersed PEG-stabilized Ni nanoparticles: proficient catalyst for the synthesis of biologically important spiropyrans". // *Australian Journal of Chemistry*; **2012**; 65; 314-319.
138. Li, Y.; Chen, H.; Shi, C.; Shi, D.; Ji, S. "Efficient one-pot synthesis of spirooxindole derivatives catalyzed by *L*-proline in aqueous medium". // *Journal of Combinatorial Chemistry*; **2010**; 12; 231-237.
139. Ghahremanzadeh, R.; Amanpour, T.; Bazgir, A. "Clean synthesis of spiro[indole-3,8'-phenaleno[1,2-*b*]pyran]-9'-carbonitriles and spiro[indole-3,4'-pyrano[4,3-*b*]pyran]-3'-carbonitriles by one-pot, three-component reactions". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **2010**; 47; 46-49.
140. Bazgir, A.; Hosseini, G.; Ghahremanzadeh, R. "Copper ferrite nanoparticles: An efficient and reusable nanocatalyst for a green one-pot, three-component synthesis of spirooxindoles in water". // *ACS Combinatorial Science*; **2013**; 15; 530-534.
141. Davarpanah, J.; Kiasat, A. R. "Covalently anchored *n*-propyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride on SBA-15 as a basic nanocatalyst for the synthesis of pyran heterocyclic compounds". // *RSC Advances*; **2014**; 4; 4403-4412.

142. Karimi, A. R.; Sedaghatpour, F. "Novel mono- and bis(spiro-2-amino-4*H*-pyrans): alum-catalyzed reaction of 4-hydroxycoumarin and malononitrile with isatins, quinones, or ninhydrin". // *Synthesis*; **2010**; 2010; 1731-1735.
143. Joshi, K. C.; Dandia, A.; Baweja, S.; Joshi, A. "Studies in spiroheterocycles. Part XVII. synthesis of novel fluorine containing spiro[indole-pyranobenzopyran] and spiro[indenopyran-indole] derivatives". // *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1989**; 26; 1097-1099.
144. Jalili-Baleh, L.; Mohammadi, N.; Khoobi, M.; Ma'mani, L.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. "Synthesis of monospiro-2-amino-4*H*-pyran derivatives catalyzed by propane-1-sulfonic acid-modified magnetic hydroxyapatite nanoparticles". // *Helvetica Chimica Acta*; **2013**; 96; 1601-1609.
145. Saluja, P.; Aggarwal, K.; Khurana, J. M. "One-pot synthesis of biologically important spiro-2-amino-4*H*-pyrans, spiroacenaphthylenes, and spirooxindoles using DBU as a green and recyclable catalyst in aqueous medium". // *Synthetic Communications*; **2013**; 43; 3239-3246.
146. Dandia, A.; Gautam, S.; Jain, A. K. "An efficient synthesis of fluorine-containing substituted spiro[piperidine-4,4'-pyrano[3,2-*c*]quinoline]-3'-carbonitrile by nonconventional methods". // *Journal of Fluorine Chemistry*; **2007**; 128; 1454-1460.
147. Rad-Moghadam, K.; Youseftabar-Miri, L. "Ambient synthesis of spiro[4*H*-pyran-oxindole] derivatives under [BMIm]BF₄ catalysis". // *Tetrahedron*; **2011**; 67; 5693-5699.
148. Gholizadeh, S.; Radmoghadam, K. "Ultrasound-assisted the three-component synthesis of spiro [4*H*-pyrano [3, 2-*c*] quinolin-4, 3'-indoline]-2', 5 (6*H*)-diones in water". // *Oriental Journal of Chemistry*; **2014**; 29; 1637-1641.
149. DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. "Privileged structures: Applications in drug discovery". // *Comb. Chem. High Throughput Screening*; **2004**; 7; 473-493.
150. Elinson, M. N.; Ryzhkoy, F. V.; Zaimoyskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Non-catalytic solvent-free synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes from aldehydes, dimedone and malononitrile at ambient temperature". // *Mendeleev Communications*; **2015**; 25; 185-187.
151. Sheldon, R. A. "Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art". // *Green Chemistry*; **2005**; 7; 267-278.

152. Friscic, T.; Jones, W. "Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding". // *Crystal Growth & Design*; **2009**; 9; 1621-1637.
153. Anderson, D. R.; Hegde, S.; Reinhard, E.; Gomez, L.; Vernier, W. F.; Lee, L.; Liu, S.; Sambandam, A.; Snider, P. A.; Masih, L. "Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase-2 (MK-2)". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2005**; 15; 1587-1590.
154. Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Wang, Y.; Zhao, J.; Jia, S.; Herich, J.; Labreque, D.; Storer, R.; Meerovitch, K.; Bouffard, D.; Rej, R.; Denis, R.; Blais, C.; Lamothe, S.; Attardo, G.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. "Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure–activity relationships of the 4-aryl group". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **2004**; 47; 6299-6310.
155. Kemnitzer, W.; Kasibhatla, S.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Jia, S.; Xu, L.; Crogan-Grundy, C.; Denis, R.; Barriault, N.; Vaillancourt, L.; Charron, S.; Dodd, J.; Attardo, G.; Labrecque, D.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. "Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure–activity relationships of the 7- and 5-, 6-, 8-positions". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2005**; 15; 4745-4751.
156. Kumar, D.; Reddy, V. B.; Sharad, S.; Dube, U.; Kapur, S. "A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes". // *European Journal of Medicinal Chemistry*; **2009**; 44; 3805-3809.
157. Marco-Contelles, J.; León, R.; Ríos, C. d. l.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroja, M. "New multipotent tetracyclic tacrines with neuroprotective activity". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2006**; 14; 8176-8185.
158. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Nikishin, G. I. "Solvent-free multicomponent assembling of aldehydes, *N,N'*-dialkyl barbiturates and malononitrile: fast and efficient approach to pyrano[2,3-*d*]pyrimidines". // *Heterocyclic Communications*; **2014**; 20; 281-284.
159. Yalagala, K.; Maddila, S.; Rana, S.; Maddila, S. N.; Kalva, S.; Skelton, A. A.; Jonnalagadda, S. B. "Synthesis, antimicrobial activity and molecular docking studies of pyrano[2,3-*d*]pyrimidine formimidate derivatives". // *Research on Chemical Intermediates*; **2015**; 42; 3763-3774.

160. Nasr, M. N.; Gineinah, M. M. "Pyrido[2, 3-*d*]pyrimidines and pyrimido[5', 4':5, 6]pyrido[2, 3-*d*]pyrimidines as new antiviral agents: synthesis and biological activity". // *Archiv der Pharmazie*; **2002**; 335; 289-295.
161. Furuya S; T., O. "Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and their uses as anatagonists". // *Patent*, **1994**.
162. Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. "Synthesis and antitumor activity of 2,4-diamino-6-(2,5-dimethoxybenzyl)-5-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1980**; 23; 327-329.
163. Paliwal, P. K.; Jetli, S. R.; Jain, S. "Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano[*c*]chromene and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and their biological evaluation". // *Medicinal Chemistry Research*; **2012**; 22; 2984-2990.
164. Huang, X.; Su, J.; Rao, A. U.; Tang, H.; Zhou, W.; Zhu, X.; Chen, X.; Liu, Z.; Huang, Y.; Degrado, S.; Xiao, D.; Qin, J.; Aslanian, R.; McKittrick, B. A.; Greenfeder, S.; Heek, M. v.; Chintala, M.; Palani, A. "SAR studies of C2 ethers of 2*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4,7(1*H*,3*H*)-triones as nicotinic acid receptor (NAR) agonist". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2012**; 22; 854-858.
165. Paliwal, P. K.; Jetli, S. R.; Jain, S. "Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(*c*)chromene and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and their biological evaluation". // *Medicinal Chemistry Research*; **2012**; 22; 2984-2990.
166. Brahmachari, G.; Banerjee, B. "Facile and one-pot access to diverse and densely functionalized 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrans and pyran-annulated heterocyclic scaffolds via an eco-friendly multicomponent reaction at room temperature using urea as a novel organo-catalyst". // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*; **2014**; 2; 411-422.
167. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Solvent-free and 'on-water' multicomponent assembling of aldehydes, 3-methyl-2-pyrazoline-5-one, and malononitrile: fast and efficient approach to medicinally relevant pyrano[2,3-*c*]pyrazole scaffold". // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*; **2015**; 146; 631-635.
168. Mishriky, N.; Girgis, A. S.; Asaad, F. M.; Ibrahim, Y. A.; Sobieh, U. I.; Fawzy, N. G. "Simple synthesis of condensed pyran containing compounds and their antimicrobial properties". // *Bollettino chimico farmaceutico*; **2001**; 140; 129-139.
169. Coen, D. M.; Loregian, A. "Antiviral methods and compositions". // *Patent*; WO 2006019955 A2, **2006**.
170. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Nasybullin, R. F.; Vereshchagin, A. N.; Egorov, M. P. "Fast efficient and general pase approach to medicinally relevant 4*H*,5*H*-

- pyrano-[4,3-*b*]pyran-5-one and 4,6-dihydro-5*H*-pyrano-[3,2-*c*]pyridine-5-one scaffolds". // *Helvetica Chimica Acta*; **2016**; 99; 724-731.
171. Erichsen, M. N.; Huynh, T. H. V.; Abrahamsen, B.; Bastlund, J. F.; Bundgaard, C.; Monrad, O.; Bekker-Jensen, A.; Nielsen, C. W.; Frydenvang, K.; Jensen, A. A.; Bunch, L. "Structure–activity relationship study of first selective inhibitor of excitatory amino acid transporter subtype 1: 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-7-(naphthalen-1-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitrile (UCPH-101)". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **2010**; 53; 7180-7191.
 172. Huynh, T. H. V.; Abrahamsen, B.; Madsen, K. K.; Gonzalez-Franquesa, A.; Jensen, A. A.; Bunch, L. "Design, synthesis and pharmacological characterization of coumarin-based fluorescent analogs of excitatory amino acid transporter subtype 1 selective inhibitors, UCPH-101 and UCPH-102". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2012**; 20; 6831-6839.
 173. Choudhari, B. P.; Mulwad, V. V. "Synthesis of biologically active 3,8-dioxo-10-hydroxypyran[2,3-*f*]quinoline and its reactions". // *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*; **2003**; 42; 2080-2085.
 174. Chen, I. S.; Wu, S. J.; Tsai, I. L.; Wu, T. S.; Pezzuto, J. M.; Lu, M. C.; Chai, H.; Suh, N.; Teng, C. M. "Chemical and bioactive constituents from *zanthoxylum simulans*". // *Journal of Natural Products*; **1994**; 57; 1206-1211.
 175. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Solvent-free cascade assembling of salicylaldehydes and cyanoacetates: fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold". // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*; **2014**; 145; 605-610.
 176. Kokila, M. K.; Nirmala, K. A.; Puttaraja; Kulkarni, M. V.; Shivaprakash, N. C. "Structure of ethyl 2-(2-amino-3-ethoxycarbonyl-4*H*-chromen-4-yl)-2-cyanoacetate". // *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*; **1992**; 48; 1619-1622.
 177. Hermanson, D.; Addo, S. N.; Bajer, A. A.; Marchant, J. S.; Das, S. G. K.; Srinivasan, B.; Al-Mousa, F.; Michelangeli, F.; Thomas, D. D.; LeBien, T. W.; Xing, C. "Dual mechanisms of sHA 14-1 in inducing cell death through endoplasmic reticulum and mitochondria". // *Molecular Pharmacology*; **2009**; 76; 667-678.
 178. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Egorov, M. P. "Solvent-free and 'on-water' multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile and 3-methyl-2-pyrazolin-5-one: A fast and efficient route to the 2-amino-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-4*H*-chromene scaffold". // *Comptes Rendus Chimie*; **2014**; 17; 437-442.

179. Tripathy, R.; Ghose, A.; Singh, J.; Bacon, E. R.; Angeles, T. S.; Yang, S. X.; Albom, M. S.; Aimone, L. D.; Herman, J. L.; Mallamo, J. P. "1,2,3-Thiadiazole substituted pyrazolones as potent KDR/VEGFR-2 kinase inhibitors". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2007**; 17; 1793-1798.
180. Kees, K. L.; Fitzgerald, J. J.; Steiner, K. E.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, D.; McCaleb, M. L. "New potent antihyperglycemic agents in db/db mice: Synthesis and structure-activity relationship studies of (4-substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1996**; 39; 3920-3928.
181. Wise, L. D.; Butler, D. E.; Dewald, H. A.; Lustgarten, D. M.; Pattison, I. C.; Schweiss, D. N.; Coughenour, L. L.; Downs, D. A.; Heffner, T. G.; Pugsley, T. A. "1,3-Dialkyl-4-(iminoarylmethyl)-H-1-pyrazol-5-ols - a series of novel potential antipsychotic agents". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1987**; 30; 1807-1812.
182. van Herk, T.; Brussee, J.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van der Klein, P. A. M.; Ijzerman, A. P.; Stannek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. "Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **2003**; 46; 3945-3951.
183. Kasibhatla, S.; Gourdeau, H.; Meerovitch, K.; Drewe, J.; Reddy, S.; Qiu, L.; Zhang, H.; Bergeron, F.; Bouffard, D.; Yang, Q.; Herich, J.; Lamothe, S.; Cai, S. X.; Tseng, B. "Discovery and mechanism of action of a novel series of apoptosis inducers with potential vascular targeting activity". // *Molecular Cancer Therapeutics*; **2004**; 3; 1365-1374.
184. Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S. C.; Zhang, H.; Zhao, J. H.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L. F.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. "Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 3. Structure-activity relationships of fused rings at the 7,8-positions". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **2007**; 50; 2858-2864.
185. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Vereshchagin, A. N.; Gorbunov, S. V.; Egorov, M. P. "Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile and cyanoacetamides: A simple and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4H-chromene scaffold". // *Comptes Rendus Chimie*; **2015**; 18; 540-546.
186. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Nasybullin, R. F.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Sodium acetate catalyzed multicomponent approach to medicinally privileged 2-amino-4H-chromene scaffold from salicylaldehydes, malononitrile and cyanoacetates". // *Mendeleev Communications*; **2014**; 24; 170-172.

187. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Korolev, V. A.; Egorov, M. P. "Pot, atom and step-economic (PASE) synthesis of medicinally relevant spiro oxindole-3,4 '-pyrano[4,3-*b*]pyran scaffold". // *Heterocyclic Communications*; **2016**; 22; 11-15.
188. Ocallaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; Obrien, J. E. "Synthetic reactions of 2-(2-amino-3-cyano-4*H*-1 benzopyran-4-yl)propane-1,3-dinitrile with reactive methylene-compounds". // *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*; **1995**; 417-420.
189. Kidwai, M.; Saxena, S.; Rahman Khan, M. K.; Thukral, S. S. "Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4*H*-chromenes and in vitro study as antibacterial agents". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2005**; 15; 4295-4298.
190. Nakib, T. A.; Bezjak, V.; Rashid, S.; Fullam, B.; Meegan, M. J. "The synthesis and antifungal activity of 2-amino-4-aryl-4*H*,5*H*-[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]pyran-3-carbonitriles and 2-alkoxy-4-aryl-5*H*-[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]pyridine-3-carbonitriles". // *European Journal of Medicinal Chemistry*; **1991**; 26; 221-230.
191. Kalla, R. M. N.; Choi, J.-S.; Yoo, J.-W.; Byeon, S. J.; Heo, M. S.; Kim, I. "Synthesis of 2-amino-3-cyano-4*H*-chromen-4-ylphosphonates and their anticancer properties". // *European Journal of Medicinal Chemistry*; **2014**; 76; 61-66.
192. Kemnitzer, W.; Jiang, S.; Wang, Y.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Bubenik, M.; Labrecque, D.; Denis, R.; Lamothe, S.; Attardo, G.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. "Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based HTS assay. Part 5: Modifications of the 2- and 3-positions". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2008**; 18; 603-607.
193. Semenova, M. N.; Tsyganov, D. V.; Malyshev, O. R.; Ershov, O. V.; Bardasov, I. N.; Semenov, R. V.; Kiselyov, A. S.; Semenov, V. V. "Comparative in vivo evaluation of polyalkoxy substituted 4*H*-chromenes and oxa-podophyllotoxins as microtubule destabilizing agents in the phenotypic sea urchin embryo assay". // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2014**; 24; 3914-3918.
194. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Solvent-free multicomponent assembling of isatins, malononitrile, and dimedone: fast and efficient way to functionalized spirooxindole system". // *Monatshefte Fur Chemie*; **2016**; 147; 755-760.
195. Wang, S.; Milne, G. W.; Yan, X.; Posey, I. J.; Nicklaus, M. C.; Graham, L.; Rice, W. G. "Discovery of novel, non-peptide HIV-1 protease inhibitors by pharmacophore searching". // *Journal of medicinal chemistry*; **1996**; 39; 2047-2054.

196. Uher, M.; Konecny, V.; Rajniakova, O. "Synthesis of 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-one derivatives with pesticide activity". // *Chemical Papers*; **1994**; 48; 282-284.
197. Melzig, M. "Influence of selected neurodepressing drugs on adenosine uptake and adenosine metabolism of endothelial-cells". // *Pharmazie*; **1991**; 46; 610-611.
198. Ridley, C. P.; Khosla, C. "Synthesis and biological activity of novel pyranopyrones derived from engineered aromatic polyketides". // *ACS Chemical Biology*; **2007**; 2; 104-108.
199. Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J.; Halperin, J. L. "American heart association/american college of cardiology foundation guide to warfarin therapy". // *Journal of the American College of Cardiology*; **2003**; 41; 1633-1652.
200. Wu, J. Y.-C.; Fong, W.-F.; Zhang, J.-X.; Leung, C.-H.; Kwong, H.-L.; Yang, M.-S.; Li, D.; Cheung, H.-Y. "Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from *Radix Peucedani*". // *European Journal of Pharmacology*; **2003**; 473; 9-17.
201. Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. "Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2*H*) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives". // *European Journal of Medicinal Chemistry*; **1993**; 28; 517-520.
202. Perrella, F. W.; Chen, S. F.; Behrens, D. L.; Kaltenbach, R. F.; Seitz, S. P. "Phospholipase-c inhibitors - a new class of cytotoxic agents". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1994**; 37; 2232-2237.
203. Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Fuller, R. W.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit, R. W.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. "Hiv inhibitory natural-products .7. The calanolides, a novel hiv-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rain-forest tree, *calophyllum-lanigerum*". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1992**; 35; 2735-2743.
204. Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.; Caranfa, M. J.; Breen, A. L.; Bartus, H. R.; Johnson, R. K.; Hertzberg, R. P.; Westley, J. W. "The inophyllums, novel inhibitors of hiv-1 reverse-transcriptase isolated from the malaysian tree, *calophyllum-inophyllum* linn". // *Journal of Medicinal Chemistry*; **1993**; 36; 4131-4138.
205. Kumar, N. V.; Rajendran, S. R. "One-pot synthesis and the biological activities of 4-methylpyrano[3,2-*c*]-quinolin-2,5-[6*H*]-diones". // *Asian Journal of Chemistry*; **2004**; 16; 1911-1914.

206. Hanawa, F.; Fokialakis, N.; Skaltsounis, A. L. "Photo-activated DNA binding and antimicrobial activities of furoquinoline and pyranoquinolone alkaloids from rutaceae". // *Planta Medica*; **2004**; 70; 531-535.
207. Fujita, Y.; Oguri, H.; Oikawa, H. "The relative and absolute configuration of PF1140". // *Journal of Antibiotics*; **2005**; 58; 425-427.
208. Cantrell, C. L.; Schrader, K. K.; Mamonov, L. K.; Sitpaeva, G. T.; Kustova, T. S.; Dunbar, C.; Wedge, D. E. "Isolation and identification of antifungal and antialgal alkaloids from *Haplophyllum sieversii*". // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; **2005**; 53; 7741-7748.
209. Koizumi, F.; Fukumitsu, N.; Zhao, J.; Chanklan, R.; Miyakawa, T.; Kawahara, S.; Iwamoto, S.; Suzuki, M.; Kakita, S.; Rahayu, E. S.; Hosokawa, S.; Tatsuta, K.; Ichimura, M. "YCM1008A, a novel Ca^{2+} -signaling inhibitor, produced by *Fusarium* sp YCM1008". // *Journal of Antibiotics*; **2007**; 60; 455-458.
210. Chen, I. S.; Tsai, I. W.; Teng, C. M.; Chen, J. J.; Chang, Y. L.; Ko, F. N.; Lu, M. C.; Pezzuto, J. M. "Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans*". // *Phytochemistry*; **1997**; 46; 525-529.
211. Kamperdick, C.; Van, N. H.; Van Sung, T.; Adam, G. "Bisquinolinone alkaloids from *Melicope ptelefolia*". // *Phytochemistry*; **1999**; 50; 177-181.
212. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Vereshchagin, A. N.; Zaimovskaya, T. A.; Korolev, V. A.; Egorov, M. P. "Multicomponent assembling of isatins, malononitrile and 4-hydroxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-ones: one-pot efficient approach to privileged spiro indoline-3,4'-pyrano[3,2-*c*] pyridine -2,5'(6'*H*)-dione scaffold". // *Mendeleev Communications*; **2016**; 26; 399-401.
213. Pettit, G. R.; Du, J.; Pettit, R. K.; Richert, L. A.; Hogan, F.; Mukku, V.; Hoard, M. S. "Antineoplastic agents. The Manitoba bacterium *Streptomyces*". // *Journal of Natural Products*; **2006**; 69; 804-806.
214. Saag, M. S.; Emini, E. A.; Laskin, O. L.; Douglas, J.; Lapidus, W. I.; Schleif, W. A.; Whitley, R. J.; Hildebrand, C.; Byrnes, V. W.; Kappes, J. C.; Anderson, K. W.; Massari, F. E.; Shaw, G. M. "A short-term clinical-evaluation of 1-697,661, a nonnucleoside inhibitor of hiv-1 reverse-transcriptase". // *New England Journal of Medicine*; **1993**; 329; 1065-1072.
215. Hasegawa, G. R. "Milrinone, a new agent for the treatment of congestive-heart-failure". // *Clinical Pharmacy*; **1986**; 5; 201-205.
216. McBrien, K. D.; Gao, Q.; Huang, S.; Klohr, S. E.; Wang, R. R.; Pirnik, D. M.; Neddermann, K. M.; Bursuker, I.; Kadow, K. F.; Leet, J. E. "Fusaricide, a new

- cytotoxic *N*-hydroxypyridone from *Fusarium* sp". // *Journal of Natural Products*; **1996**; 59; 1151-1153.
217. Tatsuta, K.; Yamaguchi, T.; Tsuda, Y.; Yamaguchi, Y.; Hattori, N.; Nagai, H.; Hosokawa, S. "The first total synthesis and structural determination of YCM1008A". // *Tetrahedron Letters*; **2007**; 48; 4187-4190.
218. Magedov, I. V.; Manpadi, M.; Rozhkova, E.; Przheval'skii, N. M.; Rogelj, S.; Shors, S. T.; Steelant, W. F. A.; Van slambrouck, S.; Kornienko, A. "Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis: dihydropyridopyrazole analogues of podophyllotoxin". // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*; **2007**; 17; 1381-1385.

