

## β-Карболины: синтез алкалоидов гармана, гармина и их структурных аналогов термоллизом производных 3-азидо-4-арилпиридинов и изучение их оптических свойств

Владислав Ю. Шувалов<sup>1,2</sup>, Валерия А. Елишева<sup>1</sup>, Анастасия С. Белоусова<sup>1</sup>, Евгений В. Аршинов<sup>1</sup>, Лариса В. Глиздинская<sup>1</sup>, Марина А. Воронцова<sup>1</sup>, Сергей А. Черненко<sup>2</sup>, Александр С. Фисюк<sup>2</sup>, Галина П. Сагитуллина<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: sagitullina@chemotmsu.ru

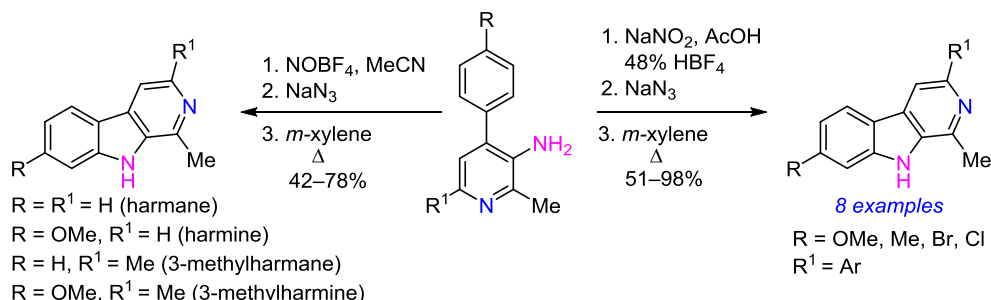
<sup>2</sup> Омский государственный технический университет, пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия

Поступило 2.10.2019

Принято 21.10.2019



*Peganum harmala*



Интерес к β-карболинам вызван биологической активностью этих соединений и использованием флуоресцентных свойств при изучении их взаимодействия с ДНК и другими биологическими мишенями, а также со средствами доставки лекарств. Разработан новый общий метод синтеза гармана, гармина и их структурных аналогов термоллизом замещенных 3-азидо-4-арилпиридинов, изучены их оптические свойства.

**Ключевые слова:** 3-азидо-4-арилпиридины, алкалоиды, 3-амино-4-арилпиридины, гарман, гармин, замещенные β-карболины, несимметричные пиридыны Ганча, флуоресценция β-карболинов.

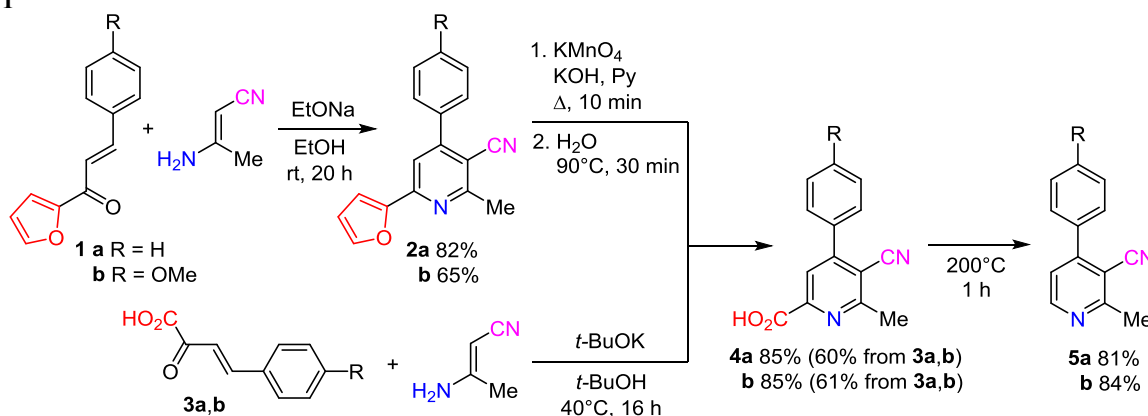
Одним из ценных подарков природы человечеству является ее неутомимый синтез алкалоидов, которые издавна используются для лечения различных заболеваний. β-Карболиновые алкалоиды продуцируются несколькими растениями, включая *Peganum harmala*, основными компонентами экстракта которой являются гарман, гармин, гармалин и гармалол. Экстракт *Peganum harmala* с древних времен применялся для лечения сифилиса, малярии, истерии, невралгии, болезни Паркинсона, ревматизма, а также для приготовления галлюциногенных напитков и табака. В Китае более 100 лет *Peganum harmala* используется для лечения онкологических заболеваний и малярии.<sup>1</sup>

Гарман и гармин обладают широкими спектрами биологической активности.<sup>2</sup> Гармин проявляет высокую способность интеркалировать в ДНК; является мощным и специфичным ингибитором тирозинкиназы

DYRK1A – перспективной мишени в противоопухолевой терапии; проявляет сродство по отношению к нейромедиаторам; проявляет сродство по отношению к нейромедиаторам, что позволяет рассматривать этот алкалоид как перспективное соединение для разработки препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера; увеличивает индукцию фактора роста соединительной ткани CCN2 в хондроцитарных клетках HCS-2/8 человека и остеоартрических суставных хондроцитах и благодаря этому обладает хондрогенным и хондропротекторным действием.<sup>3</sup> Гарман проявляет седативный, антидепрессантный, антитромбоцитный, антиоксидантный, гипотензивный, антидиабетический, антиноцицептивный и антипаразитарный эффект, является ингибитором ацетилхолинэстеразы и миелопероксидазы.<sup>4</sup>

β-Карболиновые алкалоиды и их производные обладают выраженной антивирусной активностью.

Схема 1



В частности, 9-метилгармин нарушает созревание и высвобождение частиц вируса лихорадки Денге во внеклеточную среду, а гарман и его производные проявляют противовирусную активность в отношении ВИЧ.<sup>5</sup>

В 2014 г. на основе гармана синтезирован пьезохромный люминесцентный материал – молекулярная триада донор–акцептор–донор, обладающий ацидохромной и пьезохромной флуоресценцией и являющийся перспективным молекулярным переключателем.<sup>6</sup>

Гарман был использован в качестве флуоресцентного молекулярного зонда для изучения транспортных белков методом стационарной флуориметрии. Гарман, гармин и производные гармина являются перспективными фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.<sup>7</sup>

Основными методами синтеза  $\beta$ -карболинов (9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол) являются классические реакции Пикте–Шпенглера и Бишлера–Напиральского, в результате которых тетрагидро- и дигидро- $\beta$ -карболины получают из триптамина и триптофанов с последующим дегидрированием пиридинового цикла. Обе стадии этих реакций постоянно совершенствуются.<sup>8</sup> В реакции Пикте–Шпенглера также используют грамины, диалкиламиногруппа которых замещается под действием *S*-нуклеофильных агентов – без ее активации либо с активацией.<sup>9</sup> В аналогичных условиях выполнен биомиметический синтез  $\beta$ -карболинов из триптофана и арилглицинов.<sup>10</sup>

Современные методы синтеза  $\beta$ -карболинов представлены рядом реакций: фоторедокс-катализируемый Ru синтез 1-ацил- $\beta$ -карболинов из триптамина и терминальных алкинов; катализируемая Pd реакция арилирования 2-хлоранилина 3-бромпиридином по Бухвальду–Хартвику с последующей внутримолекулярной реакцией Хека; катализируемая Pd реакция кросс-сочетания Ульмана 2-йодциклогекс-2-ен-1-она с 4-йод-3-нитропиридином с образованием 2-(3-нитропиридин-4-ил)циклогекс-2-ен-1-она, его восстановительная циклизация с последующим дегидрированием 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индола; катализируемая Pd реакция аннелирования имида 3-йодо-1*H*-индол-2-карбоксальдегида с терминальными и интер-

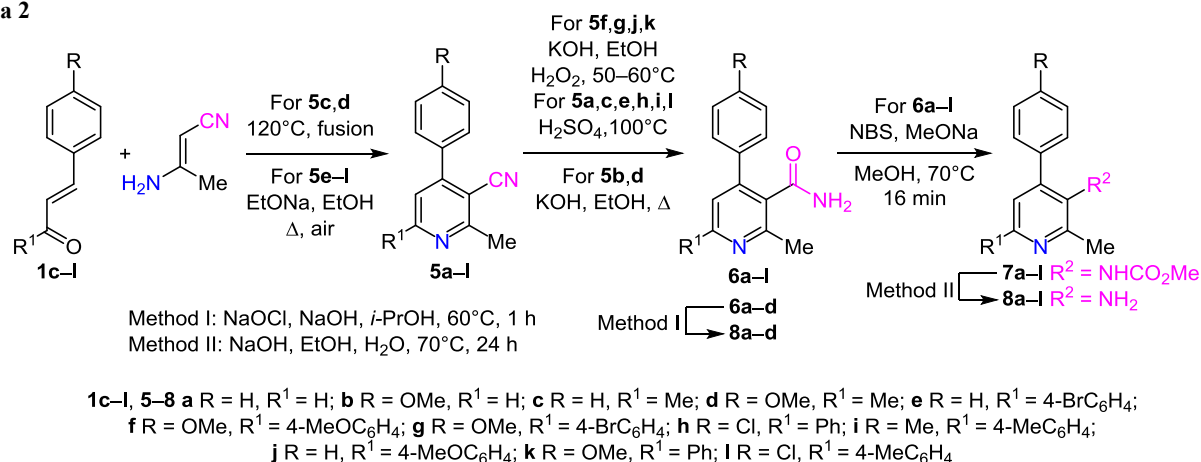
нальными алкинами; катализируемая Ru реакция [2+2]-циклоприсоединения *O,N*-диалкиламинов с нитрилами; катализируемая Ru реакция термолитиза трифлата 2-(2-азидоарил)-1-метилпиридиния, которая завершается внедрением нитрена в связь C–N пиридина.<sup>11</sup> В большинстве перечисленных методов получения  $\beta$ -карболинов используются дорогие и токсичные катализаторы, применение которых противоречит идеальному синтезу.<sup>12</sup>

Нам удалось реализовать новый метод синтеза алкалоидов гармана, гармина и их структурных аналогов, в качестве исходных соединений в котором были использованы 2-метил-3-цианопиридины **5a,b**. С целью увеличения выхода ранее описанный синтез пиридинов **4a,b** из 4-арил-2-оксобут-3-еновых кислот **3a,b** был оптимизирован путем замены MeCN на коммерчески доступный 3-аминокротонитрил.<sup>13</sup> Альтернативный синтез пиридин-6-карбоновых кислот **4a,b** из соединений **1a,b** с использованием одностадийной реакции Ганча в синтезе пиридинов **2a,b** с последующим окислением фурильного заместителя пиридина оказался более эффективным и лучше воспроизводимым (окисление фурильного заместителя пиридинов **2a,b**  $\text{KMnO}_4$  в пиридине с KOH более эффективно, чем в  $\text{Me}_2\text{CO}$  с  $\text{KMnO}_4$ ).<sup>14</sup> Вышеупомянутые методы позволяют получать пиридины **4a,b** с хорошими выходами (схема 1).

Известный метод синтеза 2-метилпиридинов **5a,b** по Катрицкому многостадийный и трудоемкий.<sup>15</sup> В нашем случае 4-арил-2-метил-3-цианопиридины **5a,b** были получены декарбокислированием пиридинов **4a,b** при нагревании без растворителя (схема 1).

2,6-Диметил-3-цианопиридины **5c,d** были получены сплавлением бензальацетона (**1c**) и анизальацетона (**1d**) с 3-аминокротонитрилом. Синтез амидов **6a,c** был осуществлен неполным гидролизом цианогруппы пиридинов **5a,c** при нагревании в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , а синтез амидов **6b,d** – гидролизом по Радзиевскому соответствующих пиридинов **5b,d**.<sup>16</sup> Для синтеза 3-аминопиридинов **8a–d** были использованы классическая ( $\text{NaOCl}$ ,  $\text{NaOH}$ ) и модифицированная ( $\text{NBS}$ ,  $\text{MeONa}$ ) реакции Гофмана.<sup>17</sup> Модифицированной реакцией Гофмана были получены (4-арил-2-метилпиридин-3-ил)карбаматы **7a–l**, из которых синтезированы 3-аминопиридины **8a–l** (схема 2).

Схема 2



Гарман, гармин и их структурные аналоги **10a-I** были синтезированы термоллизом 4-арил-3-азидопиридинов **9a-I** в ксилоле. В свою очередь, 4-арил-3-азидопиридины **9a-I** были получены из солей диазония 3-аминопиридинов **8a-I**. Для получения солей диазония из 3-аминопиридинов **8a,c,d** эффективным было использование NOBF<sub>4</sub> в MeCN при –10 °C, а для получения соединений **8b,e-I** – использование NaNO<sub>2</sub> в смеси AcOH и HBF<sub>4</sub> (соли диазония не выделяли). В результате замещения диазогруппы в солях пиридил-диазония на азидную группу реакцией нуклеофильного

замещения с NaN<sub>3</sub> образовывались 3-азидопиридины **9a-I**. 3-Азидопиридины **9a-d** были получены с количественными выходами, выделены и охарактеризованы, а лабильные 3-азидопиридины **9e-I** были выделены экстракцией *meta*-ксилолом и использовались без дополнительной очистки (схема 3).

β-Карболины содержат в своей структуре кислотный протон пиррольного цикла индола и атом азота пиридинового цикла, которые в основном состоянии имеют рK<sub>a</sub> 16 (NH пиррол) и рK<sub>a</sub> 7 (N пиридин). Электронное возбуждение карболинов до первого

Схема 3

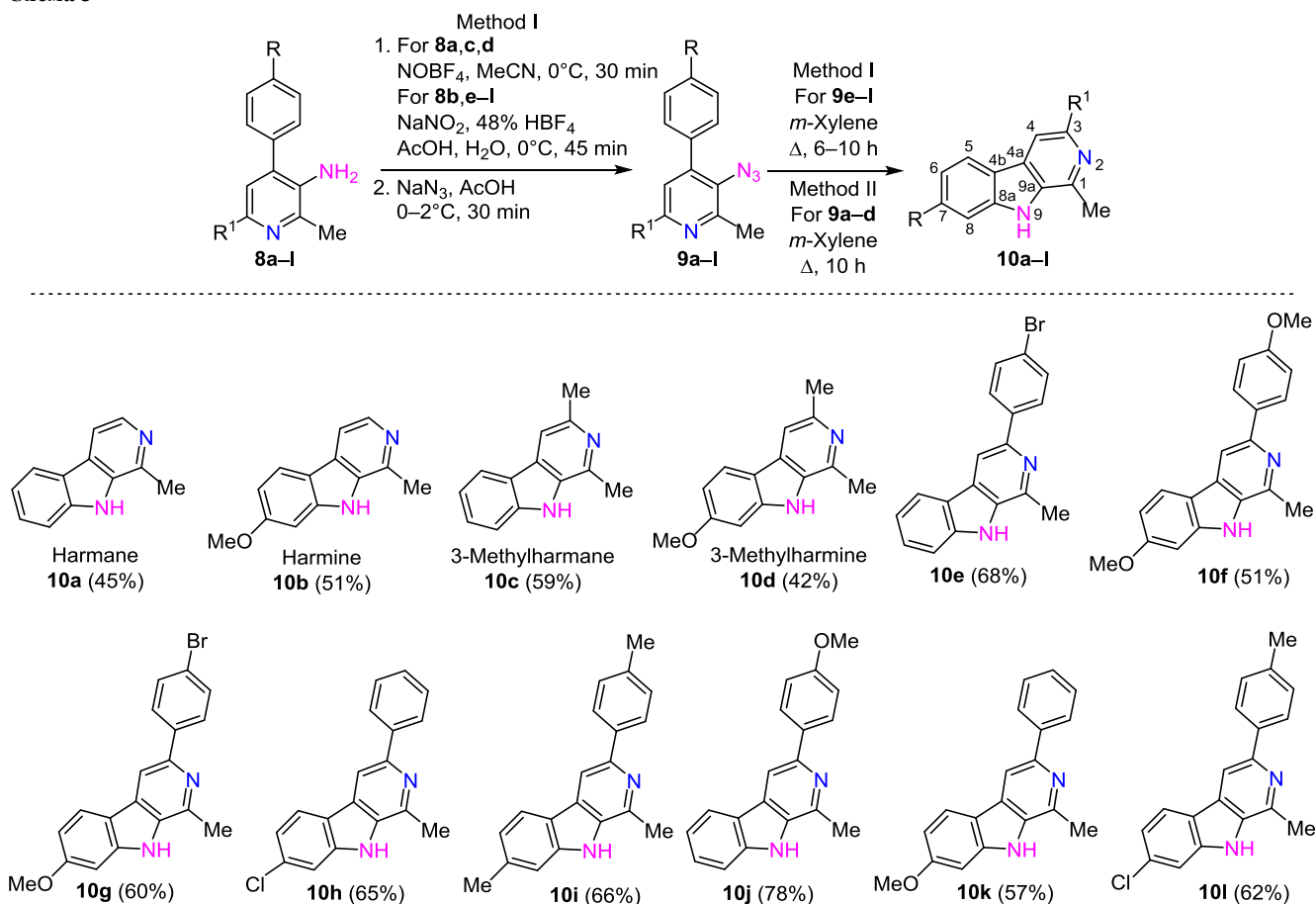
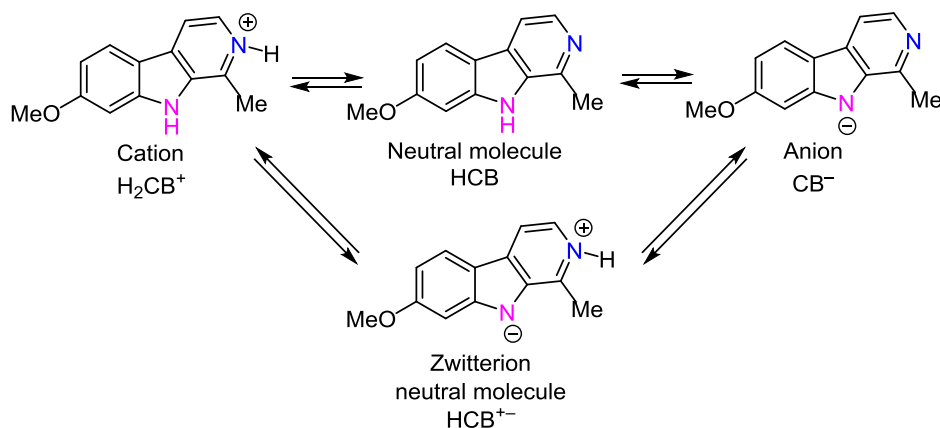


Схема 4



синглетного возбужденного состояния увеличивает кислотность и основность обоих центров на 4–7 единиц  $pK_a$ . Изменение кислотно-основных свойств карболинов при возбуждении обуславливает возможность двойного переноса протона и реализацию процесса фототаутомеризации.<sup>18</sup>

Известно, что гармин, норгарман и другие  $\beta$ -карболиновые алкалоиды легко присоединяют и отщепляют протон, образуя катион, анион и цвиттер-ион,<sup>18</sup> которые имеют различные спектры поглощения и флуоресценции (схема 4).

Например, для различных кислотно-основных форм гармина **10b** максимумы в спектрах люминесценции находятся при 420 (катион –  $H_2CB^+$ ), 372 (нейтральная форма –  $HCB$ ), 435 (анион –  $CB^-$ ) и 482 нм (цвиттер-ион –  $HCB^{+-}$ ),<sup>19</sup> что позволяет использовать его в качестве флуоресцентного зонда для биологических исследований,<sup>7</sup> реагирующего на изменение pH среды и внешнее окружение.<sup>20</sup>

Спектры поглощения растворов соединений **10a–d** в EtOH представляют собой суперпозицию сигналов нейтральной и протонированной форм. Поэтому облучение этих растворов излучением с различной длиной волны приводит к различному возбуждению в каждой из этих форм и, как следствие, к изменению спектров флуоресценции. Например, при облучении соединения **10d** излучением с длиной волны 300 нм в спектре флуоресценции наблюдаются сигналы нейтральной формы с максимумами 361 и 374 нм, а также протонированной формы с максимумом 407 нм (рис. 1). В то же время при облучении раствора излучением с длиной волны 325 нм уширенный сигнал с максимумом при 414 нм, отвечающий протонированной форме, является основным (рис. 1).

В спектрах флуоресценции соединений **10a–d**, записанных в таких апротонных растворителях, как ДМСО и  $CH_2Cl_2$ , наблюдаются сигналы лишь нейтральной формы. При добавлении кислоты ( $CF_3CO_2H$ ) к раствору  $\beta$ -карболина **10d** наблюдается только сигнал протонированной формы (рис. S26 и S27, сопроводительные материалы). Аналогичная картина наблюдается для всех алкилзамещенных  $\beta$ -карболинов **10a–d**. В то же время в спектрах флуоресценции растворов арилзамещенных  $\beta$ -карболинов **10e–l** (записанных в

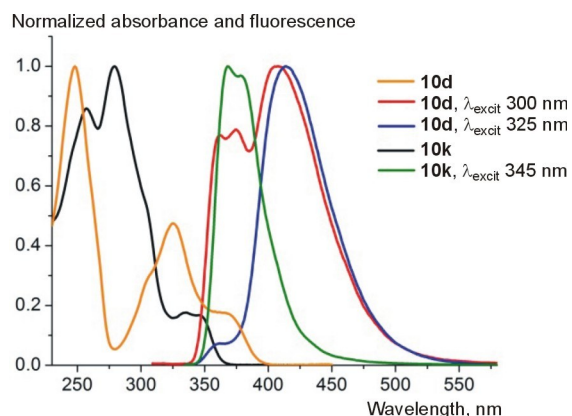


Рисунок 1. Спектры поглощения и флуоресценции растворов соединений **10d,k** в EtOH.

EtOH) сигнал нейтральной формы с максимумом при 370–390 нм является основным (рис. S13, сопроводительные материалы). При облучении этих соединений излучением с различными длинами волн он практически не меняется. В коротковолновой области спектров поглощения присутствуют два интенсивных пика, относящиеся к переходам  $\pi$ – $\pi$  и  $n$ – $\pi$ .<sup>19</sup> Например, для соединения **10k** (рис. 1) максимумы этих переходов находятся при 257 и 279 нм соответственно.

В спектрах поглощения и флуоресценции водно-спиртовых растворов ( $H_2O$ –EtOH, 9:1) соединения **10k**, записанных при различных значениях pH, фиксируются сигналы различных кислотно-основных форм (рис. S28–S31, сопроводительные материалы). При подкислении раствора соединения **10k** 2 н.  $H_2SO_4$  в спектрах поглощения заметен переход от формы  $HCB$  к форме  $H_2CB^+$ . Однако при повышении pH среды, спектр поглощения изменяется слабо. В то же время при pH до 4.5 в растворе существует только форма  $H_2CB^+$  с максимумом испускания при 425 нм. При pH 4.5–6.6 протонированная форма  $H_2CB^+$  переходит в нейтральную  $HCB$  и при pH 6.6–9.5 в растворе находится только нейтральная форма  $HCB$  с максимумом испускания при 374 нм. При pH от 9.5 нейтральная форма  $HCB$  начинает переходить в депротонированную форму  $CB^-$  с максимумом испускания при 485 нм.



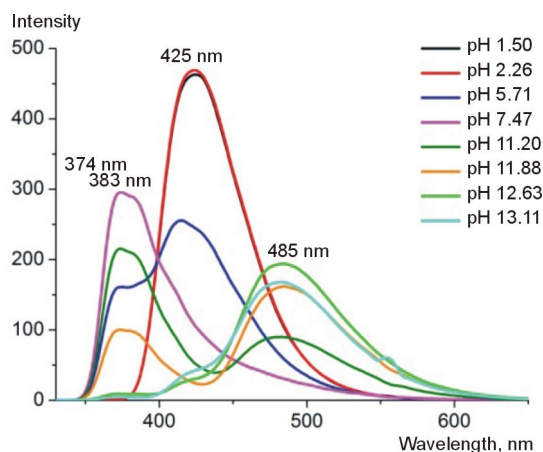


Рисунок 2. Зависимость спектра флуоресценции соединения **10k** от pH раствора в  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{EtOH}$ , 9:1, концентрация 5.8  $\mu\text{M}$ , длина волны возбуждения 278 нм.

Для соединения **10k** нами были определены значения  $pK_a$  5.53 ( $\text{H}_2\text{CB}^+/\text{HCB}$ ) и  $pK_a$  11.56 ( $\text{HCB}/\text{CB}^-$ ) (рис. S32 и S33, сопроводительные материалы). Значение  $pK_a$  ( $\text{H}_2\text{CB}^+/\text{HCB}$ ) определяли графическим методом<sup>19</sup> по спектрам поглощения ( $\lambda$  373 нм) и флуоресценции ( $\lambda$  374 нм), а  $pK_a$  ( $\text{HCB}/\text{CB}^-$ ) только по спектрам флуоресценции ( $\lambda$  374 нм), так как спектр поглощения не изменялся для этого перехода (рис. 2; рис. S32 и S33, сопроводительные материалы).

Сравнение этих данных с известными значениями для гармина **10b**<sup>19</sup> ( $pK_a$  7.75 ( $\text{H}_2\text{CB}^+/\text{HCB}$ ),  $pK_a$  12.5 ( $\text{HCB}/\text{CB}^-$ )) показывает, что введение любого заместителя в положение С-3 оказывает существенное влияние на кислотно-основные свойства молекулы и может быть использовано для настройки флуоресцентных зондов на основе этих соединений.

Таким образом, мы разработали общий метод синтеза алкалоидов гармана, гармина и их структурных аналогов из доступных соединений. Установлено, что термоллиз 3-азидо-4-арилпиридинов завершается образованием  $\beta$ -карболинов путем внедрения нитрена по связи С–Н арильного заместителя.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Simex FT-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMCO}-d_6$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.0 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{DMCO}-d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Спектры поглощения записаны на диодно-матричном спектрофотометре PerkinElmer Lambda 750, спектры флуоресценции зарегистрированы на флуоресцентном спектрофотометре Cary Eclipse. В обоих случаях концентрации растворов исследуемых соединений в соответствующих растворителях ниже  $10^{-5}$  моль/ $\text{дм}^3$ . Молярный коэффициент светопоглощения определен по описанной методике.<sup>21,22</sup> Квантовый выход люминесценции

исследуемых соединений определен относительно сульфата хирина с помощью метода сравнения.<sup>23,24</sup> Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60–120 мкм.

Халконы **1a,b**,<sup>25a</sup> **1c,d**,<sup>25b</sup> **1e,g,h,k**,<sup>25c</sup> **1f,j**,<sup>25d</sup> **1i**,<sup>25e</sup> **1l**<sup>25f</sup> синтезированы по реакции Кляйзена–Шмидта конденсацией соответствующих ацетофенонов и ароматических альдегидов. Синтез соединений **3a,b**<sup>26</sup> и **5a**,<sup>15,27a,b</sup> **5b**,<sup>27a</sup> **5c**,<sup>27b</sup> **5f-k**,<sup>27d</sup> выполнен в соответствии с опубликованными методами.

**Синтез метил(4-арил-2-метилпиридин-3-ил)-карбаматов 7a–l** (общая методика). К раствору  $\text{MeONa}$ , полученному из 0.31 г металлического натрия и 16 мл абсолютного  $\text{MeOH}$ , добавляют 1.00 ммоль амида **6a–l** и 0.19 г (1.05 ммоль)  $\text{NBS}$ . Реакционную смесь перемешивают при нагревании (70 °С) в течение 6 мин, затем добавляют 0.09 г (0.53 ммоль)  $\text{NBS}$  и нагревают в течение 10 мин. По окончании реакции растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$  и при охлаждении нейтрализуют 50%  $\text{AcOH}$ . Образовавшееся масло растирают при охлаждении, при необходимости оставляют в холодильнике на ночь. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и очищают перекристаллизацией.

**Метил(2-метил-4-фенилпиридин-3-ил)карбамат (7a)**. Выход 0.18 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 161–162 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3161 (NH), 2989, 2949, 2764, 1729 (C=O), 1594, 1535, 1262, 1236, 1192, 1064, 835, 759, 700, 620, 579. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.57 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.66 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.36 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.12 (1H, д,  $J = 5.0$ , H-5); 7.33–7.35 (2H, м, H Ph); 7.39–7.47 (3H, м, H Ph); 8.43 (1H, д,  $J = 5.0$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.4; 52.6; 122.5; 125.7; 128.3 (2C); 128.4; 128.6 (2C); 137.0; 147.1; 147.4; 155.0; 157.4. Найдено, %: C 69.47; H 5.79; N 11.59.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

**Метил[2-метил-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]карбамат (7b)**. Выход 0.25 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–138 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3266 (NH), 2955, 2839, 1703 (C=O), 1610, 1514, 1306, 1264, 1248, 1184, 1071, 1028, 823. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.55 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.67 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.42 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.93–6.97 (2H, м, H Ar); 7.11 (1H, д,  $J = 5.1$ , H-5); 7.25–7.28 (2H, м, H Ar); 8.37 (1H, д,  $J = 5.1$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.1; 52.7; 55.3; 114.2 (2C); 122.7; 128.9 (2C); 129.6 (2C); 146.7; 147.3; 155.0; 157.0; 159.9. Найдено, %: C 66.22; H 5.95; N 10.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 66.16; H 5.92; N 10.29.

**Метил(2,6-диметил-4-фенилпиридин-3-ил)карбамат (7c)**. Выход 0.24 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–133 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3164 (NH), 2953, 2773, 1720 (C=O), 1593, 1530, 1388,

1264, 1248, 1202, 1098, 877, 752, 699, 599. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.52 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.54 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.62 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.03 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.97 (1H, с, H-5); 7.28–7.32 (2H, м, H Ph); 7.35–7.43 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.1; 23.9; 52.6; 122.2; 126.2; 128.3 (2C); 128.4; 128.6 (2C); 137.2; 147.8; 155.2; 156.2; 156.4. Найдено, %: C 70.22; H 6.33; N 10.95.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 70.29; H 6.29; N 10.93.

**Метил[2,6-диметил-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]карбамат (7d)**. Выход 0.27 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102–103 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3271 (NH), 3001, 2958, 2839, 1704 (C=O), 1610, 1515, 1386, 1268, 1189, 1076, 1032, 864, 841, 777, 711, 600, 548, 515. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.52 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.53 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.64 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.82 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.05 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.91–6.95 (3H, м, H Ar, H-5); 7.22–7.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.0; 23.8; 52.6; 55.3; 114.1 (2C); 122.2; 126.3; 129.4; 129.6 (2C); 147.5; 155.3; 156.1; 156.4; 159.8. Найдено, %: C 67.17; H 6.30; N 9.81.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 67.12; H 6.34; N 9.78.

**Метил[6-(4-бромфенил)-2-метил-4-фенилпиридин-3-ил]карбамат (7e)**. Выход 0.33 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–176 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3204 (NH), 3008, 2959, 1736 (C=O), 1591, 1527, 1455, 1408, 1371, 1251, 1093, 1064, 1007, 915, 837, 757, 697. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.65 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.21 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.36–7.41 (2H, м, H Ph); 7.41–7.48 (3H, м, H Ph); 7.51 (1H, с, H-5); 7.57 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.88 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 52.8; 119.8; 122.1; 123.9; 128.1; 128.3 (2C); 128.8 (4C); 131.9 (2C); 136.9 (2C); 147.8; 153.5; 154.9; 157.1. Найдено, %: C 60.53; H 4.33; N 7.09.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 60.47; H 4.31; N 7.05.

**Метил[2-метил-4,6-бис(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]карбамат (7f)**. Выход 0.34 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 148–149 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3295 (NH), 2959, 2841, 1700 (C=O), 1611, 1512, 1457, 1374, 1290, 1257, 1240, 1064, 1027, 840. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.59 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.69 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.04 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.95–6.99 (4H, м, H Ar); 7.30–7.32 (2H, м, H Ar); 7.43 (1H, с, H-5); 7.92–7.95 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.7; 52.7; 55.3; 114.0 (2C); 114.1 (2C); 118.8; 126.6; 128.3 (2C); 129.6 (2C); 129.7; 131.7; 147.2; 155.0; 155.2; 156.9; 159.7; 160.4. Найдено, %: C 69.89; H 5.90; N 7.37.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40.

**Метил[6-(4-бромфенил)-2-метил-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]карбамат (7g)**. Выход 0.38 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–144 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (NH), 2952, 2838, 1729 (C=O), 1601, 1493, 1408, 1242, 1064, 1015, 837, 768. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.64 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.62 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.61 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.02–7.10 (2H, м, H Ar); 7.25–7.28 (2H, м, H Ar); 7.45 (1H, с, H-5); 7.55–7.57 (2H, м, H Ar); 7.86–7.88 (2H, м, H Ar).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.8; 52.5; 55.9; 111.3 (2C); 119.9 (2C); 121.5; 123.2; 126.3; 128.6 (2C); 130.4; 131.2 (2C); 131.8; 137.8; 144.5; 153.6; 155.7; 156.6. Найдено, %: C 58.97; H 4.51; N 6.53.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 59.03; H 4.48; N 6.56.

**Метил[2-метил-6-фенил-4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]карбамат (7h)**. Выход 0.31 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 161–162 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3203 (NH), 3135, 2955, 1715 (C=O), 1601, 1548, 1488, 1447, 1339, 1067, 1016, 883, 834, 774, 692, 594. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.62 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.67 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.06 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.30–7.33 (2H, с, H Ar); 7.37–7.47 (5H, м, H Ph); 7.48 (1H, с, H-5); 7.96–7.98 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.7; 52.8; 119.3; 127.0 (2C); 127.9; 128.7 (2C); 128.9 (2C); 129.0; 129.7 (2C); 130.1; 134.6; 135.9; 138.8; 146.7; 155.0; 155.6. Найдено, %: C 68.02; H 4.83; N 7.91.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.09; H 4.86; N 7.94.

**Метил[2-метил-4,6-бис(4-метилфенил)пиридин-3-ил]карбамат (7i)**. Выход 0.29 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 158–159 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3231 (NH), 3031, 2922, 1694 (C=O), 1592, 1524, 1457, 1379, 1266, 1189, 1059, 827. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.54 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.26–7.28 (4H, м, H Ar); 7.37–7.39 (2H, м, H Ar); 7.65 (1H, с, H-5); 7.99–8.01 (2H, м, H Ar); 8.88 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 20.8; 21.3; 51.8; 118.6; 126.5 (2C); 127.8; 128.3 (2C); 128.8 (2C); 129.2 (2C); 134.5; 135.5; 137.5; 138.4; 148.2; 153.7; 155.2; 157.2. Найдено, %: C 76.32; H 6.42; N 8.12.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 76.28; H 6.40; N 8.09.

**Метил[2-метил-6-(4-метоксифенил)-4-фенилпиридин-3-ил]карбамат (7j)**. Выход 0.28 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3172 (NH), 3001, 2951, 2834, 1721 (C=O), 1608, 1516, 1458, 1376, 1255, 1174, 1067, 1038, 841, 770, 696. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.61 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.66 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.98 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.95–7.01 (2H, м, H Ar); 7.36–7.47 (6H, м, H Ph, H-5); 7.93–7.97 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.7; 52.7; 55.3; 114.1 (2C); 118.7; 126.6; 128.3 (2C); 128.4 (3C); 128.7 (2C); 131.7; 137.6; 147.6; 155.1; 155.2; 156.9; 160.5. Найдено, %: C 72.43; H 5.77; N 8.07.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 72.40; H 5.79; N 8.04.

**Метил[2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-фенилпиридин-3-ил]карбамат (7k)**. Выход 0.33 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3288 (NH), 3033, 2747, 2842, 1698 (C=O), 1609, 1616, 1446, 1254, 1064, 10223, 833, 770, 701. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.62 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.69 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.04 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.96–7.00 (2H, м, H Ar); 7.30–7.34 (2H, м, H Ph); 7.36–7.46 (3H, м, H Ph); 7.50 (1H, с, H-5); 7.97–7.99 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.7; 52.7; 55.3; 114.2 (2C); 119.6; 127.0 (2C); 127.3; 128.7 (2C); 128.8; 129.6; 129.7 (2C); 133.5; 139.1; 147.2; 155.3; 157.1; 159.8. Найдено, %: C 72.43; H 5.76; N 8.08.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 72.40; H 5.79; N 8.04.

**Метил[2-метил-6-(4-метилфенил)-4-(4-хлорфенил)-пиридин-3-ил]карбамат (7l).** Выход 0.31 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–167 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3219 (NH), 3140, 2953, 1714 (C=O), 1601, 1488, 1446, 1337, 1234, 1069, 1016, 818, 589. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.39 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.62 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.67 (3H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 6.01 (1H, уш. с,  $\text{NHCOOCH}_3$ ); 7.24–7.26 (2H, м, H Ar); 7.30–7.33 (2H, м, H Ar); 7.40–7.44 (2H, м, H Ar); 7.46 (1H, с, H-5); 7.87–7.89 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.3; 21.6; 52.8; 119.0; 126.8; 126.9 (2C); 128.9 (2C); 129.5 (2C); 129.7 (2C); 129.9; 134.6; 135.9; 136.0; 139.1; 146.8; 155.1; 155.6. Найдено, %: C 68.69; H 5.25; N 7.60.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.76; H 5.22; N 7.64.

**Синтез 3-амино-4-арилпиридинов 8a–l** (общая методика). Метод I. К раствору 1 ммоль амида **6a–d** в 10 мл *i*-PrOH добавляют 3.7 мл водного раствора 2 М NaOH. Затем порциями добавляют 2.5 мл 12% NaOCl в течение 5 ч (по 0.5 мл каждый час). Полученную смесь нагревают при 60 °С в течение 1 ч. По окончании реакции *i*-PrOH упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , образовавшееся масло экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , упаривают при пониженном давлении, очищают перекристаллизацией.

Метод II. К раствору 0.30 г NaOH в 0.8 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 2.2 мл EtOH добавляют 1.00 ммоль карбамата **7a–l**. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при 70 °С, затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавшие кристаллы отфильтровывают и очищают перекристаллизацией. Соединение **8j** выделяют в виде гидрохлорида. Для этого остаток в виде масла растворяют в 2 мл EtOH и добавляют при охлаждении 0.2 мл 36% HCl.

**2-Метил-4-фенилпиридин-3-амин (8a).** Выход 0.16 г (84%, метод I), 0.15 г (80%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 66–67 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3417, 3311 ( $\text{NH}_2$ ), 3216, 2912, 1639, 1591, 1495, 1474, 1417, 1258, 1228, 1076, 1026, 984, 828, 780, 752, 709, 600, 544. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.63 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.82 (1H, д, *J* = 4.9, H-5); 7.28–7.39 (5H, м, H Ph); 7.89 (1H, д, *J* = 4.9, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 122.6; 128.1; 128.5 (2C); 129.0 (2C); 133.3; 137.3; 137.5; 138.7; 143.9. Найдено, %: C 78.19; H 6.55; N 15.25.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 78.23; H 6.57; N 15.21.

**2-Метил-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (8b).** Выход 0.15 г (72%, метод I), 0.15 г (72%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 138–139 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3424, 3310 ( $\text{NH}_2$ ), 3198, 2834, 1629, 1517, 1250, 1180, 1029, 823, 568. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.76 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.91 (1H, д, *J* = 5.0, H-5); 6.97–7.01 (2H, м, H Ar); 7.34–7.37 (2H, м, H Ar); 7.94 (1H, д, *J* = 5.0, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.4; 55.3; 114.5 (2C); 122.9; 129.2; 129.7 (2C); 133.6; 138.0 (2C); 143.4; 159.5. Найдено, %: C 72.90; H 6.54; N 13.04.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 72.87; H 6.59; N 13.07.

**2,6-Диметил-4-фенилпиридин-3-амин (8c).** Выход 0.17 г (84%, метод I), 0.15 г (76%, метод II), бесцветные

кристаллы, т. пл. 80–81 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3432, 3319 ( $\text{NH}_2$ ), 3216, 3061, 2916, 1625, 1552, 1463, 1270, 1236, 1019, 956, 868, 744, 698, 592, 552. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.47 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.48 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.63 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.81 (1H, с, H-5); 7.36–7.48 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.2; 22.8; 122.3; 128.2; 128.5 (2C); 129.1 (2C); 135.1; 135.4; 137.3; 142.8; 146.2. Найдено, %: C 78.70; H 7.16; N 14.10.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 78.75; H 7.12; N 14.13.

**2,6-Диметил-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (8d).** Выход 0.15 г (66%, метод I), 0.18 г (81%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–116 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3423, 3336 ( $\text{NH}_2$ ), 3220, 2835, 1613, 1511, 1460, 1290, 1246, 1173, 1035, 833, 558. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.44 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.45 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.56 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.76 (1H, с, H-5); 6.96–6.99 (2H, м, H Ar); 7.33–7.36 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5; 23.1; 55.3; 114.5 (2C); 122.2; 129.7 (2C); 134.6; 135.3; 143.0; 146.6; 159.5. Найдено, %: C 73.59; H 7.03; N 12.30.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.66; H 7.06; N 12.27.

**6-(4-Бромфенил)-2-метил-4-фенилпиридин-3-амин (8e).** Выход 0.31 г (91%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–123 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3464, 3375 ( $\text{NH}_2$ ), 3212, 2935, 1616, 1551, 1491, 1454, 1425, 1376, 1349, 1233, 1178, 1069, 1008, 885, 829, 746, 701. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.62 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.94 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.36 (1H, с, H-5); 7.41–7.54 (7H, м, H Ar, H Ph); 7.81–7.83 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.3; 120.2; 122.2; 127.9 (2C); 128.5 (2C); 128.6; 129.3 (2C); 131.7 (2C); 135.0; 137.0; 137.5; 143.4; 144.7. Найдено, %: C 63.77; H 4.42; N 8.30.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ . Вычислено, %: C 63.73; H 4.46; N 8.26.

**2-Метил-4,6-бис(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (8f).** Выход 0.22 г (70%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 87–88 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3465, 3376 ( $\text{NH}_2$ ), 2963, 2837, 1610, 1512, 1293, 1249, 1029, 840. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.76 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.80 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.62 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.91–6.94 (2H, м, H Ar); 7.05–7.07 (2H, м, H Ar); 7.31 (1H, с, H-5); 7.42–7.45 (2H, м, H Ar); 7.88–7.91 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.4; 55.1; 55.2; 113.8 (2C); 114.4 (2C); 118.1; 126.5 (2C); 129.7 (2C); 129.8; 132.1; 132.3; 137.2; 143.2; 143.7; 158.7; 158.9. Найдено, %: C 75.00; H 6.30; N 8.76.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.98; H 6.29; N 8.74.

**6-(4-Бромфенил)-2-метил-4-(4-метоксифенил)-пиридин-3-амин (8g).** Выход 0.36 г (97%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450, 3381 ( $\text{NH}_2$ ), 3005, 2957, 2834, 1622, 1551, 1491, 1462, 1243, 1177, 1117, 1020, 831, 757. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.58 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.14–7.16 (2H, м, H Ar); 7.20–7.23 (2H, м, H Ar); 7.37 (1H, с, H-5); 7.52–7.54 (2H, м, H Ar); 7.90–7.92 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.3; 55.4; 119.7 (2C); 119.8; 120.1 (2C); 120.9; 125.9; 127.2 (2C); 130.2; 131.3 (2C); 138.6;

139.2; 141.5; 143.1; 156.3. Найдено, %: С 61.85; Н 4.61; N 7.61.  $C_{19}H_{17}BrN_2O$ . Вычислено, %: С 61.80; Н 4.64; N 7.59.

**2-Метил-6-фенил-4-(4-хлорфенил)пиридин-3-амин (8h).** Выход 0.27 г (92%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 127–128 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3442, 3363 ( $NH_2$ ), 3035, 2938, 1598, 1489, 1386, 1232, 1088, 1014, 757, 694, 594. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.45 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 4.86 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.24–7.28 (1H, м, H Ar); 7.35–7.41 (3H, м, H-5, H Ar); 7.52–7.57 (4H, м, H Ar); 7.95–7.97 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.5; 118.8; 125.3 (2C); 127.1; 128.4 (2C); 128.9 (2C); 130.5 (2C); 130.8; 132.5; 136.6; 137.9; 139.2; 143.4; 143.7. Найдено, %: С 73.27; Н 5.15; N 9.53.  $C_{18}H_{15}ClN_2$ . Вычислено, %: С 73.34; Н 5.13; N 9.50.

**2-Метил-4,6-бис(4-метилфенил)пиридин-3-амин (8i).** Выход 0.25 г (85%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 106–107 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3465, 3376 ( $NH_2$ ), 2963, 2837, 1610, 1512, 1293, 1249, 1029, 840. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.30 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 2.36 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.44 (3H, с,  $CH_3$ ); 4.68 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.17–7.19 (2H, м, H Ar); 7.30–7.32 (2H, м, H Ar); 7.34 (1H, с, H-5); 7.38–7.40 (2H, м, H Ar); 7.84–7.86 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 20.8; 21.4; 118.5; 125.2 (2C); 128.3 (2C); 129.0 (2C); 129.6 (2C); 132.3; 134.7; 136.2; 136.6; 137.1; 137.6; 143.3; 143.7. Найдено, %: С 83.26; Н 6.95; N 9.74.  $C_{20}H_{20}N_2$ . Вычислено, %: С 83.30; Н 6.99; N 9.71.

**Гидрохлорид 2-метил-6-(4-метоксифенил)-4-фенилпиридин-3-амин (8j).** Выход 0.25 г (86%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 201–202 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3459, 3297 ( $NH_2$ ), 3215, 1625, 1513, 1439, 1291, 1262, 1187, 1088, 1026, 835, 781, 738, 705, 602. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.73 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.43 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 3.82 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.07–7.10 (2H, м, H Ar); 7.51–7.61 (5H, м, H Ar); 7.66 (1H, с, H-5); 7.88–7.91 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 16.3; 55.5; 114.3 (2C); 123.4; 124.0; 128.4 (2C); 129.3 (2C); 129.4 (2C); 129.5; 135.0; 138.6; 138.8 (2C); 140.8; 160.8. Найдено, %: С 69.88; Н 5.81; N 8.59.  $C_{19}H_{19}ClN_2O$ . Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 8.57.

**2-Метил-4-(4-метоксифенил)-6-фенилпиридин-3-амин (8k).** Выход 0.23 г (80%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 134–135 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3459, 3372 ( $NH_2$ ), 2961, 2837, 1611, 1510, 1444, 1349, 1286, 1247, 1170, 1104, 1025, 976, 873, 830, 775, 688, 593. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.70 (3H, с,  $OCH_3$ ); 4.63 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 6.95–6.98 (2H, м, H Ar); 7.16 (1H, т,  $J = 7.2$ , H Ar); 7.27–7.29 (3H, м, H Ar, H-5); 7.33–7.35 (2H, м, H Ar); 7.84–7.86 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.4; 55.2; 114.4 (2C); 118.9; 125.2 (2C); 127.0; 128.4 (2C); 129.7 (2C); 130.1; 132.1; 137.9; 139.3; 143.4; 143.5; 158.9. Найдено, %: С 78.61; Н 6.27; N 9.68.  $C_{19}H_{18}N_2O$ . Вычислено, %: С 78.59; Н 6.25; N 9.65.

**2-Метил-6-(4-метилфенил)-4-(4-хлорфенил)пиридин-3-амин (8l).** Выход 0.24 г (78%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–115 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3490, 3403 ( $NH_2$ ), 3084, 2931, 1615, 1491, 1454, 1429, 1396, 1379, 1233, 1180, 1089, 823. Спектр ЯМР  $^1H$

(ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.30 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.44 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 4.80 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.17–7.19 (2H, м, H Ar); 7.36 (1H, с, H-5); 7.51–7.56 (4H, м, H Ar); 7.84–7.86 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 21.4; 118.4; 125.1 (2C); 128.9 (2C); 129.0 (2C); 129.7; 130.5 (2C); 130.9; 132.5; 136.2; 136.5; 136.6; 137.6; 143.6. Найдено, %: С 73.93; Н 5.57; N 9.03.  $C_{19}H_{17}ClN_2$ . Вычислено, %: С 73.90; Н 5.55; N 9.07.

**3-Азидо-2-метил-4-(4-метоксифенил)пиридин (9b).** К раствору 1.0 ммоль 3-аминопиридина **8b** в 5 мл AcOH и 2 мл  $H_2O$  прикапывают охлажденный раствор 3.5 мл 48%  $NBF_4$  при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем прикапывают охлажденный раствор 83 мг (1.2 ммоль)  $NaNO_2$  в 1 мл  $H_2O$ . Реакционную смесь выдерживают при 0 °С в течение 45 мин, затем по частям добавляют 78 мг (1.2 ммоль)  $NaN_3$  при этой же температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, разбавляют  $H_2O$  и нейтрализуют аммиаком. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают  $H_2O$  и очищают перекристаллизацией. Выход 0.23 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 65–66 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3012, 2966, 2838, 2134 ( $N_3$ ), 1607, 1464, 1269, 1174, 1096, 1035, 834, 548. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.61 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.85 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.99–7.01 (2H, м, H Ar); 7.06 (1H, д,  $J = 5.1$ , H-5); 7.40–7.42 (2H, м, H Ar); 8.29 (1H, д,  $J = 5.1$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 55.3; 114.2 (2C); 123.4; 128.0; 130.0 (2C); 132.4; 143.1; 145.3; 152.6; 160.2. Найдено, %: С 65.04; Н 5.07; N 23.35.  $C_{13}H_{12}N_4O$ . Вычислено, %: С 64.99; Н 5.03; N 23.32.

**Синтез 3-азидо-4-арил-2-метилпиридинов 9a,c,d** (общая методика). К перемешиваемому раствору 129 мг (1.1 ммоль)  $NOBF_4$  в 2 мл MeCN при –10 °С прикапывают раствор 1.0 ммоль амина **8a,c,d** в 0.5 мл MeCN в течение 15 мин. Реакционную смесь отогревают до 0 °С и перемешивают в течение 30 мин, затем снова охлаждают до –10 °С и добавляют 76 мг (1.1 ммоль)  $NaN_3$  в 1 мл  $H_2O$  в течение 30 мин. Реакционную смесь отогревают до 0 °С и перемешивают в течение 30 мин, разбавляют  $H_2O$  и экстрагируют  $Et_2O$ , сушат над  $MgSO_4$  и очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент  $CHCl_3$ – $EtOAc$ , 9:1, перекристаллизуют из петролейного эфира.

**3-Азидо-2-метил-4-фенилпиридин (9a).** Выход 0.17 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 35–36 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3060, 3025, 3010, 2971, 2922, 2135 ( $N_3$ ), 1584, 1537, 1464, 1437, 1296, 1219, 1152, 1096, 1073, 880, 847, 828, 752, 696. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.63 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 4.9$ , H-5); 7.43–7.52 (5H, м, H Ph); 8.33 (1H, д,  $J = 4.9$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 123.4; 128.6 (2C); 128.7 (2C); 128.9; 132.4; 135.7; 143.4; 145.2; 152.6. Найдено, %: С 68.59; Н 4.76; N 26.61.  $C_{12}H_{10}N_4$ . Вычислено, %: С 68.56; Н 4.79; N 26.65.

**3-Азидо-2,6-диметил-4-фенилпиридин (9c).** Выход 0.21 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 41–42 °С (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2930, 2920, 2116 ( $N_3$ ), 1606, 1513, 1296, 1248, 1150, 1095, 1070, 878, 844, 755, 699. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.54



(3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.60 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 6.95 (1H, с, Н-5); 7.41–7.49 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.0; 23.6; 123.0; 128.6 (2C); 128.7 (2C); 128.8; 129.8; 135.9; 143.8; 151.7; 154.2. Найдено, %: С 69.58; Н 5.38; N 24.95. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.62; Н 5.39; N 24.98.

**3-Азидо-4-(4-метоксифенил)-2,6-диметилпиридин (9d)**. Выход 0.24 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 34–35 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2932, 2839, 2119 (N<sub>3</sub>), 1609, 1514, 1291, 1251. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.52 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.58 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.92 (1H, с, Н-5); 6.97–7.00 (2H, м, Н Ar); 7.38–7.42 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.0; 23.6; 55.3; 114.1; 122.9; 128.1; 129.9 (3C); 143.4; 151.7; 154.2; 160.0. Найдено, %: С 66.08; Н 5.59; N 22.07. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 66.13; Н 5.55; N 22.03.

**Синтез 1-метил-β-карболинов 10a–l** (общая методика). Метод I. К раствору 1.0 ммоль аминопиридина **8e–l** в смеси 5 мл AcOH и 2.1 мл H<sub>2</sub>O прикапывают раствор 3.5 мл 48% HBF<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем прикапывают охлажденный раствор 83 мг (1.2 ммоль) NaNO<sub>2</sub> в 3 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 45 мин, отфильтровывают выпавшие кристаллы тетрафторбората диазения. Соль диазения суспензируют в 10 мл AcOH и добавляют порциями 78 мг (1.2 ммоль) NaN<sub>3</sub> при 0–2 °С. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 мин и разбавляют H<sub>2</sub>O. Масло азидопиридина **9a–l** экстрагируют 27 мл *m*-ксилола, сушат над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывают осушитель и кипятят реакционную смесь в течение 6–10 ч (контроль методом ТСХ). Растворитель удаляют при пониженном давлении и β-карболин очищают перекристаллизацией из EtOH.

Метод II. Раствор 1 ммоль 3-азидо-4-арилпиридина **9a–d** в 27 мл *m*-ксилола кипятят в течение 10 ч. По окончании реакции *m*-ксилол упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 2 мл EtOH и добавляют 0.2 мл 36% раствора HCl. Выпавший гидрохлорид карболиния отфильтровывают, растворяют в H<sub>2</sub>O и нейтрализуют раствором водного аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизуют из MeCN.

**1-Метил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (гарман) (10a)**. Выход 82 мг (45%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 236–237 °С (MeCN) (т. пл. 233–235 °С,<sup>11c</sup> т. пл. 235–236 °С<sup>28</sup>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3131 (NH), 3064, 2971, 2883, 1625, 1568, 1504, 1322, 1236, 882, 820, 750. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.21 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 6.9, *J* = 1.0, Н-6); 7.52 (1H, д, д, д, *J* = 8.2, *J* = 6.9, *J* = 1.3, Н-7); 7.58 (1H, д, т, *J* = 8.2, *J* = 0.9, Н-8); 7.91 (1H, д, д, *J* = 5.4, *J* = 0.5, Н-4); 8.15–8.18 (2H, м, Н-3,5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.5; 112.1; 112.9; 119.4; 121.2; 121.9; 127.1; 128.1; 134.5; 137.6; 140.4; 142.2. Найдено, %: С 79.07; Н 5.50; N 15.39. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.10; Н 5.53; N 15.37.

**1-Метил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (гармин) (10b)**. Выход 0.11 г (51%, метод II), бесцветные кристаллы,

т. пл. 253–254 °С (MeCN) (т. пл. 262–264 °С,<sup>29a</sup> т. пл. 252 °С (MeOH, CHCl<sub>3</sub>)<sup>29b</sup>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3150 (NH), 2967, 2887, 1627, 1566, 1453, 1327, 1281, 1201, 1164, 1025, 816. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (1H, д, д, *J* = 8.7, *J* = 2.3, Н-6); 7.02 (1H, д, *J* = 2.2, Н-8); 7.78 (1H, д, *J* = 5.3, Н-4); 8.03 (1H, д, *J* = 8.8, Н-5); 8.12 (1H, д, *J* = 5.3, Н-3); 11.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.3; 55.5; 94.8; 109.3; 112.2; 114.9; 122.8; 127.5; 134.6; 137.9; 141.4; 142.0; 160.3. Найдено, %: С 73.49; Н 5.68; N 13.25. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 73.56; Н 5.70; N 13.20.

**1,3-Диметил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (3-метилгарман) (10c)**. Выход 0.12 г (59%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–187 °С (MeCN) (т. пл. 182–184 °С,<sup>30a</sup> т. пл. 179 °С (петролейный эфир, CHCl<sub>3</sub>)<sup>30b</sup>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3129 (NH), 3071, 2964, 1626, 1573, 1505, 1454, 1336, 1250, 1150, 1012, 968, 903, 749, 646, 587. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.55 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.71 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 7.17 (1H, т, *J* = 6.9, Н-6); 7.46–7.55 (2H, м, Н-7,8); 7.72 (1H, с, Н-4); 8.11 (1H, д, *J* = 7.4, Н-5); 11.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.3; 23.8; 110.9; 111.8; 118.9; 121.0; 121.6; 127.6; 128.0; 132.8; 140.7; 140.9; 145.2. Найдено, %: С 79.52; Н 6.18; N 14.25. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.56; Н 6.16; N 14.27.

**1,3-Диметил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (3-метилгармин) (10d)**. Выход 95 мг (42%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 207–208 °С (CH<sub>3</sub>CN). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3316 (NH), 2957, 2919, 1628, 1572, 1480, 1460, 1377, 1331, 1281, 1165, 1134, 1102, 1026, 949, 872, 823, 569. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.65 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.78 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 2.2, Н-6); 6.98 (1H, д, *J* = 2.2, Н-8); 7.60 (1H, с, Н-4); 7.96 (1H, д, *J* = 8.6, Н-5); 11.24 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.1; 23.8; 55.5; 94.7; 108.9; 110.5; 114.8; 122.7; 128.6; 132.9; 140.2; 142.4; 145.6; 160.2. Найдено, %: С 74.24; Н 6.28; N 12.41. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

**3-(4-Бромфенил)-1-метил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10e)**. Выход 0.23 г (68%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 235–236 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3157 (NH), 3087, 1623, 1561, 1492, 1449, 1348, 1244, 1080, 1006, 891, 831, 738. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.83 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.23–7.27 (1H, м, Н-6); 7.51–7.55 (1H, м, Н-7); 7.59–7.61 (1H, м, Н-8); 7.63–7.66 (2H, м, Н Ar); 8.13–8.16 (2H, м, Н Ar); 8.27 (1H, д, *J* = 7.8, Н-5); 8.59 (1H, с, Н-4); 11.64 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.7; 109.1; 112.1; 119.4; 120.6; 121.4; 121.9; 128.0 (3C); 128.2; 131.4 (2C Ar); 134.1; 139.3; 140.9; 141.7; 143.6. Найдено, %: С 64.17; Н 3.87; N 8.36. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.11; Н 3.89; N 8.31.

**1-Метил-7-метокси-3-(4-метоксифенил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10f)**. Выход 0.16 г (51%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 190–191 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3363 (NH), 2937, 2838, 1633, 1518, 1469, 1344, 1161, 1108, 1031, 920, 817, 610, 557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub> Ar); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (1H, д, д, *J* = 8.6,

$J = 2.0$ , Н-6); 6.99–7.01 (3Н, м, Н-8, Н Ar); 8.05–8.11 (3Н, м, Н-5, Н Ar); 8.30 (1Н, с, Н-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 55.3; 55.5; 94.9; 107.6; 109.2; 114.1 (2С); 115.4; 122.9; 127.5 (2С); 128.9; 133.1; 133.7; 140.7; 142.5; 145.5; 159.0; 160.4. Найдено, %: С 75.48; Н 5.72; N 8.85.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 75.45; Н 5.70; N 8.80.

**3-(4-Бромфенил)-1-метил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10g).** Выход 0.22 г (60%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 257–258 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3220 (NH), 3164, 2836, 1624, 1514, 1464, 1344, 1266, 1107, 1007, 882, 827, 785, 733, 627. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.80 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.04 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.76 (1Н, д,  $J = 8.2$ , Н-6); 7.17 (1Н, д,  $J = 8.2$ , Н-8); 7.44–7.48 (1Н, м, Н-5); 7.62–7.64 (2Н, м, Н Ar); 8.04–8.06 (2Н, м, Н Ar); 8.36 (1Н, с, Н-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 55.7; 100.6; 104.8; 110.7; 110.8; 120.8; 127.5; 128.3 (2С); 129.5; 131.6 (2С); 133.4; 139.5; 141.4; 142.2; 144.1; 156.7. Найдено, %: С 62.10; Н 4.15; N 7.67.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 62.14; Н 4.12; N 7.63.

**1-Метил-3-фенил-7-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10h).** Выход 0.19 г (65%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3410 (NH), 3161, 3057, 1625, 1467, 1066, 907, 806, 762, 700. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.83 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.26 (1Н, д,  $J = 8.4$ , Н-6); 7.34 (1Н, т,  $J = 7.3$ , Н Ph); 7.47 (2Н, т,  $J = 7.6$ , Н Ph); 7.59 (1Н, д,  $J = 1.6$ , Н-8); 8.15–8.17 (2Н, м, Н Ph); 8.29 (1Н, д,  $J = 8.4$ , Н-5); 8.55 (1Н, с, Н-4); 11.70 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.6; 108.9; 111.5; 119.5; 120.3; 123.3; 126.0 (2С); 127.3; 127.7; 128.4 (2С); 132.2; 134.2; 139.9; 141.3; 141.7; 145.5. Найдено, %: С 73.80; Н 4.44; N 9.60.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ . Вычислено, %: С 73.85; Н 4.48; N 9.57.

**1,7-Диметил-3-(4-метилфенил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10i).** Выход 0.19 г (66%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 167–168 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3425 (NH), 3270, 2918, 2856, 1631, 1565, 1508, 1462, 1344, 1154, 1034, 869, 816. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.40 (3Н, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 2.53 (3Н, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.79 (3Н, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.10 (1Н, д,  $J = 8.0$ , Н-6); 7.25–7.28 (3Н, м, Н-8, Н Ar); 7.96–8.00 (3Н, м, Н-5, Н Ar); 8.13 (1Н, с, Н-4); 8.22 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.4; 21.2; 22.2; 109.1; 111.6; 120.1; 121.4; 121.8; 126.7 (2С); 129.3 (2С); 129.5; 133.7; 137.2; 138.1; 138.6; 140.9; 141.0; 147.7. Найдено, %: С 83.84; Н 6.32; N 9.76.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 83.88; Н 6.34; N 9.78.

**1-Метил-3-(4-метоксифенил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10j).** Выход 0.23 г (78%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 256–257 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3144 (NH), 2837, 1622, 1605, 1500, 1463, 1344, 1292, 1240, 1173, 1114, 1027, 886, 832, 736. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.82 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.80 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.00–7.04 (2Н, м, Н Ar); 7.20–7.24 (1Н, м, Н-6); 7.50–7.54 (1Н, м, Н-7); 7.57–7.59 (1Н, м, Н-8); 8.09–8.13 (2Н, м, Н Ar); 8.26 (1Н, д,  $J = 7.8$ , Н-5); 8.45 (1Н, с, Н-4); 11.53 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 55.1; 108.0; 112.0; 113.9 (2С); 119.1; 121.5; 121.9; 127.3 (2С); 127.8; 128.4; 132.9; 133.6; 140.9;

141.3; 145.0; 158.9. Найдено, %: С 79.11; Н 5.56; N 9.74.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 79.14; Н 5.59; N 9.72.

**1-Метил-7-метокси-3-фенил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10k).** Выход 0.16 г (57%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 242–243 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3169 (NH), 2951, 2836, 1628, 1461, 1161, 820, 741, 702. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.78 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.85 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.85 (1Н, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.2$ , Н-6); 7.03 (1Н, с, Н-8); 7.32 (1Н, т,  $J = 7.3$ , Н Ph); 7.45 (2Н, т,  $J = 7.6$ , Н Ph); 8.11–8.14 (3Н, м, Н-5, Н Ph); 8.40 (1Н, с, Н-4); 11.48 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 55.5; 94.9; 108.6; 109.3; 115.4; 123.0; 126.3 (2С); 127.5; 128.7 (2С); 128.8; 134.0; 140.4; 140.9; 142.5; 145.4; 160.4. Найдено, %: С 79.12; Н 5.57; N 9.74.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 79.14; Н 5.59; N 9.72.

**1-Метил-3-(4-метилфенил)-7-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол (10l).** Выход 0.17 г (55%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 191–192 °С (EtOH–MeCN, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3434 (NH), 1626, 1571, 1467, 1311, 1252, 1062, 932, 907, 904, 601. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3Н, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 2.42 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.18–7.23 (3Н, м, Н-6, Н Ar); 7.46 (1Н, с, Н-8); 7.87 (2Н, д,  $J = 8.0$ , Н Ar); 7.97 (1Н, д,  $J = 8.4$ , Н-5); 8.05 (1Н, с, Н-4); 10.23 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 19.8; 21.2; 109.8; 111.4; 120.3; 120.3; 122.6; 126.7 (2С); 128.5; 129.4 (2С); 133.5; 133.9; 137.4; 137.5; 141.0; 141.5; 147.5. Найдено, %: С 74.35; Н 4.96; N 9.16.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ . Вычислено, %: С 74.39; Н 4.93; N 9.13.

Файл сопроводительных материалов, содержащий описание методов синтеза и физико-химические характеристики соединений **2a,b**, **4a,b**, **5a–e**, **1** и **6a–l**, а также спектры поглощения и флуоресценции соединений **10a–l**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования Омской области (грант 16-43-550144р\_а) и Министерства образования и науки Российской Федерации (проект 4.1657.2017/4.6).

### Список литературы

- (a) Nenaah, G. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 779. (b) Mahmoudian, M.; Jalilpour, H.; Salehian, P. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* **2002**, *1*, 1.
- (a) Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; Xu, A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 479. (b) Rao, R. N.; Maiti, B.; Chanda, K. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 199. (c) Dai, J.; Dan, W.; Schneider, U.; Wang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 622.
- (a) Cao, R.; Peng, W.; Chen, H.; Ma, Y.; Liu, X.; Hou, X.; Guan, H.; Xu, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *338*, 1557. (b) Bain, J.; Plater, L.; Elliott, M.; Shpiro, N.; Hastie, C. J.; Mclauchlan, H.; Klevernic, I.; Arthur, J. S. C.; Alessi, D. R.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2007**, *408*, 297. (c) Li, S.-P.; Wang, Y.-W.; Qi, S.-L.; Zhang, Y.-P.; Deng, G.; Ding, W.-Z.; Ma, C.; Lin, Q.-Y.; Guan, H.-D.; Liu, W.; Cheng, X.-M.; Wang, C.-H. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 346. (d) Hara, E. S.; Ono, M.; Kubota, S.; Sonoyama, W.; Oida, Y.; Hattori, T.; Nishida, T.; Furumatsu, T.; Ozaki, T.; Takigawa, M.; Kuboki, T. *Biochimie* **2013**, *95*, 374. (e) Pagano, B.; Caterino, M.; Filosa, R.; Giancola, C. *Molecules* **2017**, *22*, 1831.

4. Khan, H.; Patel, S.; Kamal, M. A. *Curr. Drug Metab.* **2017**, 18, 853.
5. (a) Quintana, V. M.; Piccini, L. E.; Zenere, J. D. P.; Damonte, E. B.; Ponce, M. A.; Castilla, V. *Antiviral Res.* **2016**, 134, 26. (b) Ishida, J.; Wang, H.-K.; Oyama, M.; Cosentino, M. L.; Hu, C.-Q.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 958.
6. Kwon, M. S.; Gierschner, J.; Seo, J.; Park, S. Y. *J. Mater. Chem.* **2014**, 2, 2552.
7. (a) Paul, B. K.; Guchhait, N. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 10322. (b) Paul, B. K.; Guchhait, N. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 11938. (c) Guan, H.; Liu, X.; Peng, W.; Cao, R.; Ma, Y.; Chen, H.; Xu, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 342, 894. (d) Garcia-Zubiri, I. X.; Burrows, H. D.; de Melo, J. S. S.; Pina, J.; Monteserin, M.; Tapia, M. J. *Photochem. Photobiol.* **2007**, 83, 1455.
8. (a) Love, B. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 1. (b) Galvis, C. E. P.; Kouznetsov, V. V. *Synthesis* **2017**, 4535.
9. (a) Rao, A. V. R.; Chavan, S. P.; Sivadasan, L. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5065. (b) Fujita, H.; Nishikawa, R.; Sasamoto, O.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8380.
10. Wang, Z.-X.; Xiang, J.-C.; Cheng, Y.; Ma, J.-T.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12247.
11. (a) Chalotra, N.; Ahmed, A.; Rizvi, M. A.; Hussain, Z.; Ahmed, Q. N.; Shah, B. A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14443. (b) Namjoshi, O. A.; Gryboski, A.; Fonseca, G. O.; Linn, M. L. V.; Wang, Z.-J. Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4721. (c) Yan, Q.; Gin, E.; Banwell, M. G.; Willis, A. C.; Carr, P. D. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4328. (d) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9318. (e) Dassonneville, B.; Witulski, B.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2836. (h) Pumphrey, A. L.; Dong, H.; Driver, T. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5920.
12. Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657.
13. Kaczanowska, K.; Eickhoff, H.; Albert, K.; Wiesmuller, K.-H.; Schaffner, A.-P. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 792.
14. (a) Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Chepchugov, N. V.; Kim, G. A.; Kovalev, I. S.; Rahman, M.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 1099. (b) Weller, D. D.; Luellen, G. R.; Weller, D. L. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4803.
15. Katritzky, A. R.; Denisenko, A.; Arend, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6076.
16. Nesnow, S.; Miyazaki, T.; Khwaja, T.; Meyer, R. B.; Heidelberger, C. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 524.
17. (a) Huang, X.; Keillor, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 313. (b) Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7495.
18. (a) Perez, M. A. M.; Guzman, M. C. C.; Toledo, J. H.; Almeida, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1573. (b) Reyman, D.; Vinas, M. H.; Poyato, J. M. L.; Pardo, A. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 768. (c) Tarzi, O. I.; Erra-Balsells, R. *J. Photochem. Photobiol. B* **2006**, 82, 79. (d) Pardo, A.; Reyman, D.; Martin, E.; Poyato, J. M. L.; Camacho, J. J.; Hidalgo, J.; Sanchez, M. *J. Lumin.* **1988**, 42, 163.
19. Wolfbeis, O. S.; Furlinger, E. Z. *Phys. Chem.* **1982**, 129, 171.
20. Vignoni, M.; Rasse-Suriani, F. A. O.; Butzbach, K.; Erra-Balsells, R.; Epe, B.; Cabrerizo, F. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5300.
21. Kumar, A.; Singh, S.; Mudahar, G. S.; Thind, K. S. *Radiat. Phys. Chem.* **2006**, 75, 737.
22. Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, 108, 1067.
23. Allen, M. W. *Measurement of Fluorescence Quantum Yields*; Thermo Fisher Scientific: Madison. Technical note: 52019.
24. Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213.
25. (a) Demir, A. S.; Sesenoglu, O.; Ulku, D.; Arici, C. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, 87, 106. (b) Elias, G.; Rao, M. N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 23, 379. (c) Szmant, H. H.; Basso, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4397. (d) Bai, X.-G.; Xu, C.-L.; Zhao, S.-S.; He, H.-W.; Wang, Y.-C.; Wang, J.-X. *Molecules* **2014**, 19, 17256. (e) Yang, J.-X.; Tao, X.-T.; Yuan, C. X.; Yan, Y. X.; Wang, L.; Liu, Z.; Ren, Y.; Jiang, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3278. (f) Garg, S.; Raghav, N. *RSC Adv.* **2015**, 5, 72937.
26. Stecher, E. D.; Ryder, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4392.
27. (a) Hassani, A. Z. A.; Ghazlan, S. A. S.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 225. (b) Shibata, K.; Urano, K.; Matsui, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2199. (c) Sizova, E. E.; Arshinov, E. E.; Kotsareva, Y. A.; Glizdinskaya, L. V.; Sagitullina, G. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1026. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1026.]
28. Dong, J.; Shi, X.-X.; Yan, J.-J.; Xing, J.; Zhang Q.; Xiao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 36, 6987.
29. (a) Huang, Y.-Q.; Song, H.-J.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. *Chem.–Eur. J.* **2018**, 24, 2065. (b) Mukhamedova, S.; Maekh, C. Kh.; Yunusov, S. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **1983**, 19, 376. [Химия природ. соединений **1983**, 19, 394.]
30. (a) Duval, E.; Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5411. (b) Dorofeenko, G. N.; Dulenko, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, 5, 313. [Химия гетероцикл. соединений **1969**, 417.]