

Домино-реакции *N*-цианометильных изохинолиниевых солей, замещенных по положению 1, с салициловыми альдегидами

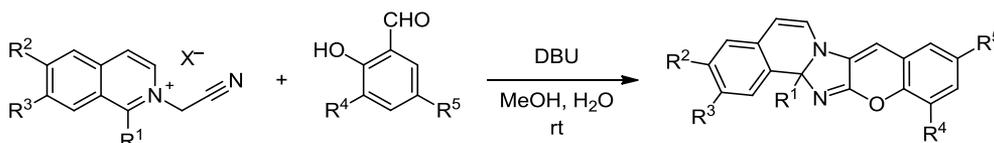
Леонид Г. Воскресенский^{1*}, Екатерина А. Соколова¹, Алексей А. Феста¹,
Доратея А. Енина¹, Александр В. Аксенов², Алексей В. Варламов¹

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 350009, Россия; e-mail: alexaks05@rambler.ru

Поступило 9.04.2016

Принято 25.05.2016



Изучены превращения *N*-цианометильных солей 1-метил- и 1-фенилизохинолина под действием различных орто-гидроксибензальдегидов, приводящие к образованию замещенных хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинов. Показано, что использование 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ена в качестве основания предпочтительнее, чем использование карбоната натрия.

Ключевые слова: изохинолин, салициловый альдегид, домино-реакция, четвертичные соли.

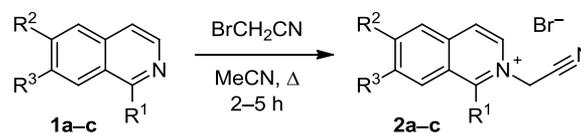
Многие трансформации иминовых солей, в том числе четвертичных солей азотистых гетероциклов, протекают как многоступенчатые процессы, в которых образующиеся на одной стадии реакционные центры подвергаются новым превращениям с образованием других реакционных центров и т. д.^{1–3} Такие превращения называют домино-реакциями.⁴ Разработка новых домино-процессов является актуальной задачей современной органической химии, так как они позволяют эффективно получать сложные и труднодоступные структуры.

Ранее нами были описаны домино-реакции *N*-(цианометил)изохинолиниевых солей с салициловыми альдегидами, приводящие к 8*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинам – продуктам циклизации по положению 1 изохинолиниевой соли.⁵ Реакции же четвертичных солей бензосиланопиридиния с салициловыми альдегидами в аналогичных условиях протекают с низкой региоселективностью – образуются продукты циклизации как по положению 1, так и по положению 3 пиридинового цикла.⁶ Данная работа является продолжением этих исследований, ее цель – изучение направления циклизации при наличии метильного либо фенильного заместителя в положении 1 изохинолина.

В качестве исходных изохинолинов мы использовали 1-метил-, 1-метил-6,7-диметокси- и 6,7-диметокси-

1-фенилизохинолины, синтезированные по описанным в литературе методикам.^{7,8} Алкилированием изохинолинов **1a–c** бромацетонитрилом в кипящем ацетонитриле получены соответствующие четвертичные соли **2a–c** с хорошими выходами (схема 1).

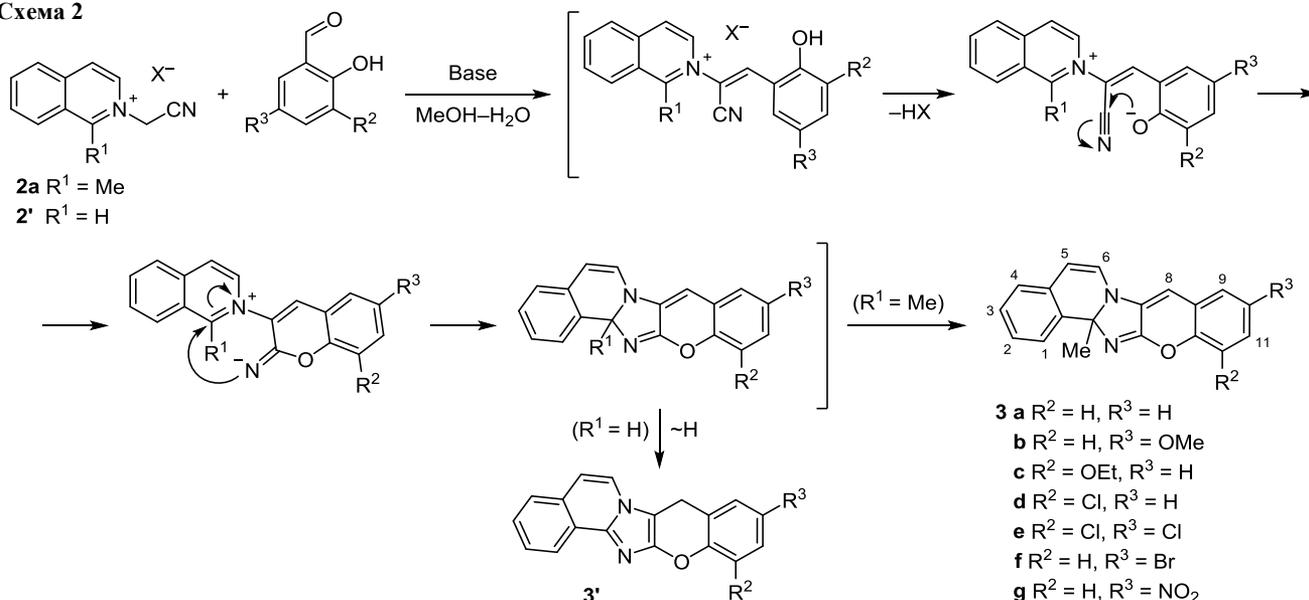
Схема 1



a R¹ = Me, R² = R³ = H (77%); **b** R¹ = Me, R² = R³ = OMe (89%)
c R¹ = Ph, R² = R³ = OMe (53%)

Полученная четвертичная соль **2a** вводилась в конденсацию с различными замещенными салициловыми альдегидами в системе метанол–вода с добавлением твердого Na₂CO₃ и перемешиванием при нагревании в течение 1–2.5 ч. Показано, что, как и в случае с солью незамещенного по положению 1 изохинолина **2'**,⁵ соль **2a** с салициловыми альдегидами образует продукты циклизации по положению 1 изохинолина – соединения **3a–g**, но при этом не происходит гетероароматизации имидазольного фрагмента (схема 2).

Схема 2



Следует отметить, что при использовании Na_2CO_3 в качестве основания выходы хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолинов **3b–f** были невысокими (9–36%, табл. 1). Для увеличения выходов продуктов реакции мы заменили карбонат натрия на 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ, DBU). В этом случае реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. При использовании ДБУ в качестве основания проведение реакции с большим избытком салицилового, 5-метоксисалицилового, 3-этоксисалицилового

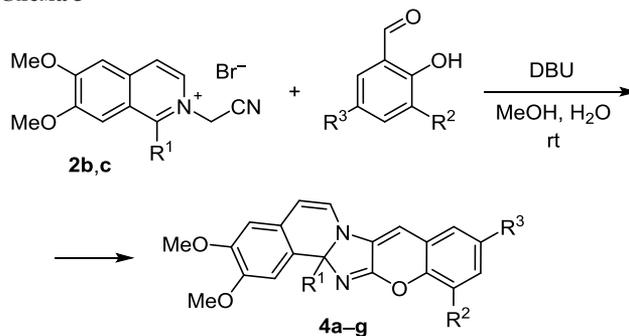
или 3-хлорсалицилового альдегида приводило к значительному увеличению выходов целевых продуктов **3a–d** (до 36–58%, табл. 1). Однако в случае 3,5-дихлорсалицилового, 5-бромсалицилового и 5-нитросалицилового альдегидов из реакционной смеси выпадал осадок, состоящий из хромоенимидазоизохинолина **3e–g** и исходного альдегида. Продукты реакции очищали с помощью колоночной хроматографии, и большой избыток альдегида сильно затруднял эту процедуру. В связи с этим количество альдегида в реакционной смеси было таким же, как и в реакциях с карбонатом натрия.

Хромоенимидазоизохинолины **4a–g** получены взаимодействием солей изохинолина **2b,c** с *орто*-гидроксисалицилоальдегидами в присутствии ДБУ (схема 3). Реакции проводили в смеси метанол–вода при комнатной температуре в течение 2 сут с солью **2b** и в течение 2 ч с солью **2c**. В целом выходы продуктов реакций солей 1-фенилизохинолина несколько выше, чем реакций изохинолинов с метильной группой в положении 1

Таблица 1. Условия синтеза и выходы хромоенимидазоизохинолинов **3e–g**

Соединение	Основание	Соотношение реагентов соль 2a : альдегид : основание	Соотношение растворителей MeOH : H ₂ O	Выход, %
3a	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	–
	ДБУ	1 : 4 : 1		51
3b	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	28
	Na_2CO_3	1 : 4 : 1		36
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.4		35
	ДБУ	1 : 4 : 1		58
3c	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	5 : 1	10
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2		29
	ДБУ	1 : 4 : 1		36
3d	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	33
	ДБУ	1 : 4 : 1	5 : 1	48
3e	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	8 : 1	9
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2	6 : 1	17
	ДБУ	1 : 4 : 1	12 : 1	–
3f	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	5 : 1	11
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.2		–
	ДБУ	1 : 0.5 : 0.2		37
3g	Na_2CO_3	1 : 0.9 : 0.2	4 : 1	–
	ДБУ	1 : 0.9 : 0.6	5 : 1	11

Схема 3



4a $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$; **b** $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$;
c $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{NO}_2$; **d** $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}$;
e $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$; **f** $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$;
g $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{Cl}$

Таблица 2. Условия синтеза и выходы хроменоимидазоизохинолинов **4e–g**

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

(табл. 2). Введение метоксигрупп в положения 6 и 7 солей изохинолина улучшает растворимость целевых хроменоимидазоизохинолинов, уменьшает их выходы и затрудняет выделение.

Нами осуществлена попытка получить *N*-цианометильную соль 1-бензилизохинолина. Реакция проводилась в условиях, аналогичных описанным выше для солей изохинолина **2a–c**. Однако в данном случае происходило образование многокомпонентной смеси, которую не удалось разделить. Замена растворителя на менее полярный (толуол, тетрагидрофуран) и проведение реакции в инертной атмосфере также приводит к образованию многокомпонентных смесей.

Таким образом, в результате проделанной работы было показано, что наличие метильной или фенильной группы в положении 1 бромида *N*-(цианометил)изохинолина не изменяет регионаправленность доминоциклизации и в реакциях с *орто*-гидроксибензальдегидами, промотируемыми ДБУ, образуются 14а*H*-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолины.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединения **2a–c**, **3b**, **4g**), CDCl₃+CF₃COOH (10:1, соединение **4e**) и CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Спектры ЖХ/МС записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением), детектор Sedex 75 ELSD. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капиллярах на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Sorbfil и Alufol (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – силикагель фирмы Macherey Nagel GmbH&Co (0.04–0.06 мм / 230–400 меш, 60 Å) и нейтральный Al₂O₃ Fluka-507C (зернистость 0.05–0.15 мм).

Бромид 1-метил-2-(цианометил)изохинолина (2a). К раствору 1.00 г (7 ммоль) 1-метилизохинолина (**1a**) в 6 мл MeCN добавляют 0.98 мл (14 ммоль) бромацето-

нитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают два раза MeCN и сушат. Выход 77%, светло-серые кристаллы, т. пл. 210–211 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2255 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.39 (3H, с, CH₃); 6.29 (2H, с, CH₂CN); 8.09 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 8.28 (1H, т, *J* = 7.5, H-6); 8.36 (1H, д, *J* = 7.5, H-5); 8.54 (1H, д, *J* = 7.0, H-4); 8.82–8.86 (2H, м, H-3,8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6; 45.7; 75.5; 113.7; 124.4; 127.4; 128.0; 129.2; 131.4; 135.6; 137.1; 162.1. Масс-спектр, *m/z*: 183 [M–Br]⁺. Найдено, %: C 54.75; H 4.16; N 10.77. C₁₂H₁₁BrN₂. Вычислено, %: C 54.77; H 4.21; N 10.65.

Соединения 2b,c получают аналогично методике получения соли **2a** при соотношении реагентов 1:1.5 и кипячении реакционной смеси в течение 2 ч.

Бромид 1-метил-6,7-диметокси-2-(цианометил)изохинолина (2b). Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 192–193 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2251 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.29 (3H, с, 1-CH₃); 4.08 (6H, с, 2OCH₃); 6.15 (2H, с, CH₂CN); 7.79 (1H, с, H-5); 7.86 (1H, с, H-8); 8.24 (1H, д, *J* = 6.9, H-4); 8.62 (1H, д, *J* = 6.9, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.1; 45.2; 56.7; 57.0; 106.5; 106.6; 114.2; 122.0; 123.5; 134.5; 135.5; 152.5; 156.1; 157.6. Масс-спектр, *m/z*: 243 [M–Br]⁺. Найдено, %: C 51.96; H 4.65; N 8.77. C₁₄H₁₅BrN₂O₂. Вычислено, %: C 52.03; H 4.68; N 8.67.

Бромид 6,7-диметокси-1-фенил-2-(цианометил)изохинолина (2c). Выход 53%, белые кристаллы, т. пл. 181–182 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2257 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.68 (3H, с, 7-OCH₃); 4.11 (3H, с, 6-OCH₃); 5.66 (2H, с, CH₂CN); 6.69 (1H, с, H-8); 7.75–7.84 (5H, м, H Ph); 7.94 (1H, с, H-5); 8.50 (1H, д, *J* = 7.0, H-4); 8.89 (1H, д, *J* = 7.0, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 46.4; 56.4; 57.8; 107.0; 107.1; 114.8; 124.1; 124.8; 129.2; 130.1 (2C); 130.2 (2C); 132.4; 135.2; 137.4; 153.0; 155.6; 158.5. Масс-спектр, *m/z*: 305 [M–Br]⁺. Найдено, %: C 59.21; H 4.40; N 7.35. C₁₉H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: C 59.24; H 4.45; N 7.27.

14a-Метил-14аH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (3a). К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, добавляют 320 мкл (3.00 ммоль) салицилового альдегида и 113 мкл (0.76 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 110 мг (51%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 198–199 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.53 (3H, с, CH₃); 5.78 (1H, с, H-8); 6.03 (1H, д, *J* = 7.2, H-5); 6.66 (1H, д, *J* = 7.2, H-6); 7.02–7.09 (3H, м, H-4,9,12); 7.11–7.13 (2H, м, H-2,3); 7.20–7.23 (1H, м, H-10); 7.25–7.27 (1H, м, H-11); 7.59 (1H, д, *J* = 7.6, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.9; 88.0; 95.2; 109.8; 116.4; 121.9; 122.2; 124.2; 124.5; 125.1; 125.6 (2C); 127.6; 127.9; 129.2; 132.9; 135.4; 148.8; 161.6. Масс-спектр, *m/z*: 287 [M+H]⁺. Найдено, %: C 79.67; H 4.95; N 9.91. C₁₉H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 79.70; H 4.93; N 9.78.

14a-Метил-10-метокси-14аH-хромено[2',3':4,5]-имидазо[2,1-а]изохинолин (3b). Метод I. К раствору

210 мг (0.79 ммоль) соли **2a** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, добавляют 400 мкл (3.20 ммоль) 5-метоксисалицилового альдегида и 85 мг (0.80 ммоль) Na₂CO₃. Смесь кипятят в течение 2 ч, затем добавляют 50 мл H₂O и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией, элюент EtOAc–гексан, 1:10. Выход 90 мг (36%).

Метод II. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, добавляют 380 мкл (3.00 ммоль) 5-метоксисалицилового альдегида и 113 мкл (0.76 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 140 мг (58%), желтые кристаллы, т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (3H, с, 14a-CH₃); 3.74 (3H, с, OCH₃); 6.15 (1H, д, *J* = 6.8, H-5); 6.25 (1H, с, H-8); 6.71 (1H, д, *J* = 7.7, H-4); 6.78 (1H, с, H-9); 7.06 (1H, д, *J* = 6.8, H-6); 7.14 (1H, д, *J* = 8.4, H-11); 7.21–7.25 (3H, м, H-2,3,12); 7.42–7.43 (1H, м, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.8; 55.5; 87.3; 95.5; 108.9; 109.6; 111.2; 116.6; 122.8 (2C); 123.6; 125.5; 127.5; 127.7; 129.2; 132.5; 134.8; 142.3; 156.1; 160.8. Масс-спектр, *m/z*: 317 [M+H]⁺. Найдено, %: C 75.89; H 5.05; N 8.95. C₂₀H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 75.93; H 5.10; N 8.85.

14a-Метил-12-этокси-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо-[2,1-а]изохинолин (3c). Метод I. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 113 мкл (0.68 ммоль) 5-этоксисалицилового альдегида и 16 мг (0.15 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, затем добавляют 50 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃. Органический слой сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:15). Выход 25 мг (10%).

Метод II. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 505 мг (3.00 ммоль) 5-этоксисалицилового альдегида и 113 мкл (0.76 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 сут, затем добавляют 50 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃. Органический слой сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:15). Выход 90 мг (36%), желтые кристаллы, т. пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.48 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 1.54 (3H, с, 14a-CH₃); 4.12 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 5.77 (1H, с, H-8); 6.04 (1H, д, *J* = 7.0, H-5); 6.67–6.72 (3H, м, H-6,9,11); 6.96 (1H, т, *J* = 8.1, H-10); 7.12 (1H, д, *J* = 7.3, H-4); 7.21–7.28 (2H, м, H-2,3); 7.63 (1H, д, *J* = 7.3, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.1; 29.9; 64.9; 88.1; 95.2; 109.7; 110.5; 117.3; 121.9; 123.1; 124.2; 124.3; 125.5; 127.6; 127.8; 129.2; 133.1; 135.4; 138.3; 147.0; 161.4. Масс-спектр, *m/z*: 331 [M+H]⁺. Найдено, %: C 76.29; H 5.45; N 8.65. C₂₁H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 76.34; H 5.49; N 8.48.

14a-Метил-12-хлор-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо-[2,1-а]изохинолин (3d). Метод I. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1,

добавляют 106 мг (0.68 ммоль) 3-хлорсалицилового альдегида и 16 мг (0.15 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную смесь кипятят в течение 2.5 ч, образовавшийся осадок фильтруют, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 71 мг (33%).

Метод II. К раствору 70 мг (0.26 ммоль) соли **2a** в 2.1 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 165 мг (1.05 ммоль) 3-хлорсалицилового альдегида и 39 мкл (0.26 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, образовавшийся осадок фильтруют, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 40 мг (48%), желтые кристаллы, т. пл. 223–224 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.57 (3H, с, CH₃); 5.76 (1H, с, H-8); 6.08 (1H, д, *J* = 7.5, H-5); 6.67 (1H, д, *J* = 7.5, H-6); 6.95–6.99 (2H, м, H-9,11); 7.12–7.15 (2H, м, H-4,10); 7.22–7.30 (2H, м, H-2,3); 7.63 (1H, д, *J* = 6.9, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 29.9; 88.5; 94.4; 110.4; 121.6 (2C); 123.4; 124.1; 124.3; 124.7; 125.7; 126.3; 127.8; 128.0; 129.0; 133.3; 135.4; 144.3; 161.0. Масс-спектр, *m/z*: 321 [M+H]⁺. Найдено, %: C 71.12; H 4.06; N 8.85. C₁₉H₁₃ClN₂O. Вычислено, %: C 71.14; H 4.08; N 8.73.

14a-Метил-10,12-дихлор-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (3e). Метод I. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 9 мл смеси MeOH–H₂O, 8:1, добавляют 130 мг (0.68 ммоль) 3,5-дихлорсалицилового альдегида и 16 мг (0.15 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную смесь кипятят в течение 2.5 ч, образовавшийся осадок фильтруют, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 21 мг (9%).

Метод II. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 7 мл смеси MeOH–H₂O, 6:1, добавляют 130 мг (0.68 ммоль) 3,5-дихлорсалицилового альдегида и 22 мкл (0.15 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 7 сут, образовавшийся осадок фильтруют, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 40 мг (17%), желтые кристаллы, т. пл. 155–156 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58 (3H, с, CH₃); 5.67 (1H, с, H-8); 6.12 (1H, д, *J* = 7.5, H-5); 6.66 (1H, д, *J* = 7.5, H-6); 6.96 (1H, уш. с, H-11); 7.12–7.15 (2H, м, H-4,9); 7.23–7.31 (2H, м, H-2,3); 7.62 (1H, д, *J* = 7.5, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 29.9; 88.9; 93.1; 111.3; 121.3; 122.2; 122.8; 124.2; 125.3; 125.5; 125.9; 127.9; 128.2; 128.8; 129.5; 134.0; 135.4; 142.9; 160.7. Масс-спектр, *m/z*: 355 [M+H]⁺. Найдено, %: C 64.17; H 3.39; N 8.01. C₁₉H₁₂Cl₂N₂O. Вычислено, %: C 64.24; H 3.41; N 7.89.

10-Бром-14a-метил-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо-[2,1-а]изохинолин (3f). Метод I. К раствору 170 мг (0.65 ммоль) соли **2a** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 130 мг (0.59 ммоль) 5-бромсалицилового альдегида и 11 мг (0.10 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 50 мл H₂O и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, остаток наносят на

Al₂O₃ и хроматографируют (элюент EtOAc–гексан, 1:30). Выход 24 мг (11%).

Метод II. К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 76.5 мг (0.38 ммоль) 5-бромсалицилового альдегида и 22 мкл (0.15 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток наносят на силикагель и хроматографируют (элюент EtOAc–гексан, 1:50). Выход 51 мг (37%), желтые кристаллы, т. пл. 217–218 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.56 (3H, с, CH₃); 5.68 (1H, с, H-8); 6.09 (1H, д, *J* = 7.4, H-5); 6.66 (1H, д, *J* = 7.4, H-6); 7.00 (1H, д, *J* = 9.1, H-12); 7.13–7.16 (2H, м, H-4,11); 7.21 (1H, д, *J* = 1.6, H-9); 7.23–7.30 (2H, м, H-2,3); 7.59 (1H, д, *J* = 7.4, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.9; 88.4; 93.7; 110.6; 117.2; 117.9; 121.5; 124.2; 124.4; 125.8; 127.3; 127.8; 127.9; 128.1; 129.0; 133.6; 135.4; 147.6; 161.2. Масс-спектр, *m/z*: 365 [M+H]⁺. Найдено, %: C 62.45; H 3.55; N 7.78. C₁₉H₁₃BrN₂O. Вычислено, %: C 62.48; H 3.59; N 7.67.

14a-Метил-10-нитро-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (3g). К раствору 200 мг (0.76 ммоль) соли **2a** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 5:1, добавляют 114 мг (0.68 ммоль) 5-нитросалицилового альдегида и 68 мкл (0.46 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут, затем добавляют 50 мл H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:15). Выход 25 мг (11%), оранжевые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1515 и 1341 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.56 (3H, с, CH₃); 5.76 (1H, с, H-8); 6.11 (1H, д, *J* = 6.2, H-5); 6.65 (1H, д, *J* = 6.9, H-4); 7.12–7.27 (4H, м, H-1,2,3,12); 7.55 (1H, д, *J* = 6.2, H-6); 7.89–7.95 (2H, м, H-9,11). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.9; 89.0; 93.1; 111.6; 116.9; 120.1; 120.6; 121.2; 123.8; 124.1; 126.1; 128.0; 128.3; 128.9; 134.2; 135.4; 144.8; 152.4; 160.8. Масс-спектр, *m/z*: 332 [M+H]⁺. Найдено, %: C 68.84; H 3.89; N 12.83. C₁₉H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: C 68.88; H 3.95; N 12.68.

14a-Метил-2,3-диметокси-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (4a). При нагревании растворяют 250 мг (0.77 ммоль) соли **2b** в 6 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 330 мкл (3.10 ммоль) салицилового альдегида и 120 мкл (0.77 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут. Растворитель упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:10). Выход 85 мг (32%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 189–190 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.53 (3H, с, 14a-CH₃); 3.88 (3H, с, 2-OCH₃); 3.93 (3H, с, 3-OCH₃); 5.78 (1H, с, H-8); 5.97 (1H, д, *J* = 6.9, H-5); 6.61 (1H, д, *J* = 6.9, H-6); 6.66 (1H, с, H-4); 7.05–7.11 (3H, м, H-10,11,12); 7.14–7.15 (2H, м, H-1,9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.9; 31.0; 56.3; 88.0; 94.9; 107.6; 109.0; 109.8; 116.4; 120.4; 122.1; 122.4; 124.5; 125.1; 125.5; 128.6; 131.2; 148.4; 148.8; 149.1; 161.7. Масс-спектр, *m/z*: 347 [M+H]⁺. Найдено, %:

C 72.75; H 5.21; N 8.13. C₂₁H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 72.82; H 5.24; N 8.09.

14a-Метил-2,3,10-триметокси-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (4b). При нагревании растворяют 85 мг (0.26 ммоль) соли **2b** в 2.75 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 30 мкл (0.24 ммоль) 5-метоксисалицилового альдегида и 8 мкл (0.05 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут. Растворитель упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:5). Выход 8 мг (8%), желтые кристаллы, т. пл. 159–161 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.53 (3H, с, 14a-CH₃); 3.79 (3H, с, 10-OCH₃); 3.88 (3H, с, 2-OCH₃); 3.93 (3H, с, 3-OCH₃); 5.74 (1H, с, H-8); 5.98 (1H, д, *J* = 6.9, H-5); 6.59–6.66 (4H, м, H-4,6,9,11); 7.07 (1H, д, *J* = 8.1, H-12); 7.16 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.9; 55.7; 56.1; 56.3; 88.1; 94.9; 107.6; 109.0; 109.5; 110.0; 111.0; 116.9; 120.4; 122.0; 123.1; 128.7; 133.6; 143.1; 148.4; 149.1; 156.4; 161.9. Масс-спектр, *m/z*: 377 [M+H]⁺. Найдено, %: C 70.18; H 5.33; N 7.53. C₂₂H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 70.20; H 5.36; N 7.44.

14a-Метил-2,3-диметокси-10-нитро-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (4c). При нагревании растворяют 150 мг (0.46 ммоль) соли **2b** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 70 мг (0.42 ммоль) 5-нитросалицилового альдегида и 14 мкл (0.09 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут. Растворитель упаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Выход 45 мг (27%), оранжевые кристаллы, т. пл. 178–179 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1509, 1340 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.57 (3H, с, 14a-CH₃); 3.89 (3H, с, 2-OCH₃); 3.93 (3H, с, 3-OCH₃); 5.78 (1H, с, H-8); 6.07 (1H, д, *J* = 7.4, H-5); 6.61 (1H, д, *J* = 7.4, H-6); 6.68 (1H, с, H-4); 7.12 (1H, с, H-1); 7.22 (1H, д, *J* = 8.7, H-12); 7.93 (1H, д, *J* = 8.7, *J* = 2.5, H-11); 7.98 (1H, д, *J* = 2.5, H-9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.8; 56.1; 56.3; 89.0; 92.9; 107.3; 109.2; 111.6; 116.9; 119.1; 119.8; 120.0; 120.5; 121.7; 123.9; 128.5; 134.4; 144.7; 149.3; 152.3; 160.9. Масс-спектр, *m/z*: 392 [M+H]⁺. Найдено, %: C 64.44; H 4.33; N 10.80. C₂₁H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: C 64.45; H 4.38; N 10.74.

14a-Метил-2,3-диметокси-10-хлор-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-а]изохинолин (4d). При нагревании растворяют 150 мг (0.46 ммоль) соли **2b** в 5 мл смеси MeOH–H₂O, 4:1, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 65 мг (0.42 ммоль) 5-хлорсалицилового альдегида и 14 мкл (0.09 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом. Выход 40 мг (25%), желто-зеленые кристаллы, т. пл. 177–178 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.54 (3H, с, 14a-CH₃); 3.89 (3H, с, 2-OCH₃); 3.93 (3H, с, 3-OCH₃); 5.69 (1H, с, H-8); 6.01 (1H, д, *J* = 7.4, H-5); 6.60 (1H, д, *J* = 7.4, H-6); 6.66 (1H,

с, Н-4); 7.01 (1Н, д, $J = 8.6$, $J = 2.5$, Н-11); 7.06–7.07 (2Н, м, Н-1,12); 7.13 (1Н, с, Н-9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.9; 56.1; 56.3; 88.4; 93.6; 107.3; 109.0; 110.6; 117.4; 120.1; 121.8; 124.1; 124.3; 124.9; 128.6; 129.7; 133.9; 147.1; 148.4; 149.1; 161.4. Масс-спектр, m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 66.18; Н 4.52; N 7.51. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.23; Н 4.50; N 7.36.

Синтез соединений 4e,f (общая методика). К раствору 100 мг (0.26 ммоль) соли **2c** в 2.5 мл смеси $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 4:1, добавляют 1.04 ммоль соответствующего альдегида и 39 мкл (0.26 ммоль) ДБУ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, два раза водой и снова метанолом.

2,3-Диметокси-14a-фенил-14aH-хромено[2',3':4,5]-имидазо[2,1-a]изохинолин (4e). Выход 43 мг (41%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 230–231 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.80 (3Н, с, 2- OCH_3); 4.20 (3Н, с, 3- OCH_3); 6.90 (1Н, с, Н-8); 7.47–7.49 (3Н, м, Н-5,10,11); 7.55–7.63 (5Н, м, Н Ph); 7.86–7.94 (2Н, м, Н-6,12); 8.19 (1Н, уш. с, Н-4); 8.30–8.31 (1Н, м, Н-9); 8.81 (1Н, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.4; 57.4; 100.0; 106.2; 107.4; 117.2 (2С); 122.8; 124.3; 125.5; 128.4; 128.8; 129.7; 130.0; 130.2; 131.5; 132.5; 134.0; 138.1; 138.9; 149.8; 151.1; 154.1; 156.5; 160.6; 162.2. Масс-спектр, m/z : 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 76.42; Н 4.96; N 6.93. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.46; Н 4.94; N 6.86.

2,3,10-Триметокси-14a-фенил-14aH-хромено[2',3':4,5]-имидазо[2,1-a]изохинолин (4f). Выход 45 мг (39%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 208–209 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.80 (3Н, с, 10- OCH_3); 3.90 (3Н, с, 2- OCH_3); 3.96 (3Н, с, 3- OCH_3); 5.88 (1Н, с, Н-8); 5.99 (1Н, д, $J = 6.6$, Н-5); 6.66–6.69 (4Н, м, Н-4,6, Н Ph); 7.10 (1Н, д, $J = 9.9$, Н-11); 7.19–7.26 (5Н, м, Н-9,12, Н Ph); 7.33 (1Н, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.8; 56.1; 56.4; 90.3; 95.8; 100.0; 108.8; 109.0; 109.6; 111.0; 111.3; 117.0; 120.9; 122.8; 123.0; 125.4 (2С); 126.4; 128.0; 128.3 (2С); 134.1; 143.1; 148.6; 149.0; 156.4; 162.5. Масс-спектр, m/z : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.91;

Н 5.02; N 6.51. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73.96; Н 5.06; N 6.39.

2,3-Диметокси-14a-фенил-10,12-дихлор-14aH-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-a]изохинолин (4g). К раствору 0.106 г (0.28 ммоль) соли **2c** в 3.5 мл смеси $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 6:1, добавляют 47 мг (0.25 ммоль) 3,5-дихлорсалицилового альдегида и 8.5 мкл (0.06 ммоль) ДБУ. Через 3 сут выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно метанолом, 2 раза водой и снова метанолом. Выход 52 мг (44%), желтые кристаллы, т. пл. 247–248 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.77 (3Н, с, 2- OCH_3); 3.84 (3Н, с, 3- OCH_3); 6.13 (1Н, д, $J = 6.6$, Н-5); 6.33 (1Н, с, Н-8); 6.92 (1Н, с, Н-4); 7.03 (1Н, д, $J = 6.6$, Н-6); 7.14–7.15 (2Н, м, Н Ph); 7.19 (1Н, с, Н-11); 7.22–7.27 (3Н, м, Н Ph); 7.33 (1Н, с, Н-9); 7.39 (1Н, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 56.1; 56.3; 90.8; 94.7; 100.3; 109.1; 110.1; 111.8; 121.3; 121.8; 123.2; 123.9; 125.2; 125.7 (2С); 125.9; 126.1; 128.5; 128.7 (2С); 129.1; 134.7; 143.0; 149.0; 149.1; 161.2. Масс-спектр, m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.36; Н 3.78; N 5.99. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.42; Н 3.80; N 5.87.

Работа выполнена при софинансировании Министерства образования и науки РФ по программе повышения конкурентоспособности РУДН среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2016–2020 гг. и РФФИ (гранты 16-53-540004, 16-33-00640_мол_a и У.М.Н.И.К. (2325ГУ1/2014)).

Список литературы

1. Liu, L.-J.; Yan, C.-G. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1513.
2. Fang, J.; Yan, C.-G. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 91.
3. Wang, X.-H.; Yan, C.-G. *Synthesis* **2014**, *46*, 1059.
4. Титце, Л.; Браше, Г.; Герике, К. *Домино-реакции в органическом синтезе*; Москва, 2010.
5. Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Sokolova, E. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5498.
6. Voskressensky, L. G.; Sokolova, E. A.; Festa, A. A.; Khrustalev, V. N.; Tuyen, N. V.; Anh, L. T.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 484. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 519.]
7. Sugawara, S.; Tachikawa, R. *Tetrahedron* **1958**, *4*, 205.
8. Atta-ur-Rahman; Malik, S.; Zaman, K. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 676.