

Анисина Юлия Евгеньевна

«Мультикомпонентный дизайн хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт

органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

«01» июля 2019 года

Дата приема к защите «09» июля 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

«18» июля 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи

Анисина

АНИСИНА ЮЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ ДИЗАЙН ХРОМЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВЫХ
СИСТЕМ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Элинсон Михаил Николаевич**,
д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Белоглазкина Елена Кимовна**,
д.х.н., профессор кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Попков Сергей Владимирович,
к.х.н., доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГАОУ ВО Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) им. И.М. Губкина

Защита диссертации состоится «09» октября 2019 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «24» июля 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Мультикомпонентные реакции (МКР) – это реакции, в которых три или более реагента смешиваются в одном реакционном сосуде и образуют новое соединение, включающее большинство атомов, содержащихся в исходных компонентах. МКР известны уже более ста лет. Одним из первых мультикомпонентных процессов является синтез дигидропиридинов по Ганчу, опубликованный в 1882 году.

В настоящее время мультикомпонентные реакции занимают уникальную нишу в синтезе сложных гетероциклических молекул. По сравнению с классическим многостадийным синтезом мультикомпонентные процессы имеют ряд существенных преимуществ, таких как,

- сокращение количества синтетических стадий,
- сокращение числа операций по выделению и очистке синтезируемых соединений,
- уменьшение количества отходов и побочных продуктов,
- снижение расхода органических растворителей,
- экономия атомов (большинство атомов реагентов – в некоторых случаях все – входят в состав конечного соединения),
- конвергентность (несколько реагентов взаимодействуют в одном процессе с образованием конечного соединения),
- высокий bond-forming-index (количество не водородных связей, образующихся за одну мультикомпонентную трансформацию).

С применением мультикомпонентных реакций был осуществлен синтез обширных библиотек соединений различных классов при варьировании исходных реагентов.

Гетероциклические соединения составляют почти 50% известных органических соединений и примерно 90% активных синтетических фармацевтических препаратов. В связи с этим, гетероциклические соединения занимают особое место в поиске современных лекарственных средств. Среди них выделены 50 наиболее известных гетероциклических соединений, так называемых «privileged medicinal structures» или скаффолдов, для которых известны и изучены взаимодействия с различными биологическими мишенями. «Архитектура» скаффолда подразумевает наличие жесткой гетероциклической структуры, задающей определенную ориентацию молекулы для распознавания активного центра мишени (клеточного рецептора).

Хромено[2,3-*b*]пиридины представляют собой «privileged medicinal scaffold» и обладают широким спектром биологической активности, а также физико-химическими свойствами, позволяющими им находить применение в различных областях промышленности (например, в качестве ингибиторов коррозии малоуглеродистой стали). Они способны проявлять такие виды фармакологической активности, как антибактериальная, антипролиферативная, противораковая, противоревматическая, антигистаминная, антимиопическая и антиастматическая.

Поскольку современный органический синтез направлен на получение сложных функционализированных молекул из простых и доступных реагентов с использованием минимального количества стадий, создание методов мультикомпонентного дизайна хромено[2,3-*b*]пиридинов является актуальным и представляет практический интерес.

Цель работы – создание методов мультикомпонентного дизайна различных замещенных хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем из альдегидов, малонитрила или его димера, C-H кислот и органических фосфитов на основе использования МКР,

изучение механизмов и химических свойств полученных соединений. Также перед нами стояли следующие задачи:

- молекулярное моделирование (молекулярный докинг) для поиска наиболее достоверной ориентации и конформации лиганда (хромено[2,3-*b*]пиридина) в центре связывания известного белка-мишени,
- исследование межмолекулярных водородных связей в твердой фазе в хромено[2,3-*b*]пиридинах методом порошкового рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна работы.

Установлено, что 5-*C*-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины образуются путем трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов, димера малонитрила и *C*-*H* кислот. В качестве *C*-*H* кислот в реакциях получения 5-*C*-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов использованы пяти- и шестичленные гетероциклические или карбоциклические соединения.

Широкое разнообразие хромено[2,3-*b*]пиридинов дополнено новым подклассом – 5-*P*-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины.

Обнаружены термические перегруппировки дигалогензамещенных 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов в соответствующие 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы или 9-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилы в зависимости от температурного режима.

Найдена внутримолекулярная окислительная циклизация 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов в соответствующие замещенные 7-амино-13-оксо-10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-8-карбонитрилы.

Всего синтезировано 133 соединения, из них 117 новых.

Практическая значимость работы.

Разработаны системы «катализатор-растворитель» для эффективного получения сложных функционализированных хромено[2,3-*b*]пиридинов из простых и доступных исходных реагентов в одну синтетическую стадию.

Осуществлен мультикомпонентный синтез серий хромено[2,3-*b*]пиридинов взаимодействием салициловых альдегидов, *C*-*H* кислот и малонитрила или его димера.

Разработан мультикомпонентный эффективный и простой в реализации метод синтеза 5-арил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов.

В результате взаимодействия салициловых альдегидов, димера малонитрила и триалкилфосфитов получены ранее неизвестные диалкил(2,4-диамино-3-циано-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фосфонаты.

Исследована способность хромено[2,3-*b*]пиридиновой системы превращаться в другие полигетероциклические соединения, а также предложена универсальная методика для осуществления данного процесса.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 10 статей в отечественных и зарубежных журналах, а также 12 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на VII Международной научно-практической конференции «Наука сегодня» (Вологда, 2015), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017), IV

Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2017), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), Всероссийской молодёжной школе-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, Шерегеш, 2018), II Всероссийской «Байкальской школе-конференция по химии» (Иркутск, 2018), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), Международной конференции «Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies» (Москва, 2018), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 240 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Мультикомпонентные методы получения хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 165 наименований.

Личный вклад автора. Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по классическим и мультикомпонентным методам получения хромено[2,3-*b*]пиридинов, их биологической активности и применении. При этом были 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.

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, а также ФГБУН ИНЭОС РАН в Отделе физических и физико-химических методов изучения строения веществ). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Все экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и строение соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными одномерной (^1H , ^{13}C , ^{19}F) и двумерной ($\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ -HMBC, $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ -NOESY и т.д.) спектроскопии ЯМР, а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), элементного анализа, а также рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основное содержание диссертационной работы посвящено дизайну хромено[2,3-*b*]-пиридиновых систем на основе альдегидов, малононитрила или его димера, С-Н кислот или триалкилфосфитов, а также изучению некоторых химических свойств полученных соединений. Кроме того, для ряда соединений выполнен молекулярный докинг и исследование межмолекулярных водородных связей в твердой фазе методом порошкового рентгеноструктурного анализа.

1. Мультикомпонентный синтез 5-С-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов

5-С-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины способны ингибировать митоген-активируемую протеинкиназу МК-2 и подавлять экспрессию фактора некроза опухоли TNF- α . Эти свойства позволяют им считаться потенциальными лекарствами для лечения различных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или псориаз. Кроме того, некоторые из них являются антиоксидантами с мощной нейропротекторной селективной ингибирующей активностью в отношении ацетилхолинэстеразы, что делает их перспективными для применения в терапии болезни Альцгеймера.

1.1. Мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, димера малононитрила и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона

На первом этапе исследований была изучена трехкомпонентная трансформация бензальдегидов **1**, димера малононитрила (2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила) и димедона **2** (Схема 1).

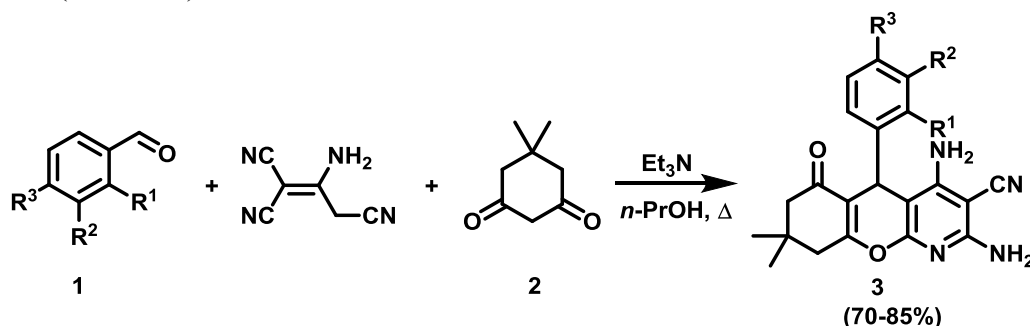


Схема 1

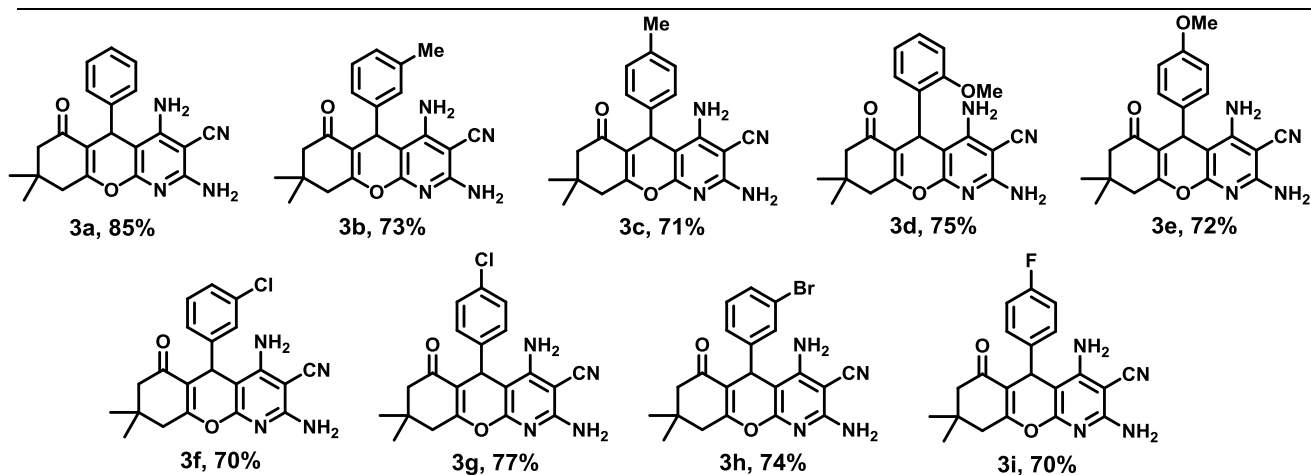
Установлено, что проведение процесса при кипячении в *n*-пропанол в присутствии 50 мольн.% триэтиламина обеспечивает оптимальные условия получения 2,4-диамино-8,8-диметил-6-оксо-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **3** (R¹ = R² = R³ = H) с выходом 85%.

В оптимальных условиях трехкомпонентная трансформация бензальдегидов **1**, димера малононитрила и димедона **2** приводит к соответствующим 2,4-диамино-5-арил-8,8-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилам **3** с выходом 70-85% за 4 ч (Схема 1, Таблица 1).

Предложенный механизм мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1**, димера малононитрила и димедона **2** представлен на Схеме 2.

Данный каталитический метод прост в осуществлении и не предполагает использование сложного оборудования. Конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси, выделяются простым фильтрованием и не требуют хроматографической очистки или перекристаллизации.

Таблица 1. Трехкомпонентная трансформация бензальдегидов **1**, димера малононитрила и димедона **2** в 2,4-диамино-5-арил-8,8-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **3**^[a], ^[b]



[a] Бензальдегид **1** (3 ммоль), димер малононитрила (3 ммоль), димедон **2** (3 ммоль), триэтиламин (1.5 ммоль), *n*-PrOH (10 мл), кипячение в течение 4 ч.

[b] Выход выделенных 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов **3**.

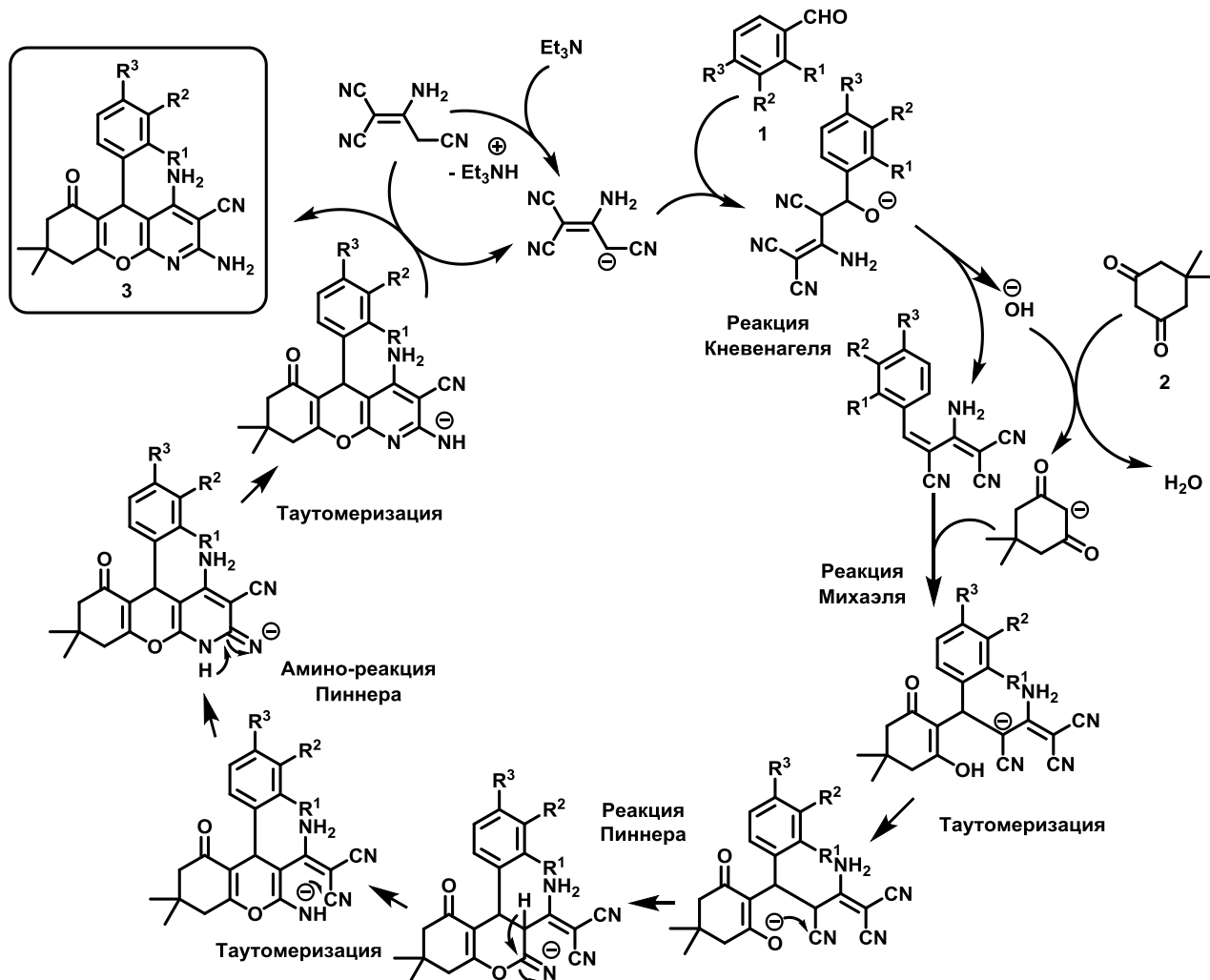


Схема 2

Известно, что 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы обладают антибактериальными и противогрибковыми свойствами, некоторые из них селективно ингибируют рост грамотрицательных бактерий.

1.2. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она

На следующем этапе этого исследования была изучена трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она в 5-изоксазолил-5H-хромено[2,3-*b*]пиридину **5** (Схема 3).

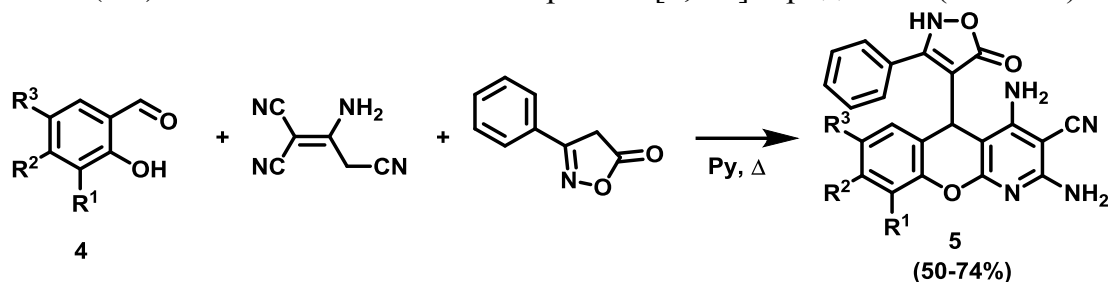


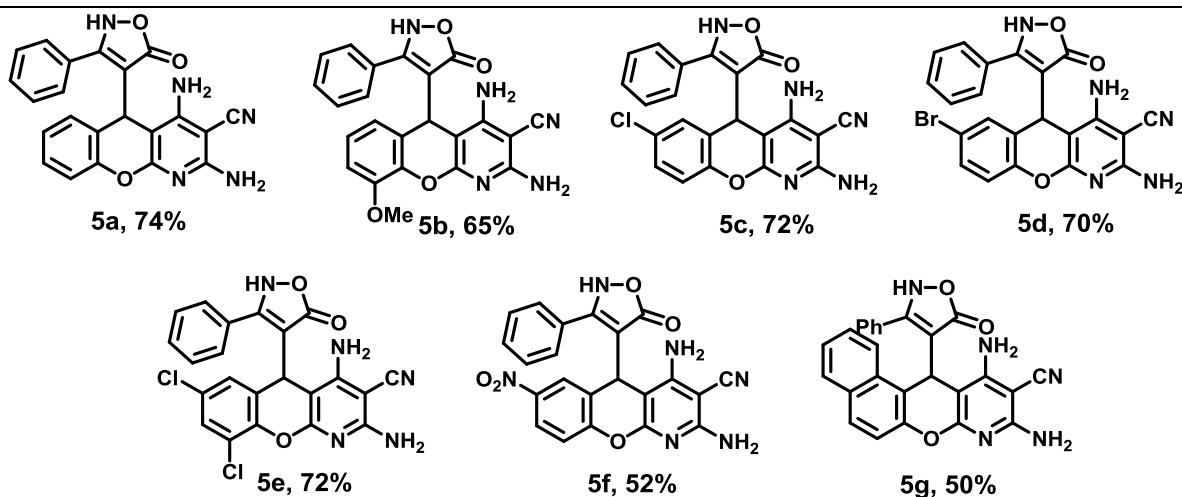
Схема 3

Соединения, содержащие изоксазольный фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности. Среди них встречаются, например, гербициды, фунгициды, антибиотики и противораковые хемотерапевтические агенты.

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной реакции на примере взаимодействия салицилового альдегида **4** (R¹ = R² = R³ = H), димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при проведении процесса при кипячении в пиридине в течение 4 ч. В этом процессе пиридин одновременно является растворителем и катализатором.

В оптимальных условиях трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она приводит к 5-изоксазолил-5H-хромено[2,3-*b*]пиридинам **5** с выходом 50-74% (Схема 3, Таблица 2).

Таблица 2. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она в 2,4-диамино-5-(5-оксо-3-фенил-2,5-дигидроизоксазол-4-ил)-5H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **5**^[a], ^[b]



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малононитрила (3 ммоль), 3-фенилизоксазол-5(4H)-он (3 ммоль), пиридин (5 мл), кипячение в течение 4 ч.

[b] Выход выделенных 5-изоксазолил-5H-хромено[2,3-*b*]пиридинов **5**.

Предложен следующий механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 3-фенилизоксазол-5(4H)-она (Схема 4):

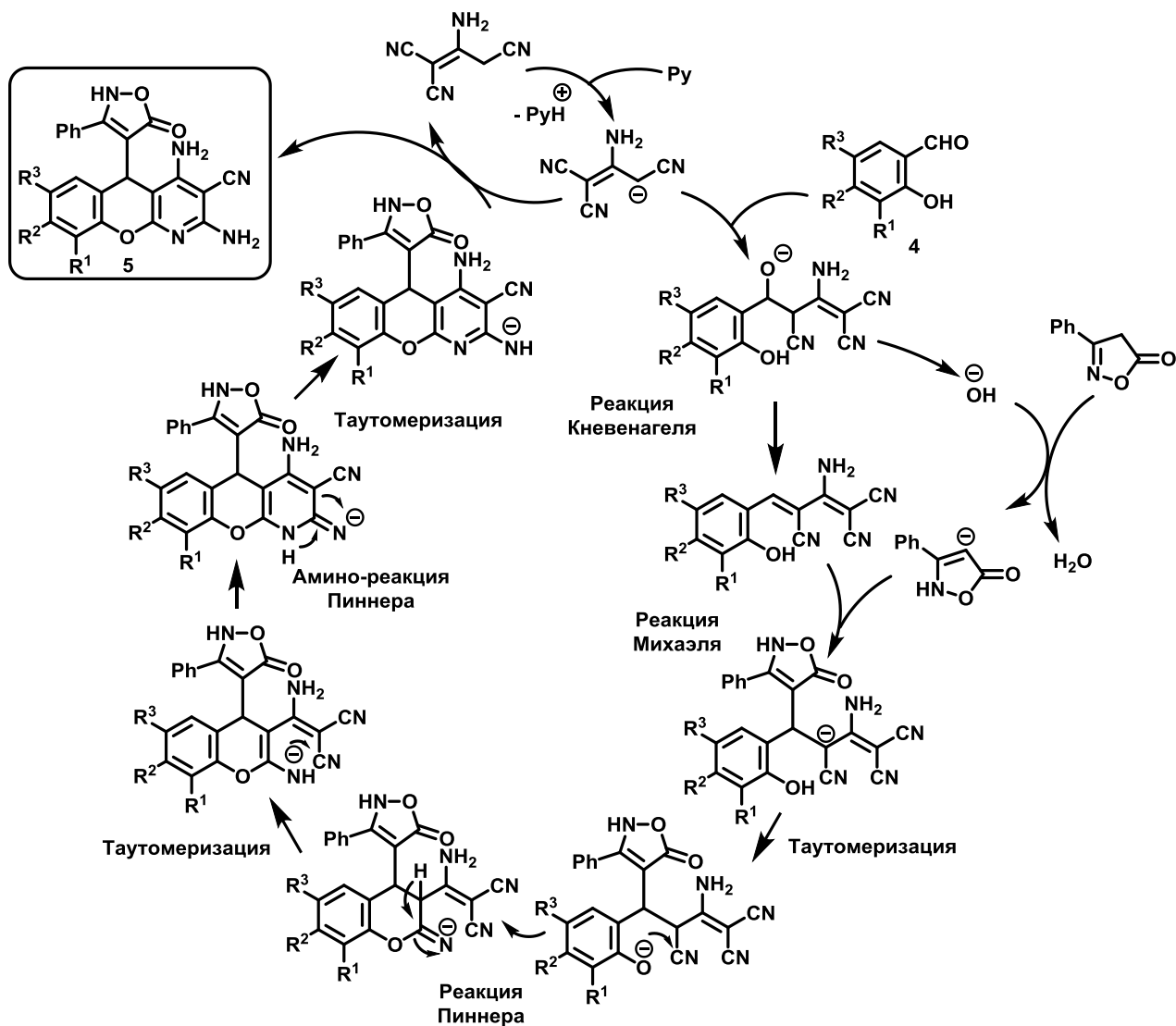


Схема 4

В разработанном методе используется простое оборудование. Он не сложен в осуществлении и легко масштабируется. Конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси, выделяются простым фильтрованием и не требуют хроматографической очистки или перекристаллизации.

Данная реакция стала первым примером в научной литературе, где 5-С-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины синтезированы из салициловых альдегидов, димера малононитрила и С-Н кислоты.

1.3. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малононитрила и 1,3-циклогександионов

Производные димедона и 1,3-циклогександиона проявляют гербицидную, фунгицидную, противовоспалительную, гипогликемическую активность, а также способны влиять на метаболизм нейропептидов, ответственных за чувство насыщения человека.

В данном разделе приведены данные по исследованию трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов 4, димера малононитрила и карбоциклических 1,3-дикетонных 2 в 5-(2-гидрокси-6-оксочиклогексил)-5Н-хромено[2,3-*b*]пиридины 6 (Схема 5).

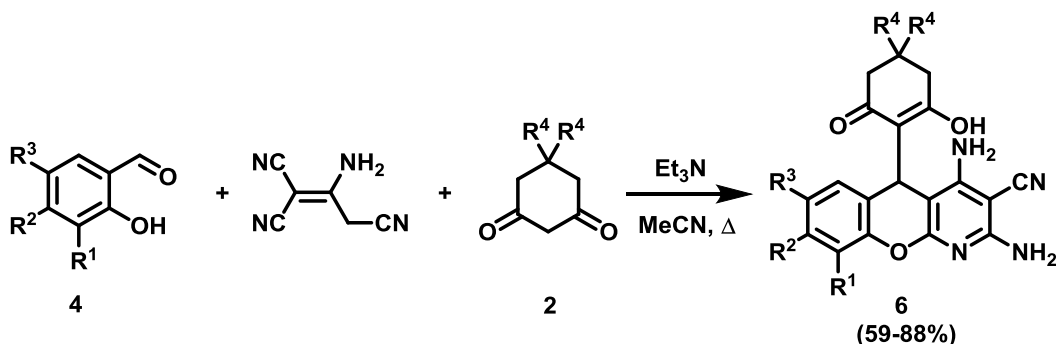
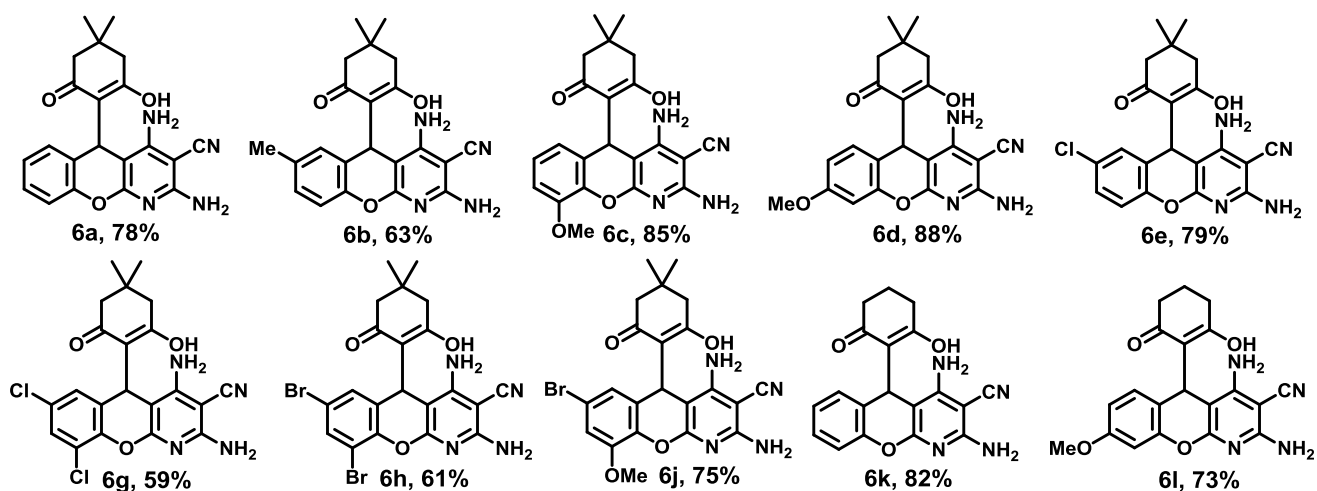


Схема 5

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной реакции салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 1,3-циклогександионов **2** в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5H-хромено[2,3-*b*]пиридине **6** (R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Me). Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при осуществлении трансформации при кипячении в ацетонитриле в течение 2 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина.

В оптимальных условиях трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 1,3-циклогександионов **2** приводит к соответствующим 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5H-хромено[2,3-*b*]пиридинам **6** с выходом 59-88% (Схема 5, Таблица 3).

Таблица 3. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 1,3-циклогександионов **2** в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **6**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малононитрила (3 ммоль), 1,3-циклогександион **2** (3 ммоль), триэтиламин (0.3 ммоль), ацетонитрил (10 мл), кипячение в течение 2 ч.

[b] Выход выделенных 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5H-хромено[2,3-*b*] пиридинов **6**.

Механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и циклических 1,3-дикетонов в **2** аналогичен приведенному на стр. 9 (Схема 4).

Разработанный метод предполагает использование простого оборудования и легко осуществим. Конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси, выделяются простым фильтрованием и не требуют хроматографической очистки или перекристаллизации.

При использовании вместо 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила двух эквивалентов малонитрила в данной реакции также были получены целевые хромено[2,3-*b*]пиридины **6** (см. раздел 1.4.).

1.4. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 1,3-циклогександионов

На следующем этапе исследований была изучена псевдочетырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, малонитрила и карбоциклических 1,3-дикетонов **2** в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **6** (Схема 6).

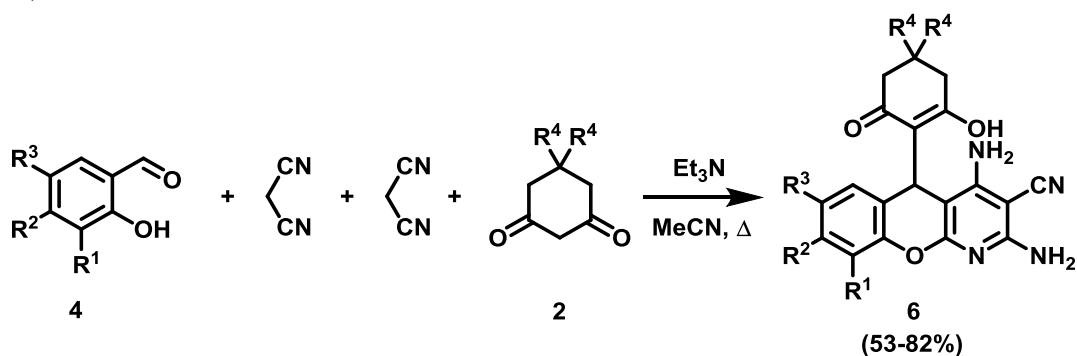
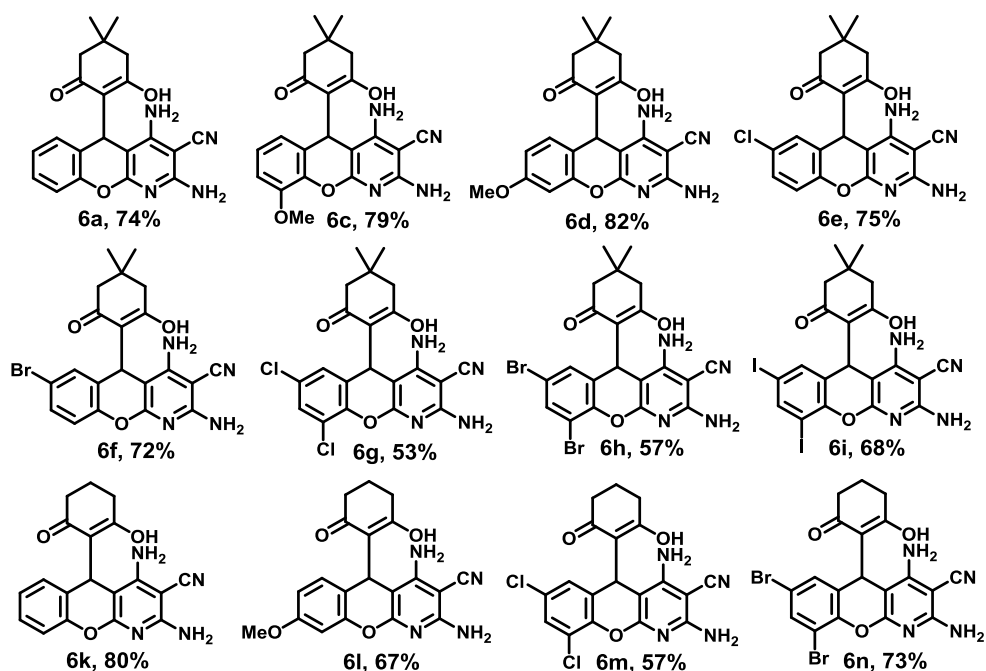


Схема 6

Таблица 4. Псевдочетырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, малонитрила и 1,3-циклогександионов **2** в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **6**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), малонитрил (6 ммоль), 1,3-циклогександион **2** (3 ммоль), триэтиламин (0.3 ммоль), ацетонитрил (10 мл), кипячение в течение 2 ч.

[b] Выход выделенных 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **6**.

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной реакции салициловых альдегидов **4**, малонитрила и 1,3-циклогександионов **2** в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **6** ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$).

Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при осуществлении трансформации при кипячении в ацетонитриле в течение 2 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина.

В оптимальных условиях трансформация салициловых альдегидов **4**, малононитрила и 1,3-циклогександионов **2** приводит к 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинам **6** с выходом 53-82% (Схема 6, Таблица 4).

Предложен следующий механизм псевдочетырехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, двух эквивалентов малононитрила и 1,3-циклогександионов **2** (Схема 7):

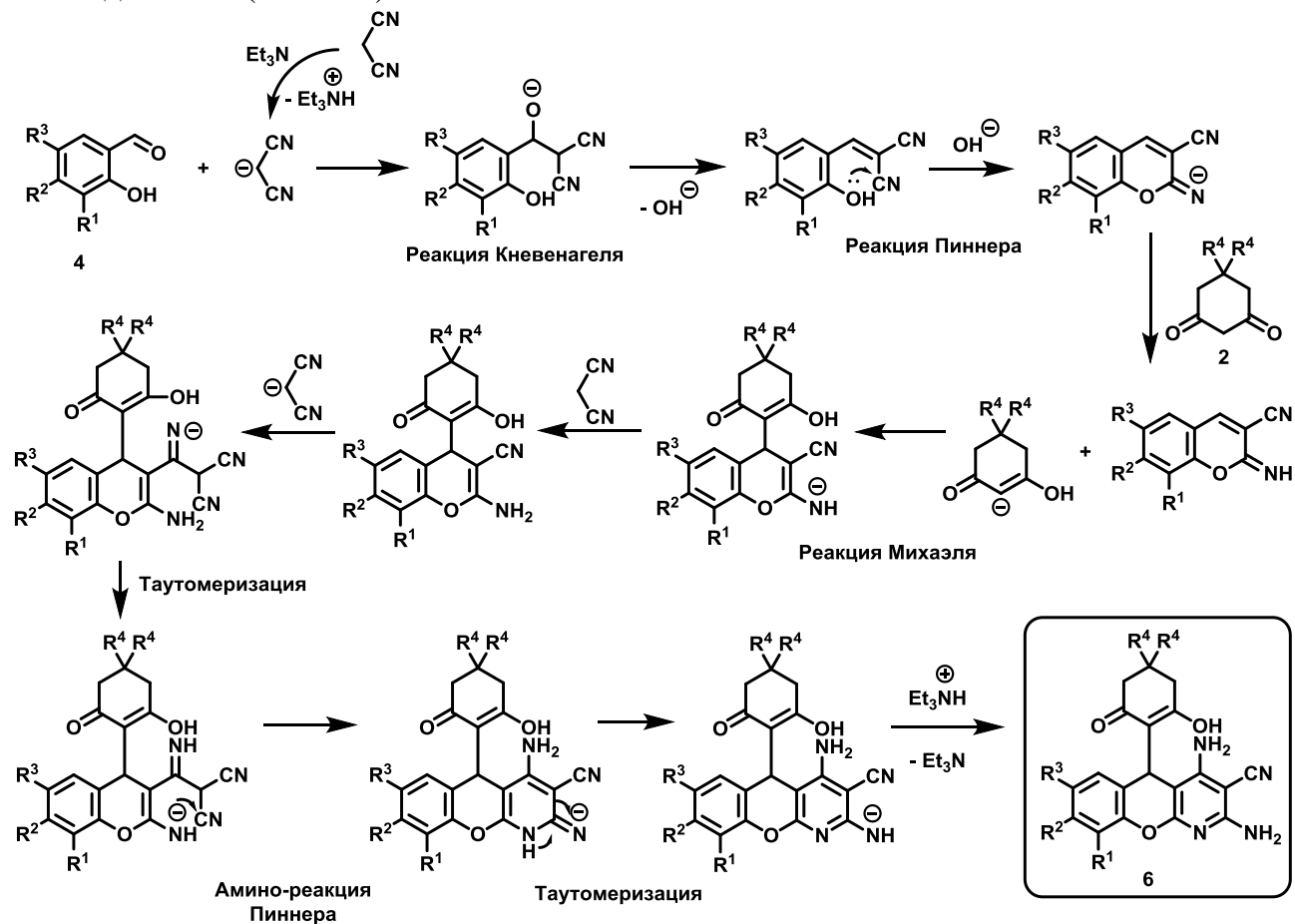


Схема 7

Разработанный псевдочетырехкомпонентный метод предполагает использование доступных реагентов, легко осуществим, замещенные 2,4-диамино-5-(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **6** кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют перекристаллизации или хроматографической очистки.

1.5. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малононитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов

Производные 2,4-дигидро-3*H*-пиразола проявляют антибактериальную, антиконвульсантную, противовирусную активность, а также участвуют в регуляции метаболизма жиров и синтеза инсулина путем активации рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором.

На следующем этапе диссертационной работы была изучена трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 5-метил-2,4-

дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **7** в 5-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено-[2,3-*b*]пиридины **8** (Схема 8).

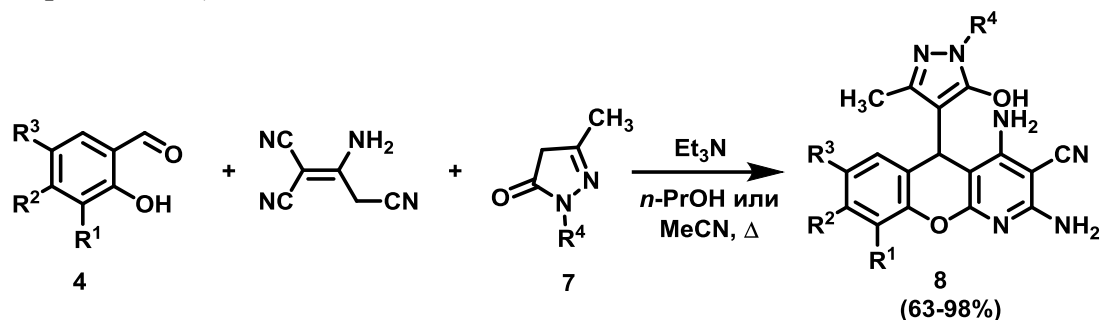
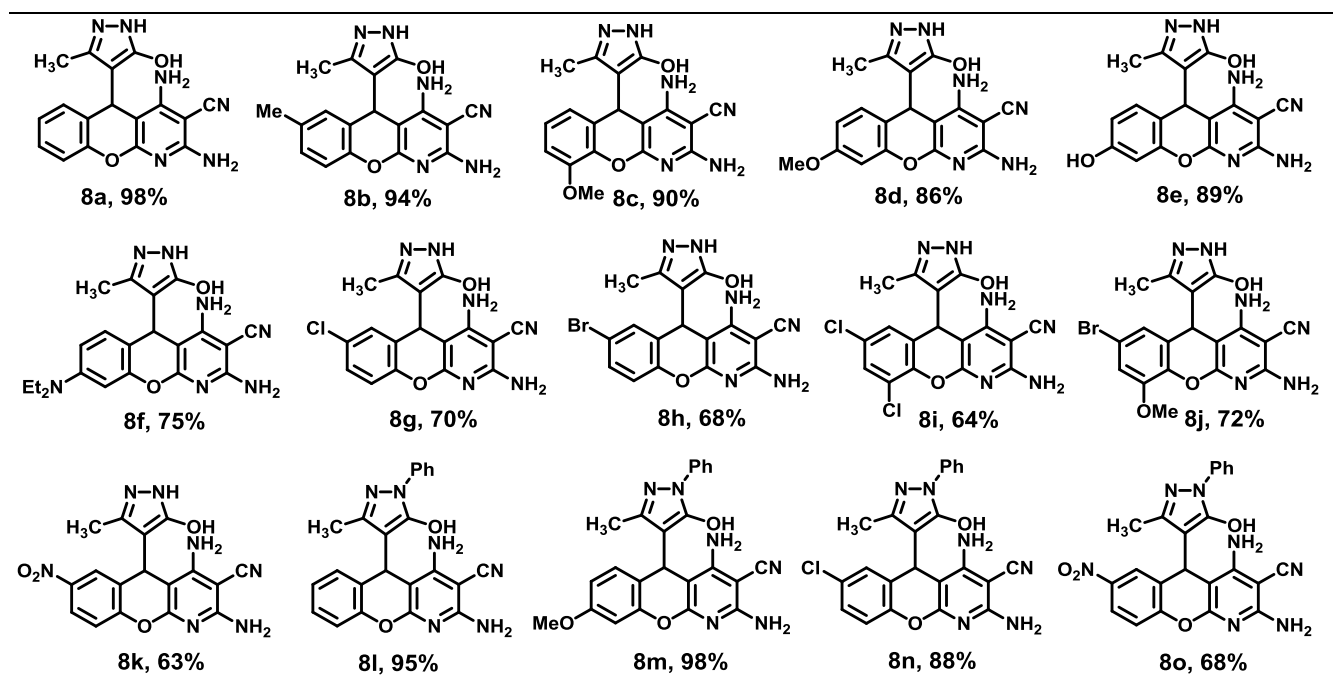


Схема 8

Условия данной реакции были оптимизированы на примере взаимодействия салицилового альдегида **4**, димера малононитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **7a** ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$). Установлено, что проведение реакции при кипячении в минимальном количестве *n*-PrOH в течение 1 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина обеспечивает оптимальные условия получения 2,4-диамино-5-(5-гидрокси-3-метил-*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **8a** ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

Таблица 5. Трехкомпонентная ‘on-solvent’ трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **7** в 5-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **8**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малононитрила (3 ммоль), 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он **7** (3 ммоль), триэтиламин (0.3 ммоль), *n*-PrOH или ацетонитрил (2 мл), кипячение в течение 1 ч.

[b] Выход выделенных 5-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **8**.

Следует отметить, что в результате оптимизации условий реакции было выявлено, что для трансформации салицилового альдегида **4**, димера малононитрила и 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **7b** ($R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Ph$) лучших выходов

удалось достичь при осуществлении процесса при кипячении в минимальном количестве ацетонитрила в течение 1 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина.

В оптимальных условиях мультикомпонентная ‘on-solvent’ реакция салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **7** приводит к соответствующим 5-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено-[2,3-*b*]пиридинам **8** с выходом 63-98% (Схема 8, Таблица 5).

Механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **7** аналогичен приведенному на стр. 9 (Схема 4).

В этом трехкомпонентном методе используется простое оборудование, доступные исходные реагенты, конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют хроматографической очистки.

1.6. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она

Производные 5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразола обладают гербицидной, инсектицидной, противодиабетической, противовоспалительной активностью, а также антимикробными свойствами.

На следующем этапе диссертационной работы была изучена трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в замещенные 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **9** (Схема 9).

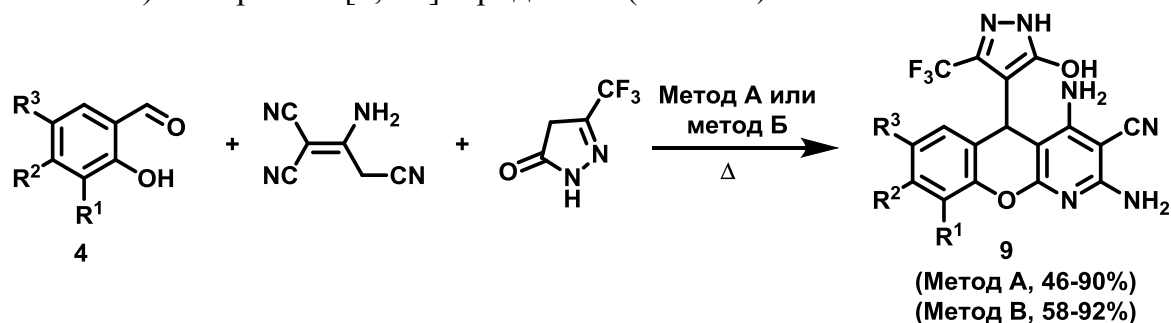


Схема 9

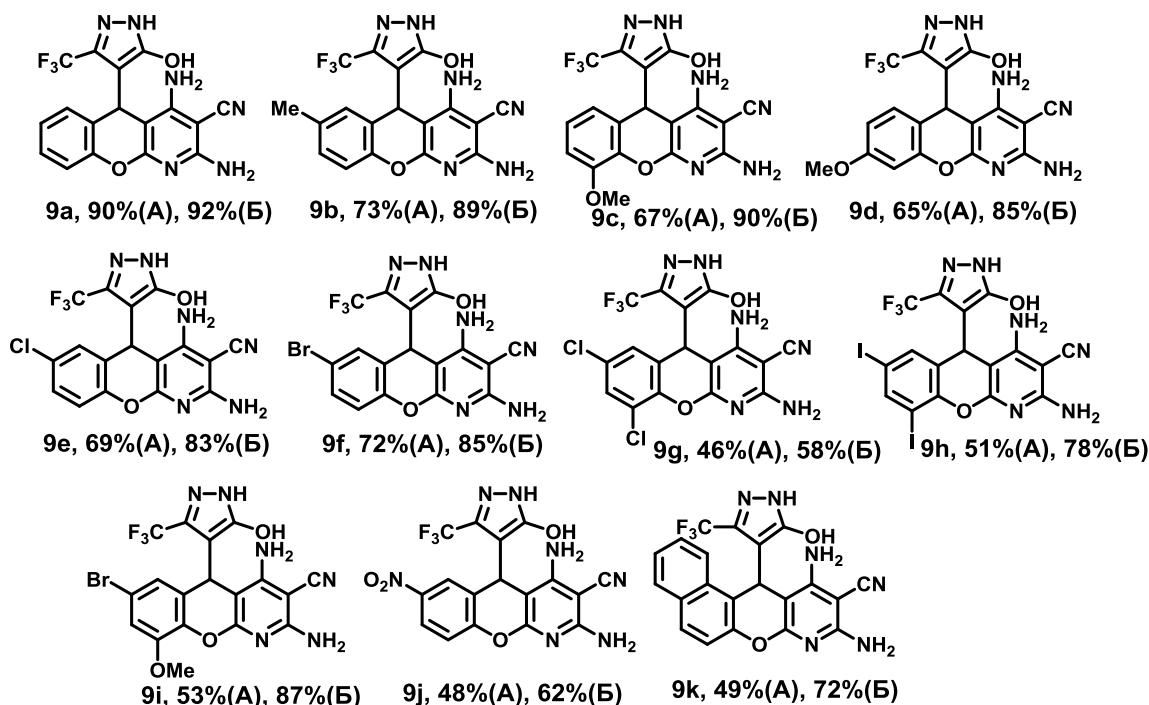
Для выяснения синтетического потенциала и определения оптимальных условий процесса было исследовано превращение салицилового альдегида **4**, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин **9** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$). Установлено, что лучшие выходы соединения **9** достигаются при кипячении исходных соединений в пиридине в течение 2 ч (**метод А**) или при кипячении в *n*-пропаноле в течение 1 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина (**метод Б**).

В оптимальных условиях была проведена мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она с образованием соответствующих 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **9**. Выходы 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **9** по **методу А** составили 46-90% и 58-92% по **методу Б** (Схема 9, Таблица 6).

Механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она аналогичен приведенному на стр. 9 (Схема 4).

Разработанные методы предполагают использование простого оборудования, а конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси, выделяются простым фильтрованием и не требуют хроматографической очистки.

Таблица 6. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **9**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малонитрила (3 ммоль), 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (3 ммоль) кипячение в пиридине (5 мл) в течение 2 ч (**метод А**) или кипячение в *n*-пропаноле (5 мл) в течение 4 ч при катализе 10 мольн.% триэтиламина (**метод Б**).

[b] Выход выделенных 5-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **9**.

1.7. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она или 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов

Производные 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она обладают антикоагулянтной, антиоксидантной, антимикробной, противораковой и противовирусной активностью.

Соединения, содержащие 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-оновый фрагмент, проявляют гербицидные, фунгицидные, нефропротекторные и противовирусные свойства.

В данном разделе приведены данные по исследованию трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и гетероциклических С-Н кислот **10** (4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она или 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов) в замещенные 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **11** (Схема 10).

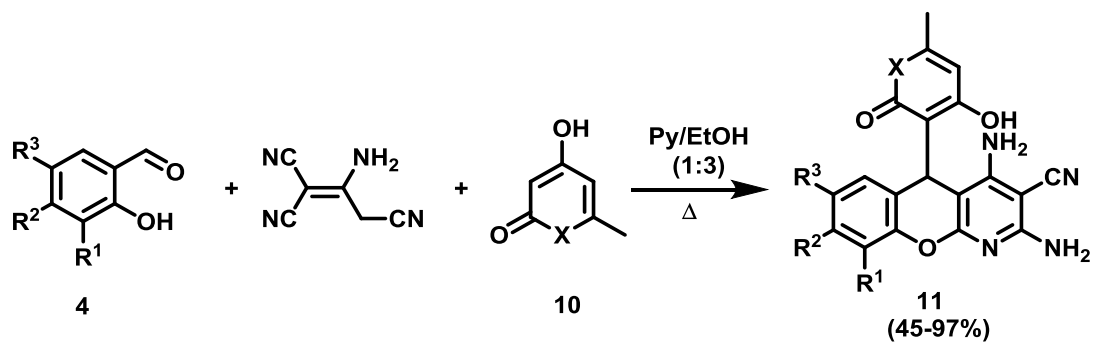
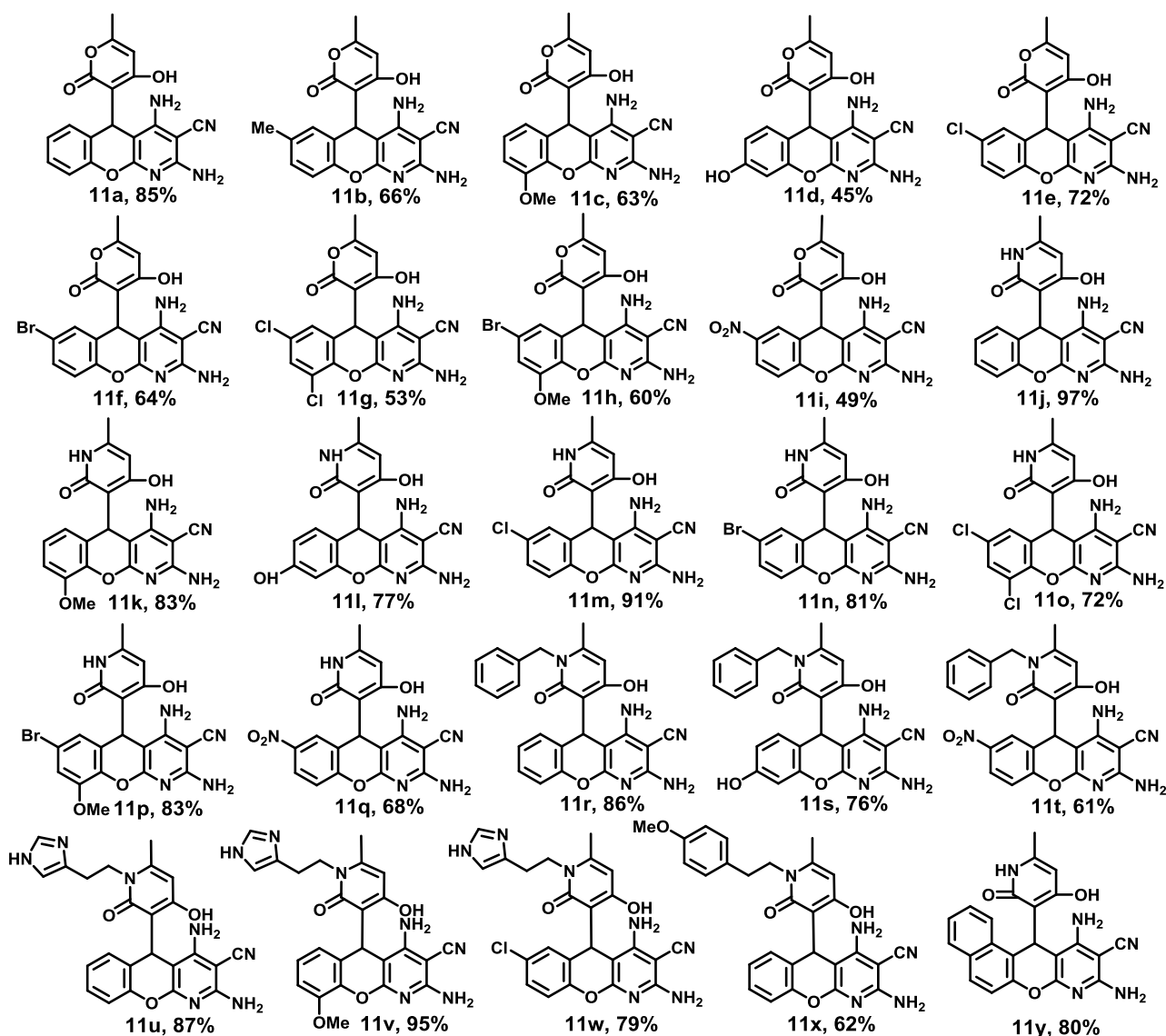


Схема 10

Таблица 7. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и гетероциклических С-Н кислот **10** в замещенные 5H-хромено[2,3-*b*]-пиридины **11**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (1 ммоль), димер малонитрила (1 ммоль), гетероциклическая С-Н кислота **10** (1 ммоль), пиридин (1 мл), этанол (3 мл), кипячение в течение 4 ч.

[b] Выход выделенных 5H-хромено[2,3-*b*]пиридинов **11**.

Установлено, что проведение процесса при кипячении в смеси пиридин-этанол в объемном соотношении 1:3 обеспечивает оптимальные условия получения

2,4-диамино-5-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пирин-3-карбонитрила **11** ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, $X = \text{O}$) с выходом 85%.

В оптимальных условиях трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и гетероциклических С-Н кислот **10** приводит к замещенным 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинам **11** с выходом 45-97% за 4 ч (Схема 10, Таблица 7).

Механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она или 4-гидрокси-6-метилпирин-2(1*H*)-онов **10** аналогичен приведенному на стр. 9 (Схема 4).

Этот мультикомпонентный процесс обладает рядом преимуществ, таких как использование простого оборудования и доступных реагентов, легкое осуществление реакций и их масштабируемость, конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют хроматографической очистки.

1.8. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малононитрила и 5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-4*H*-пиран-4-она (койевой кислоты)

Производные койевой кислоты известны в качестве антибактериальных и фунгицидных средств, противоопухолевых, антиконвульсантных препаратов, а также ингибиторов ферментов тирозиназы и аминопептидазы N.

На следующем этапе диссертационного исследования была изучена трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и 5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-4*H*-пиран-4-она (койевой кислоты) в замещенные 5-(3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **12** (Схема 11).

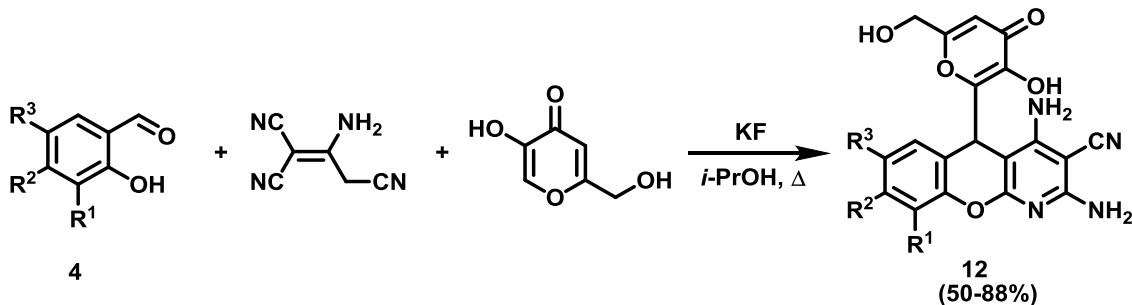


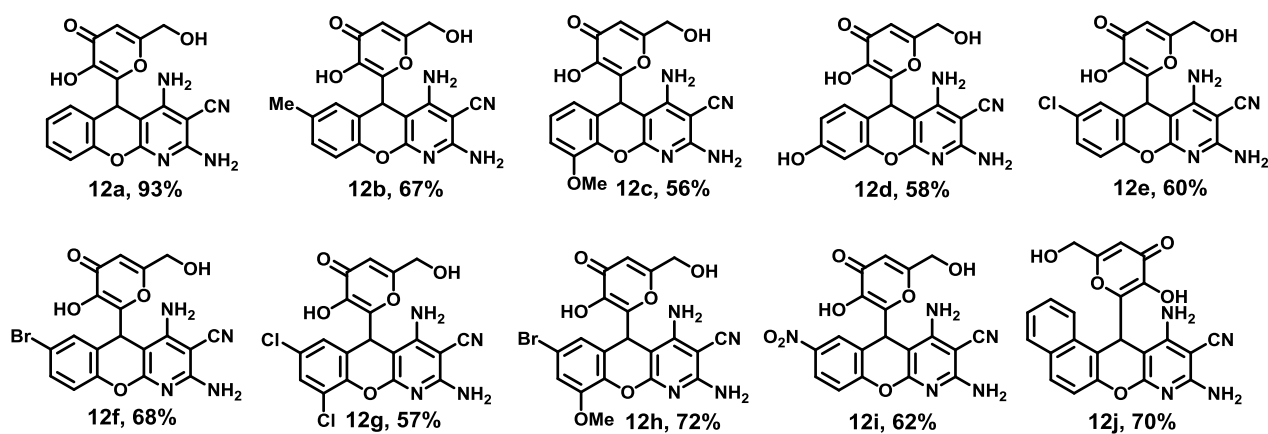
Схема 11

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной реакции образования 5-(3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридина **12** ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$) на примере взаимодействия салицилового альдегида **4**, димера малононитрила и койевой кислоты. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения **12** достигаются при кипячении в изопропанолу при катализе 10 мольн.% фторида калия в течение 2 ч.

В оптимальных условиях трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и койевой кислоты приводит к 5-(3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинам **12** с выходом 50-88% (Схема 11, Таблица 8).

Механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малононитрила и койевой кислоты аналогичен приведенному на стр. 9 (Схема 4).

Таблица 8. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и койевой кислоты в 5-(3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **12**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малонитрила (3 ммоль), койевая кислота (3 ммоль), изопропанол (5 мл), кипячение в течение 2 ч при катализе 10 мольн.% фторида калия.

[b] Выход выделенных 5-(3-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **12**.

В этом методе используется простое оборудование, недорогие исходные реагенты, а конечные соединения выделяются простым фильтрованием и не требуют хроматографической очистки.

2. Мультикомпонентный синтез 5-*P*-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов

Сведения о 5-*P*-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинах в литературе отсутствовали. Так как соединения этого типа могут представлять практический интерес в качестве биологически активных соединений, нами был разработан метод их синтеза с использованием мультикомпонентных реакций.

2.1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, димера малонитрила и триалкилфосфитов

Фосфонаты проявляют широкий спектр биологической активности, такой как гербицидная, противораковая, антипролиферативная, противовоспалительная, они также известны как антиметаболиты, миметики и ингибиторы ферментов.

В данном разделе диссертационной работы представлены данные по трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и триалкилфосфитов **13** в 5-(диалкоксифосфорил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **14** (Схема 12).

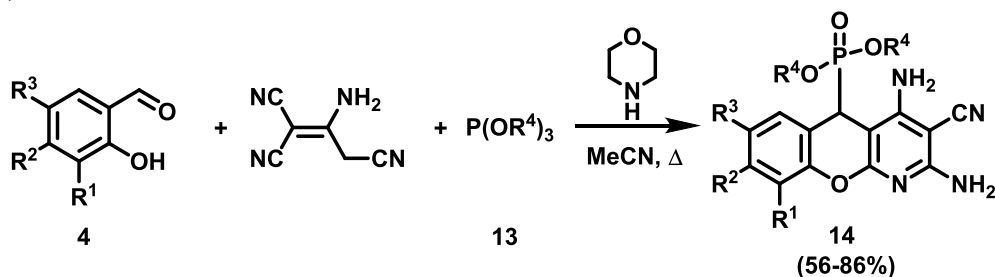
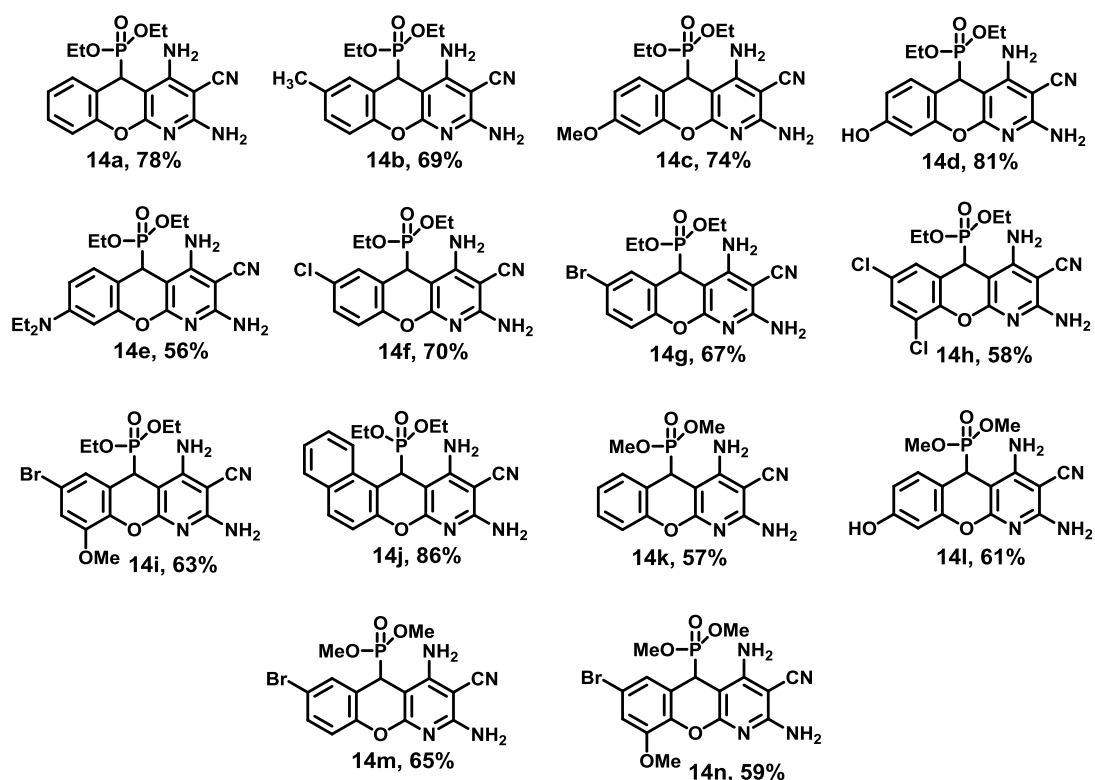


Схема 12

Установлено, что лучшие выходы 5-(диалкоксифосфорил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **14** достигаются при проведении мультикомпонентной реакции при кипячении в ацетонитриле в течение 4 ч в присутствии 10 мольн.% морфолина.

В оптимальных условиях мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и триалкилфосфитов **13** приводит к 5-(диалкоксифосфорил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинам **14** с выходом 56-86% (Схема 12, Таблица 9).

Таблица 9. Трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и триалкилфосфитов **13** в 5-(диалкоксифосфорил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины **14**^{[a], [b]}



[a] Салициловый альдегид **4** (3 ммоль), димер малонитрила (3 ммоль), триалкилфосфит **13** (3 ммоль), морфолин (0.3 ммоль), ацетонитрил (10 мл), кипячение в течение 4 ч.

[b] Выход выделенных 5-(диалкоксифосфорил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **14**.

Предложенный механизм мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **4**, димера малонитрила и триалкилфосфитов **13** представлен на Схеме 13.

В этом каталитическом методе используется простое оборудование, доступные и недорогие исходные реагенты, он легко осуществим, а выделение конечных соединений не является трудоемким. Они кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси, выделяются фильтрованием и не требуют хроматографической очистки.

Данная реакция стала первым примером в научной литературе, описывающим синтез фосфор-замещенных 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов.

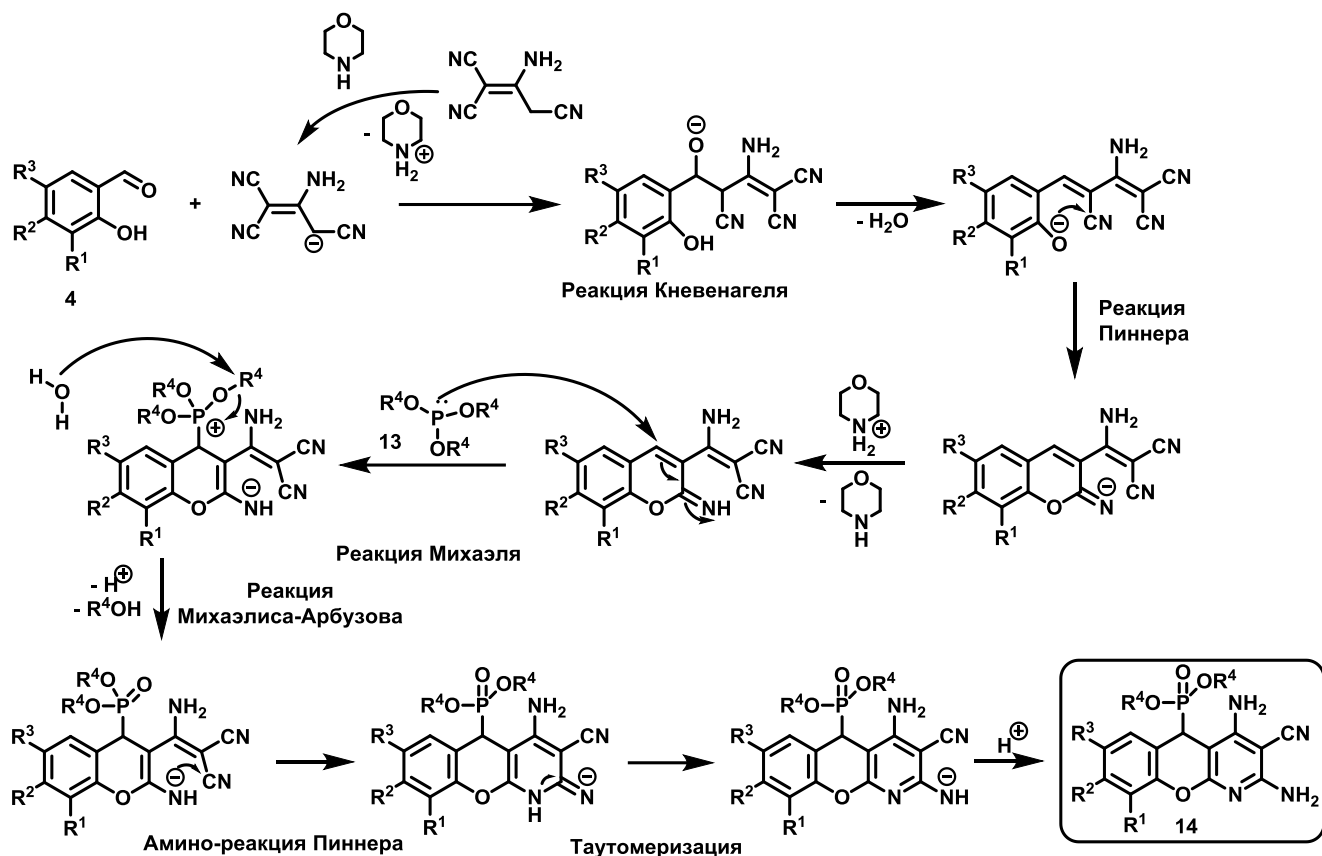


Схема 13

3. Изучение превращений хромено[2,3-*b*]пиридиновой системы

3.1. Окислительная циклизация хромено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих 1,3-циклогександионный фрагмент

При исследовании химических свойств синтезированных хромено[2,3-*b*]пиридинов было обнаружено, что кипячение 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** в муравьиной кислоте приводит к 10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридинам **15** (Схема 14).

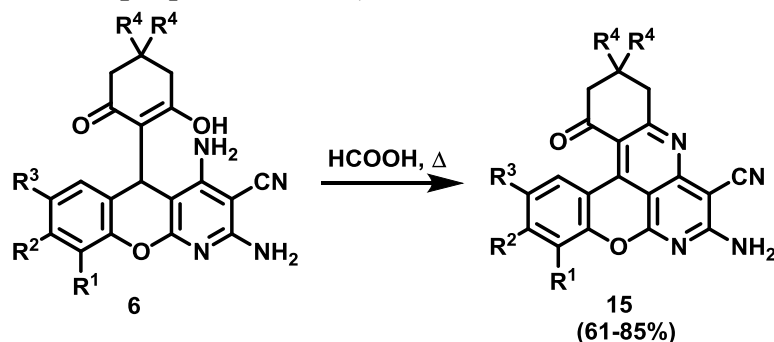
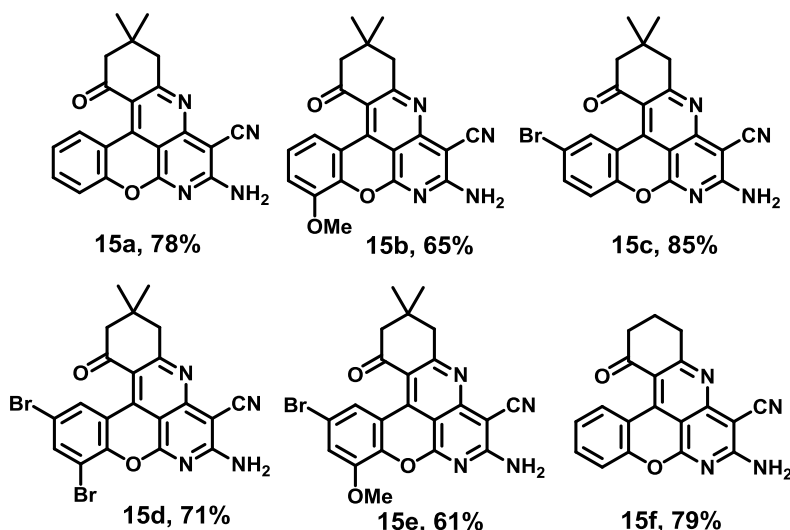


Схема 14

Установлено, что лучшие выходы 10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридинов **15** достигаются при кипячении исходных соединений **6** в муравьиной кислоте в течение 2 ч.

В оптимальных условиях внутримолекулярная окислительная циклизация хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** приводит к 10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридинам **15** с выходом 61-85% (Схема 14, Таблица 10).

Таблица 10. Внутримолекулярная окислительная циклизация хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** в 10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридины **15**^{[a], [b]}



[a] 5-(2-Гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин **6** (0.5 ммоль), муравьиная кислота (2.5 мл), кипячение в течение 2 ч.

[b] Выход выделенных тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридинов **15**.

Предложен следующий механизм внутримолекулярной окислительной циклизации хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** в замещенные 10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридины **15** (Схема 15):

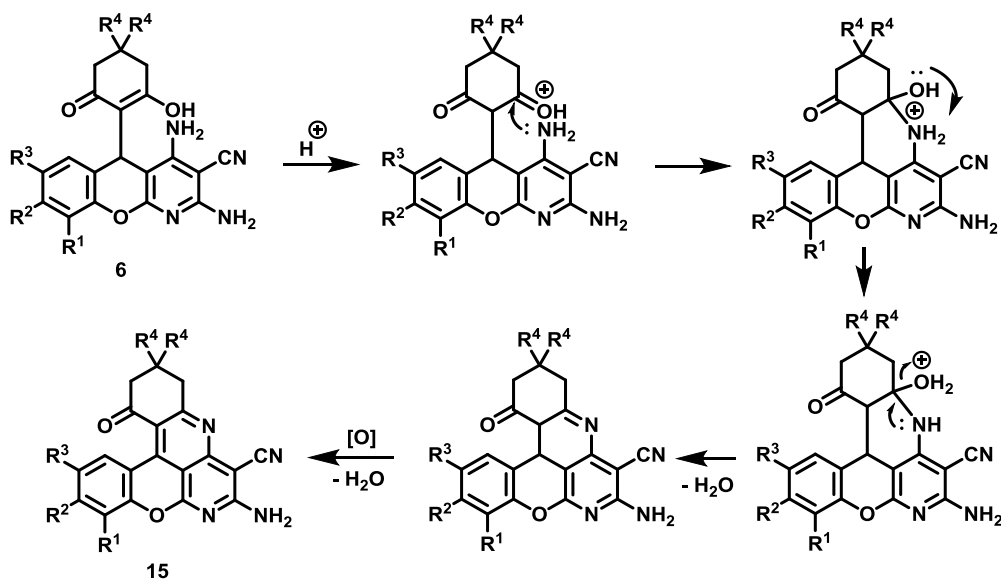


Схема 15

Данная внутримолекулярная окислительная циклизация предполагает использование простого оборудования, легко осуществима, конечные соединения выделяются добавлением к реакционной смеси небольшого количества воды и не требуют хроматографической очистки.

3.2. Термические перегруппировки хромено[2,3-*b*]пиридинов

В процессе исследования реакции получения 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** было обнаружено, что при длительном стоянии ампулы с соединением **6**, содержащим два галогена в качестве заместителей, в ДМСО-*d*₆ в

спектре ЯМР ^1H появляется второе соединение. Далее было выяснено, что хромено[2,3-*b*]пиридины **6** превращаются в соответствующие 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридины **16** и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]-нафтиридин-4-карбонитрилы **17** в зависимости от температурного режима (Схема 16).

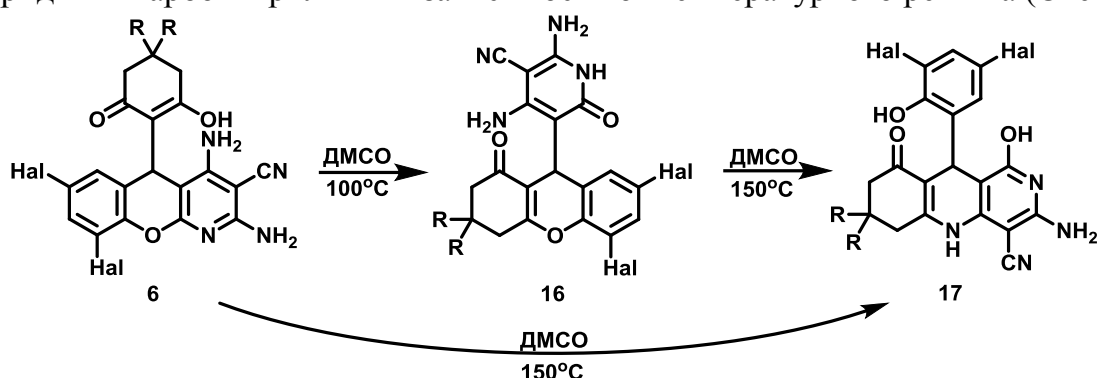
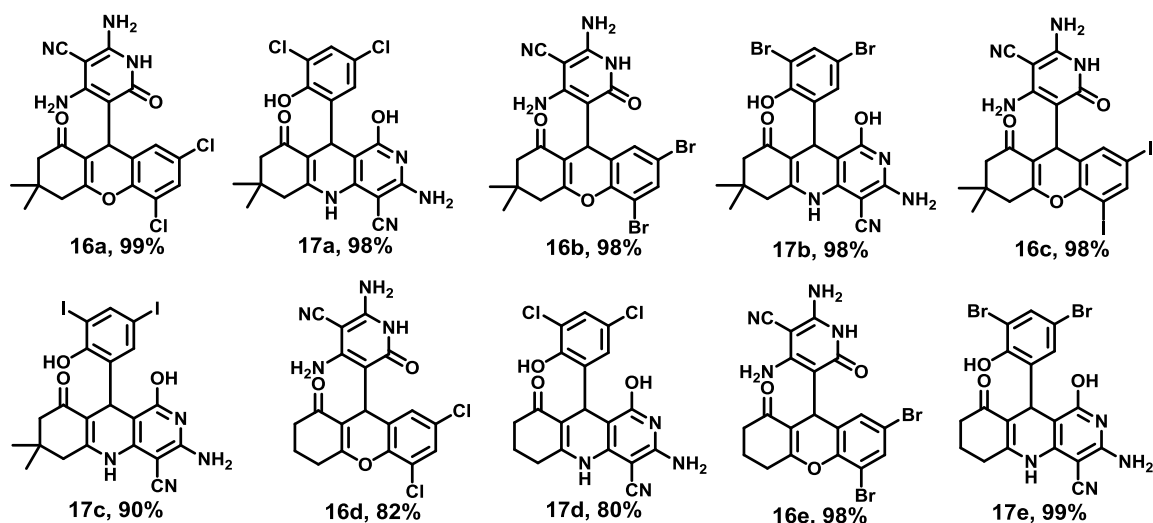


Схема 16

Установлено, что проведение процесса при нагревании до 100 °С или 150 °С в ДМСО обеспечивает оптимальные условия получения 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридинов **16** и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*]-[1,6]нафтиридин-4-карбонитрилов **17** соответственно.

В найденных оптимальных термическая перегруппировка дигалогензамещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** приводит к 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридинам **16** и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилам **17** с выходом 80-99% за 1 ч (Таблица 11, Схема 16).

Таблица 11. Термическая перегруппировка дигалогензамещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов **6** в 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридины **16**^{[a], [c]} и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилы **17**^{[b], [c]}



[a] 5-(2-Гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин **6** (0.5 ммоль), ДМСО (0.5 мл), нагревание до 100 °С в течение 1 ч.

[b] 5-(2-Гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин **6** (0.5 ммоль), ДМСО (0.5 мл), нагревание до 150 °С в течение 1 ч.

[c] Выход выделенных 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридинов **16** и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилов **17**.

Кроме того, 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин **16** переходит в нафтиридин **17** ($R = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$) с выходом 97% при нагревании до 150 °С в ДМСО в течение 1 ч (Схема 16).

Предложен следующий механизм термической перегруппировки хромено[2,3-*b*]-пиридинов **6** в 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридины **16** и 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилы **17** (Схема 17):

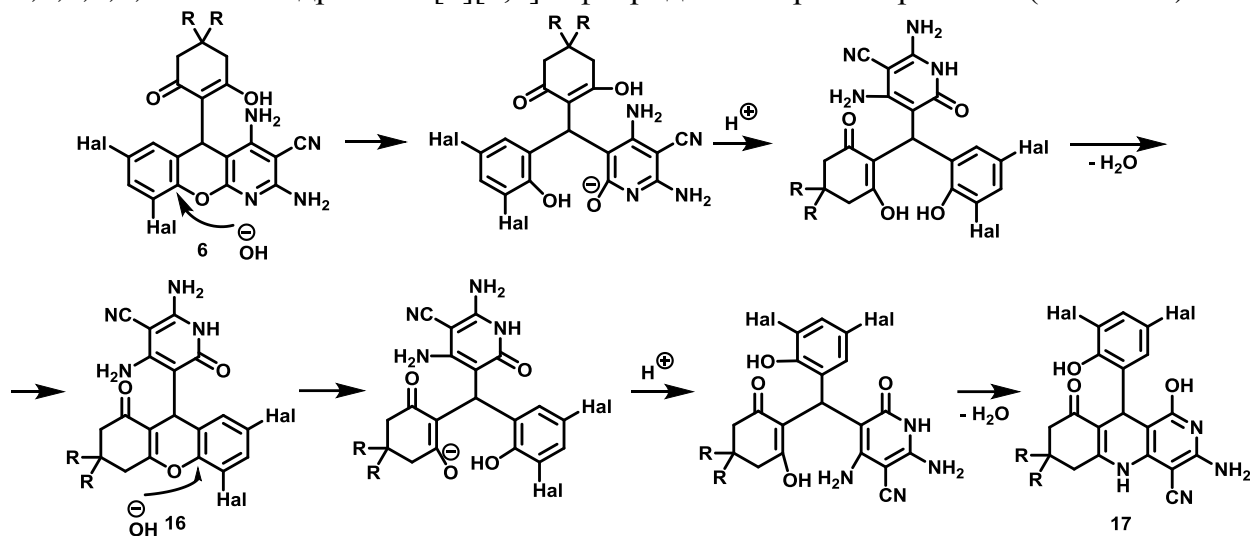


Схема 17

Данная перегруппировка предполагает использование простого оборудования, легко осуществима, конечные соединения выделяются добавлением к реакционной смеси небольшого количества воды и не требуют хроматографической очистки.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны системы «катализатор-растворитель» для эффективного получения сложных функционализированных хромено[2,3-*b*]пиридинов из простых и доступных исходных реагентов в одну синтетическую стадию в мультикомпонентных реакциях.

2. Установлено, что 5-*C*-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины образуются путем трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов, димера малонитрила и *C*-*H* кислот. В качестве *C*-*H* кислот в реакциях получения 5-*C*-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов использованы пяти- и шестичленные гетероциклические или карбоциклические соединения; а именно – 1,3-циклогександионы, 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оны, 5-трифторметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-оны, койевая кислота.

3. Осуществлен мультикомпонентный эффективный и простой в реализации метод синтеза 5-арил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов из бензальдегидов, димера малонитрила и димедона.

4. Из салициловых альдегидов, димера малонитрила и триалкилфосфитов были получены ранее неизвестные диалкил(2,4-диамино-3-циано-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фосфонаты. Впервые синтезированы фосфорзамещенные хромено[2,3-*b*]пиридины.

5. Реализована эффективная псевдочетырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, двух эквивалентов малонитрила и 1,3-циклогександионов в 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридины.

6. Найдена внутримолекулярная окислительная циклизация хромено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих циклогексан-1,3-дионовый фрагмент, в соответствующие замещенные 7-амино-11,11-диметил-13-оксо-10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-8-карбонитрилы.

7. Обнаружены и исследованы термические перегруппировки дигалогензамещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих циклогексан-1,3-дионовый фрагмент, в соответствующие 5-(1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы и 9-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилы в зависимости от температурного режима.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. A. N. Vereshchagin. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of 5-isoxazolyl-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold / A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, **Y. E. Anisina**, F. V. Ryzhkov, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, S. G. Zlotin, M. P. Egorov // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – Vol. 25. – I. 6. – P. 424-426.

2. M. N. Elinson. Efficient Multicomponent approach to the medicinally relevant 5-aryl-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, M. P. Egorov // *Polycycl Aromat Compd.* – **2017**. – DOI: 10.1080/10406638.2017.1363062.

3. A. N. Vereshchagin. PASE pseudo-four-component synthesis and docking studies of new 5-*C*-substituted 2,4-diamino-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitriles / A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, **Y. E. Anisina**, F. V. Ryzhkov, R. A. Novikov, M. P. Egorov // *ChemistrySelect.* – **2017**. – Vol. 2. – I. 17. – P. 4593-4597.

4. A. N. Vereshchagin. Synthesis, structural, spectroscopic and docking studies of new 5*C*-substituted 2,4-diamino-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitriles / A. N.

Vereshchagin, M. N. Elinson, **Y. E. Anisina**, F. V. Ryzhkov, R. A. Novikov, M. P. Egorov // *J. Mol. Struct.* – **2017**. – Vol. 1146. – P. 766-772.

5. M. N. Elinson. PASE facile and efficient multicomponent approach to the new type of 5-*C*-substituted 2,4-diamino-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, A. S. Goloveshkin, I. E. Ushakov, M. P. Egorov // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – Vol. 28. – I. 4. – P. 372-374.

6. M. N. Elinson. A facile and efficient multicomponent approach to 5-[5-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridines / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, A. N. Fakhrutdinov, A. S. Goloveshkin, M. P. Egorov // *J. Fluorine Chem.* – **2018**. – Vol. 213. – P. 31-36.

7. М. Н. Элинсон. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила и пиразолин-5-онов в замещенные 2,4-диамино-5-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы / М. Н. Элинсон, А. Н. Верещагин, **Ю. Е. Анисина**, А. С. Головешкин, И. Е. Ушаков, М. П. Егоров // *Известия АН. Серия химическая.* – **2018**. – Т. 67. – № 9. – С.1695-1703.

8. M. N. Elinson. Selective multicomponent ‘one-pot’ approach to the new 5-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold in pyridine–ethanol catalyst/solvent system / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, S. K. Krymov, A. N. Fakhrutdinov, M. P. Egorov // *Monatsh. Chem.* – **2019**. – Vol. 150. – I. 6. – P. 1073-1078.

9. M. N. Elinson. Pot, atom and step economic (PASE) multicomponent approach to 5-(dialkyl phosphonate)-substituted 2,4-diamino-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, A. N. Fakhrutdinov, A. S. Goloveshkin, M. P. Egorov // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – DOI: 10.1002/ejoc.201900240.

10. M. N. Elinson. Pot, atom and step economic (PASE) assembly of salicylaldehydes, malononitrile dimer and 4-hydroxypyridine-2(1*H*)-ones into medicinally relevant 5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold // M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, **Y. E. Anisina**, S. K. Krymov, A. N. Fakhrutdinov, A. S. Goloveshkin, M. P. Egorov // *Mol. Divers.* – **2019**. – DOI: 10.1007/s11030-019-09968-x.

11. **Ю. Е. Анисина**. ‘PASE’-синтез 5-изоксазолил-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *VII международная научно-практическая конференция «Наука сегодня».* Россия, г. Вологда, **2015**, т. 4, с. 86-88.

12. **Ю. Е. Анисина**. Мультикомпонентный синтез замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования».* Россия, г. Москва, **2016**, с. 84.

13. **Ю. Е. Анисина**. ‘PASE’-синтез 5-пиразолил-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *Конференция «Успехи химии гетероциклических соединений».* Кластер конференций «Оргхим-2016».

Россия, г. Санкт-Петербург, **2016**, с. 269.

14. **Y. E. Anisina**. PASE synthesis of new 5-pyrazolyl-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitriles / **Y. E. Anisina**, A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson // *X Международная конференция молодых учёных по химии «Менделеев-2017».* Россия, г. Санкт-Петербург, **2017**, с. 280.

15. **Y. E. Anisina**. PASE synthesis of new 5-*C* substituted 2,4-diamino-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitriles / **Y. E. Anisina**, A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson

// *The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing»*. Russia, Moscow, **2017**, с. 99.

16. **Ю. Е. Анисина**. Псевдочетырёхкомпонентный 'PASE' синтез новых 5-С замещенных 2,4-диамино-5H-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *VII Молодежная конференция ИОХ РАН. Россия, г. Москва, 2017*, с. 49.

17. **Ю. Е. Анисина**. Мультикомпонентный синтез замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина**, С. К. Крымов, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»*. Россия, Шерегеш, Кемеровская обл., **2018**, с. 100.

18. **Ю. Е. Анисина**. 'PASE'-синтез 5-пиразолил-5H-хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина** // *II Всероссийская «Байкальская школа-конференция по химии»*. Россия, г. Иркутск, **2018**, с.13.

19. **Ю. Е. Анисина**. Мультикомпонентный синтез замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *V Всероссийская (с международным участием) конференция по органической химии. Россия, г. Владикавказ, 2018*, с. 171.

20. **Y. E. Anisina**. Facile and efficient multicomponent approach to 5-[5-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5H-chromeno[2,3-*b*]pyridines / **Y. E. Anisina**, А. N. Vereshchagin, М. N. Elinson // *Международная конференция «Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies»*. Россия, г. Москва, **2018**, с. 51.

21. S. K. Krymov. Multicomponent synthesis of 2,4-diamino-5-(3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitrile / S. K. Krymov, **Y. E. Anisina**, А. N. Vereshchagin, М. N. Elinson // *Всероссийская конференция «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем»*. Россия, г. Москва, **2019**, с. 52.

22. **Ю. Е. Анисина**. Мультикомпонентный синтез 5-(диалкоксифосфорил)-2,4-диамино-5H-хромено[2,3-*b*]пиридинов / **Ю. Е. Анисина**, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *VIII Молодежная конференция ИОХ РАН. Россия, г. Москва, 2019*, с. 79.