

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Карчава Александр Вахтангович

**Новые подходы к синтезу и функционализации органических
соединений без использования катализаторов на основе
благородных металлов**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Том 1

Москва – 2025

Содержание

Содержание тома 1

	стр.
Общая характеристика работы	5
1 Введение	13
2 Внутримолекулярная реакция Ульмана в синтезе гетероциклических соединений в результате образования связей углерод–азот и углерод–кислород	16
2.1. Реакция Ульмана: Ретроспектива. Особенности. Механизм.	16
2.2. Новый подход к синтезу производных индола	23
2.2.1. Синтез <i>N</i> -замещенных производных 1 <i>H</i> -индол-3-карбоновых кислот	26
<i>Оптимизация условий</i>	28
<i>Варьирование заместителей</i>	31
<i>Синтез метилового эфира 1-трет-пренилиндол-3-карбоновой кислоты</i>	36
<i>Циклизация родственных субстратов</i>	39
<i>Синтез N-аминоиндолов</i>	39
<i>Синтез N-алкоксииндолов</i>	44
2.2.2. Новый подход к синтезу 1,2-дизамещенных индолов	46
<i>Оптимизация условий</i>	47
<i>Варьирование заместителей</i>	51
2.3. Новые подходы к синтезу родственных гетероциклических соединений	55
2.3.1. Синтез эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот	55
2.3.2. Синтез 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензотиазинов	60
3. Новые реакции сочетания арилгалогенидов с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом без использования переходных металлов	65
3.2. Синтез индолов в результате внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов без использования переходных металлов	67

	Механизм некаталитического образования связи C – N	75
3.3.	Иницилируемые видимым светом реакции сочетания арилгалогенидов с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом	83
3.3.1.	Видимый свет в органическом синтезе	83
3.3.2.	C-Арилирование 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов	86
	<i>Синтез индолов</i>	95
	<i>Механизм реакции</i>	97
3.3.3.	S-Арилирование тиокарбонилатов калия	104
	<i>Механизм реакции</i>	114
3.3.4.	Синтез 2-аминобензо[b]тиофенов: Сравнение подходов	122
4.	Индолы с хиральным заместителем при атоме азота: получение и применение в стереоселективном синтезе	134
4.1	Реакция Мицунобу производных индола	134
4.2	Синтез хиральных производных индола на основе 2-цианоиндола. Тетрагидропиразино- и гексагидропиразино[1,2- <i>a</i>]индолы	139
4.3	Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера: Синтез 2-пиперидин-2-илиндолов	146
5	Развитие методологии дезоксигенативной C–H-функционализации пиридин-N-оксидов	152
5.1.	N-Оксиды пиридинов в синтезе замещенных пиридинов. Введение.	152
	<i>Реакции с образованием связи C – N</i>	154
	<i>Реакции с образованием связи C – P</i>	162
5.2.	N-Арилирование 1,4-дiazобикло[2.2.2]октана N-оксидами азинов. Новый подход к синтезу замещенных (пиридин-2-ил)пиперазинов	164
5.3.	(Пиридин-2-ил)азолиевые и пиридиновые соли	179
5.4.	Реакции с образованием связи C–S. Синтез хинолин-2-тионов	186
5.5.	Реакции с образованием связи C–P. (Пиридин-2-ил)фосфониевые соли	198
5.5.1.	Синтез (пиридин-2-ил)фосфониевых солей	200
5.5.2.	(Пиридин-2-ил)фосфониевые соли как нуклеофильные арилирующие агенты. Стратегия обращения полярности	204
	<i>Синтез дейтерированных соединений</i>	205
	<i>Реакции с карбонильными соединениями</i>	208
	<i>Механизм активации (пиридин-2-ил)фосфониевых солей</i>	209

Содержание тома 2

6	Экспериментальная часть	3
6.1	К главе 2	5
6.2	К главе 3	38
6.3	К главе 4	87
6.4	К главе 5	101
7	Заключение	161
8	Список литературы	163

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Органический синтез играет ключевую роль при создании новых лекарств, материалов, средств для аграрной промышленности и других социально значимых соединений с полезными свойствами. В настоящее время существует богатый арсенал методов, позволяющий с высокой эффективностью создавать сложные молекулы. Главная часть этих методов основана на реакциях, использующих соединения благородных металлов, прежде всего палладия, в качестве катализаторов или реагентов. Несмотря на широкую применимость благородных металлов в органическом синтезе, существует ряд проблем, связанных с их регулярным использованием. Во-первых, благородные металлы в природе встречаются в ограниченном количестве, а их применение в различных отраслях промышленности способствует их рассеиванию. Это ведет к дальнейшему снижению доступности благородных металлов и неуклонному росту их стоимости. Во-вторых, соединения благородных металлов обладают значительной токсичностью, что создает серьезные препятствия, особенно в фармацевтической сфере. Удаление токсичных микропримесей благородных металлов до допустимого уровня требует существенных затрат ресурсов и сопряжено с образованием дополнительных отходов. В-третьих, для ряда реакций, катализируемых благородными металлами, в частности палладием, обнаруживаются «врожденные» недостатки. К числу этих недостатков относится низкая селективность при использовании субстратов, содержащих множественные реакционноспособные связи и функциональные группы одного типа. Также в ряде случаев возникает необходимость применения жестких реакционных условий для достижения приемлемых выходов продуктов реакций. Кроме того, активность катализаторов может снижаться из-за специфических взаимодействий иона металла с некоторыми функциональными группами, содержащими атомы азота или серы.

Поиск и развитие альтернативных методов органического синтеза без использования благородных металлов, одновременно характеризующихся химической эффективностью, экономической целесообразностью, экологической безопасностью и соответствующих принципам «устойчивого развития», представляет актуальную задачу химической науки.

Степень разработанности темы. Одно из направлений в создании новых методов органического синтеза, интенсивно развиваемых в последние десятилетия, связано с использованием соединений переходных металлов четвертого периода, в частности меди

и железа. Низкая стоимость, высокая распространенность в земной коре, сбалансированное глобальное распределение и сравнительно низкая токсичность этих переходных металлов позволяют рассматривать их в качестве альтернативы благородным металлам в гомогенном катализе. Хотя начиная с 2000-х годов было разработано большое число эффективных методов синтеза, основанных на применении соединений меди в качестве катализаторов, прогресс в этой области существенно отстает от прогресса, достигнутого в развитии палладиевого гомогенного катализа. К началу наших исследований примеры использования катализаторов на основе соединений меди и железа для формирования структурного фрагмента замещенного индола и родственных гетероциклических фрагментов в результате внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов не были известны.

Другое направление, интенсивно развиваемое с 2010-х годов, связано с полным отказом от использования катализаторов на основе переходных металлов и поиском альтернативных способов активаций органических реакций. Высокая результативность достигнута в последние годы при использовании видимого света, а также органических доноров электронов для активации химических связей. С практической точки зрения наиболее привлекательны реакции, использующие те же исходные вещества и приводящие к образованию тех же продуктов, что и аналогичные им превращения, катализируемые переходными металлами. Однако примеры таких реакций остаются немногочисленными.

Многие замещенные пиридины и индолы проявляют широкий спектр биологической активности и обладают рядом других полезных свойств. Несмотря на большое количество препаративных методов доступных для синтеза и функционализации представителей этих классов гетероциклических соединений, к началу наших исследований некоторые производные индола и пиридина оставались труднодоступными. В ряде случаев синтез «библиотек» соединений с небольшими структурными отличиями требовал применения нескольких различных синтетических подходов. Малой доступностью в препаративном плане отличались производные индола, замещенные по атому азота, в том числе гетероатомными заместителями. Аналогичные ограничения характерны и для ряда других, структурно родственных гетероциклических соединений.

Дезоксигенативная C–H-функционализация *N*-оксидов пиридинов как метод синтеза замещенных пиридинов известна давно, но в последние годы интерес к этой методологии существенно возрос, что обусловлено поиском методов функционализации пиридинового кольца без использования катализаторов на основе благородных металлов. Вместе с тем

функционализация пиридинового кольца третичными sp^3 -N-, sp^2 -N- и sp^3 -P-нуклеофилами не были известны, хотя образующиеся в результате такой функционализации четвертичные аммониевые и фосфониевые соли обладают значительным синтетическим потенциалом.

Цель работы состояла в поиске новых реакций и альтернативных подходов к активации органических соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов для создания *новых, общих, имеющих практическое значение* методов синтеза для которых характерны следующие ключевые особенности: доступность исходных соединений; простота осуществления; совместимость с рядом заместителей и функциональных групп, обеспечивающих возможности для последующих превращений; высокий уровень хемо-, регио- и стереоселективности; применимость для синтеза соединений структурно родственных известным биологически активным веществам.

Для достижения обозначенной цели предполагалось решение следующих задач:

- разработать общие и универсальные подходы к синтезу N-замещённых индолов, позволяющие варьировать заместители в различных положениях гетероциклической системы;
- разработать подходы к синтезу индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, изучить возможность использования производных индола с N-хиральным заместителем в стереоселективном синтезе;
- найти новые реакции позволяющие конструировать связи C–C, C–N и C–S в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов; разработать на их основе эффективные методы синтеза органических соединений различных классов;
- найти неизвестные ранее возможности для модификации пиридинового кольца в результате дезоксигенативной C–H-функционализации N-оксидов, в том числе с образованием пиридиламмониевых и пиридилфосфониевых соединений; изучить их синтетический потенциал.

Объект и предмет исследования: Объектами исследования служили функционально замещенные органические соединения различных классов. Предметом исследований служила реакционная способность объектов исследования и факторы ее определяющие.

Методология исследования включала анализ литературы, поиск новых реакций и оптимизацию условий их осуществления, изучение применимости оптимизированных

условий к структурно разнообразным соединениям, получение представлений о механизмах исследуемых реакций, анализ и обобщение результатов, формулирование положений и выводов. Для определения строения синтезированных соединений и их чистоты в работе использованы современные физико-химические методы исследования (^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P ЯМР, ИК и ЭПР спектроскопия, масс-спектрометрия (EI, ESI), спектрофотометрия). Для монокристаллов некоторых соединений выполнены рентгеноструктурные исследования.

Научная новизна. Полученные результаты являются оригинальными, вносят существенный вклад в развитие фундаментальной органической химии и способствуют решению важных научно-прикладных задач, связанных с разработкой концептуально новых и эффективных методов органического синтеза, обладающих высоким потенциалом и применимых для получения биологически активных соединений и их структурных аналогов.

■ Разработан общий подход к синтезу производных индола, позволяющий широко варьировать структуру получаемых соединений. Впервые показано, что образование связи $\text{C}_{(7a)}\text{--N}_{(1)}$ приводящее к формированию бициклической системы индола может быть достигнуто как при катализе солями меди и железа, так и в отсутствие катализаторов при использовании альтернативных подходов к активации связи углерод–галоген. Продемонстрирована сравнимая эффективность разработанных каталитических и некаталитических методов синтеза производных индола.

Показано, что разработанные подходы к производным индола применимы для получения ряда других структурно родственных гетероциклических соединений, в том числе малодоступных ранее производных 1,4-бензоксазина и 1,4-бензтиазина, бензофурана и бензотиофена.

■ Найдены и детально изучены новые реакции арилирования 1,3-дикарбонильных и других метиленактивных соединений, а также тиокарбоксилатов различного строения, основанные на использовании арилгалогенидов в качестве арилирующих агентов при активации видимым светом.

■ Впервые предложены и реализованы эффективные подходы к синтезу производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, основанные как на *de novo* синтезе индольного структурного фрагмента, так и на стереоселективном введении хирального заместителя в положении 1 производных индола.

Впервые продемонстрирована возможность использования производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота в стереоселективном синтезе аналогов биологически активных соединений: 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов, 1,2,3,4,10,10*a*-гексагидропиразино[1,2-*a*]индолов и 2-(1*H*-индол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-(4*H*)-онов.

■ Предложены и впервые реализованы новые методы функционализации пиридинового кольца в результате образования связей C–N, C–S и C–P. Разработаны новые подходы к синтезу (пиридин-2-ил)аммониевых и фосфониевых солей, впервые продемонстрирован их синтетический потенциал.

Теоретическая значимость: получены новые фундаментальные представления о реакционной способности замещенных арилгалогенидов, индолов, пиридинов, тиамидов, четвертичных аммониевых и фосфониевых солей и некоторых других органических соединений, установлены факторы ее определяющие; найдены новые реакции образования связей C–C, C–N, C–S и C–P без использования катализаторов на основе переходных металлов; выявлены закономерности определяющие хемо-, регио- и стереоселективность исследованных реакций.

Практическая значимость определяется совокупностью разработанных оригинальных синтетических подходов для получения широкого круга структурно разнообразных органических соединений, которые, с одной стороны, являются аналогами известных биологически активных веществ, а с другой стороны – ценными «строительными блоками» для органического синтеза. Большинство предложенных методов эффективно реализуется в режиме одnoreакторных телескопированных реакций и применимо для синтеза большого числа разнообразно замещённых, структурно родственных органических соединений, содержащих типичные фармакофорные фрагменты. Разработанные синтетические методы эффективно реализуются без применения дорогостоящих и токсичных катализаторов на основе благородных металлов, реагентов и растворителей, а также характеризуются высокой хемо-, регио- и стереоселективностью.

На защиту выносятся следующие положения:

■ реакция Ульмана, катализируемая солями меди и железа, служит эффективным инструментом конструирования бициклической системы индола и структурно родственных гетероциклических систем;

■ реакции арилгалогенидов с образованием связей C–C, C–N, C–S в синтезе C-ариллированных метиленактивных соединений, S-арилтикарбоксилатов и замещенных индолов, традиционно реализуемые с применением катализаторов на основе благородных и других переходных металлов, могут быть реализованы без участия катализаторов при использовании альтернативных подходов к активации связи углерод–галоген;

■ замещенные индолы с хиральным заместителем при атоме азота служат эффективными исходными соединениями для стереоселективного синтеза других производных индолов;

■ неизвестные ранее реакции дезоксигенативной C–H-функционализации *N*-оксидов пиридинов с образованием связей C–N, C–S и C–P позволяют получать синтетически полезные производные пиридина, обладающих большим потенциалом для дальнейших превращений.

Личный вклад автора состоит в определении направлений и целей исследования, постановке задач и выборе стратегий их решения, планировании экспериментальных исследований, формулировании научных положений и выводов. Автор принимал непосредственное участие в проведении ряда экспериментов, представленных в диссертации; обсуждение, обобщение, анализ, интерпретация полученных результатов и подготовка публикаций были выполнены автором диссертации совместно с коллегами.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликованы: 25 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Основные результаты работы были представлены на нескольких международных и всероссийских конференциях, среди них: Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST 2021» (Сочи, 2021); Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2017, 2011); 27 Европейский коллоквиум по гетероциклической химии (Амстердам, Нидерланды, 2016); 23-й Международный конгресс по химии гетероциклических соединений (Глазго, Шотландия, 2011); 21-й Международный симпозиум «Синтез в органической химии» (Оксфорд, Великобритания, 2009); 2-я и 3-я Международные научные конференции по химии гетероциклических соединений посвященные памяти профессора А. Н. Коста (Москва, 2010, 2005); 1-я и 2-я

Международные конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011; Кисловодск, 2009); 11-й Бельгийский симпозиум по органическому синтезу (Гент, Бельгия, 2008); Международная конференция по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009); Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008); Научная конференция «Органическая химия для медицины» (Черноголовка, 2008).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех разделов обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, насчитывающего 617 наименований. Работа изложена на 430 страницах, содержит 111 рисунков и 33 таблицы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 19-33-90280, 20-03-00456, 2013-50056) и РНФ (грант 23-23-00163).

Автор выражает признательность всем соавторам и прежде всего кандидатам химических наук Д. И. Бугаенко, А. А. Волкову, Н. Е. Голанцову и Ф. С. Мелконяну и профессору М. А. Юровской.

Эксперименты ЭПР выполнены к.х.н. А. В. Богдановым (МГУ), рентгеноструктурные исследования выполнены д.х.н. Ф. М. Долгушиным (ИОНХ РАН).

1. Введение

Разработанные во второй половине прошлого века реакции, катализируемые благородными металлами, составили основу методов современного органического синтеза, существенно расширив возможности получения органических соединений сложной молекулярной архитектуры. Такие реакции находят сегодня широкое применение как для решения повседневных задач в лаборатории, так и при производстве органических соединений в промышленности [1, 2].

Хотя методы, основанные на использовании благородных металлов в качестве катализаторов, демонстрируют высокую эффективность, применение благородных металлов в органическом синтезе сопряжено с рядом проблем и ограничений. Основная проблема связана с низкой доступностью благородных металлов в земной коре и их высокой и непрерывно растущей стоимостью. Более того, зачастую возникает потребность в использовании дорогостоящих лигандов, стоимость которых может быть сопоставимой со стоимостью самих благородных металлов или превосходить ее [3].

Вторая проблема, которая характерна не только для благородных, но и других переходных металлов, используемых в катализе, связана с возможным загрязнением продуктов и отходов каталитических реакций микропримесями переходных металлов. Микропримеси металлов способны изменять свойства органических соединений: способствовать их разложению и изомеризации [4], влиять на их способность проводить электрический ток [5], а также быть причиной проявления органическими соединениями несвойственных им токсичности и реакционной способности [6–8]. Этот аспект приобретает особую важность при использовании реакции, катализируемых соединениями переходных металлов, для синтеза фармацевтических субстанций, соединений для органической электроники и в качестве «инструмента» медицинской химии [3, 9]. Строгие стандарты, предъявляемые к чистоте фармацевтических субстанций, возводят проблему присутствия микропримесей переходных металлов в ранг первостепенных, что требует применения ресурсозатратных методов их детектирования и удаления [10–13]. Удаление

микропримесей переходных металлов из фармацевтических субстанций сопровождаются образованием значительного количества дополнительных отходов [14–17].

Третья проблема использования благородных металлов в органическом синтезе связана с так называемыми «врожденными» недостатками – низкой селективностью реакций субстратов, содержащих множественные реакционноспособные связи одного типа [18]; необходимостью применения жестких реакционных условий [19] и инертной атмосферы; чувствительностью к стерическим затруднениям [20]; а также способностью ионов благородных металлов координироваться с некоторыми азот- и/или серосодержащими функциональными группами, что влечет снижение активности катализаторов.

Один из подходов к преодолению указанных выше проблем связан с использованием соединений неблагородных переходных металлов, в частности меди и железа, в качестве альтернативы благородным в гомогенном катализе [14]. Низкая стоимость таких металлов, их широкое распространение и некоторые экспериментальные преимущества, в частности связанные с использованием катализаторов на основе меди, обеспечивают привлекательность такой альтернативы. Однако как было отмечено выше, использование неблагородных переходных металлов также сопряжено с возможными микропримесями в продуктах катализируемых реакций и вытекающими последствиями. Принято считать, что соединения неблагородных переходных металлов, в частности меди и железа, характеризуются меньшей токсичностью, вместе с тем отсутствуют экспериментальные факты, подтверждающие это предположение [21].

Упомянутые недостатки, связанные с применением катализаторов на основе переходных металлов в органическом синтезе, стимулируют переход к методам без использования переходных металлов [3]. Развитие таких методов органического синтеза базируется на поиске новых реакций, в основе которых лежат альтернативные подходы к активации связей в органических соединениях. Наиболее общие подходы к активации связей основаны на использовании видимого света [22–24], электрического тока [25, 26], доноров электронов и других окислительно-восстановительных систем [27–29]. Обладая высокой эффективностью, такие методы позволяют избегать вышеупомянутых недостатков и соответствуют принципам устойчивого развития [14].

Цель нашей работы состояла в проведении многоплановых исследований направленных на поиск новых реакций и реагентов для создания на их основе новых, простых в осуществлении, обладающих большим потенциалом и эффективно реализуемых без применения катализаторов на основе благородных металлов.

В качестве объектов для наших исследований мы выбрали гетероциклические соединения – индолы, бензофураны, бензотиофены, пиридины, бензоксазины и бензотиазины (Рисунок 2.1). Эти гетероциклические фрагменты среди наиболее часто встречаемых в коммерческих лекарственных препаратах [30] и остаются наиболее интенсивно исследуемыми объектами медицинской химии.

Кроме того, наши усилия были сосредоточены на поиске новых подходов к синтезу C-ариллированных 1,3-дикарбонильных соединений и их структурных аналогов, а также S-арилтиокарбоксилатов. Оба класса соединений находят разнообразное применение в качестве реагентов органического синтеза.

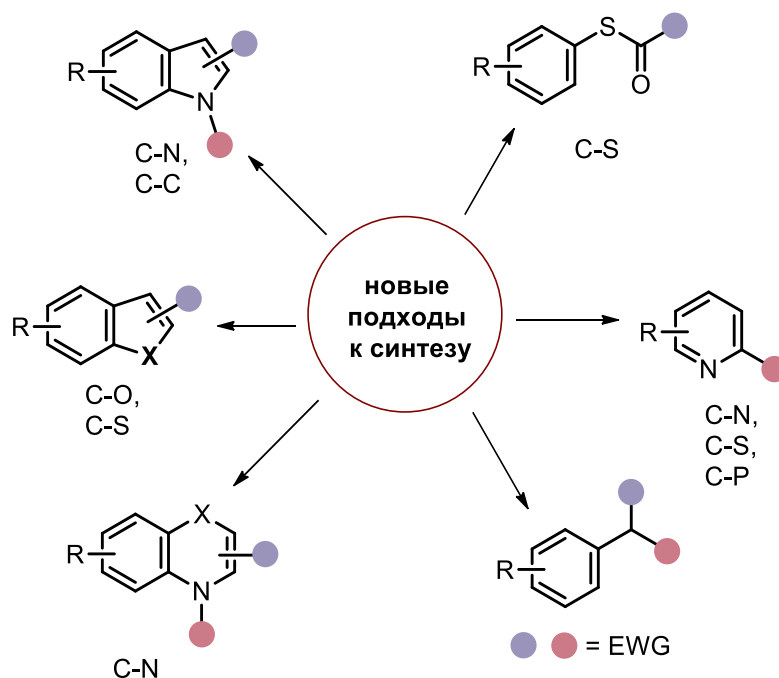


Рисунок 1.1. Общая структура работы

2. Внутримолекулярная реакция Ульмана в синтезе гетероциклических соединений в результате образования связей углерод–азот и углерод–кислород

2.1. Реакция Ульмана: Ретроспектива. Особенности. Механизм.

Катализируемые солями меди реакции арилирования различных нуклеофилов, реакция Ульмана (или Ульмана–Гольдберг), более столетия известны как метод создания связей углерод–гетероатом. В 1903 г Фриц Ульман (*Fritz Ullmann*) обнаружил, что кипячение смеси анилина и его производных с 2-хлорбензойной кислотой в присутствии *стехиометрического* количества порошка меди приводит к образованию *N*-фенилантраниловая кислота [31]. Спустя несколько лет, в 1906 г, Ирма Гольдберг (*Irma Goldberg*) обнаружила, что та же *N*-фенилантраниловая кислота может быть получена при нагревании раствора бромбензола и антраниловой кислоты в присутствии карбоната калия и *каталитических* количеств порошка меди [32]. Повышенная реакционная способность *орто*-изомеров 2-хлорбензойной и 2-аминобензойной кислот по сравнению с другими изомерами была отмечена в обоих случаях. Затем Ульман распространил реакцию на получение дифенилового эфира при кипячении фенолята калия и каталитических количеств металлической меди бромбензоле [33]. Через год Гольдберг впервые сообщила об *O*-арилровании салициловой кислоты бромбензолом при кипячении в нитробензоле в присутствии K_2CO_3 и каталитических количеств меди [34]. В 1929 г сообщалось о катализируемом солями меди арилирование натриевых солей 1,3-дикетон и малонатов изомерными бромбензойными кислотами. Причем наиболее реакционноспособным оказался *орто*-изомер бромбензойной кислоты («*орто*-эффект») [35]. Несмотря на то, что долгие годы реакция Ульмана находит применение и в промышленности, и в лаборатории для синтеза разных по своей структуре соединений, определенные недостатки этой реакции в значительной степени ограничивали ее использование. Недостатки реакции связаны с необходимостью использовать жесткие условия для успешного осуществления процесса: прежде всего высокой температурой ($>200^\circ C$), большой продолжительностью

реакции, необходимостью применения сильного основания и стехиометрических (или даже более) количеств катализатора, однако и в этих случае выходы продуктов реакции не превышали умеренных.

Многие годы предпринимались усилия, направленные на поиск более мягких условий осуществления реакций кросс-сочетания, катализируемых солями меди. В частности, было предложено использовать активирующее влияния ультразвука [36], альтернативных оснований [37], органических соединений бора, кремния, висмута, свинца, олова и иодониевых солей [38, 39] в качестве доноров арильных групп. Значительный прогресс был отмечен только в конце 1990 – начале 2000 годов. Было обнаружено, что сложные эфиры, присутствующие в растворителях, в значительной степени увеличивают скорость реакции [40, 41]. В ряде случаев сообщалось, что введение в реакционную среду 8-оксихинолина [42], аминокислот [43], 1,10-фенантролина [44] и некоторых других добавок [45, 46] стабилизируют катализаторы на основе меди, увеличивают их растворимость и облегчают процесс, что позволяет проводить реакцию при более низких температурах. Положительное влияние различных добавок (лигандов) стимулировали в начале XXI столетия интенсивные исследования в этой области и способствовали возрождению реакции Ульмана и как эффективного метода создания связи углерод–гетероатом и углерод–углерод. Все предпосылки для создания эффективного, обладающего широкими возможностями препаративного метода на основе катализируемых солями меди реакций кросс-сочетания были замечены много десятилетий назад и заключаются они в активирующем влиянии способных к координации *орто*-заместителей и комплексообразующих добавок. К настоящему времени найдены комбинации растворителя, основания и лиганда которые позволяют использовать широкий круг различных по своей природе соединений в качестве субстратов реакции Ульмана и осуществлять превращения при невысоких (даже при комнатных) температурах за короткое время и с высокими выходами. Хотя синтетический потенциал реакции Ульмана к настоящему времени остается не полностью раскрытым, реакция представляет собой эффективную альтернативу методам органического синтеза, основанным на использовании палладиевого гомогенного катализа. Преимущества реакций кросс-сочетания, катализируемых солями меди, связаны не только с низкой стоимостью меди и ее соединений по сравнению с палладием, но и с тем, что эффективными лигандами в таких реакциях служат простые органические соединения, такие как аминокислоты, диамины, гликоли др., а не третичные фосфины, часто нестабильные и дорогостоящие. Кроме того, внутримолекулярные реакции

катализируемые солями меди часто реализуются успешно без использования каких-либо дополнительных лигандов, роль которых, выполняют субстраты или растворитель.

Реакции образования связи углерод–углерод и углерод–гетероатом, катализируемые солями меди [47–52] нашли широкое применение в синтезе различных гетероциклических соединений. Множество эффективных методов синтеза различных гетероциклических соединений было предложено в последние десятилетия. В ряде случаев реакции кросс-сочетания катализируемые медью были использованы для получения ациклических предшественников гетероциклических соединений, которые превращались в гетероциклические соединения либо в условиях реакции кросс-сочетания, либо в результате последующей стадии [53–55].

Хотя катализируемые медью реакции представляют собой первый пример реакций кросс-сочетания, их механизм остается до сих пор однозначно не установленным. Для соединений меди существует богатое разнообразие «механистических» возможностей. Для меди характерны четыре степени окисления Cu^0 , Cu^{+1} , Cu^{+2} и Cu^{+3} , она может участвовать в процессах одно- и двухэлектронных переносов, соли меди способны к координации с N- и O-содержащими лигандами и π -электронными системами, способны проявлять свойства кислот Льюиса и окислителей. Долгое время было принято считать [39, 48], что механизм реакций кросс-сочетания, катализируемых медью схож с механизмом аналогичных реакций, катализируемых палладием, которые изучены значительно в большей степени [51]. В действительности реакции кросс-сочетания, катализируемые медью и палладием, имеют много общего, например, в обоих случаях наиболее реакционноспособны арилбромиды и арилиодиды, однако примеры реакций кросс-сочетания арилсульфонатов, катализируемых солями меди, единичны, в отличие от реакций, катализируемых палладием. Кроме того, фосфиновые лиганды крайне редко используются в реакциях, катализируемых медью, в силу своей малой эффективности. Способность меди участвовать в процессах одноэлектронного переноса [56, 57] позволяет также предположить возможность альтернативного радикального механизма.

Эффективность катализируемых медью реакций кросс-сочетания практически не зависит от выбранного источника меди, которыми могут служить как металлическая медь, так и соединения одновалентной или двухвалентной меди [48, 56, 57]. Принято считать, что истинными катализаторами служат соединения одновалентной меди, которые генерируются *in situ* при окислении или восстановлении, что подтверждается экспериментальное [41, 58–60].

Роль меди как катализатора в реакциях кросс-сочетания связана с участием в процессах активации нуклеофила и связи углерод–галоген арилгалогенида. Эти процессы реализуются независимо и последовательно, однако, дискуссионным долгое время оставался вопрос в какой последовательности они реализуются. Предварительно синтезированные алкоксиды и амидаты одновалентной меди вступают в реакции с арилгалогенидами с образованием соответствующих продуктов арилирования [61, 62]. Это позволяет сделать предположение, что формирование комплекса Cu(I)/нуклеофил в катализируемых медью (I) реакциях кросс-сочетания предшествует стадии активации связи углерод–галоген арилгалогенидов. Дополнительное подтверждение этому факту было получено при исследовании аналогичных реакций амидатов и имидатов одновалентной меди [63–65]. Сравнительное изучение кинетики стехиометрических реакций предварительно синтезированных амидатов и имидатов меди (I), содержащих дополнительные лиганды (Ph₃P, фенантролин, N,N'-диметил-1,2-этилендиамин), с арилгалогенидами и соответствующих каталитических реакций продемонстрировало, что дополнительно координированные амидаты и имидаты меди (I) служат интермедиатами реакций образования связи углерод–азот [65, 66]. Кинетические исследования реакций *N*-арилирования амидов при катализе системой Cu(I)/1,2-диамин [63, 64] свидетельствуют о том, что активация связи углерод–галоген арилгалогенида представляет собой лимитирующую стадию процесса кросс-сочетания. Каталитический цикл аминирования арилгалогенидов при катализе системой Cu(I)–1,2-диамин схематично представлен на **Рисунке 2.1** [64]. На первой стадии происходит образование комплекса меди (I) и *N*-нуклеофила, дополнительно координированного хелатирующим бидентантным лигандом – например, 1,2-диамином, на второй стадии, образовавшийся трехкоординационный комплекс меди (I) принимает участие в активации связи углерод–галоген молекулы ArX, что в итоге приводит к образованию продукта аминирования.

Детальные исследования катализируемых медью реакций *N*-арилирования амидов и имидов [63–65] позволили также установить роль лигандов в этих процессах. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, при избытке *N*-нуклеофильных реагентов по отношению к соединениям меди (условия каталитических реакций), преимущественно образуются анионные двухкоординационные комплексы линейного строения и состава Cu–N-нуклеофил (1:2), которые инертны по отношению к арилгалогениду, при этом комплексы трехкоординированной меди состава Cu–N-нуклеофил–бидентантный лиганд (1:1:1) легко реагирует с арилгалогенидами в мягких условиях с образованием продукта сочетания. Таким образом, роль лиганда, сводится к разрушению нереакционноспособных

результате проведенных исследований были получены многочисленные свидетельства как в пользу [68, 69], так и против [39, 65] радикального характера процесса.

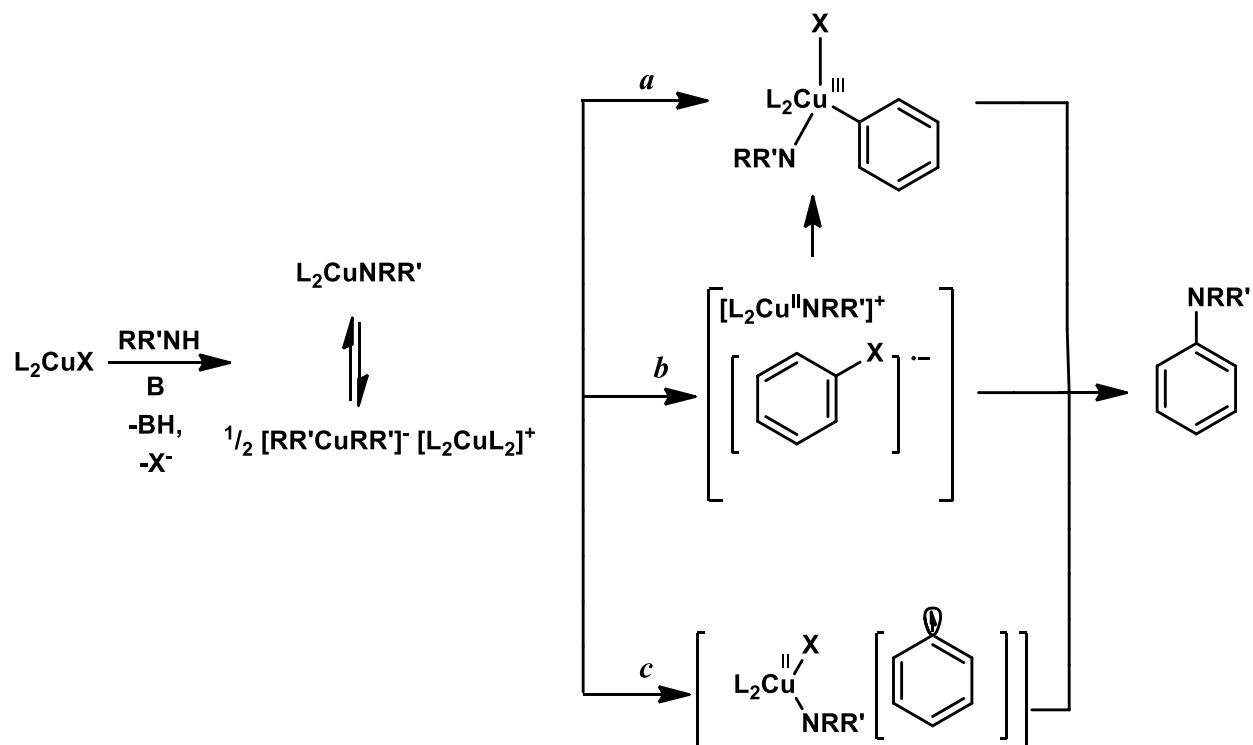


Рисунок 2.2. Пути активации связи углерод-галоген при катализе солями меди (I)

Однако отсутствие полной ясности о механизме реакций кросс-сочетания, катализируемых медью не является препятствием для широкого их использования в качестве эффективного синтетического метода.

К началу наших исследований сообщалось лишь об единичных примерах использования внутримолекулярной реакции Ульмана для синтеза ароматических конденсированных гетероциклических соединений – бензофуранов и индолов – в результате катализируемого солями меди образования связей C–O и C–N соответственно (Рисунок 2.3).

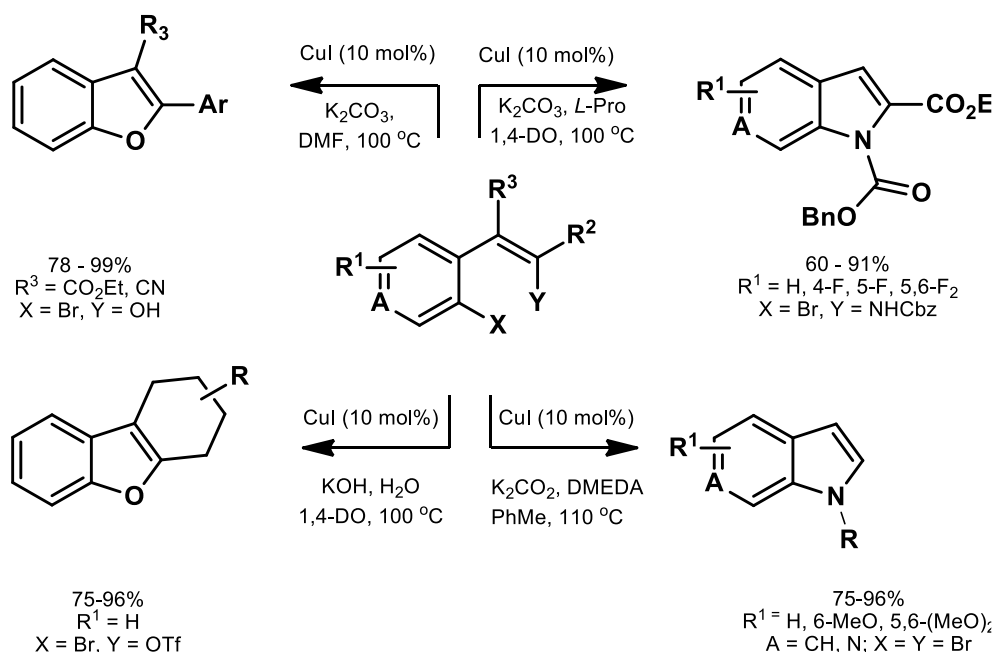


Рисунок 2.3. Ранние примеры синтеза бензофуранов и индолов в результате катализируемого солями меди внутримолекулярного образования связи C–O и C–N

2.2. Новый подход к синтезу производных индола¹

Большинство методов построения гетероциклической системы индола, как классических, так и разработанных в последние десятилетия, не отличается универсальностью и ориентировано преимущественно на синтез соединений, не содержащих заместителей при атоме азота, или содержащих специфический (обычно ацильный или сульфонильный) заместитель, наличие которого необходимо для реализации реакции, лежащей в основе метода [70–76]. Хотя формально, в ряде случаев можно адаптировать методы первого типа для получения *N*-замещенных индолов, ситуация обычно осложняется синтезом необходимых для этих целей исходных соединений, что ограничивает разнообразие получаемых производных индола. Вместе с тем многие биологические активные производные индола, как природного, так и синтетического происхождения содержат заместитель в положении 1, некоторые из них представлены на **Рисунке 2.4** [77, 78, 79].

Универсальный подход к формированию гетероциклической системы индола должен, на наш взгляд, позволять варьировать в широких пределах заместители как при атомах углерода в различных положениях бициклической системы, так и при атоме азота. Кроме того, такой подход должен базироваться на использовании доступных в большом разнообразии азотсодержащих реагентов на поздних этапах (в идеальном случае на заключительном этапе) формирования гетероциклической системы индола. Мы предположили, что представленная на **Рисунке 2.5** ретросинтетическая

¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Бугаенко Д.И., Карчава А.В., Юровская М.А. Синтез индолов: последние достижения. // *Успехи химии*. – 2019. – Том. 88. – N 2. – С. 99–159. ИФ (РИНЦ) 5,8; 8,3 п. л.; вклад 30%. [Bugaenko D.I., Karchava A.V., Yurovskaya M.A. Synthesis of indoles: Recent advances // *Russian Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 88. – N 2. – pp. 99–159. JIF (WoS) 7,0; 8,3 п. л.; вклад 30%]. 2) Карчава А.В., Мелконян Ф.С., Юровская М.А. Новые стратегии синтеза *N*-алкилированных индолов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2012. – N 3. – С. 415–433. ИФ (РИНЦ) 1,1; 2,4 п. л.; вклад 30%. [Karchava A.V., Melkonyan F.S., Yurovskaya M.A. New strategies for the synthesis of *N*-alkylated indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – Vol. 48 – N 3. – pp. 391–407. JIF (WoS) 1.5; 2,4 п. л.; вклад 30%].

последовательность может служить основой для развития именно такого универсального подхода к синтезу производных индола.

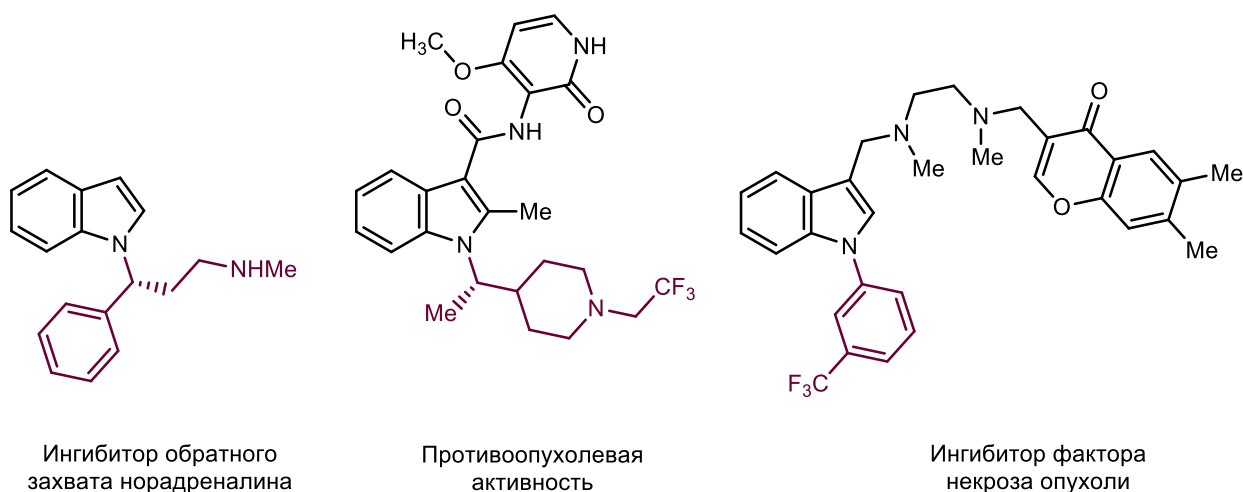


Рисунок. 2.4. Примеры биологически активных *N*-замещенных индолов

Формальный разрыв связи $C_{(7a)}-N_{(1)}$ демонстрирует, что предшественниками замещенных индолов **A** могут служить енамины **B** (находящиеся в таутомерном равновесии с имидами **C**), которые, в свою очередь, могут быть получены из замещенных карбонильных соединений **D** и первичных аминов **E**. Согласно этой схеме, источниками атома азота и заместителя при нем в молекуле индола **A** служат первичные амины **E**, а образование гетероциклической системы и введение заместителя в положение 1 индола **A** происходит одновременно при аннелировании пиррольного цикла к бензольному кольцу. Аннелирование пиррольного цикла может быть осуществлено при применении внутримолекулярного *N*-арилирования арилгалогенидов ($X=Hal$) катализируемого соединениями переходных металлов. В рамках нашего исследования в качестве основного «инструмента» для осуществления превращения **B**→**A** мы выбрали реакцию Ульмана.

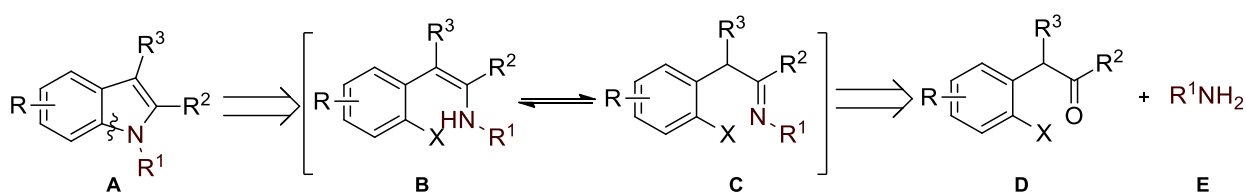


Рисунок 2.5. Схема предлагаемого подхода к синтезу замещенных индолов

В качестве альтернативного катализатора для осуществления циклизации в результате внутримолекулярного аминирования мы использовали хлорид железа (III).

Мы стремились к разработке простых в осуществлении методов синтеза с применением методологии телескопированных одnoreакторных реакций [80]. В отличие от классических одnoreакторных реакций (каскадные процессы, мультикомпонентные реакции) предполагающих введение всех компонентов реакции в начале синтеза, используемая нами методология подразумевает введение реагентов и катализаторов по мере их необходимости для осуществления определенной реакции (обычно по завершении предыдущей стадии). Преимущество такой методологии осуществления одnoreакторных синтезов заключается с одной стороны в осуществлении определенного маршрута реакции, исключающего вероятные побочные процессы, и, с другой стороны – в минимизации трудозатрат и потерь, связанных с выделением и очисткой промежуточно синтезируемых соединений.

2.2.1. Синтез *N*-замещенных производных 1*H*-индол-3-карбоновых кислот²

Производные 1*H*-индол-3-карбоновой кислоты демонстрируют различные виды биологической активности [81–84]. Некоторые производные индола природного происхождения также содержат фрагмент 1*H*-индол-3-карбоновой кислоты [85–88]. К началу наших исследований было предложено несколько различных синтетических подходов к замещенным 1*H*-индол-3-карбоновым кислотам и их эфирам (**Рисунок 2.6**). Среди них:

- а.** восстановительное *N*-гетероаннелирование 2-(2-нитрофенил)акриловых кислот, катализируемое соединениями палладия [89];
- б.** внутримолекулярное α -арилирование β -(2-йоданилино)пропионатов, катализируемое соединениями палладия [90];

² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1). Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Карчава А.В. Юровская М.А. Синтез индолов с использованием внутримолекулярного аминирования арилбромидов, катализируемого хлоридом железа (III). // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – N 9. – С. 1429–1431. ИФ (РИНЦ) 1,1; 0,274 п. л.; вклад 35%. [Melkonyan, F. S., Topolyan, A. P., **Karchava, A. V.**, Yurovskaya M. A. Ferric chloride-catalyzed synthesis of indoles using the intramolecular amination of aryl bromides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2010. – Vol. 46 – N 9. – pp. 1158–1160. JIF (WoS) 1,5; 0,274 п. л.; вклад 35%]. 2). Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Карчава А.В., Юровская М.А. Простой синтез метилового эфира 1-(1,1-диметилпроп-2-ен-1-ил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2008. – N 10. – С. 1581–1583. ИФ (РИНЦ) 1,1; 0,411 п. л.; вклад 35%. [Melkonyan F.S., Topolyan A.P., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A. Simple Synthesis of methyl 1-(1,1-dimethylprop-2-en-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2008. – Vol. 44 – N 10. – pp. 1288–1290. JIF (WoS) 1,5; 0,411 п. л.; вклад 35%]. 3). Melkonyan F. S., **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A. Synthesis of *N*-substituted indole-3-carboxylic acid derivatives via Cu(I)-catalyzed intramolecular amination of aryl bromides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – P. 4275 – 4278. JIF (WoS) 3,3; 0,548 п. л.; вклад 45%. 4). Melkonyan F. S., Topolyan A. P., Yurovskaya M. A., **Karchava A. V.** Synthesis of 1-Amino-1*H*-indole-3-carboxylates by Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Amination of Aryl Bromides // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008 – Vol. 35. – P. 5952 – 5956. JIF (WoS) 2,5; 1,781 п. л.; вклад 35%.

- c. каталитическое (CuI/ *L*-пролин) *C*-арилирование β -кетоэфиров 2-иод(бром)трифторацетанилидом с последующей самопроизвольной циклизацией продуктов *C*-арилирования в соответствующие индолы в условиях гидролиза трифторацетанилидов [91];
- d. окислительная циклизация *N*-арил- β -аминокротоновых эфиров, катализируемая соединениями палладия [92];
- e. инициируемая бис(трифторацетатом) идбензола (PIFA) окислительная кросс-дегидрогенативная циклизация 2-арил-3-аминоакрилатов [93];
- f. инициируемая основаниями циклизация *o*-изоцианофенилацетата и последующее *N*-арилирование продукта циклизации активированными арилгалогенидами [94];
- g. *N*-арилирование эфиров 1*H*-индол-3-карбоновых кислот, катализируемое медью. [95].

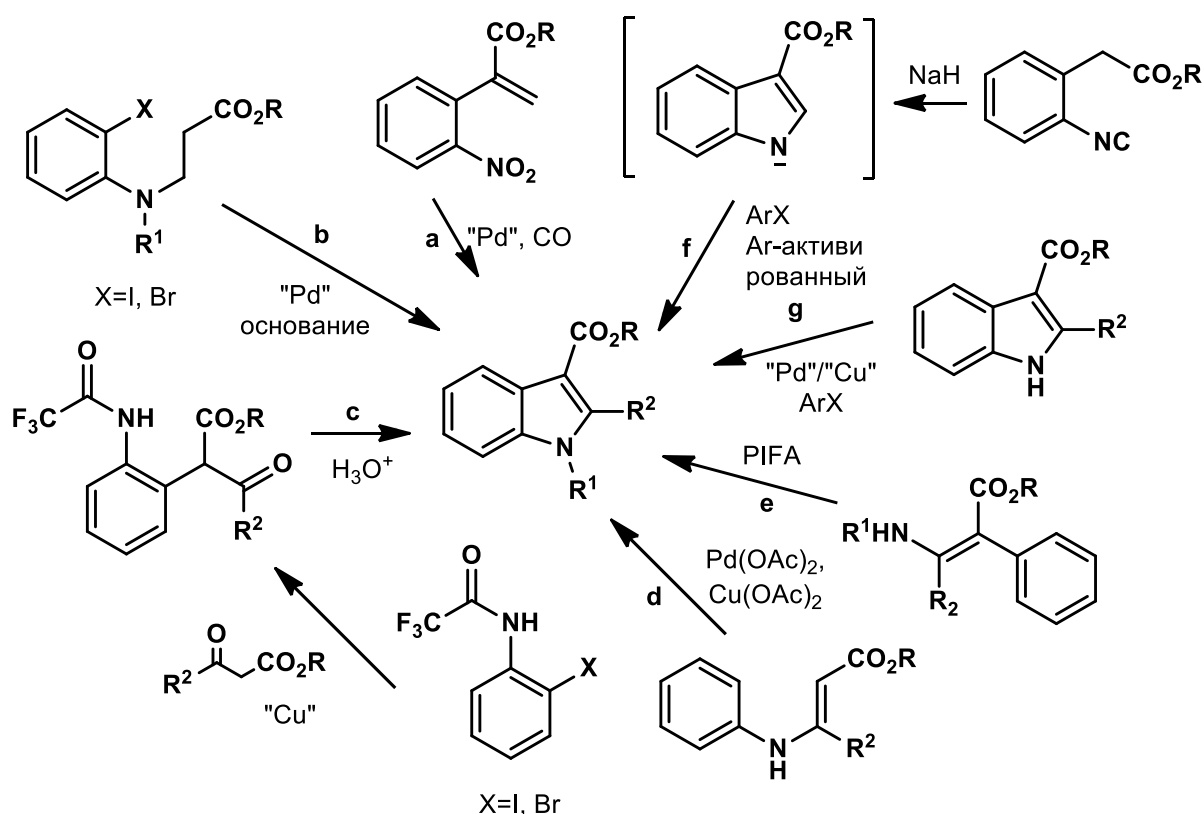


Рисунок 2.6. Методы синтеза производных 1*H*-индол-3-карбоновой кислоты

Ни один из синтетических подходов к различным замещенным эфирам 1*H*-индол-3-карбоновой кислоты как в результате построения гетероциклической системы (**a–e**), так и в результате введения заместителя к атому азота (**f, g**) не обладает универсальностью. Представленные на **Рисунке 2.6** методы синтеза эфиров 1*H*-индол-3-карбоновых кислот

позволяют широко варьировать заместители в бензольном фрагменте молекулы, некоторые из них подходят (только) для синтеза 2-замещенных индолов, и лишь единичные могут быть использованы в синтезе N-замещенных соединений.

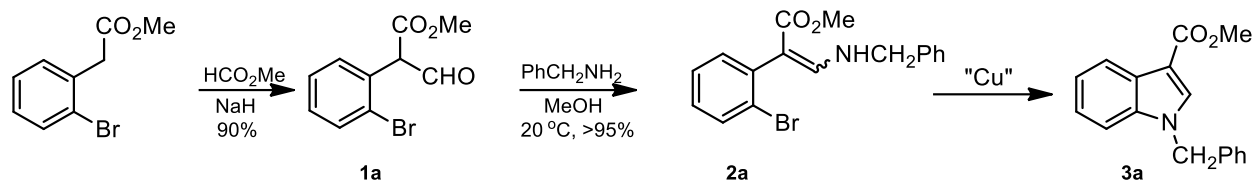
Оптимизация условий

Первоначально мы изучили возможность синтеза замещенных индолов в соответствии с приведенной выше ретросинтетической схемой (**Рисунок 2.5**), используя метиловый эфир 2-(2-бромфенил)-3-оксипропионовой кислоты (**1a**) в качестве упрощенной модели карбонильного соединения **D** ($R=R^2=H$, $R^3=CO_2Me$), полученного с высоким выходом при конденсации метиловых эфиров *o*-бромфенилуксусной и муравьиной кислот. Енамин **2a**, субстрат для циклизации с образованием метилового эфира 1-бензилиндол-3-карбоновой кислоты (**3a**) образуется в виде смеси диастереомеров при взаимодействии бензиламина с формилацетатом **2a** (MeOH, 6 ч, 25 °C) с практически количественным выходом и высокой чистотой (ГХМС), что позволило нам использовать его на стадии циклизации без дополнительной очистки после удаления метанола с применением одnoreакторной методологии с промежуточной заменой растворителя.

Для поиска оптимальных условий циклизации енаминов **2a** в индол **3a**, проводили серию реакций используя CuI или FeCl₃ в качестве катализаторов, варьируя растворитель, основание, температуру и время. Кроме того, было изучено влияние различных добавок, наиболее часто используемых в качестве лигандов для осуществления аналогичных процессов, на эффективность циклизации (**Таблица 2.1**).

Для осуществления циклизации енамина **2a** в метиловый эфир *N*-бензил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**3a**) первоначально нами были выбраны условия, предложенные ранее для высокоэффективного межмолекулярного аминирования арилиодидов и арилбромидов в изопропанол с применением 5 моль % иодида меди (I) в качестве катализатора и этиленгликоля в качестве вспомогательного лиганда [96]. Привлекательность этого метода связана с отсутствием необходимости применения инертной атмосферы, а также использования предварительно осушенных и очищенных растворителей без потери эффективности.

Комбинация иодида меди (I) в количестве 5 моль %, изопропилового спирта и различных неорганических оснований, таких как K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃ оказалась эффективной для образования индола **3a**; полная конверсия субстрата **2a** была достигнута за 6 ч. Однако в этих условиях наблюдалась переэтерификация с образованием

Таблица 2.1. Оптимизация условий циклизации аминокротоната **2a** в индол **3a**

	Кат., моль%	Раст-ль ¹	Лиганд, экв.	Основание, экв.	T, °C	t, ч	Выход, %
1	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	K ₂ CO ₃ , 2	75	6	79 ²
2	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	K ₃ PO ₄ , 2	75	6	86 ²
3	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	Cs ₂ CO ₃ , 2	75	6	87 ²
4	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH	<i>L</i> -пролин, 0,1	K ₃ PO ₄ , 2	75	12	15 ²
5	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH	1,10-phen, 0,1	K ₃ PO ₄ , 2	75	12	12 ²
6	CuI, 5	<i>i</i> -PrOH		Cs ₂ CO ₃ , 2	75	20	30 ²
7	CuI, 5	диоксан	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	Cs ₂ CO ₃ , 2	100	15	следы
8	CuI, 5	<i>t</i> -BuOH	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	Cs ₂ CO ₃ , 2	75	15	следы
9	CuI, 5	MeCN	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	Cs ₂ CO ₃ , 2	75	15	следы
10	CuI, 5	ДМФА	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	K ₂ CO ₃ , 2	75	4	79
11	CuI, 5	ДМФА	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	K ₃ PO ₄ , 2	75	4	91
12	CuI, 5	ДМФА		Cs ₂ CO ₃ , 2	75	4	91
13	CuI, 5	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 2	75	4	86
14	CuI, 5	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 2	75	4	80 ³
15	CuI, 5	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 2	75	4	46 ⁴
16	CuI, 5	ДМФА		Et ₃ N	75	15	следы
17	CuI, 5	ДМФА		ДБУ	75	15	следы
17	CuI, 5	ДМФА	HOCH ₂ CH ₂ OH, 2	K ₃ PO ₄ , 2	75	10	90
18	FeCl ₃ , 5	ДМФА		K ₂ CO ₃ , 2	75	30	20
19	FeCl ₃ , 5	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 2	75	30	30
20	FeCl ₃ , 5	ДМФА		Cs ₂ CO ₃ , 2	75	30	31
21	FeCl ₃ , 5	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 3	75	25	44
22	FeCl ₃ , 15	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 3	75	25	50
23	FeCl ₃ , 15	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 3	110	15	77
24	FeCl ₃ , 25	ДМФА		K ₃ PO ₄ , 3	110	15	78

¹Концентрация субстрата 1М. ²Указан общий выход метилового **3a** и изопропилового **3aa** эфиров.

³Последовательность проведения процесса: **2a**, бензиламин и ДМФА перемешивали 6 ч при 20 °C, затем добавляли CuI и K₃PO₄ и полученную смесь выдерживали при указанной температуре указанное время.

⁴Эфир **2a**, бензиламин, катализатор и основание смешивали одновременно в начале реакции.

изопропилового эфира 1-бензилиндол-3-карбоновой кислоты (**3аа**). Примечательно, что максимальный выход индола **3а** был отмечен при использовании этиленгликоля в качестве лиганда, в то время как использование других лигандов при прочих равных условиях сопровождалось образованием производных индола с неудовлетворительными выходами.

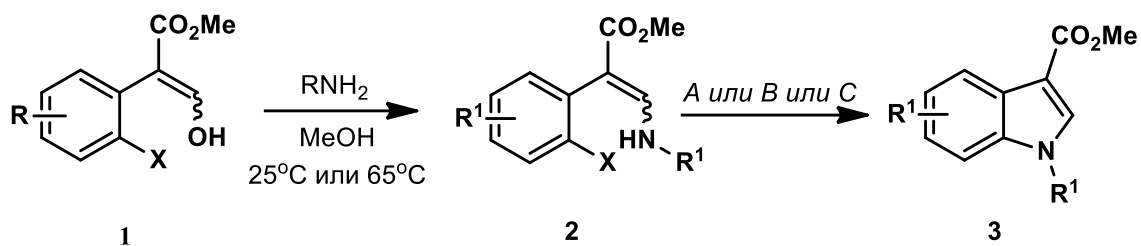
Другие растворители – ацетонитрил, диоксан и *трет*-бутанол – оказались неэффективными. Использование ДМФА, напротив, сопровождалось полной конверсией субстрата уже через 4 ч. Неорганические основания проявили большую эффективность, чем органические (Et_3N , ДБУ), причем выход индола **3а** был выше при использовании фосфата калия и карбоната цезия, чем при использовании карбоната калия. Следует подчеркнуть, что чистота эфира **3а**, полученного с использованием обнаруженных нами условий составляла более 95% по данным ЯМР ^1H и ГХМС без необходимости хроматографической очистки и перекристаллизации. Важно также отметить, что проведение реакций в отсутствие инертной атмосферы и без использования предварительно специальным образом осушенных и очищенных растворителей не сопровождалось заметным снижением выхода эфира **3а**. Без использования лиганда для завершения реакции потребовалось незначительно более продолжительное нагревание реакционной смеси, но заметного снижения эффективности реакции отмечено не было: индол **3а** был получен с выходом 86%.

Удовлетворительные результаты были получены при использовании ДМФА в качестве растворителя для обеих стадий процесса – образования енамина **2а** и его последующей циклизации. В этих условиях индол **3а** был получен с суммарным выходом 80%. Таким образом, присутствие в реакционной смеси, по крайней мере, 1 экв. воды не препятствует каталитической циклизации. Смешение всех реагентов (формилацетата **2а**, бензиламина, K_3PO_4), катализатора (CuI) и ДМФА одновременно в начале реакции (классические “*one-pot*” условия) и выдерживании реакционной смеси при 75°C привело к полной конверсии исходных соединений через 6 ч. При этом кроме ожидаемого индола **3а** (46%) из реакционной смеси также был выделен с выходом 30% метиловый эфир бензофуран-3-карбоновой кислоты, образующийся в результате катализируемой иодидом меди (I) внутримолекулярной циклизации формилацетата **2а**. Таким образом, в этих условия одновременно реализуется конкурентная Cu-катализируемая реакция образования связи C–O при циклизации формилацетата **2а**, что приводит к образованию смеси соединений.

Применение 5 моль % хлорида железа (III) вместо иодида меди (I) в качестве катализатора и 2 экв. неорганического основания приводило к индолу **3a** с низкими выходами, при этом полная конверсия исходного эфира **2a** не была достигнута даже через 30 ч. Увеличение количества используемого основания и катализатора не сопровождалось существенным изменением выхода и конверсии. Значительного увеличения выхода индола **3a** удалось достичь при повышении температуры реакционной смеси до 110°C при одновременном увеличении количеств используемого основания и катализатора. В этом случае полная конверсия наблюдалась уже через 15 ч и индол **3a** был выделен с выходом 78%. Таким образом, хлорид железа (III) оказался существенно менее эффективным катализатором циклизации енамина **2a** в индол **3a**, чем йодид меди (I).

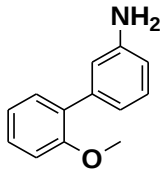
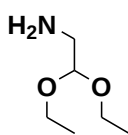
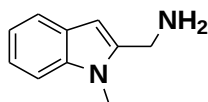
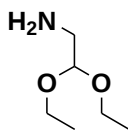
Варьирование заместителей

Используя оптимизированные условия и применяя методологию теле-скопированного одnoreакторного двухстадийного синтеза с промежуточной заменой растворителя, мы получили серию различных *N*-замещенных метиловых эфиров 1*H*-индол-3-карбоновых кислот **3b–3u** (Таблица 2.2) Первая стадия процесса, образование енаминов, практически для всех использованных нами первичных алифатических аминов и анилинов завершалась за 6 ч перемешивания раствора эквимольных количеств реагентов в MeOH при 20 °C. Исключение составили 2,4,6-триметиланилин и 1-(пиридин-4-ил)бензиламин, в этих случаях для достижения полной конверсии исходных соединений потребовалось 48 ч перемешивания при комнатной температуре или 4 ч при кипячении. Реакции анилинов, содержащих сильные электроноакцепторные заместители, например 4-NO₂, не приводили к образованию енаминов как в стандартных условиях, так и при кипячении. Использование CuI (5 моль %), K₃PO₄ (2 экв.), этиленгликоль (2 экв.), ДМФА, 75°C, (Условия А), по-видимому, наиболее эффективно, поскольку в этом случае циклизация протекает с максимальной скоростью. Для *N*-алкилиндолов, успех циклизации енаминов **2** в соответствующие индолы **3** существенно зависит от стерических особенностей алкильного заместителя. Енамины, полученные из аминов с первичным алкильным заместителем, быстро и с высоким выходом превращаются в соответствующие индолы с применением стандартных условий А. Енамины, полученные из аминов с вторичным алкильным радикалом требуют более продолжительного нагревания для получения удовлетворительных результатов. Однако длительное нагревание реакционной

Таблица 2.2 Синтез *N*-замещенных метил 1*H*-индол-3-карбоксилатов 3

	X	3	R	R ¹ NH ₂	Условия*	Время, ч	Выход, %
1	Br	b	H	PhCH ₂ CH ₂ NH ₂	A	4	80
2			H		B	6	75
3		c	H		A	4	60
4			H		A	9	56 ^{2*}
5			H		B	6	60
6			H		B	9	68
7		d	H	<i>t</i> -BuNH ₂	A	6	20 ^{3*}
8			H		A	9	8 ^{3*}
9			H		B	20	32
10		e	H	<i>c</i> -PrNH ₂	A	4	78
11		f	H	<i>c</i> -HexNH ₂	A	6	25 ^{3*}
12			H		B	6	18 ^{3*}
13			H		B	20	57
14		g	H	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ NH ₂	B	9	65
15		h	H	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	A	4	74
16		i	H	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂ NH ₂	B	6	77
17		j	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ NH ₂	A	4	94
18		k	H		B	8	60
19		l	H		B	6	81

Продолжение Таблицы 2.2.

20	m	H		B	6	72	
21	n	H	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	B	6	82	
22	o	5-MeO	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ NH ₂	B	6	80	
23	p	5-MeO	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ NH ₂	B	6	96	
24	q	5-MeO	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ NH ₂	B	6	85	
25	r	5-MeO		B	6	84	
26	s	5-MeO		B	6	88	
27	t	6-F		B	6	88	
28	Cl	u	6-Cl	BnNH ₂	B	20	23
29			6-Cl	BnNH ₂	C	20	43
30			6-Cl	BnNH ₂	D	20	43

* Условия циклизации:

A = CuI (5 моль %), K₃PO₄ (2 экв.), этиленгликоль (2 экв.), ДМФА, 75 °С;**B** = CuI (5 моль %), K₃PO₄ (2 экв.), ДМФА, 75 °С;**C** = CuI (5 моль %), K₃PO₄ (2 экв.), ДМФА, 100 °С;**D** = CuI (10 моль %), K₃PO₄ (2 экв.), ДМФА, 100 °С;Концентрация субстратов **2** во всех случаях 1 М;²* Была выделена смесь метилового и 2-гидроксиэтилового эфиров;³* Выход определяли с помощью ЯМР ¹H спектроскопии;

смеси приводит к заметному участию этиленгликоля в реакции переэтерификации. В связи с этим, синтез индолов, содержащих α-разветвленный заместитель при атоме азота, мы проводили без использования лиганда при увеличенном времени реакции, что привело к ожидаемым индолам с умеренными или хорошими выходами (условия **B**). Исключение составляет енамин, полученный из циклопропиламина; соответствующий индол **3e** образуется с хорошим выходом при применении условий **A**.

Особые затруднения в циклизации были отмечены для *N*-*трет*-бутильного енамина **2d**. При применении условий **B** конверсия исходного енамина достигала всего лишь 46% после 20 ч реакции (данные ЯМР ^1H), а выход эфира **3d** составил 32%. При двухкратном увеличении количества используемого катализатора выход оставался неизменным. Повышение температуры реакции до 100 °C не способствовало увеличению выхода индола **3d**, однако сопровождалось образованием продукта гидродебромирования **4** (**Рисунок 2.7**). Применение карбоната цезия в качестве основания для осуществления этого превращения позволило получить индол **3d** с выходом 44% с минимальным количеством (<10%) продукта гидродегалогенирования.

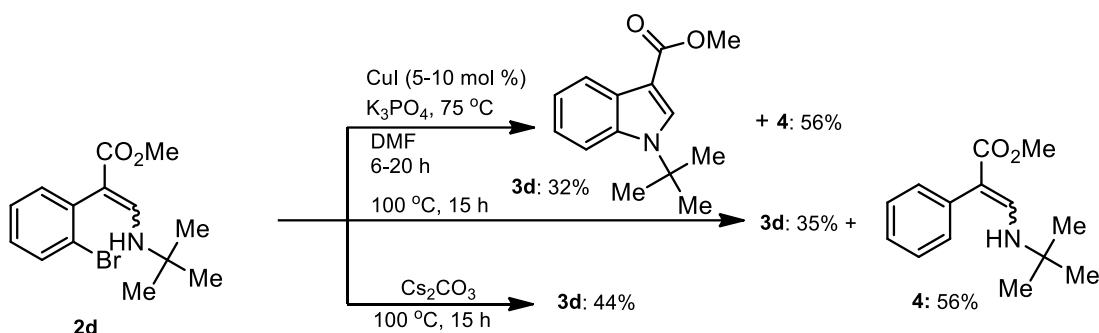


Рисунок 2.7. Схема синтеза *трет*-бутилинда **3d**

Применение *орто*-замещенных анилинов, таких как 2-метиланилин и 2-броманилин и даже стерически более затрудненного 2,4,6-триметиланилина позволяет получить в условиях **B** соответствующие индолы **3g**, **3o** и **3i** с хорошими выходами. Таким образом, стерические особенности *орто*-замещенных и *орто,орто*-дизамещенных анилинов не оказывают влияния на эффективность циклизации, хотя получение енамина **2i** из 2,4,6-триметиланилина потребовало повышенной температуры или более продолжительного времени реакции, чем в случае других анилинов.

Метод, предложенный нами для синтеза *N*-замещенных производных индол-3-карбоновых кислот с применением катализаторов на основе соединений меди совместимы со многими типам заместителей и функциональных групп. Среди них алкильные группы, в том числе бензильного характера, ацетальные группы, ароматические галогенные заместители – группа CF_3 и атомы фтора, хлора и брома. Высокие выходы продуктов циклизации, наблюдаемые при проведении реакции без использования инертной атмосферы, свидетельствуют об отсутствии каких-либо побочных окислительных

процессов, которые можно было бы ожидать в случае субстратов, содержащих бензильную (**2a** и **2o**) и ацетальную группы (**3r** и **3t**) .

Важное преимущество разработанного нами метода с применением катализатора на основе меди (по сравнению с «палладиевыми» катализаторами) связано с возможностью использования мультигалогенсодержащих субстратов и, в особенности, субстратов **2n–2q**, содержащих дополнительный атом брома. Возможность синтеза бромсодержащих индолов **3n–3q** с высокими выходами в условиях гомогенного катализа соединениями меди, без примеси продуктов гидродегалогенирования, характерного для реакций родственных субстратов при катализе соединениями палладия [18], связано с принципиальными отличиями в механизмах действия катализаторов на основе меди и палладия [51]. При образовании связи углерод–гетероатом в результате каталитического аминирования арилгалогенидов в случае катализаторов на основе соединений палладия первоначально происходит активация связи углерод–галоген субстрата, а при использовании катализаторов на основе соединений меди первоначально происходит активация нуклеофильного центра, т. е. атома азота (Раздел 2.1). Содержащие атомы брома индолы **3n–3q** обладают значительным синтетическим потенциалом, в частности, они могут быть использованы в качестве субстратов в реакциях кросс-сочетания с целью их дальнейшей модификации.

Циклизация хирального субстрата (*S*)-**2c** в соответствующий индол (*S*)-**3c** проходит без рацемизации хирального центра, что подтверждается методом ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой.³

Разработанный нами метод позволяет синтезировать различные *N*-замещенные метиловые эфиры 1*H*-индол-3-карбоновых кислот **3**, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители в бензольном кольце индольной системы. Циклизация аминокрилата **2u** (X=Cl), полученного из 2,4-дихлорфенилуксусной кислоты, в результате аминирования связи углерод – хлор оказалось неэффективной. Индол **3u** был получен с умеренным выходом, применение лигандов и увеличение температуры на стадии циклизации не приводило к повышению выхода.

Предложенный и разработанный нами метод синтеза N-замещенных 1H-индол-3-карбоновых кислот предоставляет широкие возможности для синтеза как N-алкил- так и N-арилпроизводных при использовании тех же самых исходных карбонильных

³ Здесь и далее, эксперименты по хроматографическому определению энантиомерной чистоты выполнены к.х.н. М. М. Ильиным (ИНЭОС РАН)

соединений и тех же самых условий реакций. Использование разнообразных первичных аминов и анилинов в качестве исходных соединений открывает практически безграничные возможности для получения производных индол-3-карбоновых кислот с разнообразными заместителями при атоме азота. Этот метод позволил нам получить ранее неизвестные производные и труднодоступные другими методами 1H-индол-3-карбоновых кислоты, такие как N-циклопропил, N-трет-бутил, N-мезитилпроизводные. Следует также отметить, что предложенный нами метод позволяет также получить индол-3-карбоновых кислоты, содержащие различные N-арильные заместители, в том числе стерически нагруженные орто, орто-дизамещенные. Альтернативный подход к N-арилпроизводным **3**, основанный на применении катализируемого медью N-арилровании эфиров индол-3-карбоновой кислоты ограничен лишь использованием стерически незатрудненных арилгалогенидов [95]. Метод также допускает варьирование заместителей в бензольном фрагменте соединений **3** при использовании легкодоступных замещенных орто-бромфенилуксусных кислот в качестве исходных соединений.

Синтез метилового эфира 1-трет-пренилиндол-3-карбоновой кислоты

Производные индола, содержащие при атоме азота 1,1-диметилпропен-2-ильный (трет-пренильный) фрагмент, представляют собой привлекательный с позиций медицинской химии класс природных соединений, проявляющий разнообразные физиологические свойства. В частности, такие соединения обладают противораковой (Asterriquinone), антигрибковой, антибиотической, противовоспалительной и антивирусной активностью (**Рисунок 2.8**) [97–100].

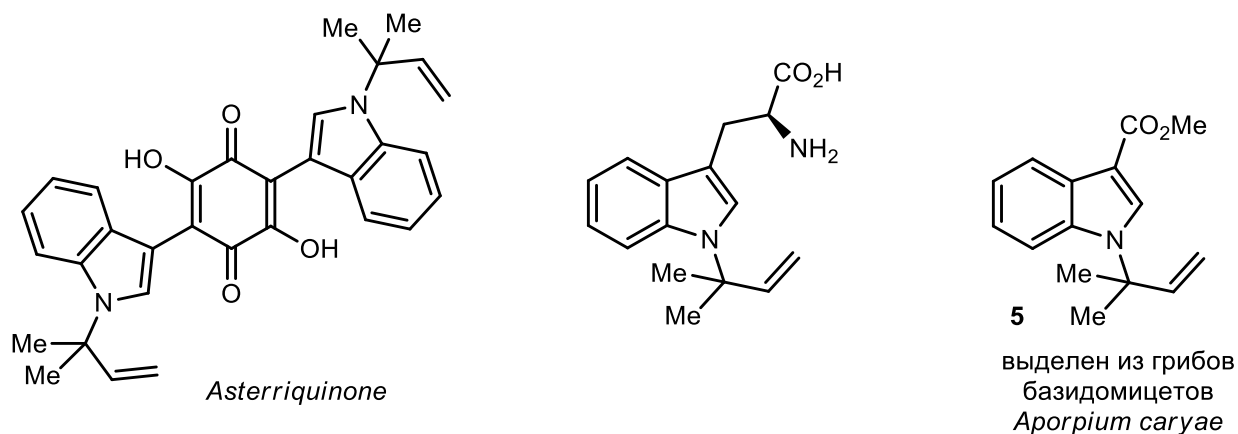


Рисунок. 2.8. Примеры N-трет-пренильных производных индола природного происхождения

Простейший представитель *N*-*трет*-пренильных индольных алкалоидов – метиловый эфир **5** – вторичный метаболит, выделенный из грибов базидомицетов *Aporeium caryae*, проявляет выраженную антигрибковую активность. Кроме того, индол **5** служит синтетическим предшественником ряда других природных биологически активных производных индола, содержащих 1-*трет*-пренильный заместитель и заместители, полученные в результате его модификации.

Несмотря на относительную структурную простоту соединения **5**, его синтез представляет собой сложную задачу. Предложенные до настоящего времени методы получения этого соединения включают реакции прямого *N*-*трет*-пренилирования, катализируемые соединениями палладия [101–103] или многостадийные последовательности. Один из подходов включает 5 стадий с суммарным выходом 60% и основан на первоначальном получении *N*-*трет*-пренилиндолина, его последующем окислении в соответствующий индол и введении метоксикарбонильной группы в положение 3 на заключительном этапе синтеза [97, 98]. Вторая стратегия включает в себя семь стадий с суммарным выходом 22 % и основана на предварительном превращении *N*-(1-этоксикарбонил)этильного заместителя в индоле в *N*-*трет*-пренильный в результате двухкратного депротонирования/метилования и последующем введении метоксикарбонильного заместителя в положение 3 [100].

Мы предлагаем новый простой и эффективный метод синтеза соединения **5** основанный на использовании разработанного нами метода синтеза *N*-замещенных 1*H*-индол-3-карбоновых кислот в результате катализируемой CuI внутримолекулярной реакции Ульмана (**Рисунок 2.9**).

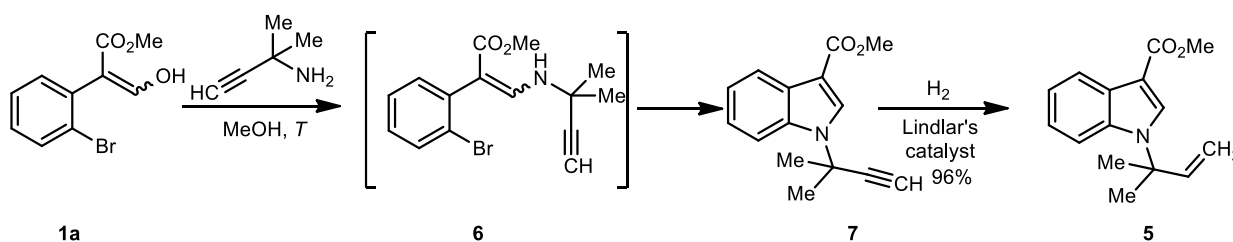
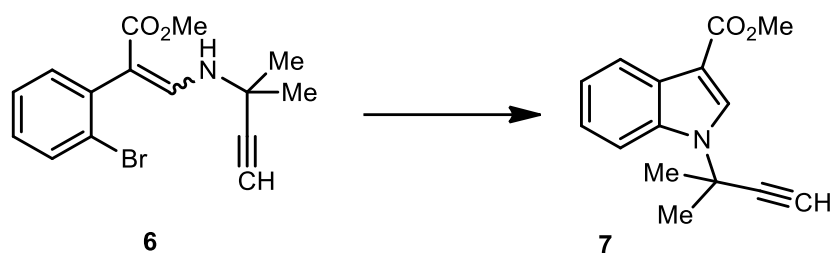


Схема 2.9. Схема синтеза *N*-*трет*-пренильного индола **5**

Реакция эквимольных количеств формилацета **1a** и коммерчески доступного 1-метилбутин-3-ил-2-амин в кипящем метаноле приводила к образованию енамина **6**, который после удаления растворителя был использован на стадии циклизации. Нагревание реакционной смеси при 80 °C в ДМФА в течение 30 ч [CuI (5 моль %); K₃PO₄

(2 экв)] позволило получить индол **7** с выходом 36%. Повышение температуры реакции до 140 °С незначительно увеличивало выход продукта, при этом полная конверсия исходного соединения **6** наблюдалась уже после 4 ч нагревания. Увеличение количества основания до 3 экв. способствовало снижению выхода до 30%. В обоих случаях низкий выход индола **7** вероятно связан с побочными реакциями с участием терминальной ацетиленовой группы (Таблица 2.3).

Таблица 2.3. Условия циклизации енамина **6** в индол **7**^a



№	Основание	Кол-во экв.	T, °С	t, ч	Выход, %
1	K ₃ PO ₄	2	80	30	36
2	K ₃ PO ₄	2	140	4	50
3	K ₃ PO ₄	3	140	4	30
4	Cs ₂ CO ₃	2	140	3	76
5	Cs ₂ CO ₃	2	140	4	65

^aРеакции проводили в ДМФА при концентрации субстрата **6** [1M] .

Повышения выхода индола **7** до препаративно значимых 76% мы достигли при использовании Cs₂CO₃ в качестве основания при проведении реакции при 140 °С. Существенным фактором в достижении препаративно значимых выходов соединения **7** было сокращение времени реакции до 3 ч, т. к. при более продолжительном нагревании выход соединения **7** уменьшался (Таблица 2.3).

Последующее гидрирование ацетиленового фрагмента молекулы **7** в этиленовый с применением катализатора Линдлара приводило к *N*-трет-пренильному индолу **5** с выходом 96% и с суммарным выходом в результате 3-стадийного синтеза 73%, что выгодно отличается от описанных ранее методов.

Таким образом, циклизация субстратов, содержащих третичный алкильный заместитель при атоме азота позволяет получить соответствующие производные индола с синтетически полезными выходами при использовании в качестве основания

карбоната цезия и проведении реакции при повышенных относительно стандартных условий температурах.

Циклизация родственных субстратов

С целью расширения разнообразия синтезируемых производных индола мы проанализировали возможность использования некоторых родственных субстратов, содержащих различные акцепторные группы ($C\equiv N$, SO_2Ph и $P(O)(OEt)_2$) и дополнительный заместитель (**Рисунок 2.10**).

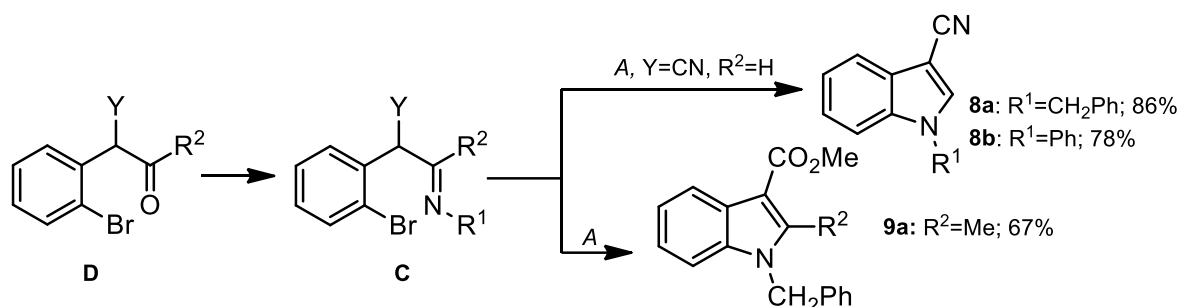


Рисунок 2.10. Синтез родственных производных индола
(Условия **A**, см. **Таблица 2.2**)

Предложенная нами синтетическая последовательность продемонстрировала хорошие результаты в случае синтеза 3-цианоиндолов **8a,b** и, может быть использована для получения эфиров 1,2-дизамещенных индол-3-карбоновых кислот. Индол **9** был получен с удовлетворительным выходом при циклизации соответствующих иминов **C** в стандартных условиях **A**, однако исходное карбонильное соединение **D** мы получили с низким выходом. Нам не удалось распространить метод на синтез *N*-замещенных 3-сульфонииндолов и структурно родственных фосфонатов, поскольку реакция соответствующих карбонильных соединений **D** с первичными аминами приводит не к ожидаемым имином **C** а сопровождается разрывом связи углерод–углерод.

Синтез *N*-аминоиндолов

1-Аминоиндолы – важнейший класс производных индола, обладающий рядом фармакологических свойств [104]. Например, многие из этих соединений проявляют психотропную [105], противосудорожную [106], анальгетическую [107] и антиоксидантную [108, 109] и другие виды активности. Различные производные 1-(ариламино)индолов могут быть применены в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы

для лечения болезни Альцгеймера [110-114]. Благодаря всем этим важным свойствам было разработано несколько подходов к синтезу производных 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты. Наиболее часто применяемый подход основан на прямом аминировании индолов гидроксил-*O*-сульфоновой кислотой [115-117] или родственными электрофильными аминирующими реагентами [118, 119]. Существенные недостатки, характерные для этих методов, обусловлены сложностью синтеза 1-аминоиндолов, содержащих акцепторные заместители в положении 3, ввиду низкой реакционной способности соответствующих индолов в реакциях электрофильного *N*-аминирования [118]. Другие подходы к 1-аминоиндолам включают в себя восстановление *N*-нитрозоиндолов [120, 121], использование реакции Неницеску [122, 123] или внутримолекулярной циклизации диметилгидразона (2-хлорофенил)ацетальдегида, катализируемой соединениями палладия [124].

К началу наших исследований сообщалось лишь о нескольких примерах синтеза производных 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты [118, 119]. Эти примеры используют метод прямого аминирования индолов и характеризуются низкой конверсией исходных реагентов и низким выходом продуктов реакции. Синтез *N*-замещенных и *N,N*-дизамещенных производных 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты не был известен.

Мы предложили метод синтеза эфиров замещенных 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты **10** включающий стадию внутримолекулярной циклизации енгидразинов **11**, катализируемую солями меди (I) (**Рисунок 2.11**).

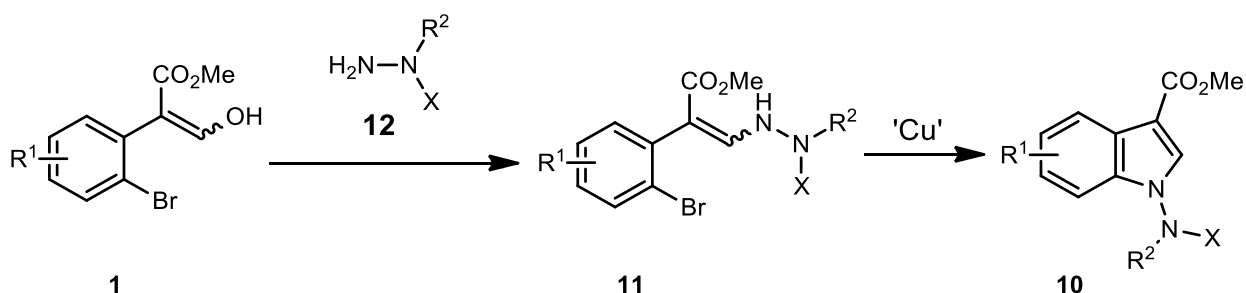
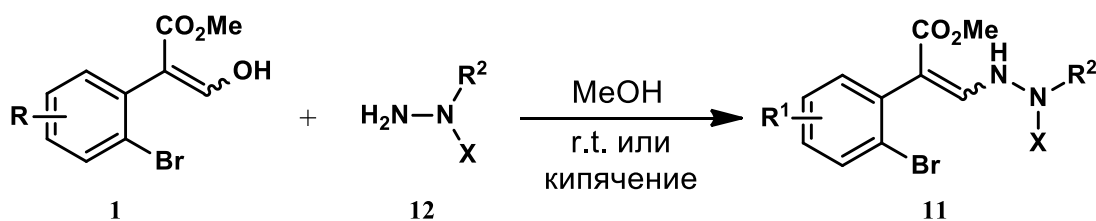


Рисунок 2.11. Схема нового подхода к синтезу замещенных *N*-аминоиндолов

Реакции гидразинов **12a–f** и формулацетатов **1** при 20 °С в метаноле в большинстве случаев завершалась за 6 ч (ГХМС). Для завершения реакции образования енгидразина **11h** из *N,N*-ди-(*трет*-бутилоксикарбонил)гидразина потребовалось 50 ч при ~23 °С или 3 ч при кипячении. В большинстве случаев енгидразины были получены с высокой чистотой и использованы после удаления растворителя без дополнительной очистки. *м*-

Метилбензилгидразин (**12c**) реагировал с формулацетатами неоднозначно с участием обоих атомов азота. Соответствующие энгидразины **11d** и **11e** были выделены хроматографически с выходами 53% и 56% соответственно и затем использованы на стадии циклизации в чистом виде.

Таблица 2.4. Энгидразины **11a-h**



	Исходные соединения	Энгидразин	R ²	X	R
1	1a , 12a	11a	Me	Me	H
2	1b , 12a	11b	Me	Me	5-MeO
3	1a , 12b	11c	Me	Boc	H
4	1a , 12c	11d	Boc	Boc	H
5	1b , 12c	11e	Ph	H	H
6	1a , 12d	11f	Boc	H	H
7	1a , 12e	11g	CH ₂ C ₆ H ₄ Me- <i>m</i>	H	H
8	1a , 12f	11h	CH ₂ C ₆ H ₄ Me- <i>m</i>	H	5-MeO
9	1a , 12g	11i	Ph	Boc	H
10	1a , 12h	11j	CH ₂ C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Boc	5-MeO

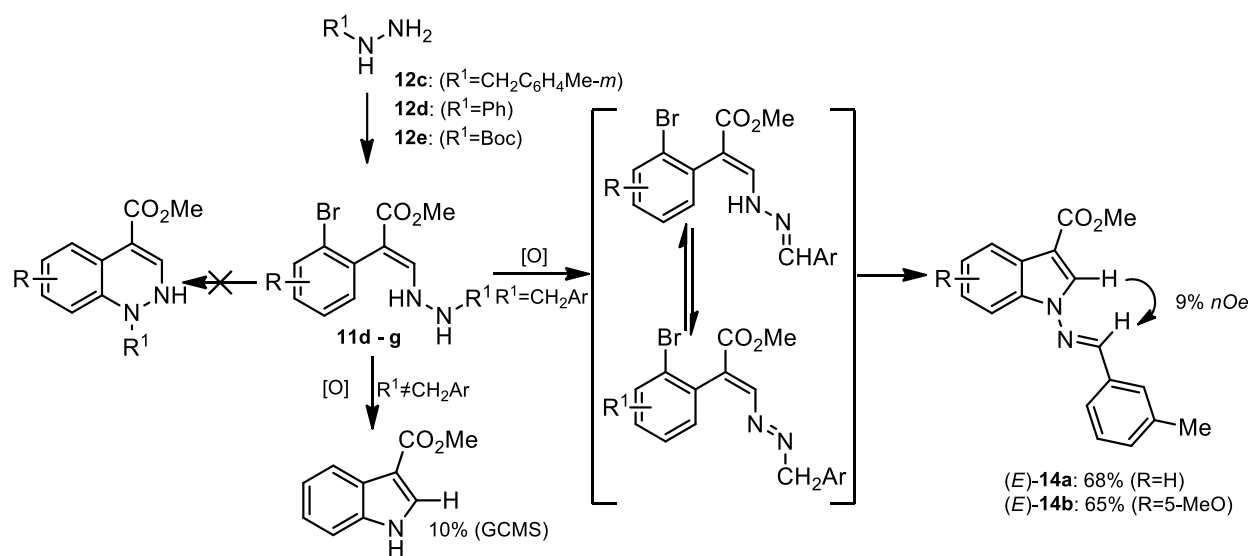
Катализируемую солями меди циклизацию полученных энгидразинов **11a-h** (Таблица 2.4) проводили в условиях, разработанных ранее для синтеза *N*-замещенных метиловых эфиров 1*H*-индол-3-карбоновой кислоты **3** (Таблица 2.2). Производные *N*-аминоиндолов **10** были получены только при циклизации *N,N,N'*-тризамещенных субстратов **11**, при этом структуры выделенных соединений реакции не всегда соответствовали структурам ожидаемым (Таблица 2.5).

Таблица 2.5. Синтез 1-аминоиндолов

№	11	R	R	X	Продукт		Выход, %
					ожидаемый	выделенный	
1	a	H	Me	Me	10a	10a	82
2	b	5-MeO	Me	Me	10b	10b	79
3	c	H	Me	Boc	10c	10c	81
4	d	H	Boc	Boc	10d	13	78
5	e	H	Ph	H	10e	-	-
6	f	H	Boc	H	10f	-	-
7	g	H	3-MeC6H4CH2	H	10g	(E)-14a	68
8	h	5-MeO	3-MeC6H4CH2	H	10h	(E)-14b	65
9	i	H	Ph	Boc	10i	10i	78
10	j	5-MeO	4-ClC6H4CH2	Boc	10j	10j	86

Реакции *N,N*-дизамещенных гидразонов **11a–c, i, j** с высокими выходами привели к образованию соответствующих *N,N*-дизамещенных *N*-аминоиндолов **10a–10c, 10i, j** с хорошими выходами. Циклизация ди-Вос-замещенного субстрата **11h** сопровождалась удалением одной Вос-группы и, вместо ожидаемого *N,N*-ди-Вос-1-аминоиндола **10h** было выделено моно-Вос-производное **13**. Ранее сообщалось о примерах удаления *трет*-бутилоксикарбонильной группы в условиях реакций кросс-сочетания, катализируемых солями меди (I) [125]. Применение монозамещенных гидразинов **11e,f** в результате примененной последовательности привело к образованию сложных смесей неидентифицируемых соединений, ГХМС анализ которых выявил наличие небольшого количества метилового эфира *N*-незамещенной индол-3-карбоновой кислоты (10%). При этом других возможных продуктов циклизации, включая циннолины, обнаружено не было.

Монозамещенные энгидразины **11g,h** циклизовались в этих же условиях с образованием метиловых эфиров *N*-бензилиден-1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты (*E*)-**14a**, (*E*)-**14b** (Рисунок 2.12), которые были выделены в качестве единственного продукта реакции. Конфигурация двойной связи C=N была определена методом спектроскопии



Метилловый эфир *N,N*-диметил-1-амино-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**10a**) был получен и при применении 25 моль % FeCl₃ в качестве катализатора циклизации. При использовании 2 экв. K₃PO₄ в качестве основания, индол **10a** был выделен с выходом 77% (Рисунок 2.13).

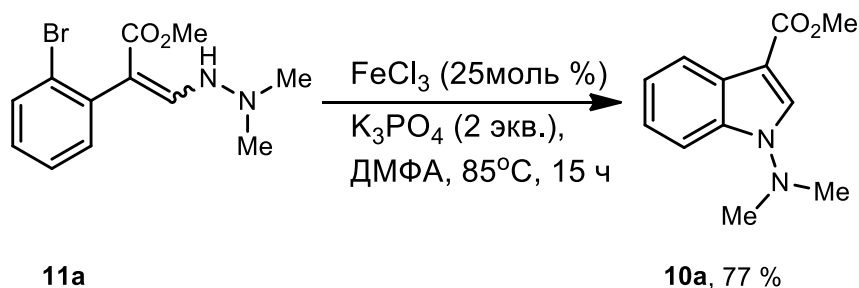
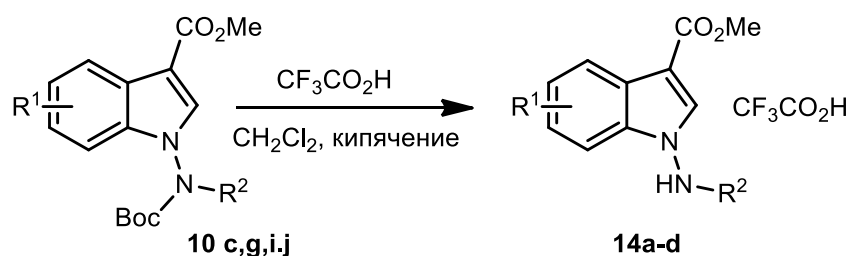


Рисунок 2.13. Схема синтеза 1-аминоиндолов в результате катализируемого солями железа (III) аминирования арилбромидов

Хотя использование монозамещенных гидразинов **11e–h** оказалось невозможным для синтеза соответствующих *N*-монозамещенных 1-аминоиндолов в разработанных нами условиях, *N*-Вос-защищенные 1-аминоиндолы были получены с **10c,i,j** и **13** были получены в стандартных условиях с хорошими выходами. После применения стандартной процедуры удаления защитной группы ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) соответствующие эфиры 1-аминоиндол-3-карбоновых кислот **14a–d** были получены с высокими выходами в виде соответствующих трифторацетатов (Таблица 2.6).

Таблица 2.6. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной группы*



	10	R ¹	R ²	Время, ч	14	Выход, %
1	c	H	Me	6	a	90
2	g	H	H	6	b	88
3	i	5-MeO	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	10	c	90
4	j	H	Ph	8	d	87

Синтез *N*-алкоксиндолов

1-Алкоксиндолы вызывают интерес к со стороны синтетического сообщества поскольку многие алкалоиды индольного ряда содержат 1-метоксиндольный фрагмент незамещенный по положению 2 [129–143]. Более того было отмечено, что биологическая активность ряда производных индола может быть улучшена в значительной степени при

замене *NH*-фрагмента на *N*-алкоксильный [144-146]. По этим причинам поиск новых подходов к синтезу различных 1-алкоксииндолов является чрезвычайно важной задачей. Известные к началу наших исследований методы синтеза 1-алкоксипроизводных индола основаны главным образом на *O*-алкилировании *N*-гидроксииндолов [132, 147–149], которые получают восстановительной циклизацией соответствующих *o*-нитропроизводных [150-152].

Применение разработанного нами метода получения *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот позволило нам синтезировать метиловый эфир 1-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (**16a**) (Рисунок 2.14) – фитоалексина, выделенного из *Wasabia japonica* и обладающего противогрибковыми свойствами [133] – в результате двухстадийного синтеза с суммарным выходом 82%. На первой стадии был получен соответствующий енгидроксиламин **17a** в стандартных условиях (MeOH, 25°C, 6 ч) из формулацетата **1a** и *O*-метилгидроксиламина. На стадии циклизации применяли найденные нами ранее оптимизированные условия. Количественная конверсия соответствующего енгидроксиламина в индол **16a** была отмечена уже через 2 ч реакции, а выход соединения составил 91%. Чистота полученного соединения после простой обработки реакционной смеси согласно данным ЯМР ¹H и ГХ-МС была более 95%. Описанный ранее синтез соединения **16a** с суммарным выходом 54% насчитывал 5 стадий [153]. Аналогично соединение **16b** было получено с выходом 87%.

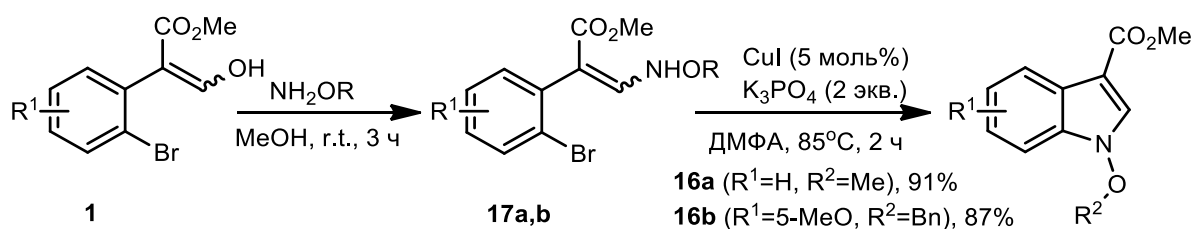


Рисунок 2.14

Резюмируя, использование разработанного нами метода для синтеза различных *N*-замещенных метиловых эфиров 1*H*-индол-3-карбоновых кислот в условиях внутримолекулярного каталитического аминирования арилгалогенидов, также применимо и для синтеза различных производных 1-амино- 1-алкоксииндолов. Хотя только тризамещенные енгидразины могут быть использованы для синтеза 1-аминоиндолов, применение Вос-защищенных субстратов на стадии циклизации и последующее удаление защитной группы открывает доступ к *N*-монозамещенным и к *N*-незамещенным метиловым эфирам 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты.

2.2.2 Новый подход к синтезу 1,2-дизамещенных индолов⁴

Дальнейшее расширение синтеза *N*-замещенных производных индола **A** в соответствии с предложенной ретросинтетической схемой (**Рисунок 2.5**) связано с использованием *o*-бромбензилкетонов **D** ($R^1 \neq H$, $R^2 \neq H$, $R^3 = H$) в реакции с различными первичными аминами **E** с промежуточным образованием соответствующих иминов **C** и их последующей циклизацией, приводящей к 1,2-дизамещенным индолам.

В 2004 году Уиллис и его коллеги продемонстрировали, что *o*-бромбензилкетоны **D** (**Рисунок 2.15**) и соответствующие им и синтезируемые из них тиокетоны **F** могут быть легко преобразованы в бензофураны **G** и бензотиофены **H** соответственно в результате циклизации, катализируемой $Pd_2(dba)_3/DPEphos$, в присутствии основания [154, 155]. Такое же прямое превращение кетонов **D** и родственных альдегидов в замещенные бензофураны **G** может быть достигнуто при использовании катализаторов на основе комплексов $Pd-NHC$ [156, 157], солей меди [158–162] или железа [163]. Большая синтетическая доступность кетонов **D** различными методами [154–164] и получаемых из них тиокетонов **F** позволяет рассматривать катализируемую циклизацию с образованием связи C–O и C–S в качестве практически полезного подхода к синтезу функционализированных производных бензофурана и бензотиофена из одного предшественника. Однако не сообщалось об использовании *o*-бромбензилкетонов **D** в качестве исходных соединений для синтеза замещенных индолов **A**.

Вместе с тем возможность синтеза пятичленных гетероциклических соединений трех различных классов с использованием одних и тех же предварительно синтезированных предшественников при небольших вариациях условий реакции и реагентов, представляет значительный интерес для медицинской химии. С целью расширения синтетического использования *o*-бромбензилкетонов **D** для получения бензаннелированных пятичленных гетероциклических соединений мы разработали подход к синтезу 1,2-дизамещенных

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Melkonyan, F. S., Kuznetsov, D. E., Yurovskaya, M. A., **Karchava A. V.** One-pot synthesis of substituted indoles via titanium (IV) alkoxide mediated imine formation – copper-catalyzed *N*-arylation // *RSC Advances*. – 2013. – Vol. 3 – N 22. – P. 8388 – 8397. [объем авторского вклада 35%].

индолов в результате циклизации иминов **C**, предварительно генерированных *in situ* из кетонов **D** и первичных аминов.

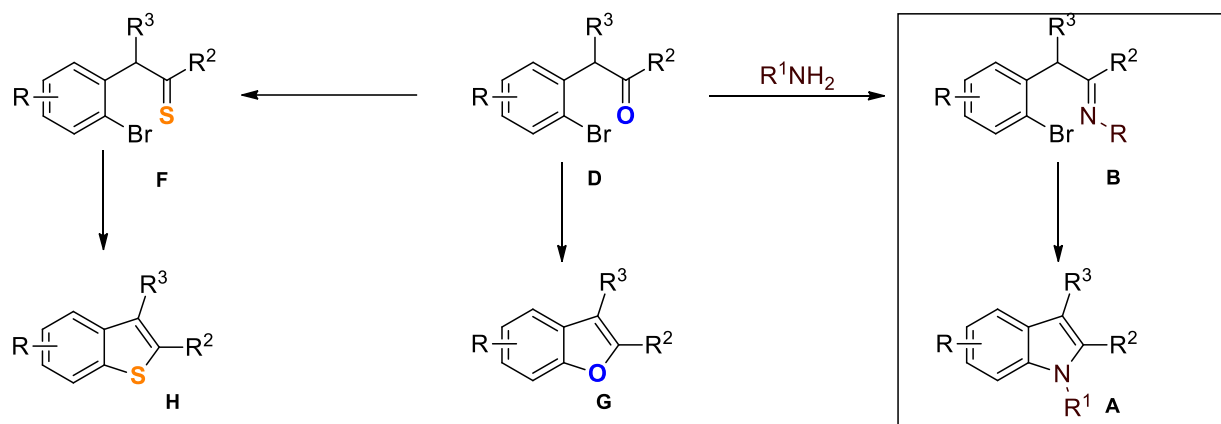


Рисунок 2.15 *o*-Бромбензилкетоны в синтезе гетероциклических соединений

Для использования методологии одnoreакторной телескопической синтетической последовательности, необходимо чтобы первая стадия процесса реализовывалась с высоким выходом и приводила бы к имину **C**, использование которого на следующей стадии не требовало бы промежуточного выделения и очистки. В данном случае задача усложнялась тем обстоятельством, что синтез иминов **C** ($R^1 \neq H$, $R^2 \neq H$, $R^3 = H$) из *o*-бромбензилкетонов и первичных аминов **E** требует значительно более жестких условий реакции, чем синтез енаминов из α -формилацетатов, при получении производных индол-3-карбоновых кислот.

Оптимизация условий

Для поиска наиболее эффективных условий для синтеза 1,2-дизамещенных индолов **17**, первоначально реакционные смеси, полученные при взаимодействии кетона **18a** ($R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) с *n*-анизидином и бензиламином с применением стандартной процедуры (кипячение раствора реагентов в толуоле 20 ч с насадкой Дина-Старка, заполненной молекулярными ситами 4Å, в присутствии каталитических количеств TsOH) после удаления растворителя, не подвергая анализу (в виду возможной нестабильности иминов), использовали на стадии циклизации в каталитических условиях. Основное соединение, выделенное в обоих случаях – безофуран **20**, образующийся в результате Cu-катализируемой циклизации исходного кетона **18a** в присутствии основания (**Рисунок 2.16**) [158]. ГХМС-анализ продуктов циклизации показал, что следовые количества

ожидаемого индола **17a** (<9%) образовывались только в случае бензиламина. Индол **17b** не был обнаружен в реакционной смеси даже в следовых количествах.

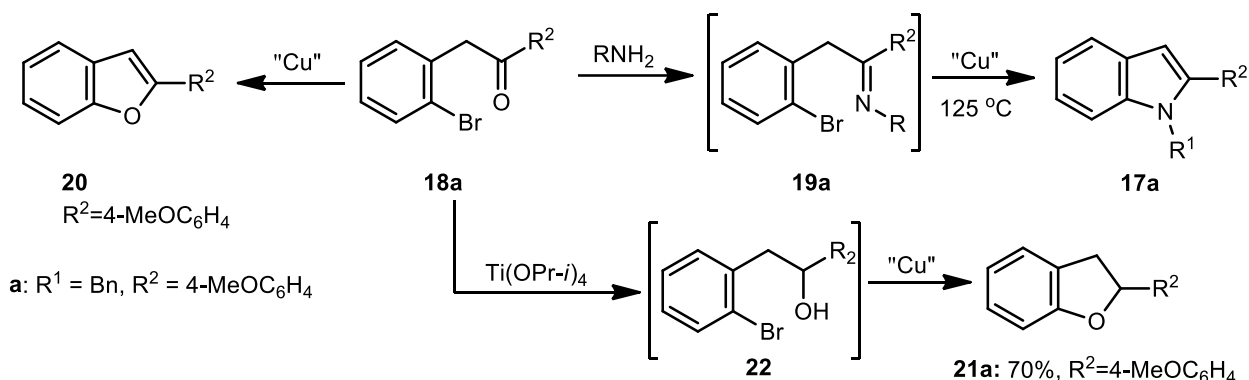


Рисунок 2.16. Циклизация *o*-бромбензилкетона **18a**

Таким образом, в силу структурных особенностей (пространственные факторы и/или склонность к енолизации за счет образования уплощенных сопряженных структур) реакции *o*-бромбензилкетонов типа **18** с первичными аминами, в том числе и нуклеофильными алкиламинами, протекают крайне медленно при катализе кислотами Брэнстеда. Применение других активаторов конденсации карбонильных соединений с аминами (TiCl₄, Et₂SnCl₂, (EtO)₄Si) также не позволили нам обнаружить удовлетворительные условия, которые могли бы быть использованы в одnoreакторном варианте синтеза без промежуточного выделения и очистки иминов **19**.

В дальнейшем, в качестве активатора реакции кетона **18a** с *n*-анизидином, для получения соответствующего ими́на **19a** использовали алкоксиды титана (IV), которые, как известно, обладают высоким сродством к кислородсодержащим органическим соединениям, в частности, карбонильным соединениям, проявляют свойства мягких кислот Льюиса и обладают дегидратирующими свойствами [165, 166]. Выбор именно алкоксидов титана (IV) для активации *o*-бромбензилкетонов **18** обусловлен их толерантностью (в отличие от TiCl₄) по отношению ко многим функциональным группам. Оптимизацию синтеза индола **17a** проводили с применением стандартной одnoreакторной процедуры: первоначально смесь кетона **18a**, *n*-анизидина и Ti(OR)₄ выдерживали при повышенной температуре для получения ими́на **19a**, затем добавляли основание, катализатор и растворитель, необходимые для циклизации. Варьировали алкоксид титана (IV), его количество, температуру время реакции на первой стадии и основание, растворитель на второй стадии. (Таблица 2.7). Стадию катализируемой циклизации

имина **19a** проводили при 125°C в атмосфере аргона. Об образовании имина **19a** на первой стадии процесса судили по анализу продуктов циклизации.

Анализ продуктов циклизации показал, что при $T < 140^\circ\text{C}$, реакция кетона **18a** с *n*-анизидином при активации $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ не реализовывалась – был получен исключительно бензофуран **20**. При 140 °C ожидаемый индол **17a** был получен с выходом 45%, кроме того, также было отмечено образование 2,3-дигидробензофурана **21a**, вероятно в результате Cu-катализируемой циклизации соответствующего спирта **22**, который, в свою очередь, по-видимому, был получен при конкурирующем восстановлении кетона **18a** изопропоксидом титана (IV) по типу реакции Меервейна-Понндорфа-Верлея. Действительно, выдерживание смеси кетона **18a** с 10-кратным избытком $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ и последующая циклизация в условиях Cu-катализа привела к соединению **21a** с выходом 70%. (Рисунок 2.16). Обнаруженная нами способность бензилкетонов типа **17** восстанавливаться изопропоксидом титана (IV) при 140°C в соответствующие спирты **22** может лежать в основе эффективного одnoreакторного метода синтеза дигидробензофуранов из *o*-бромбензилкетонов. Применение *трет*-бутоксид титана (IV) при 140 °C и выдерживание реакционной смеси в течение 10 ч сопровождалось образованием индола **17a** (77%) без следов бензофурана **20**.

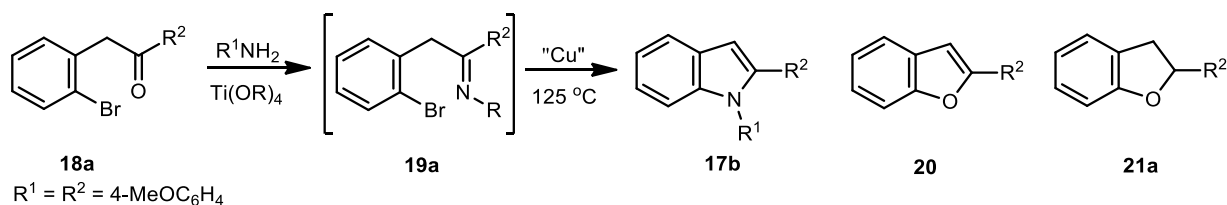
Проведение стадии катализируемой CuI циклизации в ДМАА вместо ДМФА способствовало увеличению выхода индола **17a** до 85%. Понижение температуры и/или сокращение времени реакции приводило к смеси соединений **17a** и **20**. Необходимость использования 5 экв. титанового реагента связана с тем, что при меньшем количестве реакционная смесь не достигает однородности, даже при повышенной температуре. Примечательно, что для успешной реализации процесса при проведении реакции с большим количеством исходного кетона **17a** (2 ммоль) оказалось достаточным использование 2 экв. $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$, при этом индол **19b** был выделен с максимальным выходом 93%. Попытки снизить количество $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ до 2 экв. с использованием *o*-ксилола и ДМАА в качестве растворителя на первой стадии синтеза не привели к успеху. Индол **19b** также не был получен при проведении реакции без добавления растворителя на второй стадии. Применение $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ в качестве активатора первой стадии и других неорганических оснований (K_2CO_3 , K_3PO_4) на стадии циклизации было менее эффективным.

Условия, необходимые для циклизации имина **19**, при использовании катализаторов на основе солей меди, несколько отличаются от условий, которые мы использовали для получения эфиров *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот (Раздел 2.2.1). Для

успешной циклизации иминов **20** необходимы: (а) инертная атмосфера и (б) повышенная температура (125°C вместо 75°C).

Таблица 2.7. Оптимизация условий однореакторного

синтеза индола **19b** из кетона **17a** и *n*-анизида¹



№	18a → 19a			19a → 17a		Продукт (Выход, %)
	Ti(OR) ₄ , экв.	T, °C	t, ч	Основание	Растворитель	
1	Ti(OPr-i) ₄ , 5	75	5	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	20 (75)
2	Ti(OPr-i) ₄ , 5	140	5	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	17a (45) + 21a (15)
3	Ti(OPr-i) ₄ , 10	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	21a (70) ²
4	Ti(OBu-t) ₄ , 5	60	5	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	17a (98)
5	Ti(OBu-t) ₄ , 5	100	5	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	17a (29) + 20 (60)
6	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	5	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	20 (10) + 17a (70)
7	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМФА	17a (77)
8	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМАА	17a (85)
11	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМАА	17a (93) ³
12	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	—	—
13	Ti(OBu-t) ₄ , 2	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	<i>o</i> -ксилол ⁴	—
14	Ti(OBu-t) ₄ , 2	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМАА ⁴	17 (50)
16	Ti(OEt) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 2	ДМАА	17a (70)
17	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	K ₂ CO ₃ , 2	ДМАА	17a (67)
18	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	K ₃ PO ₄ , 2	ДМАА	17a (73)
19	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	K ₃ PO ₄ , 3	ДМАА	17a (75)
20	Ti(OBu-t) ₄ , 5	140	10	Cs ₂ CO ₃ , 3	ДМАА	17a (87)

¹Кетон **17a** (0,5 ммоль; 0,25 М), *n*-анизидин (0,65 ммоль), в атмосфере аргона. ²Без добавления *n*-анизида.

³Реакция на 2 ммоль кетона **17a**. ⁴Растворитель был добавлен в начале реакции.

Способность к окислению соединения **19** связана с наличием свободного бензильного положения и отсутствием акцепторных заместителей при нем. Пониженная *NH/CH*-кислотность иминов **19** по сравнению с *NH*-кислотностью соединений **2**, которые представляют собой винилоли карбаматов, вероятно определяет его пониженную реакционную способность и необходимость применения более высокой температуры.

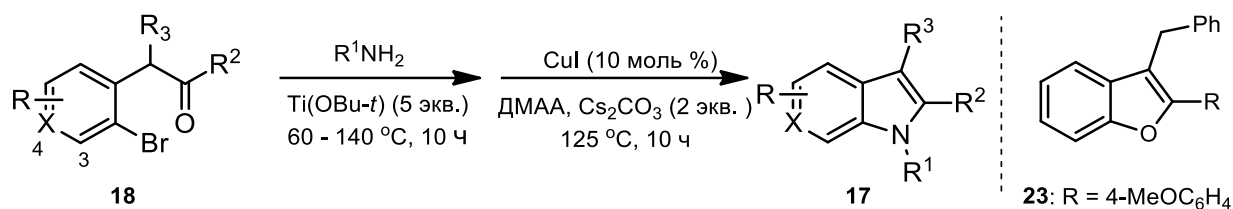
Конверсия имина **19a** при 90°C составила лишь 11% за 10 ч. С целью снизить применяемую для циклизации имина **19a** температуру мы исследовали влияние некоторых наиболее применимых в реакциях такого рода лигандов. Проведение реакции при более низкой температуре позволило бы расширить арсенал заместителей и функциональных групп, как в исходных кетонах, так и в аминах. Хороший выход индола **17a** (75%) был отмечен при проведении циклизации в присутствии 20 моль % *L*-пролина при 90°C. Другие лиганды при этой же температуре демонстрировали неудовлетворительные результаты: этиленгликоль (20%); *N,N'*-диметил-1,2-этилендиамин (26%); 1,10-фенантролин (46%).

Таким образом, наилучшие результаты при синтезе индола **17a** из кетона **18a** и *n*-анизида были получены при применении $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ в качестве активатора образования имина **19a** при 140°C и проведении последующей циклизации в ДМАА при 125°C без использования каких-либо лигандов.

Варьирование заместителей

Обнаруженные нами оптимальные условия были применены к различным *o*-бромбензилкетонам **18b-i**, первичным алифатическим аминам и анилинам с целью синтеза широкого разнообразия 1,2-дизамещенных индолов **17** (Таблица 2.8).

При использовании высоконуклеофильных алифатических аминов, таких как бензиламин, пропиламин, циклопропиламин, первую стадию процесса осуществляли при 60°C. Реакции различных алифатических аминов с первичными или вторичными алкильными группами в оптимизированных условиях приводили к соответствующим индолам **17** с хорошими или высокими выходами. Применение *трет*-бутиламина в этом случае вовсе не привело к образованию ожидаемого индола **17f**. Причем, если в случае синтеза метилового эфира *N-трет*-бутилиндол-3-карбоновой кислоты (**3d**) затруднения возникали на стадии Cu-катализируемой циклизации, то в этом случае проблемы возникли уже на стадии получения соответствующего имина **19f**. В результате выдерживания смеси *трет*-бутиламина, кетона **18a** и $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ в стандартных условиях и последующей циклизации был получен исключительно бензофуран **20**. Даже после продолжительного нагревания смеси кетона **17a**, титанового реагента и 10-кратного избытка *трет*-бутиламина в герметичном реакторе при 140°C, в результате последующей циклизации *N-трет*-бутилиндол **19f** не был получен даже в следовых количествах.

Таблица 2.8. Однореакторный синтез 1,2-дизамещенных индолов¹

№	R	R ²	R ³	X	Кетон 18	R ¹	Индол 17	Выход, %
1	H	4-MeOC ₆ H ₄	H		a	4-MeOC ₆ H ₄	a	85, 93 ²
2	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	CH	b	PhCH ₂	b	78
3	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	<i>n</i> -C ₃ H ₇	c	80
4	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	<i>c</i> -C ₃ H ₅	d	78
5	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	e	89
6	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	<i>t</i> -Bu	f	0
7	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	(<i>R</i>)-MeCHPh	(<i>R</i>)- g	88
8	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	4-ClC ₆ H ₄	h	75
9	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	2-BrC ₆ H ₄	i	90
10	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	4-IC ₆ H ₄	j	67 ³
11	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	2-CF ₃ C ₆ H ₄	k	85
12	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	3-CNC ₆ H ₄	l	89
13	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	4-CNC ₆ H ₄	m	87
14	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	n	46 ⁴
15	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	a	2-EtCO ₂ C ₆ H ₄	o	58 ⁵
16	H	Ph	H	CH	b	2-MeOC ₆ H ₄	p	86
17	4-F	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	c	4-BrC ₆ H ₄	q	74
18	5-MeO	4-MeOC ₆ H ₄	H	CH	d	4-MeC ₆ H ₄	r	88
19	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	CH	b	3-CF ₃ C ₆ H ₄	s	77
20	H	4-MeOC ₆ H ₄	Me	CH	e	4-MeOC ₆ H ₄	t	78
21	H	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ Ph	CH	f	4-MeOC ₆ H ₄	u	0 ⁶
22	H	4-MeOC ₆ H ₄	Me	CH	g	3-Py	v	77
23	H	2-FC ₆ H ₄	H	N	h	4-MeOC ₆ H ₄	w	83
24	H	2- <i>t</i> -Bu	H	N	i	4-MeOC ₆ H ₄	y	85

¹Кетон **18** (0,5 ммоль; 0,25 M), амин (0,65 ммоль), в инертной атмосфере, приведены выходы выделенных соединений. ²2 ммоль кетона. ³Дополнительные условия: 20 моль % *L*-пролина, 90°C. ⁴Получен в виде неразделяемой смеси (1:1) с бензофураном **20**. ⁵Ti(OEt)₄ был использован для предотвращения перэтерификации. ⁶Бензофуран **23** был получен в качестве единственного продукта реакции.

Проблематичным оказалось использование 2,4,6-триметиланилина: соответствующий индол **17n** был получен с выходом 46% (ЯМР ^1H) в виде смеси с бензофураном **20** в соотношении 1:1, разделить которую нам не удалось.

Двухстадийный одnoreакторный метод синтеза индолов с использованием титановых реагентов также продемонстрировал совместимость со многими заместителями и функциональным группам (Таблица 2.8). Кроме синтеза бромзамещенных индолов **17i,q** в стандартных условиях, применение более мягких условий катализируемой солями меди циклизации, связанных с использованием *L*-пролина в качестве вспомогательного лиганда и понижением температуры до 90°C, позволило нам получить иодсодержащий индол **17j** с выходом 67%.

С целью дальнейшего изучения границ применимости метода мы использовали кетоны, содержащие в бензильном положении метильную и бензильную группы в реакции с *n*-анизидином с целью синтеза индолов, замещенных по положению 3. При стандартных условиях 3-метилиндол **17v** был получен с хорошим выходом, в то время как даже следов 3-бензилиндола **17u** не было отмечено при ГХМС анализе реакционной смеси. Даже при увеличенном времени первой стадии процесса, был выделен исключительно 2-(4-метоксифенил)-3-бензилбензофуран **23** (Таблица 2.8), полученный в результате катализируемой солями меди циклизации соответствующего *o*-бромбензилкетона **17a**. Очевидно, что в этом случае пространственные факторы также играют решающую роль и препятствуют образованию имина. В то же время, в результате реакции *трет*-бутилкетона с *n*-анизидином в стандартных условиях был получен 2-*трет*-бутил-6-азаиндол **17y** с высоким выходом. Предложенный нами подход также был использован для синтеза 6-азаиндолов **17w,u** а применение энантимерно чистых аминов не сопровождается рацемизацией хирального центра, как было показано на примере индола (*R*)-**17g**.

Применение аммиака (в виде 7М раствора в MeOH) в описанной выше синтетической последовательности вместо первичного приводит к получению *N*-незамещенных индолов **24a** и **24b**, хотя и с умеренными выходами (Рисунок 2.17). В качестве титанового активирующего агента был использован $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Даже в случае аммиака, в силу пространственных причин, использование α -бензилзамещенного кетона **17f** не приводит к соответствующему индолу **24c**, а лишь к бензофурану **23**. Использование 1,1-диметилгидразина в стандартных условиях позволяет получить 1-диметиламиноиндол **25** с выходом 83%.

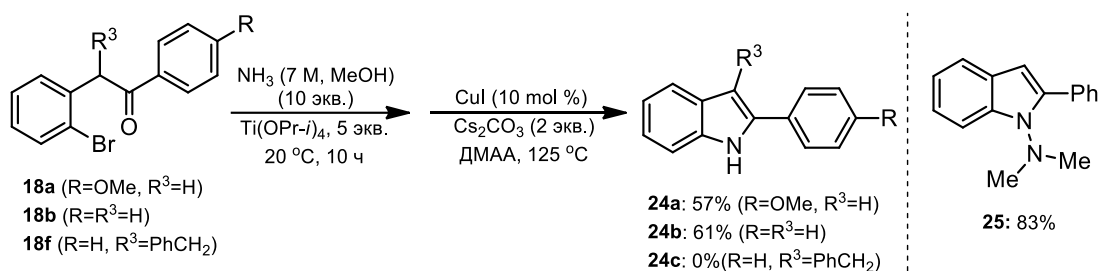


Рисунок 2.17. Схема синтеза *NH*-индолов **24** и 1-аминоиндола **25**

Мы впервые продемонстрировали возможность использования *o*-бромбензилкетонов в качестве исходных соединений для синтеза 1,2-дизамещенных индолов в результате одnoreакторной последовательности, включающей первоначальное образование иминов, из *o*-бромбензилкетонов и первичных аминов различного строения, и их последующую циклизацию в условиях реакции Ульмана. Для генерирования недоступных другими способами иминов *o*-бромбензилкетонов мы впервые предложили использовать трет-бутоксид титана (IV) в качестве активирующего агента.

2.3. Новые подходы к синтезу родственных гетероциклических соединений⁵

2.3.1. Синтез эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот

Производные бензо[*b*]фурана – важнейший класс гетероциклических соединений, широко встречающийся среди природных соединений [167]. Замещенные бензо[*b*]фураны проявляют различные виды биологической активности, находят применение в качестве агрохимикатов и фармацевтических препаратов [168].

1-Бензо[*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**26**) широко используется в качестве исходного соединения в синтезе различных биологически активных производных бензофурана [169–171]. Хотя известно несколько синтетических подходов к бензо[*b*]фуран-3-карбоновой кислоте и ее эфирам **27**, **28** (Рисунок 2.19), для них характерен ряд недостатков. Среди них – жесткие реакционные условия, низкие выходы, многостадийность, использование дорогостоящих или токсичных реагентов и катализаторов.

Синтез бензофуран-3-карбоновой кислоты в результате декарбоксилирования бензо[*b*]фуран-2,3-дикарбоновой кислоты [172] или литиирования с последующим карбоксилированием 3-бромобензо[*b*]фурана [173] не приводят к высоким выходам из-за побочных процессов связанных с двойным декарбоксилированием в первом случае, и раскрытием гетероцикла с образованием 2-гидроксифенилацетилена во втором [174]. Синтез этилового эфира бензо[*b*]фурана-3-карбоновой кислоты (**28**) из салицилового альдегида и диазоуксусного эфира в присутствии катализатора $\text{HBF}_4 \times \text{Et}_2\text{O}$ [175] прост в осуществлении и характеризуется высоким выходом целевого соединения, однако

⁵ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Melkonyan F. S., Golantsov N. E., **Karchava A. V.** A simple and practical synthesis of methyl benzo[*b*]furan-3-carboxylates // *Heterocycles*. – **2008**. – Vol. 75 – N. 12. – P. 2973–2980. [объем авторского участия 33%]. 2) Melkonyan F., Topolyan A., **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A general synthesis of *N*-substituted 1,4-benzoxazine- and 1,4-benzothiazine-2-carboxylates via copper-catalyzed intramolecular amination of arylbromides // *Tetrahedron*. – **2011**. – Vol. 67 – N. 36. – P. 6826–6832. [объем авторского участия 35%]

использование диазоуксусного эфира в некоторой степени ограничивает привлекательность метода. Другие методы синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновой используют труднодоступные исходные соединения и катализаторы кислоты и основаны на внутримолекулярной реакции Хека [176], и катализируемом палладием карбонилировании трифлатов 3-кумаронов [177].

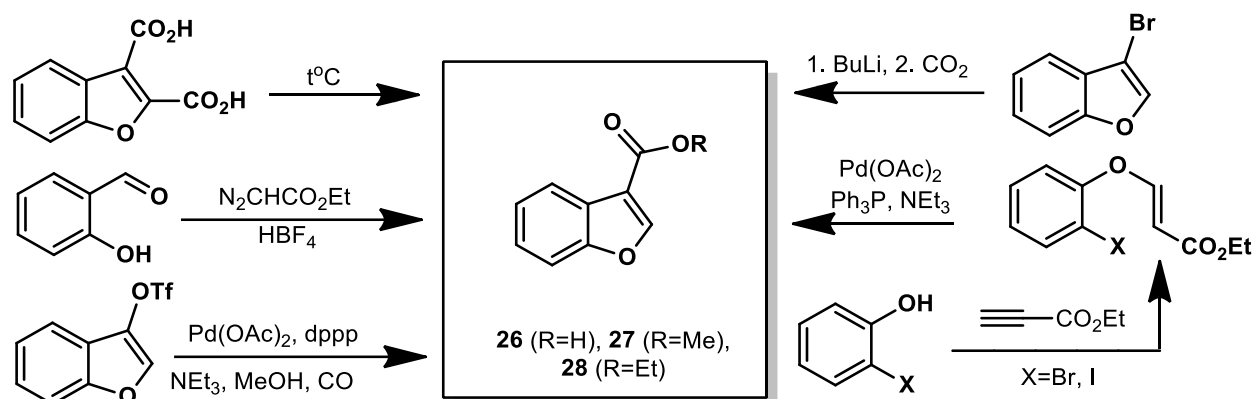


Рисунок 2.19. Методы синтеза 1-бензо[*b*]фуран-3-карбоновой кислоты и ее эфиров

Вместе с тем, циклизация формулацетатов типа **2** в условиях реакции Ульмана может представлять собой простой и удобный метод синтез метиловых эфиров замещенных бензофуран-3-карбоновых кислот **27**. Ранее при оптимизации условий синтеза *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот мы отмечали образование метилового эфира бензофуран-3-карбоновой (**27a**) в при циклизации эфира **2a** (Рисунок 2.20).

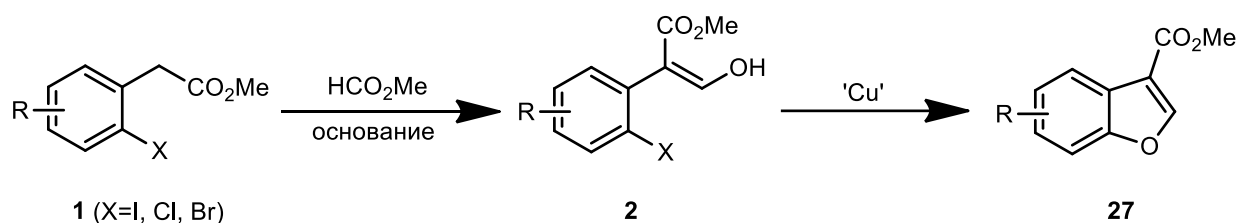
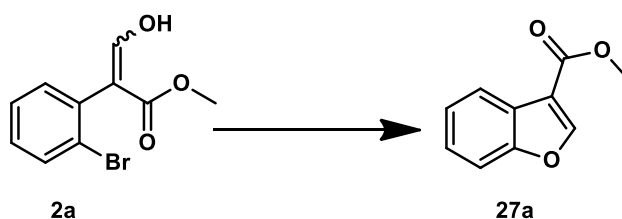


Рисунок 2.20. Схема синтеза метиловых эфиров 1-бензо[*b*]фуран-3-карбоновая кислота

Для поиска оптимальных условий синтеза эфиров **27** мы выбрали метиловый эфир 2-(2-бромфенил)-3-оксопропионовой (**2a**, R = H) в качестве модельного соединения. Первоначально мы использовали иодид меди (I) в количестве 10 моль % в качестве катализатора (Таблица 2.9). Варьированию подвергались следующие параметры:

Таблица 2.9. Синтез метилового эфира бензофуран-3-карбоновой кислоты **27a**
(Оптимизация условий)



	Растворитель	Основание ¹	Время, ч ²	Выход, % ³
1	Толуол (110 °С)	K ₂ CO ₃	10	0 ⁴
2		K ₃ PO ₄	10	0 ⁴
3		Cs ₂ CO ₃	10	15
4		Et ₃ N	10	0 ⁴
5		DBU	10	<10 ⁵
6	Диоксан (110 °С)	K ₂ CO ₃	10	25
7		K ₃ PO ₄	10	25
8		Cs ₂ CO ₃	10	31
9	<i>трет</i> -Бутанол(70 °С)	K ₂ CO ₃	10	10
10		K ₃ PO ₄	10	15
11		Cs ₂ CO ₃	10	25
12	ТГФ (70 °С)	K ₂ CO ₃	15	10
13		K ₃ PO ₄	15	15
14		Cs ₂ CO ₃	15	20
15		Et ₃ N	15	5 ⁴
16	ДМФА (100 °С)	K ₂ CO ₃	2	88 (88)
17		K ₃ PO ₄	2	90 (93)
18		Cs ₂ CO ₃	2	90 (89)
19		DBU	3	<10 ^{4*}
20	ДМСО (100 °С)	K ₂ CO ₃	5	60
21		K ₃ PO ₄	5	57 (56)
22		Cs ₂ CO ₃	5	63

¹ 2 экв. основания было использовано

² контролировалось методом ТСХ

³ Определен методом количественной спектроскопии ЯМР ¹H с использованием внутреннего стандарта. В скобках указан выход выделенного соединения.

⁴ Конверсия соединения **2a** не была замечена через 10 ч.

⁵ Полная конверсия субстрата **2a**

растворитель, температура реакции и органические и неорганические основание. При проведении реакции в гетерогенных условиях при использовании неорганических

оснований мы принимали во внимание известный факт, что успех реакций такого типа зависит в значительной степени от интенсивности перемешивания и степени дисперсности используемого основания [178, 179]. Реакции проводили в атмосфере воздуха.

Реакция в толуоле при использовании различных оснований не приводила к образованию продукта. При использовании диоксана, *трет*-бутанола, ТГФ в качестве растворителей хотя образование эфира **27** было отмечено, однако, выходы не превышали 30%. Неорганические основания оказались заметно более эффективными во всех случаях, при чем максимальные выходы достигались при использовании карбоната цезия. Все последующие эксперименты мы проводили с использованием неорганических оснований (K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3).

Резкое увеличение выхода метилового эфира бензофуран-3-карбоновой кислоты (**27a**) наблюдалось при проведении реакции в ДМФА и ДМСО. Причем использование ДМФА позволило получить метиловый эфир бензофуран-3-карбоновой кислоты (**27a**) с высоким выходом при использовании любых неорганических оснований K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 . Высокая эффективность недорогого основания K_3PO_4 позволяет использовать предложенный метод для синтеза эфира **27a** в декаграммовых количествах. Важное преимущество метода связано с высокой чистотой получаемого соединения без применения хроматографической очистки (>95% по ЯМР 1H и ГХМС).

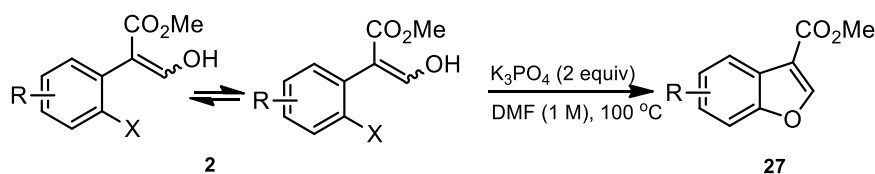
Оптимизированные условия циклизации (5 моль % CuI , 2 экв. K_3PO_4 , ДМФА, 1 М), были использованы для синтеза серии соединений **27** (Таблица 2.10). В качестве катализаторов могут быть использованы с высокой эффективностью другие соли одновалентной ($CuBr$) и двухвалентной ($Cu(OAc)_2$, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$). Во всех случаях реакция требует не более 4 ч при 100 °С, причем проведение реакции при комнатной температуре при использовании 1 моль % CuI , потребовало 12 ч для достижения полной конверсии субстрата, и приводило к образованию соединения **27a** с выходом 92%.

Циклизация метилового эфира 2-(2,4-дихлорофенил)-3-оксипропионовой кислоты (**5d**) в стандартных условиях была менее эффективной и привела к ожидаемому продукту **27d** с выходом 23 % при количественной конверсии исходного соединения. Увеличение количества используемого катализатора до 10 моль %, повышение температуры реакции не приводило к значительному увеличению выхода продукта циклизации. Во всех случаях, за исключением хлорпроизводного **27d** чистота полученных эфиров составляла >95% (ЯМР 1H , ГХ-МС) без применения хроматографической очистки.

Использование 10 моль % хлорида железа (III) в качестве катализатора позволило получить бензофуран **27a** с выходом 51%, причем для достижения полной конверсии исходного соединения потребовалось 24 ч. Увеличение количества катализатора вдвое не привело к заметному изменению выхода, хотя и сократило время достижения полной конверсии до 10 ч.

Таблица 2.10. Синтез замещенных метиловых эфиров

бензофуран-3-карбоновых кислот **27**



2	R	X	Катализатор	Время, ч	Выход, %
a	H		CuI (10 моль %)	1,5	27a : 87
a	H		CuI (10 моль %)	2 (12)	27a : 88 (92) ¹
a	H		CuI (1 моль %)	4	27a : 87
a	H		Cu(OAc) ₂ (10 моль %)	2	27a : 88
a	H		CuSO ₄ ×5H ₂ O (10 моль %)	2	27a : 75
a	H		FeCl ₃ (10 моль %)	24	27a : 51
a	H		FeCl ₃ (20 моль %)	10	27a : 53
b	5-MeO	Br	CuI (10 моль %)	2	27b : 78
c	6-F	Br	CuI (10 моль %)	2	27c : 82
d	6-Cl	Cl	CuI (5 моль %)	24	27d : 23
d			CuI (10 моль %)	24	27d : 33
d			CuI (10 моль %)	20	27d : 29 ²
d			Cu(OAc) ₂ (10 моль %)	24	27d : 31

¹Реакция при комнатной температуре. Приведен выход выделенного соединения без хроматографической очистки с чистой >95% (ЯМР ¹H, ГХ-МС)

²Реакцию проводили при 130°C

Предложенный нами метод синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот основан на использовании доступных исходных соединений – эфиров *o*-бромфенилуксусных кислот и катализатора CuI. Метод позволяет получать целевые соединения в результате двухстадийного превращения с высоким суммарным выходом при использовании 1 моль % катализатора при комнатной температуре без использования инертной атмосферы.

2.3.2. Синтез 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензотиазинов

Синтетическую схему, предложенную и реализованную нами для синтеза производных *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот **3** мы распространили на получение некоторых шестичленных гетероциклических соединений – 1,4-бензоксазинов **28** и 1,4-бензотиазинов **29**. Используемые в качестве исходных соединений формилпроизводные **30** и **31** были получены с при конденсации соответствующих фенокси- и фенилтиоуксусных кислот с метилформиатом (**Рисунок 2.21**). Аналогично синтезу производных индола, синтез *N*-замещенных 1,4-бензоксазинов **28** и 1,4-бензотиазинов **29** с применением методологии одnoreакторных телескопированных реакций без выделения и очистки промежуточных иминов/енаминов.

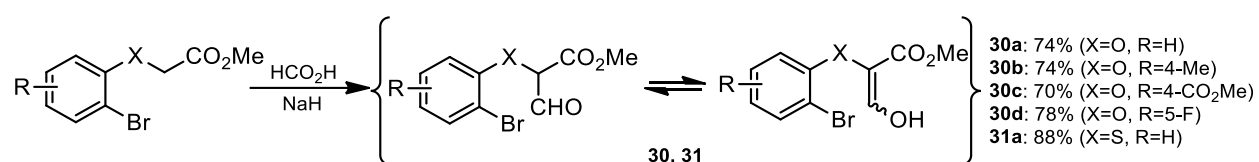


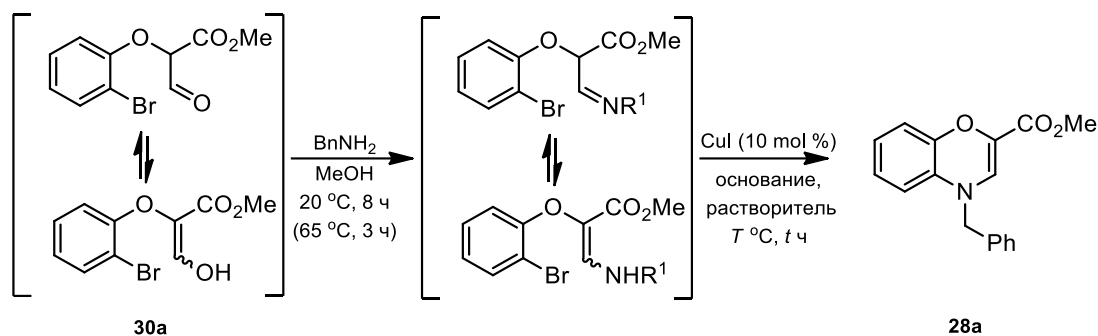
Рисунок 2.21. Синтез эфиров 2-формил-2-фенокси-(**30**) и 2-фенилтиоуксусных кислот (**31**)

Для оптимизации условий синтеза *N*-замещенных шестичленных гетероциклических соединений использовали 2-(2-бром-4-толуокси)-2-формилацетат **30a** и бензиламин в качестве модельных субстратов (**Таблица 2.11**). Реакция эквимольных количеств реагентов в метаноле при 20 °С завершалась за 8 ч количественным образованием соответствующего иминов/енамина, который, после удаления растворителя, использовали далее на стадии циклизации. Максимальный выход соответствующего эфира 1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты **28a** (87%) был отмечен при использовании 10 моль % CuI и 2 экв. K₃PO₄ и проведении реакции в ДМФА в течение 16 ч при 110 °С. Применение Cs₂CO₃ сопровождалось полной конверсии субстрата и достижением того же выхода за 6 ч при 85 °С. Проведение обеих стадий процесса в ДМФА позволило получить бензоксазин **30a** с выходом 65%.

Оптимизированные условия были применены для получения различных производных шестичленных конденсированных гетероциклических соединений (**Таблица 2.12**). Первоначально получение иминов/енаминов осуществляли в MeOH с последующей заменой растворителя на ДМФА для проведения стадии циклизации. В качестве

основания использовали более доступный K_3PO_4 , несмотря на необходимость более продолжительного нагревания при более высокой температуре; вместе с тем Cs_2CO_3 также был использован в некоторых проблематичных случаях.

Таблица 2.11. Оптимизация стадии циклизации синтезе эфира 1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты **28a**¹



№	CuI (моль %)	Основание	Экв.	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход, % ²
1	5	K_3PO_4	2	ДМФА	85	20	40
2	5	K_3PO_4	3	ДМФА	85	20	46
3	10	K_3PO_4	2	ДМФА	85	20	49
4	10	K_3PO_4	2	ДМФА	110	16	87
5	10	K_3PO_4	3	ДМФА	110	16	72
6	10	K_2CO_3	3	ДМФА	110	20	48
7	10	K_3PO_4	2	толуол	110	20	следы
8	10	K_3PO_4	2	1,4-диоксан	110	20	следы
9	5	Cs_2CO_3	2	ДМФА	85	10	77
10	10	Cs_2CO_3	2	ДМФА	85	6	86
11	10	Cs_2CO_3	2	ДМФА	110	6	80
12	0	Cs_2CO_3	2	ДМФА	110	20	0
13	10	K_3PO_4	2	ДМФА	110	16	65 ³
14	10	K_3PO_4	2	MeOH	65	20	0

¹Условия реакции: 3 ммоль субстрата, 3 мл растворителя, без инертной атмосферы.

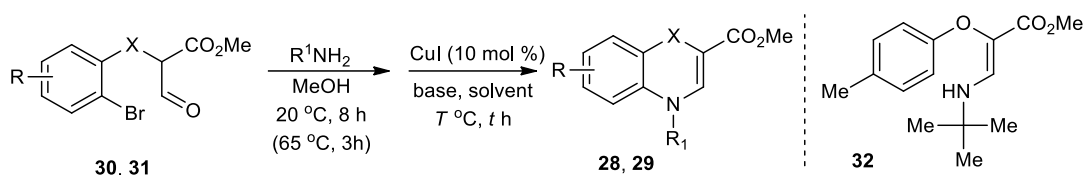
²Выход после хроматографирования.

³ДМФА был использован вместо метанола на первой стадии процесса.

При использовании стерически незатрудненных первичных алкиламинов и анилинов, соответствующие 1,4-бензоксазины и 1,4-бензотиазины были выделены с высокими выходами. Как и в случае аннелирования пиррольного фрагмента при синтезе

производных индола **3**, образование шестичленных бензannelированных структур в условиях Cu-катализируемой циклизации реализовывалось с умеренными выходами продуктов циклизации при наличии стерических затруднений, возникающих при использовании алкиламинов с вторичными и третичными алкильными радикалами и *орто,орто*-дизамещенных анилинов. Умеренные выходы 1,4-бензоксазинов были получены в реакциях с 1-метилбензиламином (**28f**), циклогексиламином (**28g**), 2,4,6-триметиланилином (**28k**). Причем применение Cs₂CO₃ в качестве основания с одновременным повышением температуры и увеличением времени реакции не изменяло наблюдаемую картину существенным образом.

Таблица 2.12. Синтез шестичленных гетероциклических соединений



продукт	R	X	R ¹	выход (%), условия циклизации	
				K ₃ PO ₄ , 110 °C, 16 ч	Cs ₂ CO ₃ , 85 °C, 6 ч
28a	6-Me	O	PhCH ₂	87	85
28b	7-F	O	PhCH ₂	82	
28c	6-CO ₂ Me	O	PhCH ₂	76	
28d	6-Me	O	PhCH ₂ CH ₂	86	
28e	H	O	(тетрагидрофуран-2-ил)метил	72	
28f	H	O	(<i>R</i>)-MeCHPh	45	55
28g	H	O	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	39	53
28h	6-Me	O	<i>t</i> -Bu	0	0 ^a
28i	6-Me	O	4-MeOC ₆ H ₄	82	
28j	6-CO ₂ Me	O	4-MeOC ₆ H ₄	89	
28k	H	O	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	58	63
28l	H	O	1-нафтил	47	63
28m	H	O	3-BrC ₆ H ₄	72	
28n	6-CO ₂ Me	O	3-BrC ₆ H ₄	73	
28o	6-Me	O	3-CF ₃ C ₆ H ₄	72	
29a	H	S	PhCH ₂	72	
29b	H	S	<i>c</i> -C ₃ H ₅	77	78
29c	H	S	3-CF ₃ C ₆ H ₄	73	73

^aC выходом 46% выделен продукт гидробромирования **32**

Циклизация *N*-*трет*-бутильного субстрата оказалась безуспешной во всех используемых нами условиях. Полная конверсия исходного соединения наблюдалась через 15 ч при 110 °С, однако даже следовых количеств соответствующего 1,4-бензоксазина **28h** обнаружено не было. Единственным выделенным продуктом реакции оказался метиловый эфир 3-(*трет*-бутиламино)-2-(4-метоксифенил)акриловой кислоты (**32**), образовавшийся в результате гидродебромирования исходного соединения. При более низкой температуре (<100 °С) конверсии исходного енамина не наблюдалась. Приложенные нами усилия по оптимизации процесса циклизации субстратов, полученных при использовании стерически затрудненных аминов, с применением различных лигандов (DMEDA, *L*-пролин, этиленгликоль) не увенчались успехом. Во всех случаях при температуре менее 100 °С исходное соединение оставалось неизменным, а при использовании высокотемпературного режима подвергалось гидродебромированию.

Структура соединений **28p** и **29c** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2.3).⁶

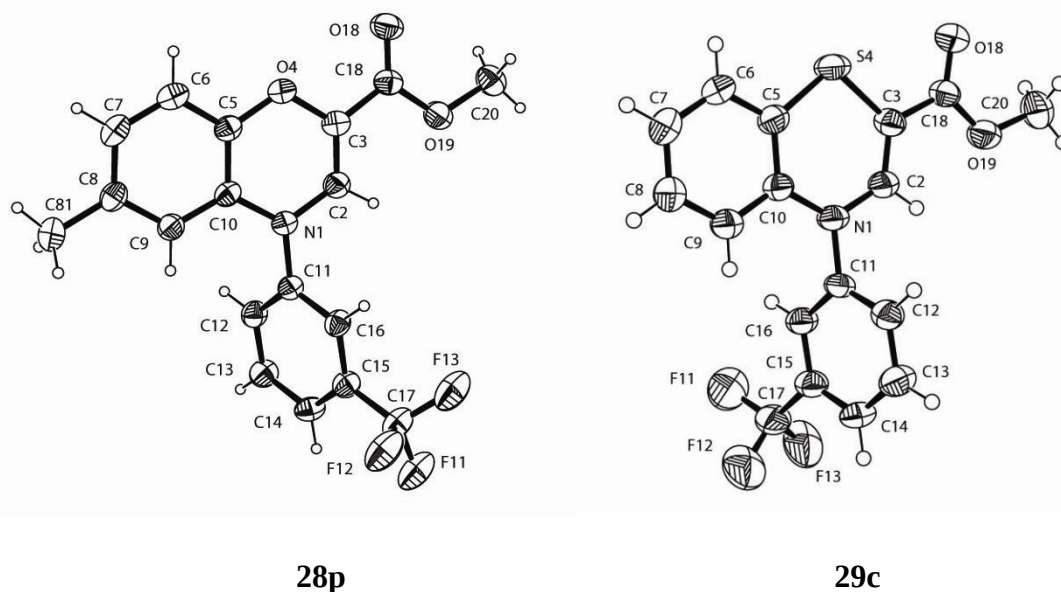


Рисунок 2.22. Структуры соединений **28p** и **29c** по данным РСА

Следует отметить, что аналоги соединений **28** и **29** обладают биологической активностью и используются в качестве лекарственных препаратов [180–185]. Несмотря на то, что известно несколько различных синтетических подходов к этим соединениям,

⁶ Здесь и далее, рентгеноструктурные исследования выполнены д.х.н. Ф. М. Долгушиным

предложенный нами альтернативный метод их синтеза, отличается значительной простотой и экономичностью.

В заключении, предложенная и реализованная нами стратегия синтеза N-замещенных индолов носит общий характер и применима для синтеза соединений разнообразных структурных типов. Первичные амины и родственные соединения с первичной аминогруппой служат одновременно источником атома азота индола и заместителя при нем, что обеспечивает широкие возможности для вариации последнего. Применение этой стратегии к другим, структурно родственным типам бромсодержащих карбонильных соединений открывают возможности для синтеза ряда гетероциклических соединений – бензофуранов, 1,4-бензоксазинов, 1,4-бензтиазинов (Рисунок 2.23). Разработанная стратегия нашла применение в синтезе биологически активных соединений: в частности, концептуально родственные подходы были использованы для синтеза предшественника CPI-12, мощного и селективного ингибитора гистонметилтрансферазы EZH2 [186], и эффективных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 [187].

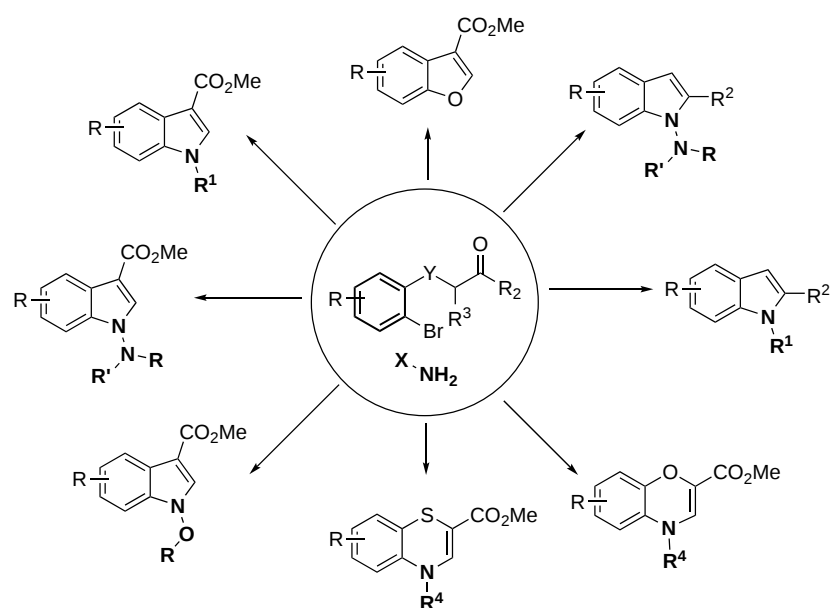


Рисунок 2.23. Структурные типы соединений, синтез которых был разработан с использованием внутримолекулярной реакции Ульмана

3. Новые реакции сочетания арилгалогенидов с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом без использования переходных металлов

Активация связи углерод–галоген арилгалогенидов благородными и другими переходными металлами представляет собой ключевую стадию реакций кросс-сочетания – основного «инструмента» современного органического синтеза [1, 2, 188, 189]. Такие реакции с образованием новых связей углерод–углерод и углерод–гетероатом обеспечивают эффективный доступ к органическим соединениям различных структурных типов и находят широкое применение в синтезе фармацевтических субстанций, природных соединений, материалов для функциональных устройств и других социально значимых органических соединений. Однако соединения, синтезированные с использованием переходных металлов, характеризуется зачастую высокой себестоимостью, которая определяется не только высокой в большинстве случаев стоимостью катализаторов, но и материальными затратами, связанными с необходимым удалением микропримесей переходных металлов из продуктов и отходов каталитических реакций. Микропримеси переходных металлов способны изменять физико-химические свойства органических соединений, снижать их стабильность, быть причиной проявления органическими соединениями несвойственной им токсичности и реакционной способности. Эти и другие отмеченные в разделе 2.1. недостатки катализируемых реакций кросс-сочетания стимулируют поиск альтернативных методов органического синтеза, основанных на реакциях арилгалогенидов, не связанных с использованием катализаторов на основе благородных и других переходных металлов. Среди таких реакций наиболее привлекательны те, для которых известны аналогичные реакции с участием катализаторов на основе переходных металлов. В этом случае реакции используют в качестве исходных соединений коммерчески и синтетически доступные и стабильные арилгалогениды и приводят к образованию тех же продуктов реакций, но без использования переходных металлов.

Активация связи углерод–галоген в арилгалогенидах в отсутствие переходных металлов может быть достигнута одноэлектронным восстановлением в результате процесса одноэлектронного переноса (SET-процесса) с участием доноров электронов [29, 190, 191]. Инициирование процессов одноэлектронного переноса может быть

осуществлено при использовании органических доноров электронов, энергии видимого света и электрического тока. Одноэлектронное восстановление арилгалогенидов приводит к образованию радикал анионных интермедиатов, которые в дальнейшем претерпевают мезолитический разрыв связи углерод–галоген с образованием реакционноспособных арильных радикалов [192]. Реакции кросс-сочетания с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом основанные на применении SET-процессов обычно осуществляются при температурах близких к комнатной температуре и совместимы с рядом функциональных групп.

3.1. Синтез индолов в результате внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов без использования переходных металлов⁷

Большинство замещенных индолов, как природного [193, 194], так и синтетического происхождения обладают широким спектром биологической активности [195, 196]. Производные индола различных структурных типов в течение нескольких десятилетий остаются объектами интенсивных исследований при создании новых лекарств [197]. Многие методы синтеза производных индола, разработанных в последние десятилетия связаны с использованием реакций, катализируемых соединениями палладия [198] или меди [198]. Принимая во внимание важную роль производных индола в создании лекарственных средств, разработка новых методов синтеза гетероциклических соединений этого класса *без использования благородных металлов* представляет очевидный интерес.

В разделе 2.2.1 был описан новый подход к синтезу замещенных индолов, основанный на внутримолекулярном аминировании арилбромидов при катализе солями меди (I). Для синтеза эфиров *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот **3** в качестве исходных соединений были использованы эфиры α -формил-2-бромфенилуксусных кислот **1** и первичные алифатические амины и анилины. Синтез эфиров, замещенных индол-3-карбоновых кислот **3** осуществлялся в две стадии: на первой стадии конденсация карбонильного соединения **1** с первичным амином приводила к образованию бромсодержащего аминокротоната **2**, который впоследствии подвергался внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Ульмана. Концептуально родственный подход к синтезу замещенных по положению 2 индол-3-карбоновых кислот **3**, который был описан в 2014 году, включал стадию внутримолекулярного аминирования бромсодержащих аминокротонатов, катализируемого комплексами палладия (**Рисунок**

⁷ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Bugaenko D. I., **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A. Transition metal-free cross-coupling reactions with the formation of carbon-heteroatom bonds // *Russian Chemical Reviews*. – 2022. – Vol. 91. – RCR5022 [объем авторского вклада 33%]. 2) Bugaenko D. I., Dubrovina A. A., Yurovskaya M. A., **Karchava A. V.** Synthesis of indoles via electron-catalyzed intramolecular C–N bond formation // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – P. 7358–7362. [объем авторского вклада 40%]

3.1) [186]. Эффективность метода, основанного на использовании комплексов палладия на основе лиганда **RuPhos**, сравнима с эффективностью разработанного нами метода с применением недорогого иодида меди (I) в качестве катализатора без необходимости использования вспомогательных лигандов. Использование RuPhos в качестве лиганда, по сравнению с другими протестированными фосфиновыми вспомогательными лигандами, позволило существенно сократить время полной конверсии исходного бромида до 1 ч и свести к минимуму выход продукта конкурирующей побочной реакции гидродебромирования субстрата. Хотя в разработанных нами условиях для достижения полной конверсии субстрата **2** требовалось несколько более продолжительное время, образование продуктов гидродегалогенирования мы не наблюдали, за исключением случая циклизации *N*-*tert*-бутилзамещенного субстрата. Циклизация субстратов, содержащих дополнительный атом галогена, при использовании комплексов палладия в качестве катализатора реакции аминирования сопровождалась побочным гидродегалогенированием даже в случае субстратов, содержащих связь C(sp²)-Cl [186].

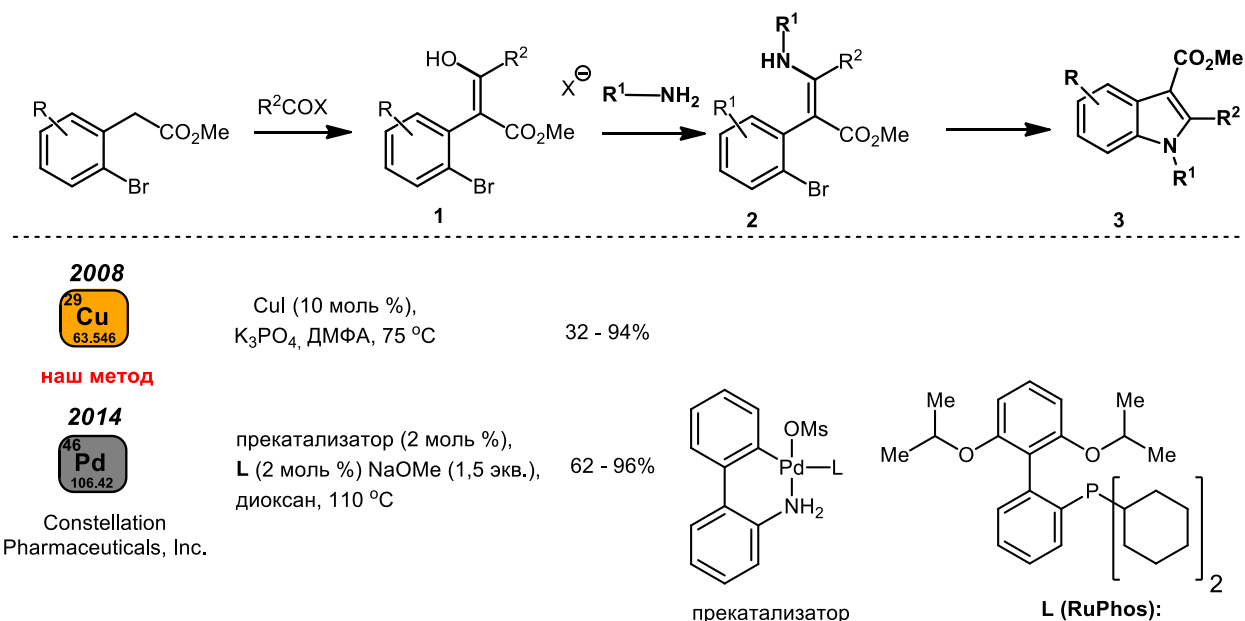


Рисунок 3.1. Каталитические методы синтеза *N*-замещённых индол-3-карбоновых кислот

Одна из задач нашего исследования состояла в поиске альтернативных условий для осуществления циклизации субстратов **2** с получением эфиров *N*-замещённых индол-3-карбоновых кислот **3** без применения катализаторов на основе благородных и других переходных металлов. Для решения этой задачи мы применили иницируемую

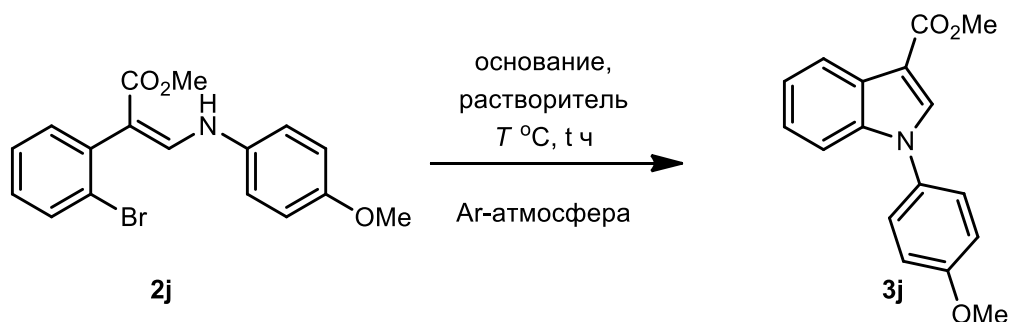
основаниями щелочных металлов активацию связи углерод–галоген арилгалогенидов [3, 200–206].

Иницируемая основанием щелочных металлов активация связи углерод–галоген арилгалогенидов позволяет осуществить реакции кросс-сочетания в относительно мягких условиях без использования дорогостоящих катализаторов. Реакции такого типа осуществляются при использовании сильных оснований щелочных металлов или комбинации сильных оснований и органических соединений «добавок» – аминов, диаминов, гликолей и других соединений [207–212]. Роль «добавки» может также выполнять используемый для реакции органический растворитель (ДМСО, ДМФА) или субстрат [213]. Общий механизм активации связи углерод–галоген в этом случае заключается в изначальном генерировании *in situ* при взаимодействии основания с органической «добавкой» органического донора электронов, обладающего достаточным редокс-потенциалом для иницирования одноэлектронного восстановления арилгалогенида с образованием соответствующего радикал-аниона и, в последствии, арильного радикала в результате необратимого мезолитического расщепления связи углерод–галоген. Реакции такого типа могут быть рассмотрены как «реакции, катализируемые электроном» [200].

В 2014 г Штудер и Карран предложили использовать концепцию «электрон – катализатор» для описания механизмов ряда препаративно значимых реакций, которые реализуются без участия переходных металлов и с большой вероятностью через промежуточное образование радикальных интермедиатов [200]. В частности, к таким реакциям могут быть отнесены реакции иницируемого основанием ароматического замещения (Base-promoted Homolytic Aromatic Substitution – BHAS). В отличие от классических реакций, реализуемых по механизму $S_{RN}1$ при иницировании щелочными металлами или облучением УФ-светом, реакции «катализируемые электроном» обычно не требуют применения таких условий и легко реализуются при простой термической активации.

Для поиска наиболее эффективных условий для синтеза производных индола **3** без применения катализаторов на основе Pd, Cu или Fe мы использовали аминокрилат **2j**, содержащий *N*-4-метоксифенильный заместитель, в качестве модельного субстрата. Оптимизация условий циклизации бромзамещенного аминокрилата **2j** показала, что индол **3j**, образуется с количественным выходом при использовании 2 экв. *трет*-бутилата калия в качестве основания и проведении реакции в ДМФА при 125 °C в течении 3 ч (Таблица 3.1). При использовании меньшего количества основания и проведении реакции

Таблица 3.1. Оптимизация некаталитических условий циклизации



№	основание	основание, экв	T, °C	t, ч	растворитель	выход, %
1	<i>t</i> -BuOK	2	90	5	ДМФА	0
2	<i>t</i> -BuOK	2	100	5	ДМФА	следы
3	<i>t</i> -BuOK	2	110	5	ДМФА	68
4	<i>t</i> -BuOK	2	125	12	ДМСО	85
5	<i>t</i> -BuONa	2	125	12	ДМСО	38
6	<i>t</i> -BuOK	2	125	5	ДМФА	100
7	<i>t</i> -BuOK	2	125	5	ДМСО	75
8	<i>t</i> -BuOK	2	125	5	ДМАА	25
9	<i>t</i> -BuOK	2	80	5	ТГФ	0
10	<i>t</i> -BuOK	2	110	5	толуол	0
11	<i>t</i> -BuOK	2	125	5	<i>o</i> -ксилол	следы
12	<i>t</i> -BuOK	2	125	5	<i>N</i> -метил-2-пирролидон	60
13	<i>t</i> -BuOK	1	125	5	ДМФА	67
14	<i>t</i> -BuOK	2	125	1	ДМФА	57
15	<i>t</i> -BuOK	2	125	2	ДМФА	87
16	<i>t</i> -BuOK	2	125	3	ДМФА	100
17	K ₂ CO ₃	3	125	5	ДМФА	56
18	Cs ₂ CO ₃	3	125	5	ДМФА	25
19	Li ₂ CO ₃	3	125	5	ДМФА	56
20	KHCO ₃	3	125	5	ДМФА	57
21	NaHCO ₃	3	125	5	ДМФА	26
22	K ₃ PO ₄	3	125	5	ДМФА	22
23	DBU	3	125	5	ДМФА	32
24	DMAP	3	125	5	ДМФА	0
25	DABCO	2	125	5	ДМФА	следы
26 ¹	<i>t</i> -BuOK	2	125	3	ДМФА	27

¹Без инертной атмосферы

при более низкой температуре индол **3j** был получен с меньшим выходом. Циклизация с образованием индола **3j** реализовывалась со значительно более низким выходом при проведении реакции в ДМСО, в то время как ДМАА, *N*-метил-2-пирролидон, ТГФ, толуол и *o*-ксилол оказались практически неэффективными растворителями для реакции. Использование других оснований, как неорганических (*t*-BuONa, K₃PO₄, Cs₂CO₃, Li₂CO₃,

КНСО₃, NaНСО₃), так и органических (DBU, DMAP, DABCO) не позволяло получить индол 3j с препаративно значимым выходом. Проведение реакции в инертной атмосфере – ключевой фактор для достижения высокой эффективности циклизации, поскольку в атмосфере воздуха реакция сопровождалось значительным снижением выхода соединения 3j. Особо следует отметить, что достижение высокого выхода индола 3j не требовало использования каких-либо «добавок» для генерирования органических доноров электронов.

Оптимизированные условия были распространены на серию замещенных субстратов 2 (Рисунок 3.2). Субстраты 2 были получены с количественным выходом из соответствующих α-формил(ацетил)фенилацетатов 1 и замещенных анилинов в ранее оптимизированных условиях (см. раздел 2.2.1). Весь процесс был реализован в режиме одnoreакторных телескопированных реакций, включающим стадию замены растворителя. Метод характеризуется общим характером в отношении субстратов с функциональными группами различной природы. Электронный характер заместителей в бензольном кольце акрилата 2 не оказывает влияния на выход продукта циклизации 3, о чем свидетельствует факт, что индолы 3ff и 3jj, содержащие в положении 5 электронодонорную метокси-группу и электроноакцепторный атом хлора соответственно, были получены с выходами более 90%. Внутримолекулярное образование связи углерод–азот в некаталитических условиях реализуется с высокой эффективностью даже для стерически нагруженных субстратов. Например, производные индола, содержащие заместители в положении 7 (3mm и 3nn), а также орто-замещённые и орто,орто-дизамещённые арильные заместители в положении 1 3y, 3kk, 3ll и 3nn были получены с высокими выходами, сопоставимыми с выходами, полученными для стерически ненагруженных индолов. Циклизация галогензамещенных субстратов, в том числе содержащих атомы хлора, брома и иода, проходит хемоселективно с образованием галогензамещенных индолов 3hh, 3kk; 3ll и 3aa соответственно с высокими выходами без примеси побочных продуктов гидродегалогенирования образование которых было отмечено при синтезе индолов соединений 3 в результате внутримолекулярной реакции аминирования, катализируемой комплексами палладия [186]. Применение некаталитических условий позволяет получить N-арилзамещенные индолы 3j, 3h, 3cc и 3y с более высокими выходами, чем при использовании катализаторов на основе солей меди (I), железа (III) (см. раздел 2.2.1) и палладия (Рисунок 3.2) [186].

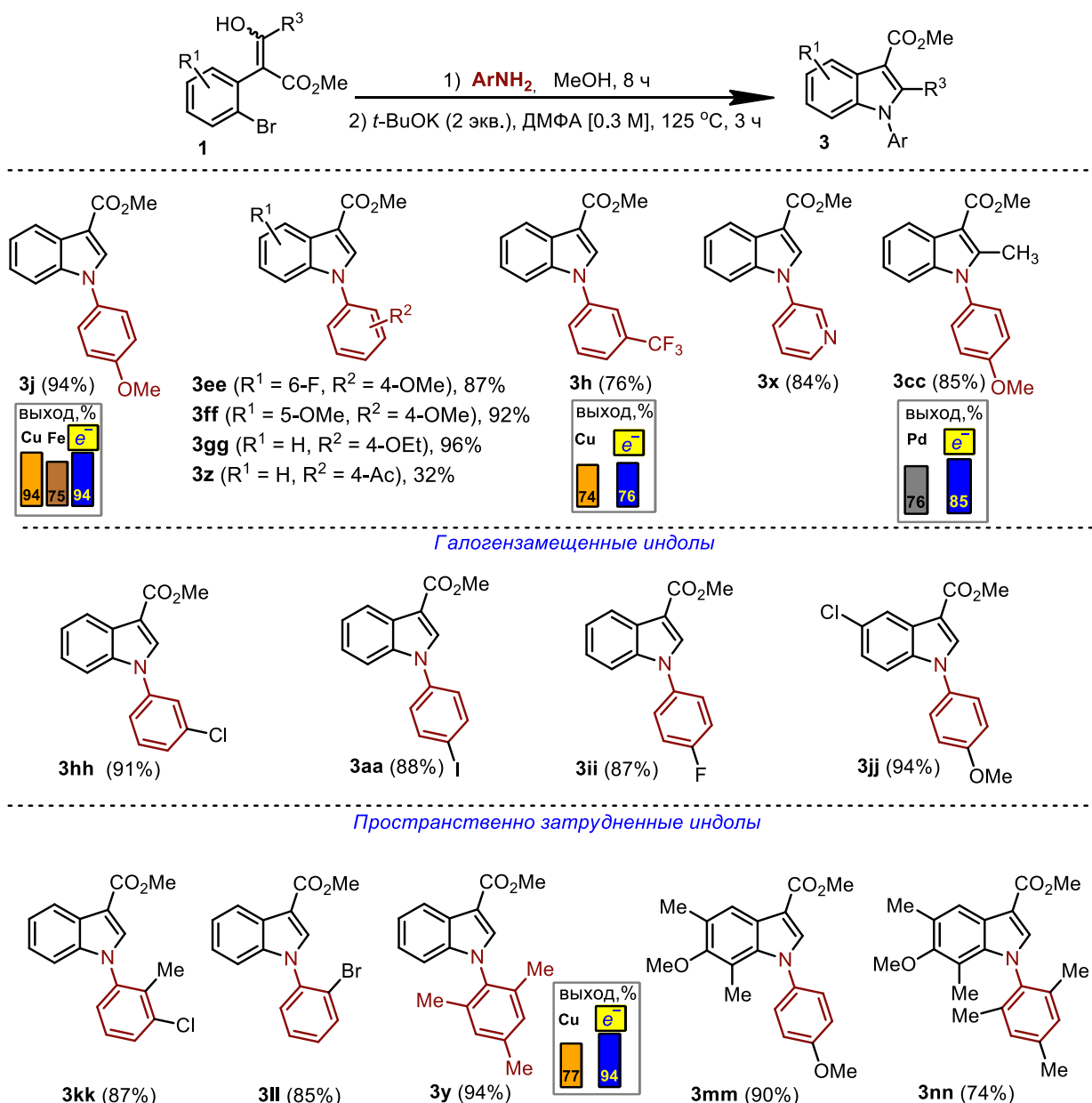


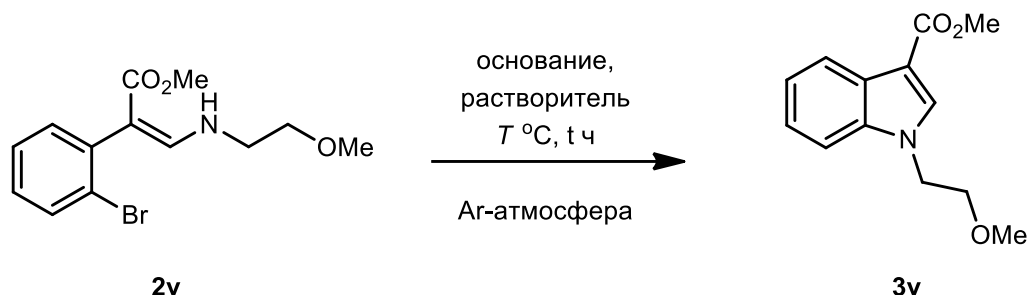
Рисунок 3.2. Синтез эфиров (*N*-арил)индолкарбоновых кислот **3**.*

*Для сравнения приведены выходы соединений **3**, полученные при циклизации тех же субстратов при катализе соединениями меди, железа (см. раздел 2.2.1) и палладия [186].

Циклизация соединений **2**, полученных из алифатических аминов в оптимизированных условиях проходила с низкой эффективностью – соответствующие индолы **3** были получены с выходами не более 20%. Для поиска более эффективных условий для осуществления циклизации субстратов **2**, содержащих алкильный заместитель при атоме азота, мы провели дополнительную оптимизацию условий реакции используя аминокрилат **2v**, генерированный с использованием стандартных условий из α-формил(2-

бромфенил)уксусной кислоты **1a** и 2-метоксиэтиламина в качестве модельного субстрата (Таблица 3.2).

Таблица 3.2. Оптимизация условий циклизации



№	<i>t</i> -BuOK, экв	t, ч	добавка, 20 моль %	выход, %
1	2	3	-	24 ¹
2	2	3	<i>N,N'</i> -диметил-1,2-диаминоэтан	20 ¹
3	2	3	1,10-фенантролин	21 ¹
4	2	3	2,3-дигидро-1 <i>H</i> -индол	24 ¹
5	2	8	-	36 ²
6	3	8	-	55 ²
7	3	12	-	58 ²

¹T = 125 °C; ²T = 135 °C

Для увеличения выходов индолов **3**, содержащих алкильный заместитель при атоме азота мы использовали добавки органических азотсодержащих соединений – *N,N'*-диметил-1,2-диаминоэтана, 1,10-фенантролина и 2,3-дигидро-1*H*-индола [207–2012] – которые, согласно литературным прецедентам, в комбинации с основанием щелочных металлов могут служить восстановителями арилгалогенидов. К сожалению, использование вышеупомянутых добавок в количестве 20 моль %, не привело повышению эффективности процесса. Заметное, хотя и небольшое увеличение выхода образующегося индола **3v** было отмечено при одновременном увеличении продолжительности реакции и температуры нагревания до 135 °C. Наибольшей эффективности процесса циклизации удалось достичь при одновременном увеличении количества используемого основания, температуры и продолжительности реакции. Хотя, в целом, выход индола **3v** оставался умеренным, найденные в результате дополнительной оптимизации условия были применены для синтеза ряда производных индола, содержащих алкильный заместитель при атоме азота (Рисунок 3.3). Индолы, содержащие первичные и вторичные алкильные заместители были получены с умеренными выходами, при этом эфир *N*-*tert*-бутилиндол-3-карбоновой кислоты (**3**) был выделен с выходом 37 %, что сопоставимо с результатами

полученными нами при использовании катализируемой солями Cu (I) циклизации (см. раздел 2.2.1). Анализ реакционной смеси методом ГХ-МС показал присутствие в ней метилового эфира-3-амино-2-фенилакриловой кислоты, который, по-видимому, образуется в результате одновременно реализуемых процессов: удаления *tert*-бутильного заместителя при атоме азота и гидродебромирования связи C(sp²)–Br.

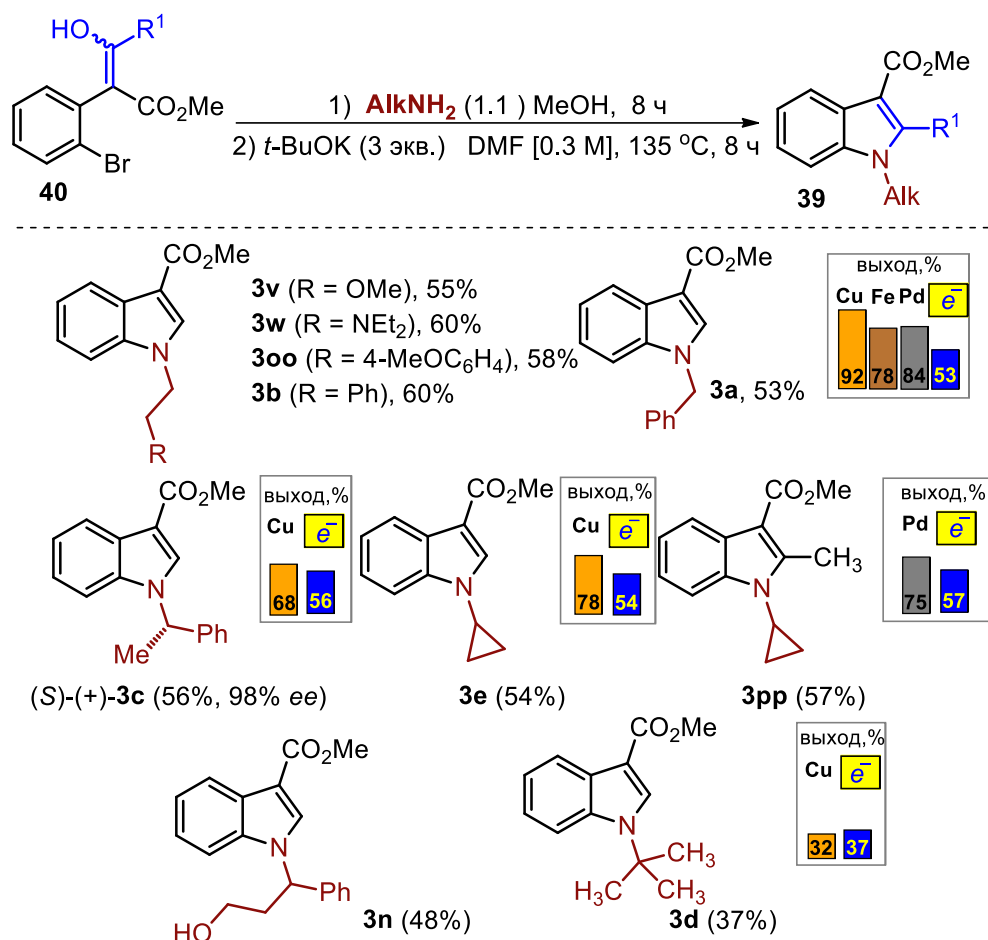


Рисунок 3.3. Синтез эфиров (*N*-алкил)индолкарбоновых кислот **3**.*

*Для сравнения приведены выходы соединений **3**, полученные при циклизации тех же субстратов при катализе соединениями меди, железа (см. раздел 2.2.1) и палладия [186]

Метод применим для синтеза хирального индола **3c** из соответствующего нерацемического (*S*)-1-метилбензиламина с сохранением его энантиомерной чистоты, что подтверждается методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы. Разработанный некаталитический метод синтеза производных индола был использован для получения ингибитора синтеза простагландина D2 **33** [214], в граммовых количествах (**Рисунок 3.4 А**) с суммарным выходом 69 % в результате 4 последовательных стадий. Стандартные синтетические превращения индолов, полученных с применением

разработанного некаталитического метода, были использованы для синтеза ряда синтетически полезных индольных «строительных блоков» (**Рисунок 3.4 В**). В частности, были получены 2,3-незамещенные *N*-алкил и *N*-арилиндылы **34** и **35**, 3-иодзамещенные индолы **36a,b** и индол-3-альдегид **37**, ключевой интермедиат в синтезе ингибитора фактора некроза опухоли SPD 304 [215].

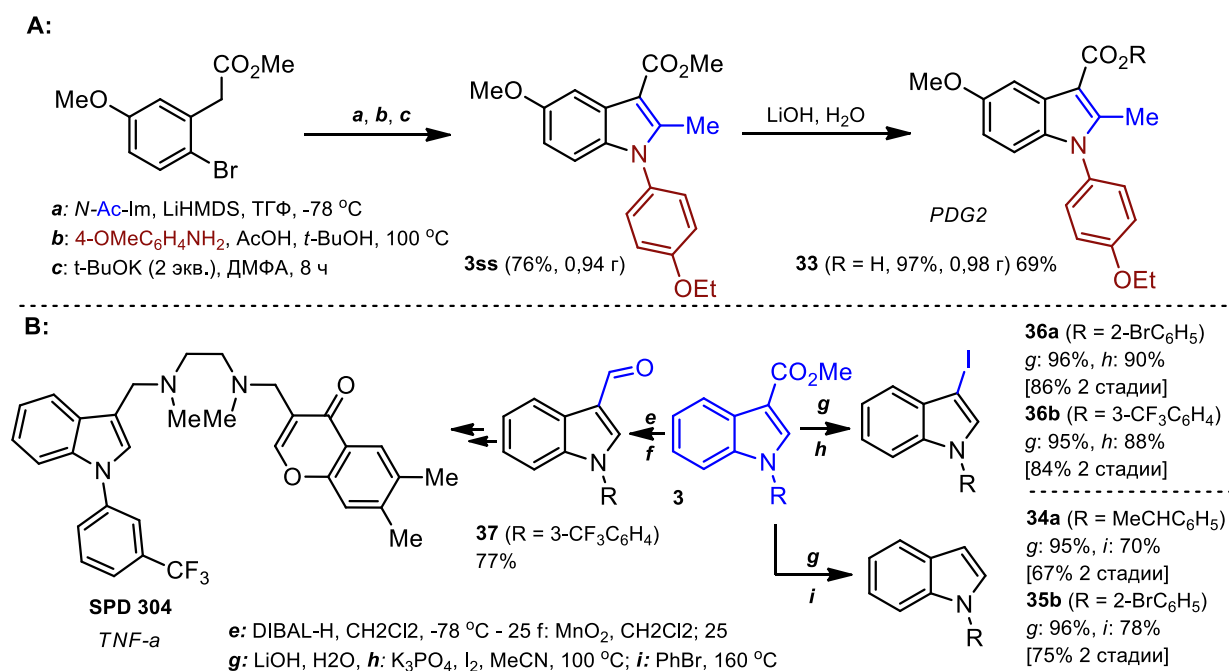


Рисунок 3.4. Синтетические превращения индолов **3**

Механизм некаталитического образования связи C – N

Образование производных индола **3** в результате циклизации бромзамещенных ациклических предшественников **2** в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов может быть достигнуто в результате реализации нескольких механизмически различных процессов (**Рисунок 3.5**). Среди них:

- Ароматическое нуклеофильное замещение по механизму S_NAr или cS_NAr
- Ароматическое нуклеофильное замещение по ариновому механизму
- Некаталитический механизм радикального ароматического замещения, включающий стадию внутримолекулярного одноэлектронного переноса
- Синхронная циклизация *N*-депротонированного субстрата

Для выявления наиболее вероятного механизма формирования бициклической системы индола мы провели серию контрольных экспериментов (Таблица 3.3).

Циклизация субстрата 2j в индол 3j ингибируется при введении в реакционную смесь 1,2 экв. 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил-оксида (ТЕМРО, 4 экв.) [216], стабильного радикала, используемого для ингибирования радикальных реакций. Ранее при оптимизации условий реакции была отмечена необходимость применения инертной атмосферы для достижения приемлемой эффективности процесса. Оба факта свидетельствуют в пользу образования интермедиатов радикальной природы в ходе реакции. Ингибирование реакции с образованием продукта циклизации 3j было отмечено при введении в реакционную смесь тетрацианохинодиметана (TCNQ, 4 экв.), ингибитора процессов переноса электронов, что может свидетельствовать о том, что процессы одноэлектронного переноса вовлечены в формирование гетероциклической системы индола.

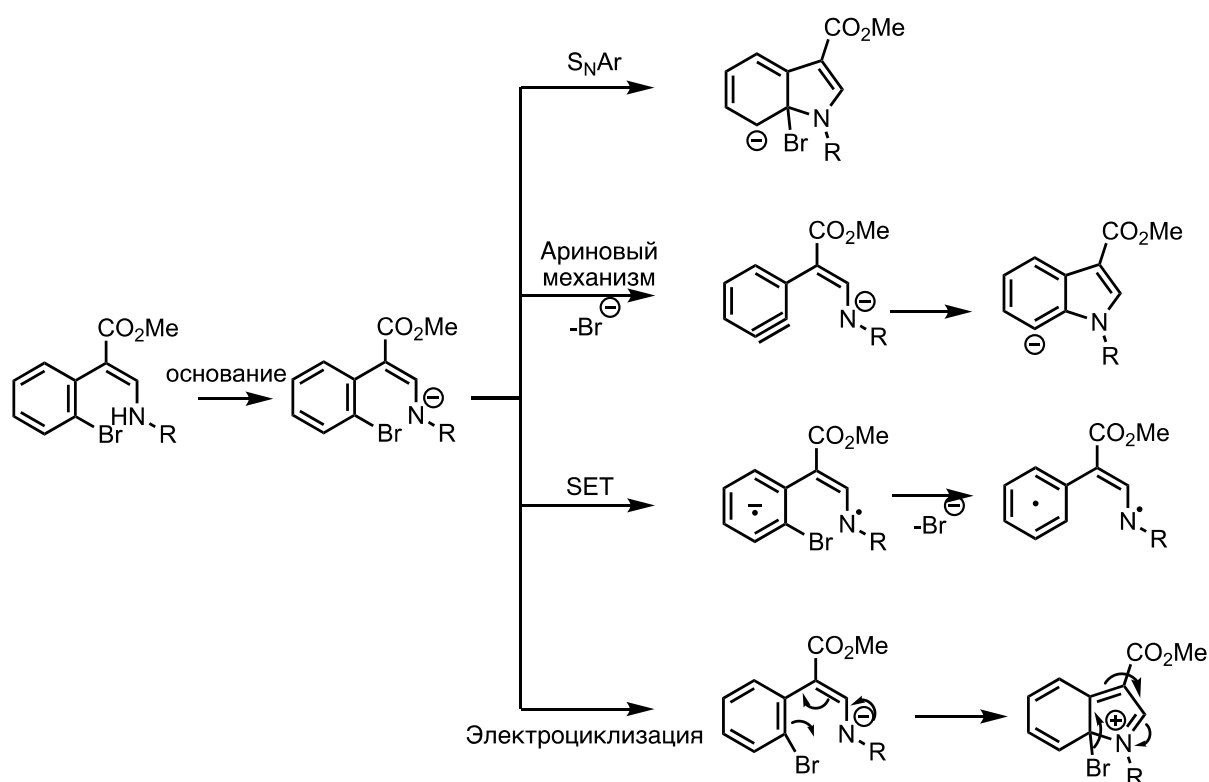


Рисунок 3.5. Возможные пути циклизации субстратов 2

Для выявления наиболее вероятного механизма формирования бициклической системы индола мы провели серию контрольных экспериментов (Таблица 3.3). Циклизация субстрата 2j в индол 3j ингибируется при введении в реакционную смесь 1,2 экв. 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил-оксида (ТЕМРО, 4 экв.) [216], стабильного радикала, используемого для ингибирования радикальных реакций. Ранее при

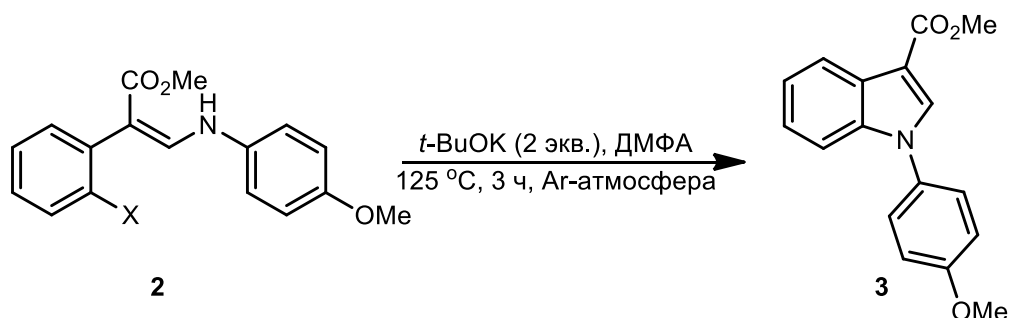
оптимизации условий реакции была отмечена необходимость применения инертной атмосферы для достижения приемлемой эффективности процесса. Оба факта свидетельствуют в пользу образования интермедиатов радикальной природы в ходе реакции. Ингибирование реакции с образованием продукта циклизации **3j** было отмечено при введении в реакционную смесь тетрацианохинодиметана (TCNQ, 4 экв.), ингибитора процессов переноса электронов, что может свидетельствовать о том, что процессы одноэлектронного переноса вовлечены в формирование гетероциклической системы индола.

Сравнение реакционной способности субстратов, содержащих различные заместители – Br, Cl, F и OMe – способные выступать в роли уходящих групп показало, в стандартных условиях фтор- и хлорзамещенные субстраты приводили к образованию индола **3j** лишь в следовых количествах, в то время как реакция субстрата с MeO-группой не приводили к образованию индола в детектируемых количествах. Отсутствие индола **3j** было также отмечено при использовании субстрата, не содержащего какой-либо уходящей группы. Таким образом, образование индола **3j** в результате циклизации вероятно не является результатом нуклеофильного замещения по механизму S_NAr или cS_NAr. Образование индола **3j** в результате промежуточного генерирования аринового интермедиата не представляется возможным поскольку (а) проведение реакции в ДМСО-D₆ не приводит к образованию дейтерированного по положению 7 индола **3j** (ЯМР ¹H, масс-спектрометрия высокого разрешения) и (б) индолы **3mm** и **3nn**, содержащие заместитель в положении 7 были получен с высоким выходом. Значительное различие в реакционной способности хлор- и бромзамещенных субстратов, а также существенное влияние растворителя вероятно также не свидетельствует в пользу образования индола **3j** в результате электроциклизации.

Некаталитический механизм радикального ароматического замещения, реализующийся в результате *внутримолекулярного* одноэлектронного переноса с промежуточным образованием радикал-анионных интермедиатов, также представляется маловероятным, поскольку при оптимизации условий реакции мы обнаружили существенную зависимость выхода индола **3j** от используемого основания и растворителя. Значительное уменьшение выхода индола **3j** было отмечено при замене ДМФА на близкий ему по своим физико-химическим характеристикам ДМАА (100% и 25% соответственно, Таблица 3.1). Заметное снижение выхода также наблюдалось при замене *t*-BuOK на *t*-BuONa, что очевидно свидетельствуют о том, что система ДМФА–*t*-BuOK играет

ключевую роль в активации связи углерод–галоген арилгалогенидов в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов.

Таблица 3.3. Контрольные эксперименты



№	X	R	добавка (экв)	выход по ЯМР ^1H , %
1	Br	H	-	100
2	I	5-MeO	-	100
3	F	H	-	следы
4	Cl	5-Cl	-	следы
5	OMe	H	-	0
6	H	H	-	0
7	Br	H	TEMPO (4)	следы
8	Br	H	TCNQ (4)	следы

Радикальная природа реакции приводящей к образованию индолов **3** из бромсодержащих ациклических предшественников **2** подтверждается также экспериментами ЭПР (**Рисунок 3.6**).⁸ Согласно экспериментам ЭПР реакционная смесь содержит радикальные частицы различных типов, концентрации которых изменяются в ходе реакции. В частности, о наличии *N*-центрированных радикалов в реакционной смеси свидетельствует триплетный сигнал (1:1:1) с константой 15.5 Гаусс. При 120 °C интенсивность сигналов ЭПР существенно уменьшается, что свидетельствует о том, что при этой температуре радикалы превращаются в продукты нерадикальной природы.

⁸ Здесь и далее, эксперименты ЭПР выполнены к.х.н. А. В. Богдановым (МГУ).

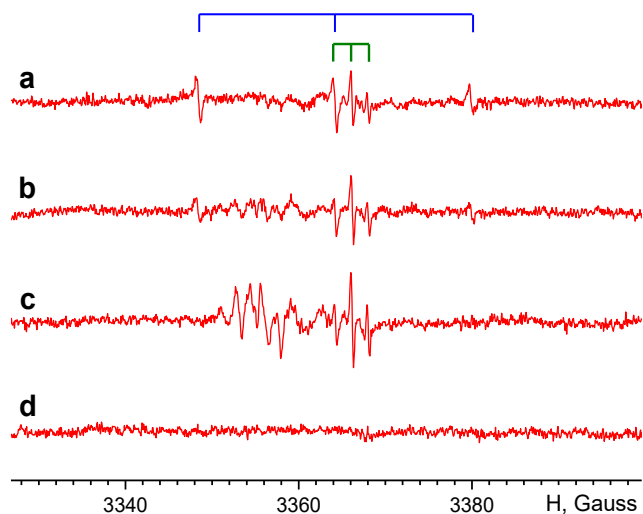


Рисунок 3.6. Спектры ЭПР реакционной смеси в ацетонитриле

(a) 25 °C, 10 мин после смешения реагентов; (b) 25 °C, 20 после смешения реагентов; (c) 60 °C, 40 мин после смешения реагентов; (d) 120 °C, 60 мин после смешения реагентов.

На основании результатов контрольных экспериментов, а также следуя концепции Штудера и Каррана о реакциях, катализируемых электроном [200, 206], мы предположили следующий каталитический цикл для образования индола **3** (Рисунок 3.7). Инициирование реакции происходит в результате высвобождения электрона, который в дальнейшем выполняет роль катализатора. В качестве донора электронов может выступать система *t*-BuOK–ДМФА. Кроме того, азааллильный анион **2'**, образующийся при депротонировании субстрата **2** так же может принимать участие в одноэлектронном восстановлении субстратов **2** [217–219]. Восстановление арилбромида **2** в результате одноэлектронного переноса приводит к образованию соответствующего радикал-аниона **A**. Радикал-анион **A** претерпевает необратимую фрагментацию с отщеплением бромид-аниона и образованием арильного радикала **B**. В силу своей электрофильной природы [192] арильный радикал **B** взаимодействует с анионным *N*-нуклеофильным центром боковой цепи с образованием радикал-аниона **C**. На заключительном этапе процесса радикал-анион **C** превращается в продукт реакции **3**, передавая электрон следующей молекуле субстрата **2**, замыкая таким образом каталитический цикл. Радикал-анион **C** может образовываться из радикал-аниона **A** в результате согласованного процесса без промежуточного образования арильного радикала **B**. В случае постадийного превращения радикал-аниона **B** в радикал-анион **C** процесс аналогичен механизму $S_{RN}1$, в то время как согласованный механизм родственен механизму $S_{RN}2$ [220, 221]. Отмеченная нами высокая

хемоселективность при использовании субстратов, содержащих множественные реакционноспособные связи углерод - галоген позволяет рассматривать согласованный механизм превращения радикал-аниона *A* в радикал-анион *C* как более вероятный.

В Таблице 3.4 представлен сравнительный анализ различных методов циклизации субстратов **2** в эфиры *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот. Разработанные нами подходы основанный на использовании CuI в качестве катализатора и без использования катализаторов предлагают наиболее эффективные и экономичные методы синтеза производных индолов. При использовании ароматических аминов выходы в обоих условиях соизмеримы, причем некаталитический метод менее чувствителен к стерическим затруднениям, вносимым как *орто,орто*-дизамещенным анилиновым фрагментом, так и заместителем в положении 7 молекулы индола. Выходы индолов, полученных из алифатических аминов несколько ниже в некаталитических условиях, чем при использовании катализаторов, что, возможно, связано с низкой стабильностью образующихся в ходе реакции радикальных интермедиатов.

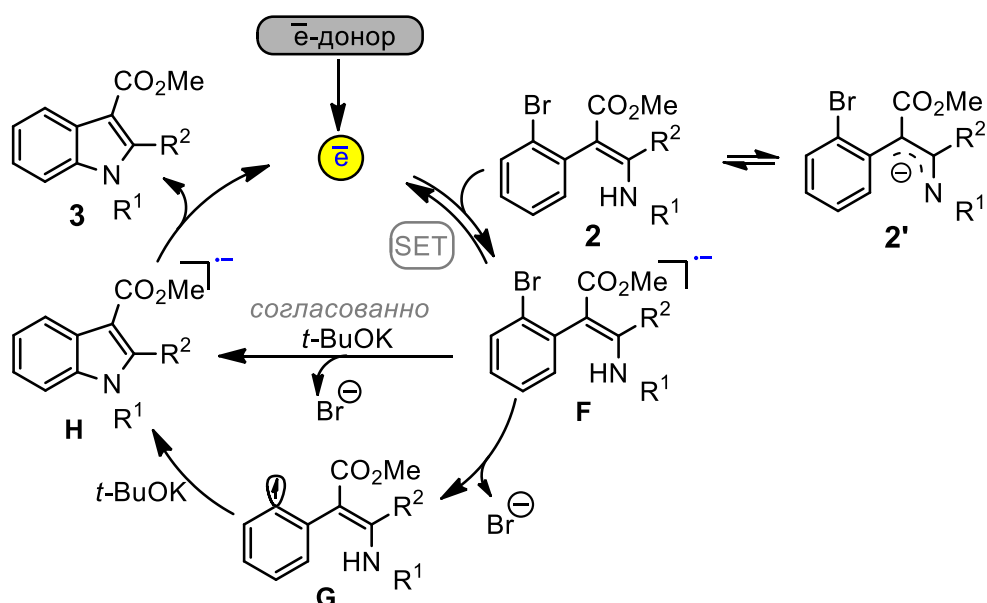


Рисунок 3.7. Схема предполагаемого механизма циклизации

В заключении, мы использовали некаталитические условия, оптимизированные для получения индолов для синтеза бензофурана **27** в результате циклизации метилового эфира α -формил(2-бромфенил)уксусной кислоты **2a**. В стандартных условиях реакции при использовании 2 экв. *t*-BuOK метиловый эфир бензофуран-3-карбоновой кислоты (**27**) был получен с выходом 41 % (ЯМР ^1H) (Рисунок 3.8).

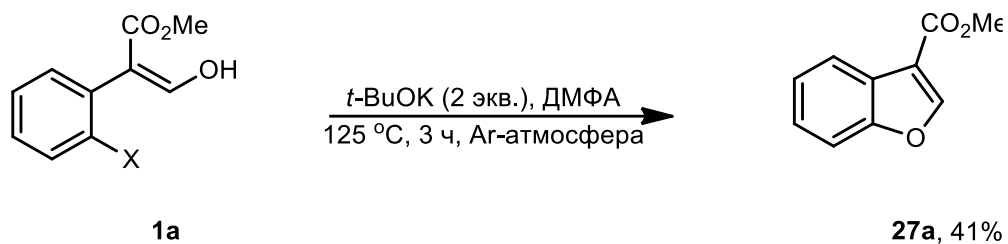
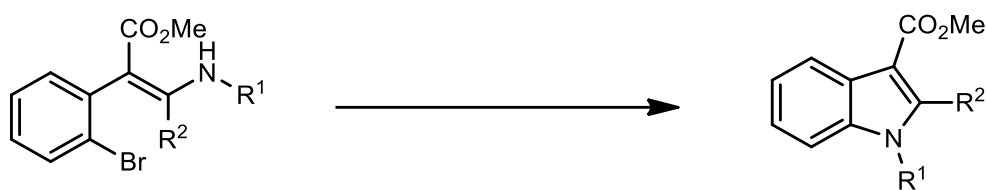


Рисунок 3.8. Схема синтеза беннзофурана 27a

Таблица 3.4 Сравнение эффективности реакции, катализируемой электроном, и реакций, катализируемых переходными металлами



Параметр сравнения	Без катализатора	Cu-катализатор	Fe-катализатор	Pd-катализатор ¹
R ¹ = Ar, стерически затрудненный Ar	■	■	■	■
R ¹ = 1° Alk	■	■	■	■
R ¹ = 2° Alk	■	■	■	■
R ¹ = 3° Alk	■	■	■	■
дополнительные атомы галогена	■	■	■	■
стоимость катализатора	■	■	■	■
атмосфера воздуха	■	■	■	■

■ хорошо ■ удовлетворительно ■ неудовлетворительно ■ нет данных. ¹См. работу [186]

Резюмируя, предложены альтернативные условия циклизации 2-(2-бромфенил)-3-аминоакрилатов в N-замещенные индолы, не связанные с использованием катализаторов

на основе переходных металлов. Эффективность найденных альтернативных условий циклизации сравнима, а в некоторых случаях превосходит эффективность каталитических метода для синтеза N-арилпроизводных индола сравнима или даже превосходит эффективность методов циклизации тех же субстратов с использованием катализаторов на основе соединений меди и палладия.

3.2. Иницируемые видимым светом реакции сочетания арилгалогенидов с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом⁹

3.2.1. Видимый свет в органическом синтезе

Органические реакции, иницируемые видимым светом, привлекают в последние годы пристальное внимание синтетического сообщества как альтернативный подход к активации химических реакций. На ключевом этапе фотохимически иницируемых реакций происходит образование реакционноспособных интермедиатов радикальной природы, что отрывает новые режимы реакционной способности используемых субстратов, нереализуемые при термической активации реакций. В настоящее время иницирование органических реакций видимым светом представляет собой эффективную и широко применяемую методологию органического синтеза [222–224]. Большинство

⁹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Volkov A. A., Bugaenko D. I., **Karchava A. V.** Transition metal and photocatalyst free arylation via photo excitable electron donor acceptor complexes: Mediation and catalysis // *ChemCatChem*. – 2024. – Vol. 16. – N 11. – e202301526. [объем авторского вклада 40%]. 2) Volkov A. A., Bugaenko D. I., **Karchava A. V.** Visible light instead of transition metal: Electron donor acceptor complex enabled cross-coupling of aryl halides with active methylene compounds // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2024. – Vol. 366. – N 3. – P. 457 – 464. [объем авторского вклада 35%]. 3) Volkov A. A., Bugaenko D. I., Bogdanov A. V., **Karchava A. V.** Visible-light-driven thioesterification of aryl halides with potassium thiocarboxylates: Transition-metal catalyst-free incorporation of sulfur functionalities into an aromatic ring // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87 – N 12. – P. 8170–8182. [объем авторского вклада 35%]. 4) Bugaenko D. I., Karchava A. V. Synthesis of 2-Aminobenzo[b]thiophenes via an Intramolecular Dehydrogenative C–S Bond Formation Effected by Iodine (III) Reagents // *Synthesis*. – 2025. – Vol. 58 – N 5. – P. 1034 – 1042 [объем авторского вклада 50%].

реакций такого типа легко реализуются при температурах близких к комнатной, не требуют использования специального оборудования, характеризуются высокой селективностью и совместимостью с широким спектром функциональных групп и заместителей.

В силу того, что большинство органических соединений не поглощают видимый свет, для успешной активации органических реакций видимым светом необходимо использовать фотосенсибилизаторы на основе переходных металлов или органические фоторедокс катализаторы, способные поглощать излучение видимого диапазона и конвертировать его в энергию химической реакции. В качестве фотокатализаторов наиболее часто используются комплексные соединения благородных металлов, чаще всего иридия и рутения, и органические красители. Фотокатализаторы на основе благородных металлов обладают высокой стабильностью и длительным временем жизни возбужденного состояния; кроме того, свойства катализатора можно настраивать путем модификации лигандов, используемых при образовании комплексов. Однако применение таких катализаторов сопряжено с рядом проблем, характерных в целом для катализаторов на основе благородных металлов, которые ограничивают их применение в медицинской химии и промышленности. Органические фотокатализаторы также находят разнообразное применение в органическом синтезе [225]. Наиболее эффективные органические фотокатализаторы обладают высокой стоимостью, при этом их возможности несколько ограничены по сравнению с фотокатализаторами на основе благородных металлов [226].

Инициирование органических реакций видимым светом может быть достигнуто и в отсутствие фотокатализаторов при использовании стратегии фото-активных электронных донорно-акцепторных комплексов. Разработка реакционных систем, в которых реализуется образование электронных донорно-акцепторных комплексов (EDA) представляет собой один из способов расширения границ применимости фотохимических реакций органических соединений. Электронные донорно-акцепторные комплексы – окрашенные надмолекулярные образования, возникающие в результате нековалентных взаимодействий между двумя молекулами – электронно-избыточной молекулы донора и электронно-дефицитной молекулы акцептора. В отличие от молекул их образующих, электронные донорно-акцепторные комплексы поглощают видимый свет и, таким образом, выполняют роль эндогенных фотосенсибилизаторов. Такая стратегия не требует применения дополнительных соединений восприимчивых к фотонам видимого спектра, что обеспечивает ее большую привлекательность с экономической и экологической точек зрения [227–231].

Общий механизм реакций инициируемого видимым светом реакции арилирования арилгалогенидами через первоначальное образование донорно-акцепторного комплекса представлен на **Рисунке 3.9**. Молекула арилгалогенида **A** в качестве молекулы-акцептора вступает в электростатическое взаимодействие с молекулой-донором **D** – в некоторых случаях предварительно активированным в результате депротонирования – с образованием окрашенного донорно-акцепторного комплекса **EDA**. Образование донорно-акцепторного комплекса может происходить в результате π – π или p – π взаимодействия между молекулами донора или акцептора или за счёт образования галогенных связей между ними [232–234]. Поглощая видимый свет, донорно-акцепторный комплекс **EDA** переходит в возбужденное электронное состояние **EDA***, которое в свою очередь претерпевает внутрисистемный одноэлектронный перенос (**SET**) от молекулы-донора к молекуле-акцептору с образованием радикал-анион – радикальной пары. Ароматический анион-радикал затем элиминирует галогенид-ион в результате необратимого мезолитического разрыва связи углерод–галоген, а образованная таким образом радикальная пара сочетается с образованием продукта арилирования. Для достижения эффективного переноса заряда от донора к акцептору часто необходимо наличие электроноакцепторных (**EWG**) заместителей в ароматической системе акцептора – арилгалогенида 1.

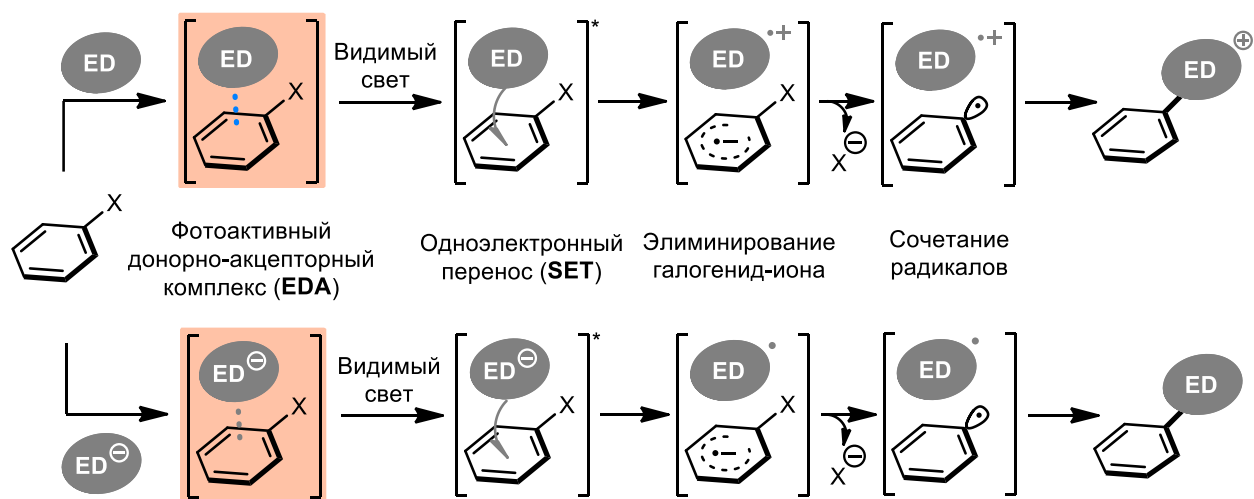


Рисунок 3.9. Общий механизм инициируемого видимым светом реакции арилирования арилгалогенидами через первоначальное образование донорно-акцепторного комплекса

3.2.2. С-Арилирование 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов

Арилированные по метиленовой группе 1,3-дикетоны, β -кетоэфиры, β -кетонитрилы, β -цианоэфиры и родственные соединения широко используются в качестве реагентов в синтезе различных гетероциклических и ациклических функциональных соединений, биологически активных веществ, лигандов и органических материалов [235–239]. Наиболее применимые подходы к синтезу С-арилированных метиленактивных соединений основаны на использовании реакций конденсации типа конденсации Кляйзена и на реакциях нуклеофильного ароматического замещения. Однако все эти реакции характеризуются низкими выходами, что значительно ограничивает их применимость. Применение методологии катализируемых переходными металлами реакций кросс-сочетания позволило разработать несколько альтернативных общих путей синтеза α -арил-1,3-дикарбонильных соединений, основанных на арилировании соответствующих карбанионов арилгалогенидами с применением катализаторов на основе соединений меди [240], палладия [241–244] и никеля [245] (**Рисунок 3.10**).

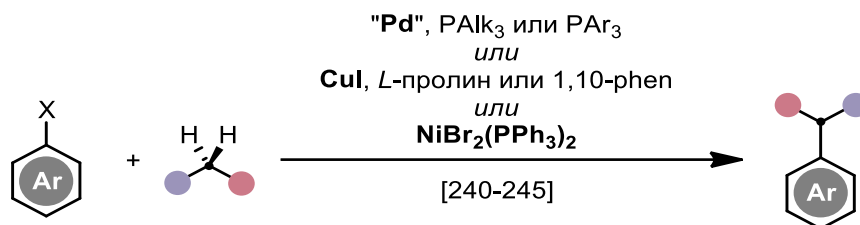


Рисунок 3.10. Каталитические методы арилирования метиленактивных соединений

Хотя в целом применение реакций кросс-сочетания к синтезу α -С-арилированных метиленовых соединений сделало их более доступными, и для этих методов характерен ряд ограничений. В частности, реакции, катализируемые солями меди, обычно требуют использования более дорогих арилиодидов и проведения реакции при высоких температурах, в то время как катализ соединениями палладия требует дорогостоящих фосфиновых лигандов для достижения высоких выходов. [210–242] Более того, присутствие сильного основания и проведение реакций при высоких температурах способствуют частичному декарбоксилированию [246] и деацилированию в результате ретро-реакции Кляйзена [247]. По этим причинам актуален поиск новых методов арилирования метиленактивных соединений и их аналогов в условиях, не требующих

применения катализаторов на основе переходных металлов. Для развития нового подхода к синтезу таких соединений мы применили стратегию фотоактивации электронных донорно-акцепторных комплексов для С-арилирования анионов метиленактивных соединений арилгалогенидами.

Для оптимизации условий С-арилирования в качестве модельных реагентов мы выбрали 4-бромацетофенон (**38a**) и этиловый эфир цианоуксусной кислоты (**39a**). Реакцию проводили в присутствии карбоната цезия в качестве основания. При выдерживании смеси всех реагентов в ДМСО в течение нескольких минут появляется заметное окрашивание (**Рисунок 3.11**), которое вероятно свидетельствует об образовании окрашенного донорно-акцепторного комплекса между арилбромидом **38a** и анионом этилцианоацетата (**39a**) – который может быть использован для фотохимического инициирования реакции кросс-сочетаний.



Рисунок. 3.11 Внешний вид растворов 4-бромацетофенона (**38a**) в ДМСО, смеси реагентов **38a**, **39a** и Cs_2CO_3 (1:1:2) в ДМСО и смеси этилцианоацетата (**39a**) и Cs_2CO_3 (1:2) в ДМСО.

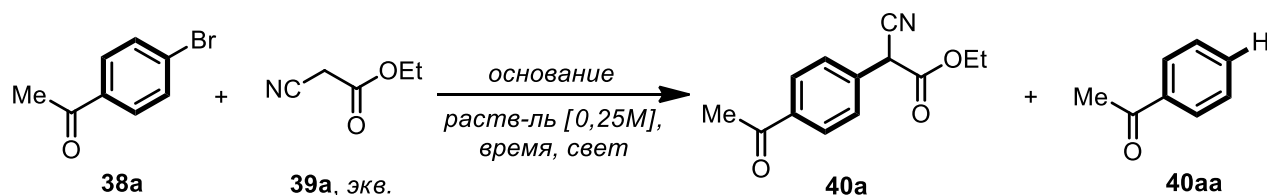
Для поиска наиболее эффективных условий для осуществления реакции арилирования с образованием соединения **40a** нами был проведен скрининг различных параметров реакции (**Таблица 3.5**). Освещение в течение 24 ч белым светом с широким диапазоном длин волн (6500 К, 12 Вт) смеси соединений **38a**, **39a** и карбоната цезия в мольном соотношении 1:2:2 в ДМСО в атмосфере аргона привело к образованию продукта С-арилирования **40a** с выходом 46%. Кроме того, с выходом 20% в реакционной смеси был также обнаружен ацетофенон, продукт реакции гидродегалогенирования. Образование ацетофенона связано с конкурирующим процессом переноса атома водорода (НАТ-процессом) с участием арильного радикала, генерированного из арилгалогенида **38a** [248].

Использование большего количества основания способствовало увеличению выхода как продукта арилирования **40a**, так и ацетофенона, а замена карбоната цезия на *N,N*-диизопропилэтиламин привело к общему снижению эффективности реакции. Использование карбоната калия вместо карбоната цезия позволило получить соединение **40a** с сопоставимым выходом, но с увеличением выхода продукта гидродегалогенирования. Варьирование длины волны источника видимого света показало, что облучение светом длиной волны 400–410 нм приводит к значительному снижению эффективности процесса, в то время как облучение УФ-лампой с длиной волны 360 нм привело к получению продукта арилирования **40a** с выходами 26% и 34% при использовании в качестве основания карбонатов калия и цезия, соответственно. Увеличения выхода продукта арилирования **40a** удалось достичь при освещении в течение 32 ч и увеличении количества используемого основания и этилцианоацетата (**39a**) до 3 экв. и 4 экв. соответственно. Выход продукта арилирования **40a** в этом случае составил 78%, при этом побочный продукт ацетофенон образовывался с выходом 19%. Схожие выходы были получены при облучении светом с широким диапазоном длин волн (6500 К), однако использование света с длиной волны 400–410 нм и ближнего УФ-излучения не привело к получению соединения **40a** с хорошими выходами. Среди исследованных растворителей только ДМФА и ДМАА обеспечивали синтетически полезные выходы соединения **40a**. Скрининг оснований показал, что при использовании выбранного ранее соотношения реагентов и растворителя ключевым оказался катион используемого основания – применение карбонатов натрия и калия не было эффективным. Максимальная эффективность карбоната цезия по сравнению с другими щелочными металлами, по-видимому, связана с наибольшим радиусом катиона Cs⁺. Цезиевая соль этилцианоацетата (**39a**), по-видимому, наименее ассоциирована в ионные пары с катионом, что облегчает инициируемый видимым светом одноэлектронный перенос [249]. Положительное влияние катиона цезия на эффективность инициируемых видимым светом реакций органических соединений была неоднократно отмечена ранее [250–254].

Использование *трет*-бутилата калия, бис(триметилсилил)амида натрия и ДБУ не привело к увеличению выхода продукта реакции **40a**; гидрид натрия продемонстрировал эффективность сопоставимую с эффективностью карбоната калия. Присутствие основания и облучение видимым светом являются обязательными условиями для реализации процесса С-арилирования, при этом проведение реакции в атмосфере воздуха приводит к незначительному падению выхода соединения **40a** (60% против 78%). Замена атома брома в субстрате на иод привела к понижению выхода продукта реакции, что связано с низкой

конверсией исходного 4-иодацетофенона. Более низкая реакционная способность иод-производного по сравнению с бром-производными связана вероятно с низкой стабильностью электронных донорно-акцепторных комплексов, образованных 4-иодацетофеноном.

Таблица 3.5. Оптимизация условий реакции между **38a** и **39a**.



№	Основан ие	Эквиваленты		Растворитель	Длина волны, нм	Время, ч	Выход, % ¹	
		39a	Основан ие				40a	40aa
1	CS ₂ CO ₃	2	2	ДМСО	6500 К	24	46	20
2	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	6500 К	24	54	24
3	CS ₂ CO ₃ + ДИПЭА	2	2+1	ДМСО	6500 К	24	33	46
4	ДИПЭА	2	3	ДМСО	6500 К	24	0	
5	K ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	6500 К	24	47	30
6	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	400–410	24	8	Следы
7	K ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	365	24	26	16
8	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	365	24	34	13
9	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	385–400	24	58	12
10	K ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	385–400	24	42	Следы
11	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО : H ₂ O (10:1)	385–400	24	26	Следы
12	CS ₂ CO ₃	2	3	ДМСО	385–400	32	61	12
13	CS ₂ CO ₃	2	4	ДМСО	385–400	32	65	16
14	CS ₂ CO ₃	3	3	ДМСО	385–400	32	64	14
15	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	78	19
16	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	6500 К	32	70	24
17	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	400–410	32	10	Следы
18	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	365	32	52	24
19	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМФА	385–400	32	47	23
20	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМА	385–400	32	59	32
21	CS ₂ CO ₃	3	4	MeCN	385–400	32	Следы	
22	CS ₂ CO ₃	3	4	ТГФ	385–400	32	0	
23	Na ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	0	
24	K ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	56	12
25	<i>t</i> -BuOK	3	4	ДМСО	385–400	32	34	Следы
26	TMS ₂ NN а	3	4	ДМСО	385–400	32	15	Следы

27	ДБУ	3	4	ДМСО	385–400	32	19	30
28	NaN	3	4	ДМСО	385–400	32	58	13
29	-	3	-	ДМСО	385–400	32	0	
30²	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	0	
31³	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	60	14
32⁴	CS ₂ CO ₃	3	4	ДМСО	385–400	32	67	22

¹Условия реакции: 0,25 ммоль (1 экв.) 4-бромацетофенона (**38a**) в 1 мл растворителя в атмосфере аргона. Выход определялся по спектрам ЯМР ¹H с использованием метода внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол).

²Без освещения.

³В атмосфере воздуха.

⁴Реакция 4-иодацетофенона.

Оптимизированные условия инициируемого видимым светом арилирования этилцианоацетата (**39a**) 4-бромацетофеноном (**38a**), были применены к серии замещенных арилгалогенидов (**Рисунок 3.12**). Различные арилбромиды и арилиодиды, содержащие акцепторные заместители в различных положениях бензольного кольца, успешно вступали в реакцию арилирования этилцианоацетата с образованием продуктов С-арилирования **40a-q** с выходами 33–90%. Для некоторых субстратов продукты арилирования были получены с более высокими выходами при облучении видимым светом широкого диапазона длин волн. Метод арилирования совместим с рядом синтетически полезных и чувствительных к нуклеофильным реагентам функциональных групп, таким как карбонильные (**40a-d**, **40j**), карбоксильная (**40i**), метоксикарбонильная (**40e**), амидная (**40j**), сульфонамидная (**40k**), циано (**40g**, **40h**) и трифторметильная (**40h**) группы, что открывает возможности для дальнейшего использования полученных продуктов арилирования в органическом синтезе. Диодпроизводное флуоренона в реакции с 3 экв. этилцианоацетата (**38a**) привело с выходом 33% к образованию моно-модифицированного соединения **40f**, содержащего связь С–I, которую можно использовать для дальнейших превращений. Напротив, реакция 2,5-дибромацетофенона в качестве арилирующего агента привело к образованию дизамещенного продукта **40d** с выходом 38%. Ароматические субстраты, содержащие заместители в *орто*-положениях (**40b**, **40d**), а также производных 1-бромнафталина (**40c**, **40k**) также оказались эффективными арилирующими агентами. Мы также использовали разнообразные гетероциклические арены, что позволило нам получить производные этилцианоацетата, содержащие в α -положении структурные фрагменты тиафена (**40l**), кумарина (**40m**), пиримидина (**40n**), пиридина (**40o**) и нафталимидов (**40p**, **40q**). Применимость разработанного нами метода для синтеза

граммовых количеств продуктов С-арилирования была продемонстрирована на примере соединения **40q**, полученного с выходом 78% (835 мг).

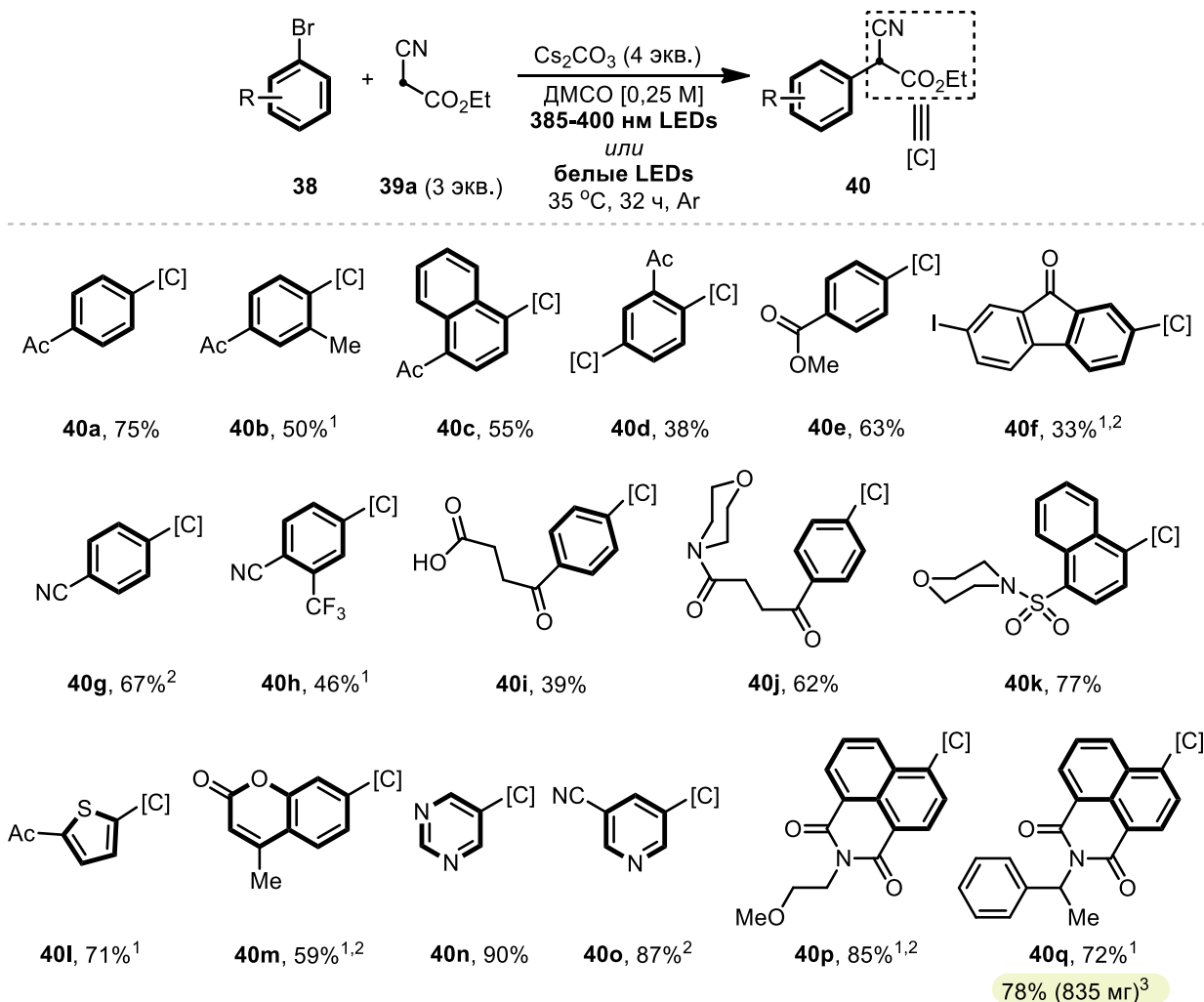


Схема 3.12. С-Арилирование этилцианоацетата

¹Облучение белым светом, 6500 К. ²Получены из арилиодидов. ³С использованием 5 экв. соединения **39a** и 6 экв. карбоната цезия. ⁴Использовано 2,6 ммоль арилгалогенида.

Однако арилгалогениды не содержащие электроноакцепторных групп, в частности 2-бромтолуол, 4-иоданизол и 1-бромнафталин, не вступали в реакцию в качестве арилирующих агентов по отношению к этилцианоацетату в оптимизированных условиях (**Рисунок 3.3**). Таким образом, присутствие электроноакцепторных заместителей в структуре арилгалогенида является ключевым фактором для успешного реализации фотоинициируемого арилирования.

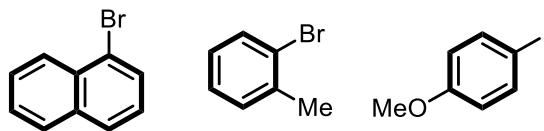


Рисунок 3.13. Арилгалогениды, нереакционноспособные в оптимизированных условиях.

Аналогично были получены α -арилированные аллиловый эфир **41a** и пиперидид **41b** цианоуксусной кислоты с умеренными выходами при арилировании 4-бромацетофеноном (**Рисунок 3.14**). Найденные условия реакции применимы для C-арилирования диэтил(цианометил)фосфоната, 3-оксо-3-тиофен-2-ил-пропионитрила и даже (3,4-дихлорфенил)ацетонитрила: соответствующие продукты арилирования **41c-e** были выделены с выходами 64–87%. Нам также удалось использовать в качестве субстратов прочие метиленактивные соединения, что позволило получить α -арилированные 1,3-дикетоны (**41f**, **41g**), β -кетоефиры (**41h**, **41i**) и производные малоновой кислоты (**41j**, **411k**). Арилирование ацетилаcetона было выполнено с загрузкой 5 ммоль арилгалогенида с получением соединения **41f** с выходом 59% (546 мг) при конверсии арилгалогенида **38a** 85%. В отличие от C-арилирования этилового эфира цианоуксусной кислоты, аналогичные реакции 1,3-дикетонов и β -кетоефиров не сопровождались образованием продукта конкурирующей реакции гидродебромирования. Для достижения полной конверсии арилгалогенидов в случаях синтеза соединений **41f**, **41h** и **41j** необходимо было увеличить время реакции до 96 ч или использовать больший избыток метиленактивного соединения и основания (5 экв. соединения **39** и 6 экв. карбоната цезия, **Таблица 3.6**). Избыток метиленактивного соединения при этом можно выделить из реакционной массы после завершения реакции почти количественно: так, не вступивший в реакцию 3-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропионитрил **39e** при синтезе соединения **41d** был выделен из реакционной смеси с выходом 90%.

Таблица 3.6 Оптимизация условий арилирования ацетилаcetона (**39g**) 4-бромацетофеноном (**38a**)

№	38a, экв.	39g, экв.	Cs ₂ CO ₃ , экв.	Время, ч	Выход, % ¹	
					41f	40aa
1	1	3	4	32	44	Следы
2	1	5	6	32	85	Следы
3	1	3	4	96	88	Следы

¹0,25 ммоль (1 экв.) 4-бромацетофенона (**38a**) в атмосфере аргона. **40aa** = ацетофенон

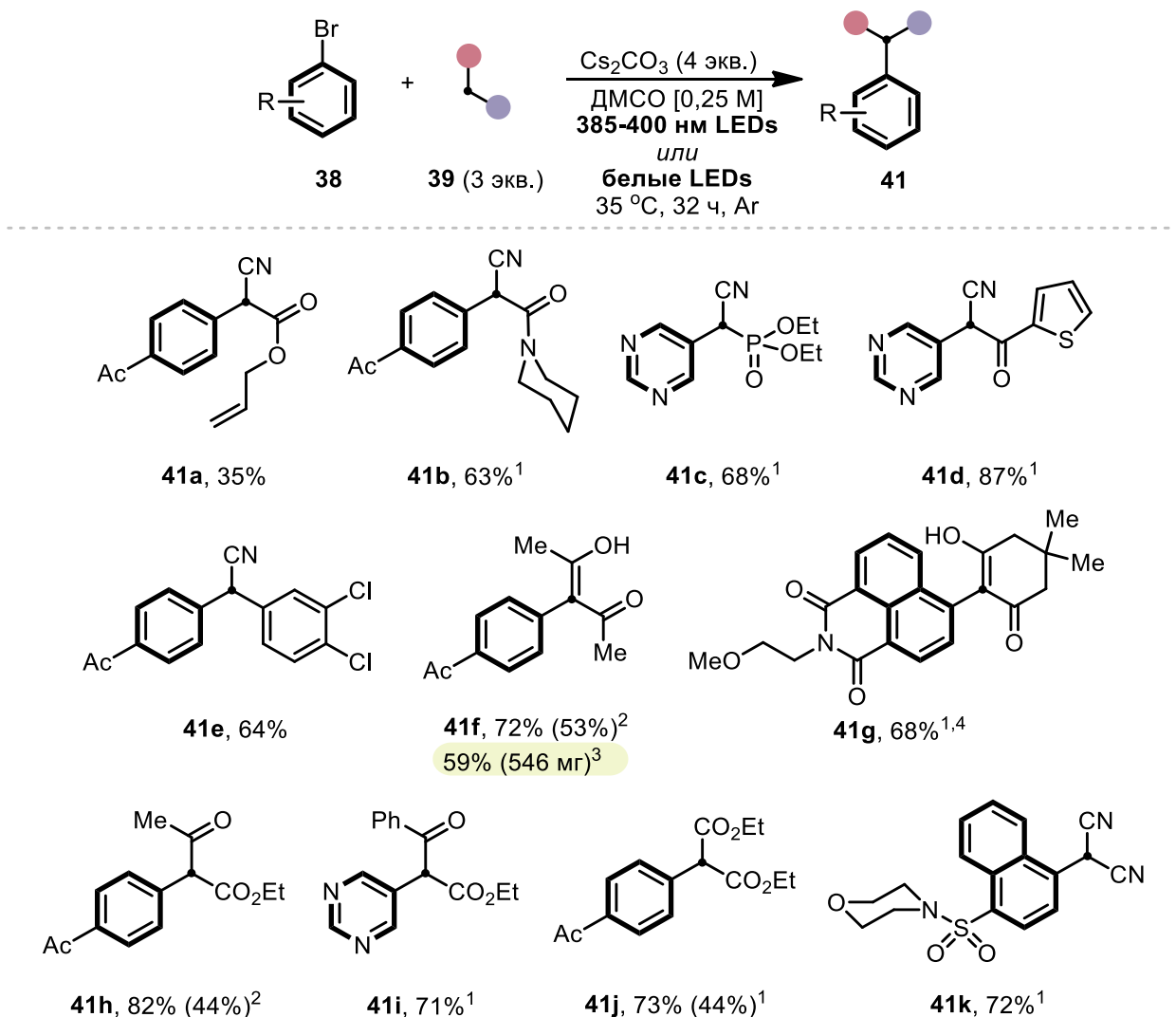


Рисунок 3.15. Иницируемое видимым светом арилирование метиленактивных соединений.

Условия реакции: арилгалогенид **38** (0,5 ммоль, 1 экв.), метиленактивное соединение **38** (1,5 ммоль, 3 экв.), Cs₂CO₃ (4 экв.) в ДМСО (0,25 М), 385–400 нм. ¹Облучение светом 6500 К. ²5 экв. соединения **39** и 6 экв. Cs₂CO₃ или освещение 96 ч. ³5 ммоль соединения **38**. ⁴Использованы арилиодиды.

Нам не удалось вовлечь в фотоиницируемое C-арилирование простые карбонильные соединения ($pK_a > 20$, здесь и далее приведены значения в ДМСО) и активные метиленовые соединения с повышенной C–H кислотностью (например, кислота Мельдрума, $pK_a = 7.3$). В то же время метод оказался применим для арилирования димедона ($pK_a = 11,2$) и (3,4-дихлорфенил)ацетонитрила ($pK_a \sim 19$) (Рисунок 3.16).

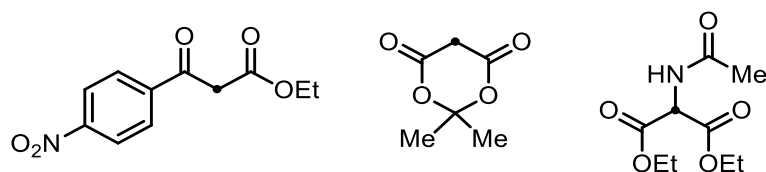


Рис. 3.4. Нереакционноспособные метиленактивные соединения

При С-арилровании ацетилацетона и ацетоуксусного эфира мы не наблюдали побочного процесса разрыва С–С-связи в результате ретро-реакции Кляйзена, основного побочного процесса при арилровании анионов метиленактивных соединений при катализе переходными металлами. Однако при С-арилровании 2-метилацетоуксусного эфира (**39m**), продукты С-арилрования **41la** и **41ma**, содержащие четвертичный атом углерода, не были получены. В качестве единственных продуктов реакции были выделены соответствующие этиловые эфиры 2-арилпропионовых кислот **41l** и **41m**, образовавшиеся в результате ретро-реакции Кляйзена продуктов арилрования **41la** и **41ma** (Рисунок 3.17). Используя эту особенность, мы осуществили синтез Кетопрофена (**42**), известного нестероидного противовоспалительного препарата. Соединение **42** было получено с выходом 40% (330 мг) при реакции 3-иодобензофенона (1 г, 3 ммоль) с 2-метилацетоуксусным эфиром **39m** с последующим щелочным гидролизом без выделения и очистки промежуточных образующихся соединений.

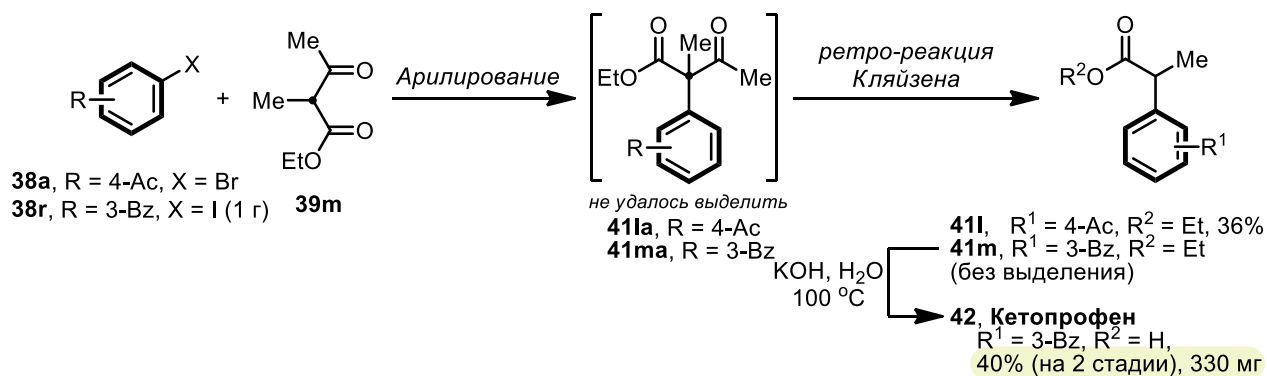
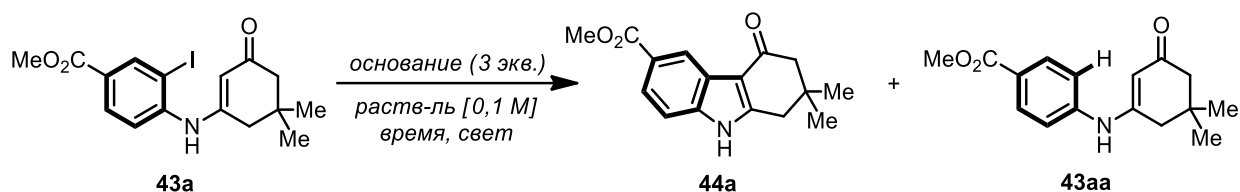


Рисунок 3.17. Схема синтеза эфиров 2-арилпропионовых кислот и Кетопрофена

Синтез индолов

Разработанный нами подход к арилированию метиленактивных соединений был использован в новом однореакторном телескопированном методе синтеза производных индола из *орто*-галогензамещенных анилинов и 1,3-дикарбонильных соединений в результате фотохимически иницируемого образования связи C₍₃₎–C_(3a) (**Рисунок 3.18**). На первом этапе синтеза индолов замещенные 2-иоданилины реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями в кипящем толуоле в присутствии каталитических количеств TsOH с образованием соответствующих енаминов в виде смеси пространственных изомеров. После замены растворителя, на втором этапе синтеза енамины подвергались иницируемой видимым светом циклизации в результате образования связи углерод–углерод.

Использование ранее оптимизированных условий реакции для циклизации соединения **43a** приводило как образованию продукта циклизации индола **44a**, так и продукта гидродебромирования енамина **43aa**. Кроме того, также наблюдалась неполная конверсия исходного соединения **43a** (**Таблица 3.7**). Варьирование длины волны источника видимого света показало, что увеличение длины волны используемого света приводило к меньшей конверсии субстрата **43a**, а эффективность белого света широкого спектра была сравнима со стандартным источником облучения с длиной волны 385–400, при этом выход продукта гидродебромирования **43aa** увеличивался. Облучение реакционной смеси синим светом с длиной волны 440–460 нм оказалось наиболее эффективным: в реакционной смеси отсутствовал исходный енамин **43a**, при этом соотношения индола **44a** и продукта гидродебромирования **43aa** составило почти 2:1. Варьирование применяемого основания показало, что использование гидрида натрия *трет*-бутилат калия и 1,9-дiazобисцикло[22.2.2]октана (ДАБЦО) не способствует снижению доли продукта гидродебромирования **43aa**, однако применение ДБУ в качестве основания позволило свести долю побочного продукта к минимуму – соотношение **44a:43aa** составило 1:0,37. Попытки улучшить это соотношение за счет замены растворителя оказались неуспешными.

Таблица 3.7. Оптимизация условий для синтеза индола **44a**.

№	Основание	Растворитель	Длина волны, нм	Мольное соотношение (ЯМР ^1H)		
				6a	1s	6aa
1	Cs_2CO_3	ДМСО	385–400	1	2,38	0,48
2	Cs_2CO_3	ДМСО	395–405	1	14,69	2,91
3	Cs_2CO_3	ДМСО	400–410	1	72	4,70
4	Cs_2CO_3	ДМСО	6500 К	1	2,89	1,12
5	Cs_2CO_3	ДМСО	440–460	1	0	0,54
6	<i>t</i> -BuOK	ДМСО	440–460	1	0	0,48
7	NaN	ДМСО	440–460	1	0	0,50
8	ДБУ	ДМСО	440–460	1	0	0,37
9	ДАБЦО	ДМСО	440–460	1	1,28	2,09
10	ДБУ	MeCN	440–460	1	0	0,46
11	ДБУ	EtOAc	440–460	1	0	0,81
12	ДБУ	ТГФ	440–460	1	0	1,40
13	ДБУ	EtOH	440–460	1	0,7	2,9
14	ДБУ	PhMe	440–460	1	0	0,72

Условия реакции: 0,25 ммоль (1 экв.) **43a** в 1,25 мл растворителя в атмосфере аргона, 12 ч. Мольное соотношение определялось по спектрам ЯМР ^1H .

Используя оптимизированные условия (3 экв. ДБУ, ДМСО, 440–460 нм) мы впервые осуществили синтез замещенных индолов **44a-d** с умеренными выходами в результате фотоинициируемого образования связи $\text{C}_{(3)}\text{--C}_{(3a)}$ без использования каких-либо катализаторов (Рисунок 3.19). Традиционно синтез таких соединений осуществлялся с применением катализаторов на основе переходных металлов в значительно более жестких условиях [255,256].

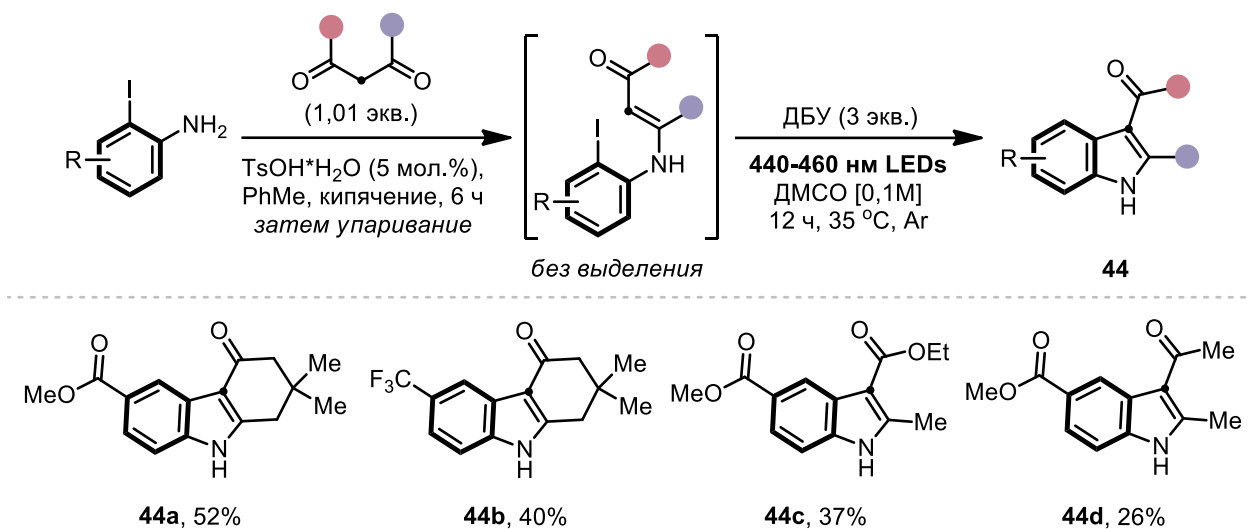


Рисунок 3.19. Фотохимический синтез замещенных индолов¹

¹Приведены суммарные выходы соединений **44** в результате одnoreакторного телескопированного двухстадийного синтеза.

Механизм реакции

Согласно нашему предположению, активация связи углерод–галоген в арилгалогенидах при С-арилровании 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов инициируемом видимым светом проходит через стадию первоначального образования электронного донорно-акцепторного комплекса между арилгалогенидом и анионом метиленактивного соединения. Для подтверждения этого предположения мы провели серию спектрофотометрических измерений для разных смесей соединений **38a**, **39a** и карбоната цезия в ДМСО. Для смеси всех реагентов наблюдался значительный батохромный сдвиг спектра поглощения в видимую область по сравнению с поглощением индивидуальных веществ и смесей соединений **38a** и **39a** с карбонатом цезия (**Рисунок 3.20**). Это наблюдение согласуется с наблюдаемой желтой окраской реакционной смеси (**Рисунок 3.11**) и подтверждает образование донорно-акцепторного комплекса между субстратом **38a** и анионом метиленактивного соединения **39a**. [257]

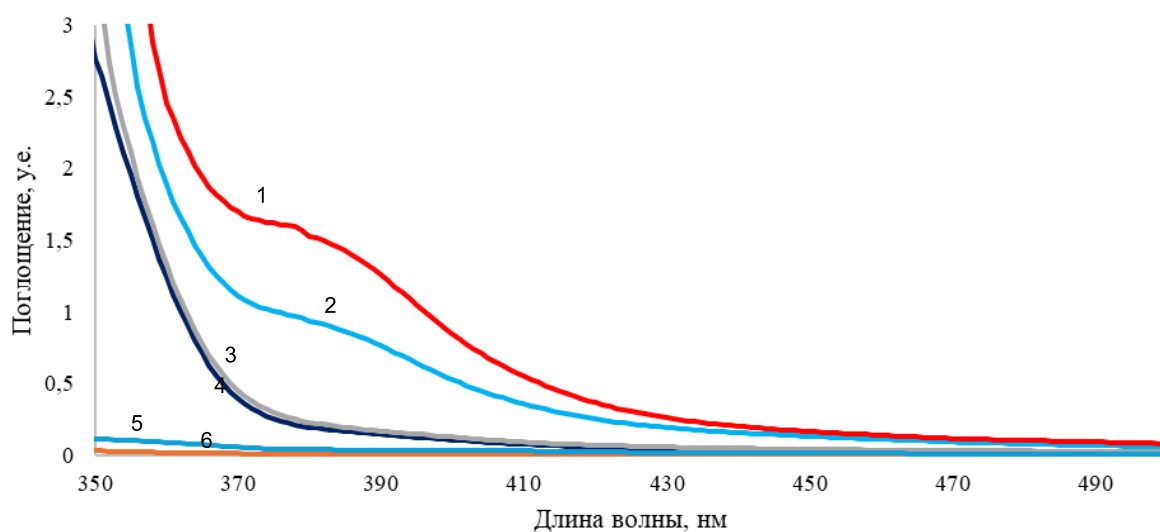


Рис. 3.20. Электронные спектры растворов соединений **38a**, **39a** и их смесей с Cs_2CO_3 в ДМСО (0,05 М).

*Линия 1 – **38a**, **39a**, Cs_2CO_3 (1:2:4); линия 2 – **38a**, **39a**, Cs_2CO_3 (1:1:2); линия 3 – **38a**, Cs_2CO_3 ; линия 4 – **38a**; линия 5 – **39a**, Cs_2CO_3 ; линия 6 – **39a***

Необходимость использования белого света широкого диапазона длин волн вместо света с узким диапазоном при проведении реакций, приводящих к образованию продуктов С-арилирования **41p** и **41d** становится объяснимой при анализе электронных спектров поглощения соответствующих исходных соединений (**Рисунок 3.21** и **3.22**) и их смесей с основанием. В случае соединения **41p** (**Рисунок 3.21**), исходный арилгалогенид и его электронный донорно-акцепторный комплекс демонстрируют интенсивное поглощение в области 400–480 нм. В случае соединения **41d** (**Рисунок 3.22**) анион метиленактивного соединения **39e** интенсивно поглощает видимый свет в диапазоне 380–420 нм, при этом его электронный донорно-акцепторный комплекс с 5-бромпиридином **38n** обладает интенсивным поглощением во всем диапазоне видимого света.

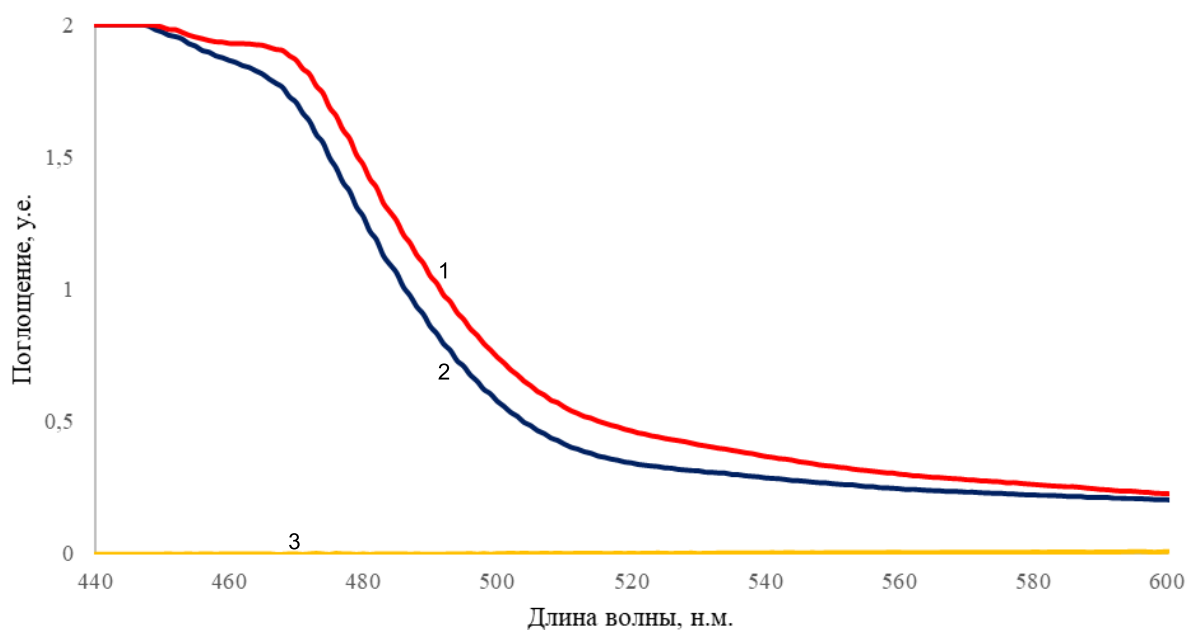


Рисунок 3.21. Электронные спектры поглощения соединения **38p** (линия 2), смеси соединения **39a** и Cs₂CO₃ (линия 3) и их смеси (1:2, линия 1) в ДМСО (0,018 М).

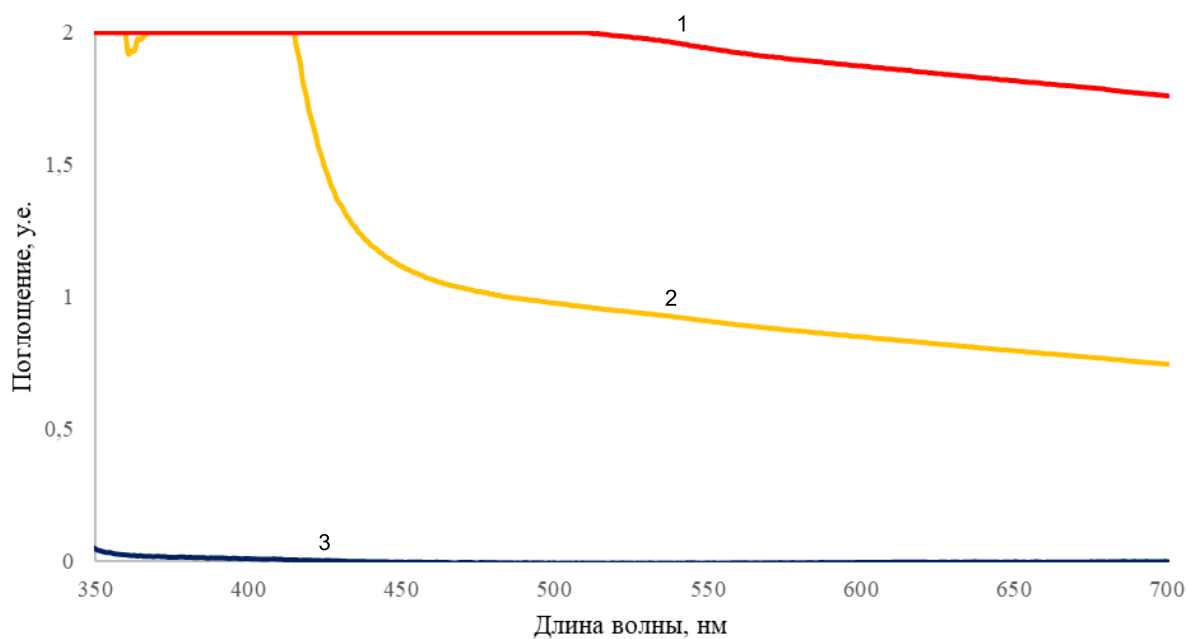


Рисунок 3.22. Электронные спектры поглощения соединения **38n** (линия 3), соединения **39e** и Cs₂CO₃ (линия 2) и их смеси (1:2, линия 1) в ДМСО (0,05 М).

Для определения состава электронного донорно-акцепторного комплекса образованного 4-бромацетофеноном (38a) и анионом этилцианоацетата (39a) был проведен анализ спектрофотометрических данных по методу Джоба [258]. Максимальная интенсивность поглощения смеси соединений **38a** и **39a** была отмечена при их соотношении 1:1, что свидетельствует об эквимольном составе донорно-акцепторного комплекса (Рисунок 3.23, А).

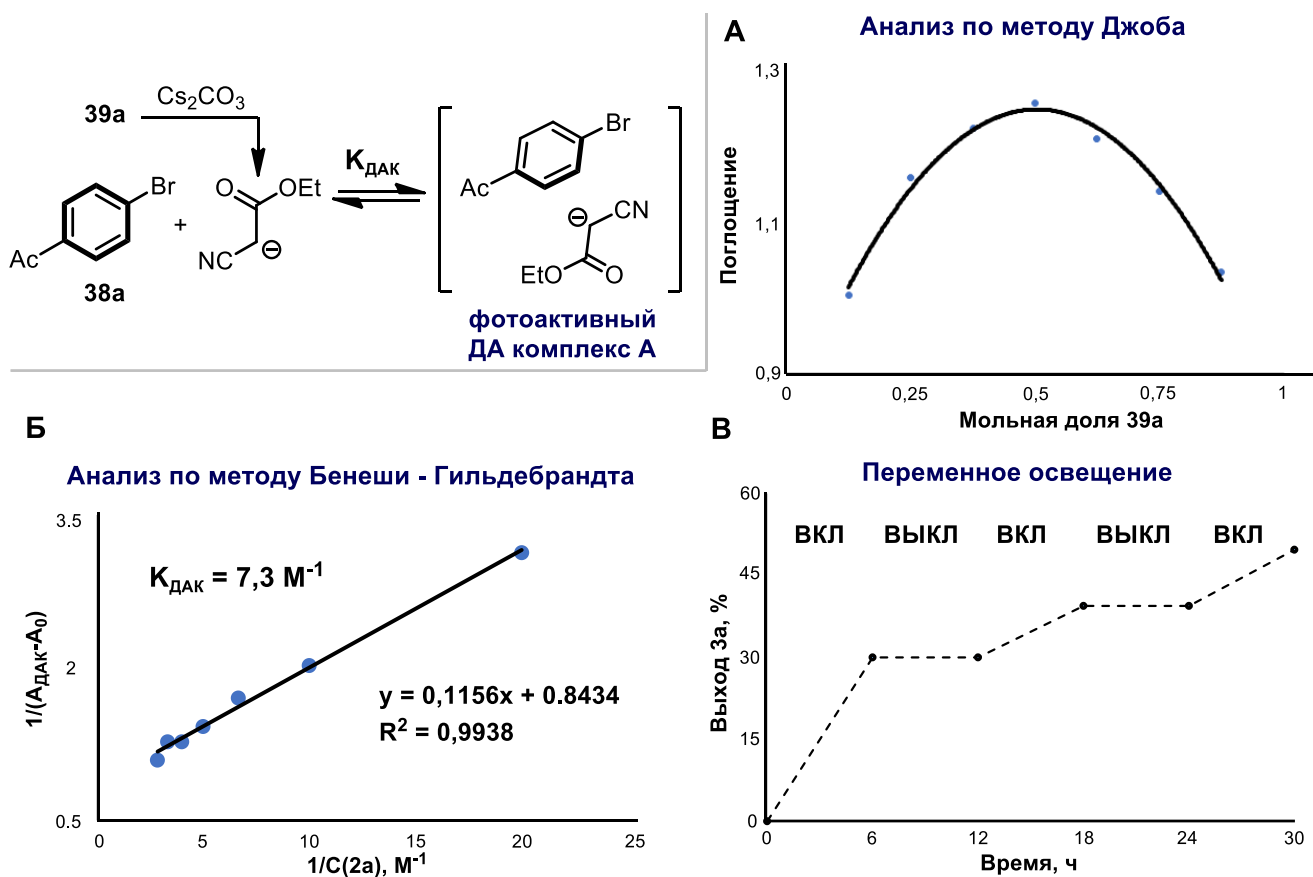


Рисунок 3.23. Исследование механизма реакции С-арилирования

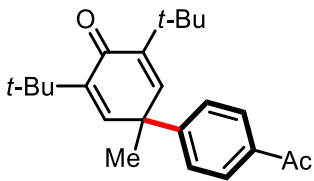
На основании кинетического спектроскопического эксперимента с варьированием концентрации депротонированного этилцианоацетата в растворе 4-бромацетофенона (**38a**), с последующим анализом полученных результатов по методу Бенеша-Гильдебрандта [259] мы определили константу ассоциации электронного донорно-акцепторного комплекса между реагентами как $K_{\text{ДАК}} = 7,3 \text{ M}^{-1}$ в ДМСО (Рисунок 3.23, Б). Небольшое значение константы ассоциации комплекса между соединением **38a** и депротонированной формой соединения **39a** объясняет необходимостью использования избытка донорного компонента для увеличения эффективности реакции. Специальный эксперимент с прерывистым

облучением реакционной смеси показал, что образование продукта реакции происходит только при облучении реакционной смеси видимым светом. (**Рисунок 3.23, В**)

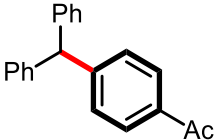
Подтверждение радикальной природы реакции С-арилирования была получено при проведении ряда специальных экспериментов (**Рисунок 3.24**). Введение в реакционную смесь 2 экв. ТЕМРО, ингибитора радикальных реакций, приводило к полному ингибированию образования продукта С-арилирования. При этом обнаружить аддукты ТЕМРО и образующихся в ходе реакции свободных радикалов нам не удалось.

		Добавка	Выход 40a, %
$38a + 39a \xrightarrow[\text{Добавка}]{\text{Стандартные условия}} 40a$		ТЕМРО (2 экв.)	0
		ВНТ (3 экв.)	45
		Ph ₂ CH ₂ (10 экв.)	49

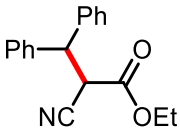
Обнаружено методом HRMS



46, Найдено: 339,2323
(C₂₃H₃₁O₂⁺: 339,2319)



47a, Найдено: 287,1434
(C₂₁H₁₉O⁺: 287,1430)



47b, Найдено: 279,1255
(C₁₈H₁₈NO₂⁺: 279,1259)

Рисунок 3.24. Механистические эксперименты.

Аналогично, введение в реакционную смесь 3 экв. ВНТ (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола) приводило к снижению выхода продукта С-арилирования **40a** до 45%. Применение метода масс-спектрометрии высокого разрешения для анализа реакционной смеси позволило нам обнаружить аддукт **46**, образовавшийся в результате присоединения арильного радикала к ВНТ. Снижение выхода соединения **40a** было также замечено и при введении в реакционную смесь 10 экв. дифенилметана, при этом методом масс-спектрометрии высокого разрешения было зафиксировано образование соединений **47a** и **47b** (**Рисунок 3.24**).

Механизм образования аддукта **47a** (**Рисунок 3.25**) включает стадию переноса атома водорода (НАТ) от молекулы дифенилметана к радикалу этилцианоацетата,

образованного ранее в ходе реакции. Образовавшийся дифенилметильный радикал впоследствии рекомбинирует с арильным радикалом с образованием аддукта **47a** [260, 261]. Образование аддукта **47b** происходит аналогично при переносе атома водорода к арильному радикалу и последующей рекомбинации дифенилметильного радикала и радикалу этилцианоацетата.

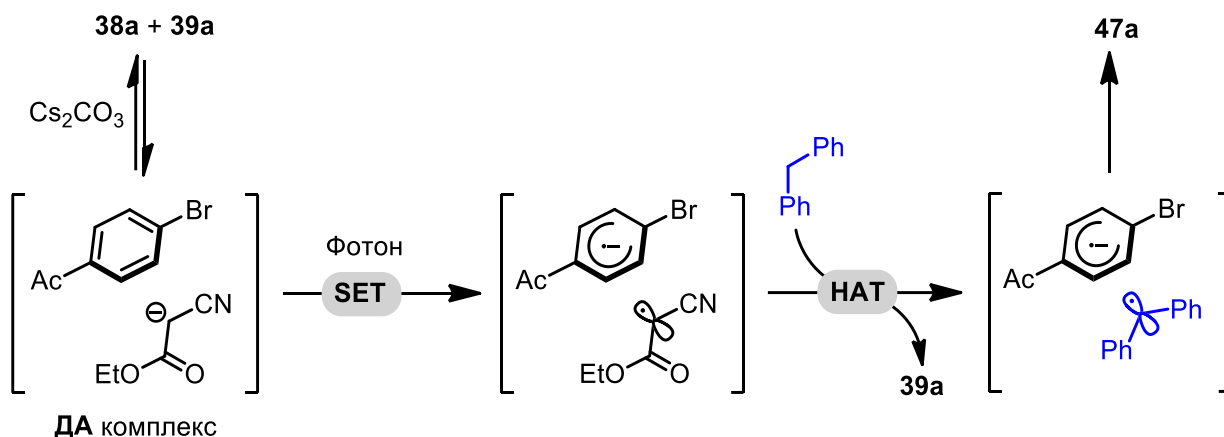


Рисунок 3.25. Схема образования аддукта **47a**

Принимая во внимание результаты проведенных экспериментов, направленных на получение представлений о механизме обнаруженной нами реакции C-арилирования, мы предполагаем следующий путь образования C-арилированных метиленактивных соединений (**Рисунок 3.26**) [262]. Первоначально происходит образование электронного донорно-акцепторного комплекса **A** между арилгалогенидом (**38**, акцептор) и депротонированным метиленовым соединением (**39**, донор). Электронный донорно-акцепторный комплекс служит фотосенсибилизатором и при возбуждении видимым светом переходит в возбужденное электронное состояние. Затем происходит внутрисистемный одноэлектронный перенос (**SET**) от донора к акцептору, что приводит к образованию пары радикал – анион-радикал (**Б**). Необратимый мезолитический разрыв связи углерод–галоген влечет образование двух реакционноспособных интермедиатов – арильного радикала и радикала соответствующего метиленактивного соединения (радикал–радикальная пара **В**). Сочетание двух C-центрированных радикалов приводит к образованию продукта арилирования **40, 41**.

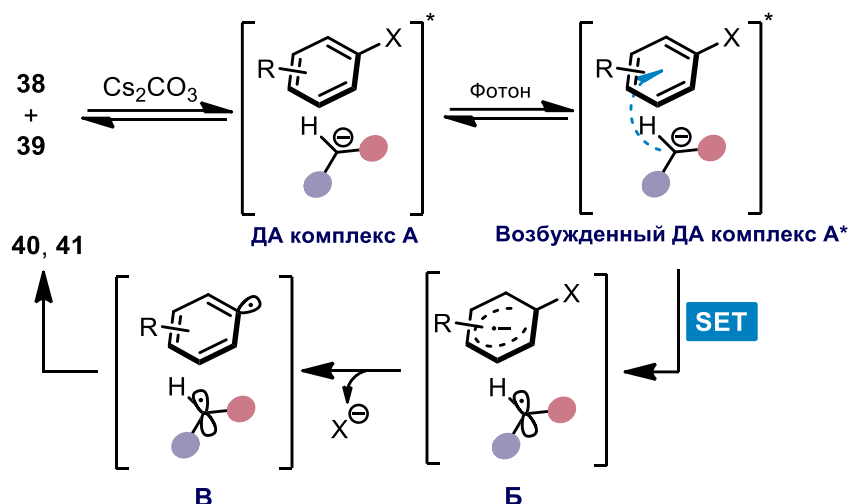


Рисунок 3.26. Механизм иницируемого видимым светом C-арилирования метиленактивных соединений арилгалогенидами.

В заключении мы разработали новый метод C-арилирования активных метиленовых соединений акцепторно-замещенными арилбромидами и иодидами, реализуемый в отсутствие катализаторов при температурах близких к комнатным. В отличие от аналогичных реакций, катализируемых переходными металлами, фотоиницируемое арилирование проходящее через предварительное образование электронного донорно-акцепторного комплекса не сопровождается побочной реакцией ретро-Кляйзена. Внутримолекулярный вариант реакции был использован для нового подхода к синтезу производных индола без использования катализаторов на основе благородных металлов.

3.2.3. S-Арилирование тиокарбоксилатов калия

Тиофенолы, в силу своей высокой реакционной способности служат универсальными исходными веществами для синтеза ароматических органических соединений, содержащих атом серы в различных степенях окисления. Традиционные методы синтеза замещенных тиофенолов включают реакции элементарной серы с литий- и магниорганическими соединениями, которые, в силу очевидных причин, ограниченно совместимы с рядом функциональных групп [263]. Кроме того, применение тиолов в качестве реагентов в лабораторной практике осложняется их высокой токсичностью, сильным запахом и склонностью к окислительному гомосочетанию [263, 264]. В силу этих причин применение стабильных суррогатов тиофенолов – соединений, которые обладают схожей реакционной способностью, но лишены характерных для тиофенолов недостатков – привлекательно с практической точки зрения. Среди прочих, в качестве таких соединений в органическом синтезе используются S-арилтиоацетаты – устойчивые на воздухе, практически не имеющие запаха и легко выделяемые соединения, которые могут быть превращены в различные классы ароматических сераорганических соединений без необходимости их превращения в тиофенолы в результате отдельной синтетической стадии [265, 266]. Наиболее распространенный подход к синтезу S-арилтиоацетатов основан на реакциях арилгалогенидов с тиоацетатом калия в присутствии катализаторов на основе соединений палладия, меди или никеля (**Рисунок 3.27**) [267–271]. Упомянутые ранее недостатки методов связанных с использованием катализаторов на основе соединений переходных металлов, стимулируют поиск альтернативных некаталитических подходов к синтезу S-арилтиоацетатов и родственных им соединений.

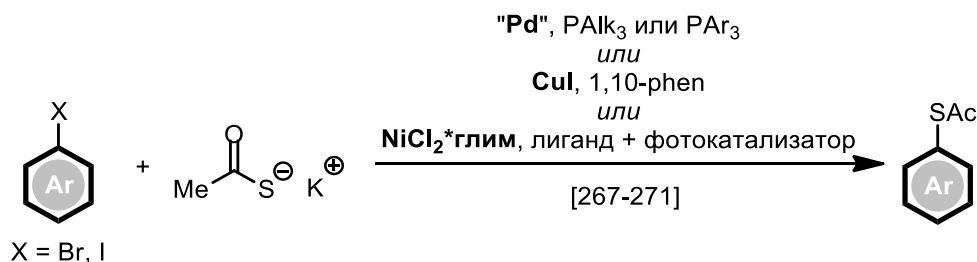


Рисунок 3.27. Методы синтеза S-арилтиоацетатов.

В последние годы был разработан ряд практически значимых методов создания связи C–S основанных на использовании видимого света в качестве активатора реакции [272–275], в том числе с применением методологии электронных донорно-акцепторных комплексов [47, 49, 57, 279–283]. Впервые возможность образования связи C(sp²)–S в результате некаталитического кросс-сочетания тиофенолят-ионов с арилгалогенидами в результате иницируемой видимым светом реакции была описана в работе Мияке с сотрудниками в 2017 г (**Рисунок 3.28, А**) [252, 276]. Хотя был представлен широкой ряд арилгалогенидов, успешно вступавших в реакцию кросс-сочетания, в случае реакций арилгалогенидов с нейтральными или донорными заместителями синтетически полезные выходы были получены при использовании тиофенолов, содержащих электронодонорные заместители, т. е. тиофенолов с потенциалом окисления $E_{\text{ок}} = -0,37 - +0,21$ В относительно стандартного каломельного электрода (СКЭ) [284]. Несколько позже было показано, что дитиокарбамат-анионы ($E_{\text{ок}} \sim +0,45$ В относительно СКЭ) способны вступать в схожее по механизму превращение с электронно-дефицитными арилгалогенидами, образуя S-арилдитиокарбаматы (**Рисунок 3.28, Б**) [278]. При этом арилбромиды и арилхлориды, а также арилиодиды, содержащие электронодонорные заместители в реакцию S-арилирования в этих условиях не вступали.

Основываясь на этих результатах и используя методологию электронных донорно-акцепторных комплексов, мы разработали новый подход к синтезу S-арилтиокарбоксилатов, основанный на реакциях акцепторно-замещенных арилбромидов и иодидов с тиокарбоксилатами калия ($E_{\text{ок}} = +0,44$ В относительно СКЭ для AcSK) [270], иницируемой видимым светом (**Рисунок 3.28, В**). Образование связи C(sp²)–S в разработанном нами методе реализуется при температурах близких к комнатной без использования катализаторов на основе благородных металлов.

Для поиска наиболее эффективных условий иницируемого видимым светом образования связи C(sp²)–S при синтезе S-арилтиоацетатов мы использовали 4-бромацетофенон (**38a**) и коммерчески доступный тиацетат калия (**48a**) в качестве модельных субстратов. Освещение светом с широким диапазоном длин волн (6500 К) смеси соединений **38a** и **48a** в мольном соотношении 1:2 в ДМСО в атмосфере аргона в течение 24 ч при температуре 40 °С с выходом 30% был получен продукт арилирования **49a**. В реакционной были также обнаружены бис(4-ацетилфенил) сульфид (**50a**) и бис(4-ацетилфенил)дисульфид (**51a**), образовавшиеся с выходом 23 и 18%, соответственно. Образование соединения **50a** происходит вероятно в результате S-

арилирования 4-ацетилтиофенолят-иона, образующегося при гидролизе *S*-арилтиоацетата **49a** в условиях реакции. При этом соединение **51a** образуется очевидно из того же 4-ацетилтиофенолят-иона в результате рекомбинации соответствующего тиинильного радикала или окислительного гомосочетания (**Рисунок 3.29**). С целью предотвращения гидролиза образующегося в ходе реакции *S*-арилтиоацетата мы в дальнейшем проводили реакцию в присутствии активированных и измельченных молекулярные сита 4Å. Введение молекулярных сит в реакционную смесь оказало положительное влияние на выходе продукта реакции – соединение **49a** было получено с выходом 82% (по ЯМР ^1H) и выделено с выходом в 70% (**Таблица 3.8**). Следует отметить, что при иницируемой видимым светом реакции образования связи C–S мы не отмечали образование продукта гидродегалогенирования 4-бромацетифенона – незамещенного ацетофенона **40aa**, как при C-арилировании цианоуксусного эфира.

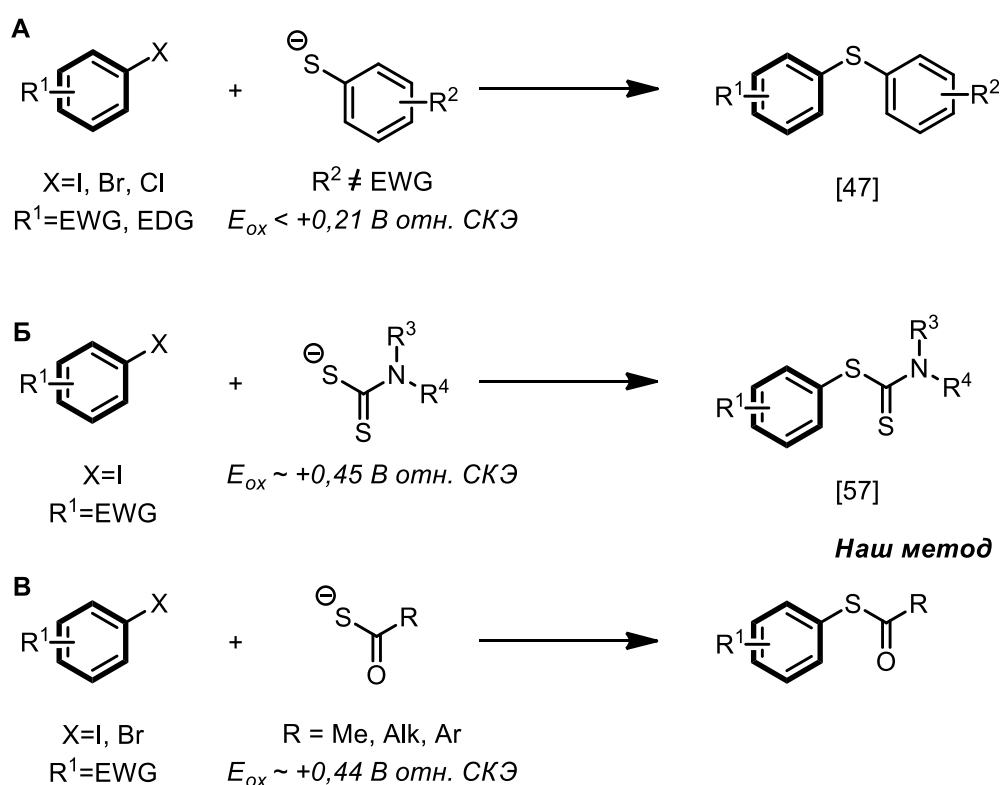
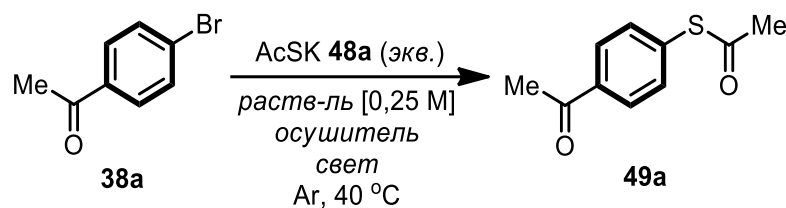


Рисунок 3.28. Реакции образования связи $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--S}$ при активации видимым светом с использованием стратегии электронных донорно-акцепторных комплексов

Таблица 3.8. Оптимизация условий синтеза S-арилтиоацетата **49a**.

№	AcSK, экв.	Растворитель	Осушитель	Длина волны, нм	Время, ч	Выход, % ^[a]
1	2	ДМСО	-	белый свет, 6500K	24	30 ¹
2	2	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	82
3	2	ДМСО	МС 4 Å	400 нм	24	52
4	2	ДМСО	МС 4 Å	450 нм	24	64
5	2	ДМСО	МС 4 Å	530 нм	24	следы
6	2	ДМСО	МС 4 Å	365 нм	24	39
7 ²	2	ДМСО	МС 4 Å	-	24	следы
8	2	ДМА	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	36
9	2	ДМФА	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	24
10	2	PhMe	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	0
11	1.5	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	45
12	1.2	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	32
13	2	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	12	54
14	2	ДМСО	Na ₂ SO ₄	белый свет, 6500K	24	52
15 ³	2	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	10
16 ⁴	-	ДМСО	МС 4 Å	белый свет, 6500K	24	5
17 ⁵	2	ДМСО	МС 4 Å	солнечный свет	120	57

МС 4 Å = активированные и растертые 4 Å молекулярные сита (300 мг). Условия реакции: 4-бромацетифенона (**38a** 0,5 ммоль; 1 экв.), растворитель (2 мл), атмосфера аргона. Выход определялся по спектрам ЯМР ¹H с использованием метода внутреннего стандарта (1,4-дибромо-2,5-диметилбензол). ¹Также образовались: бис(4-ацетилфенил)сульфид (23%) и бис(4-ацетилфенил)дисульфид (18%). ²Без освещения. ³Без атмосферы аргона. ⁴Вместо AcSK была использована смесь AcSH и K₂CO₃. ⁵Освещение солнечным светом без перемешивания.

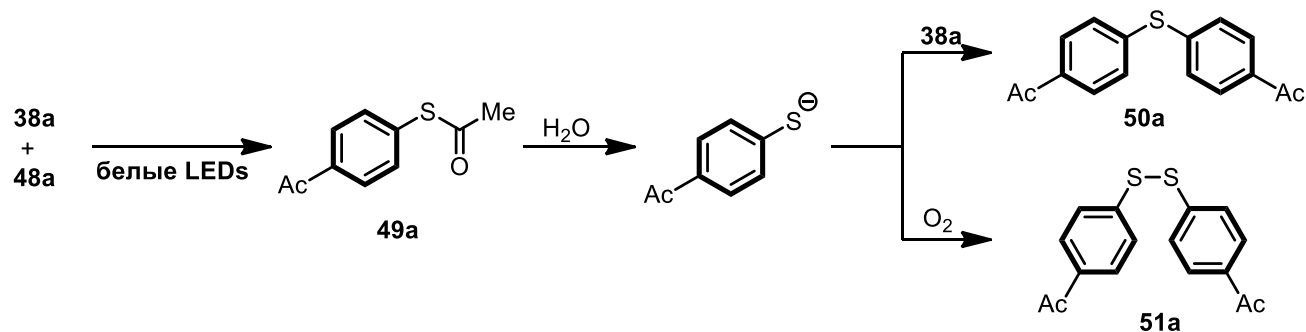


Рисунок 3.29. Схема образования побочных продуктов реакции

Использование излучения с более узким диапазоном длин волн сопровождалось снижением выхода продукта реакции S-арилирования **49a**: использование синего света с длиной волны 395–405 нм привело к образованию соединения **49a** с выходом 52%, а с длиной волны 445–455 нм – с выходом 64%; при использовании зеленого света с длиной волны 525–535 нм соединение **10a** было получено лишь в следовых количествах. Применение УФ облучения с длиной волны излучаемого света 365 нм (26 Вт) соединение **49a** было получено с выходом 38%.

Скрининг различных растворителей показал, что наиболее эффективно реакция проходит в ДМСО, в то время как в ДМФА и ДМА продукт арилирования **49a** был получен с меньшим выходом. Уменьшение используемого избытка соединения **48a**, а также сокращение времени реакции вдвое проявляются в снижении выхода соединения **49a**. Неэффективной оказалась замена молекулярных сит на безводный сульфат натрия. Проведение реакции в атмосфере инертного газа оказалось необходимым условием для достижения ее высокой эффективности, при проведении реакции в атмосфере воздуха выход продукта арилирования **49a** составил 10%. Использование в реакции с арилгалогенидом смеси тиоуксусной кислоты и карбоната калия для генерирования тиацетата калия *in situ* позволило получить S-арилтиоацетат **49a** лишь в следовых количествах.

Мы также продемонстрировали, что реакция может также быть осуществлена при использовании солнечного света в качестве инициатора. Выдерживание в течение 5 дней не перемешиваемой реакционной смеси на солнечном свете привело к образованию S-арилтиоацетата **49a** с выходом 57% при неполной конверсии исходных соединений.

Оптимизированные условия были применены к ряду замещенных арилгалогенидов **38** (Рисунок 3.30). Разнообразные по строению арилбромиды и иодиды, содержащие электроноакцепторные заместители в различных положениях ароматического кольца, эффективно вступали в реакцию с тиацетатом калия (**48a**) с применением оптимизированных условий. Реакции арилиодидов проходили с большими выходами, чем соответствующих арилбромидов, при этом арилхлориды не давали положительного результата. Условия реакции совместимы с рядом синтетически полезные функциональные группы, таких как карбонильные (**49a**, **49b**, **49d**, **49h**), сложноэфирные (**49c**, **49e**, **49f**, **49i**) и циано-группы (**49g**). Однако в некоторых случаях для повышения эффективности реакции, например для получения продуктов кросс-сочетания **49c** и **49f**, было необходимо использовать больший избыток тиацетата калия (**48a**).

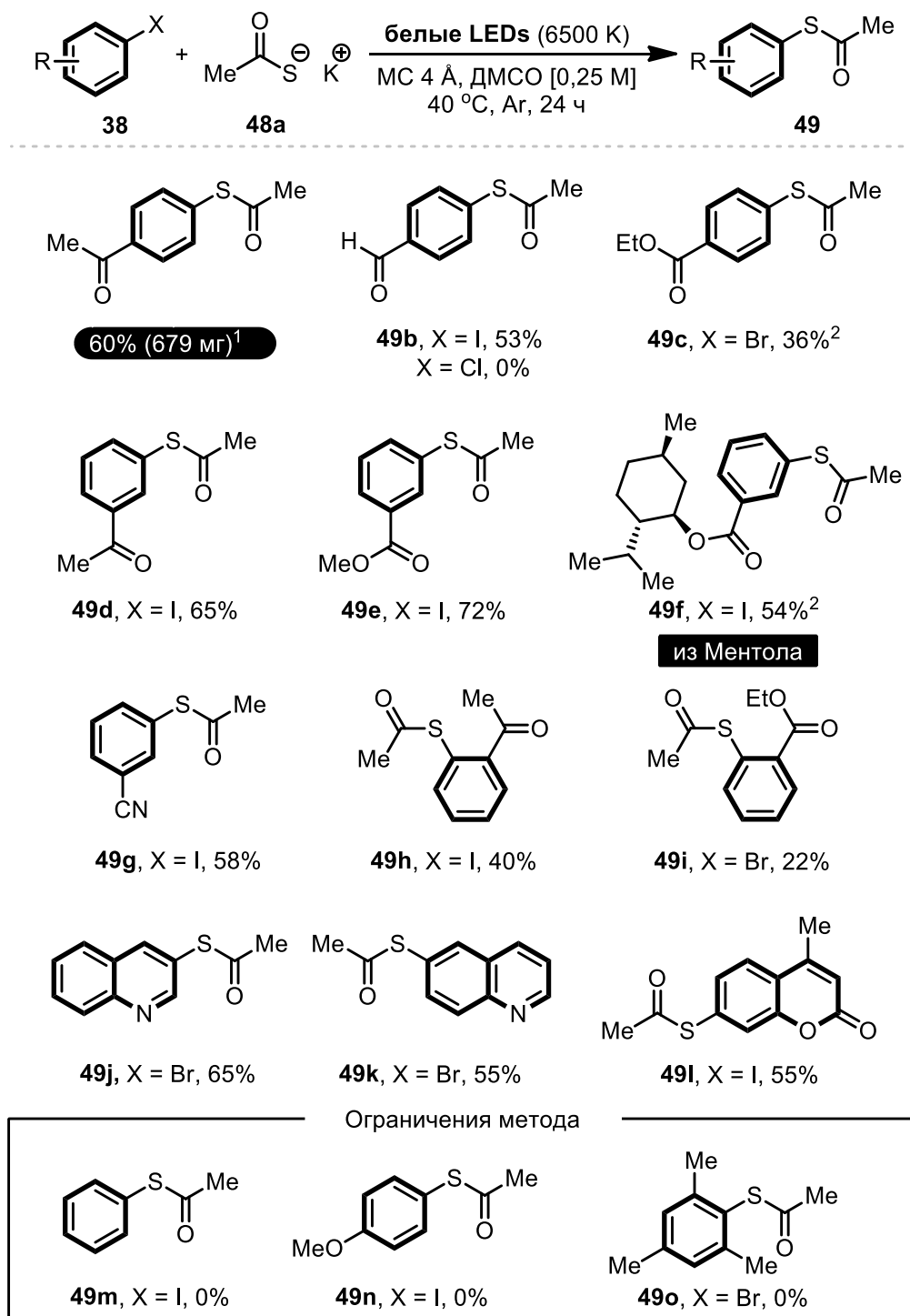


Рисунок 3.30. S-Арилирование тиокарбосилата калия (**48a**) арилгалогенидами.

Условия реакции **38** (1 ммоль, 1 экв.), **48a** (2 экв.), MC 4 Å (600 мг), ДМСО (0,25 М). ¹**38a** (5,8 ммоль), **48a** (2,5 экв.), MC 4 Å (2 г), ДМСО (17,5 мл). ²Использовано 5 ммоль (5 экв.) тиоацетата калия **48a**.

орто-Замещенные арилгалогениды **38** также вступали в реакцию с тиоацетатом калия **48a** в качестве субстратов, однако соответствующие продукты S-арилирования **49h** и

49i были выделены с более низкими выходами. В реакции могут быть использованы гетероциклические галогениды, что, в частности, было показано на примере производных хинолина (**49j**, **49k**) и кумарина (**49l**). Ограничение метода связано с тем, что арилгалогениды не содержащие заместителей электроноакцепторной природы, не вступают в реакцию *S*-арилирования тиоацетатом калия в оптимизированных условиях.

Разработанный нами метод синтеза *S*-арилтиоацетатов может быть успешно реализован с увеличением загрузки исходного 4-бромфцетофенона (**38a**) до 5,8 ммоль, что позволяет получить продукт сочетания *S*-арилтиоацет **49a** без потери в выходе (679 мг, 60%, **Рисунок 3.30**).

Будучи суррогатами тиофенолов, *S*-арилтиоацетаты могут быть использованы в дальнейших превращения для получения сераорганических соединений различных классов (**Рисунок 3.31**). Для демонстрации таких возможностей, используя полученные нами *S*-арилтиоацетаты мы осуществили синтез симметричного (**52**) и несимметричных (**53a** и **53b**) дисульфидов, сульфонилхлоридов (**54a-c**) и сульфаниламидов (**55a** и **55b**). Важно отметить, что все перечисленные соединения были получены из соответствующих арилгалогенидов **38** без применения катализаторов на основе благородных и других переходных металлов, а также без использования токсичных и обладающих неприятным запахом тиофенолов.

Для демонстрации синтетических возможностей разработанного нами метода инициируемого видимым светом *S*-арилирования тиокарбоксилатов, мы исследовали реакции других тиокарбоксилатов калия **48b-g** в реакциях с акцепторно-замещенными арилгалогенидами в ранее оптимизированных условиях. Метод носит общий характер и применим для алифатических и ароматических тиокарбоксилатов. При этом мы отметили, что *S*-арилирование алифатических тиокарбоксилатов, приводящее к образованию соединений **56c-f**, проходит с большей эффективностью, чем их ароматические аналоги, приводящие к образованию соединений **56a** и **56b**. Применимость предложенного нами метода инициируемого видимым светом создания связи C–S для модификации лекарственных препаратов была продемонстрирована синтезом производных ибупрофена (**56e**) и напроксена (**56f**) (**Рисунок 3.22**).

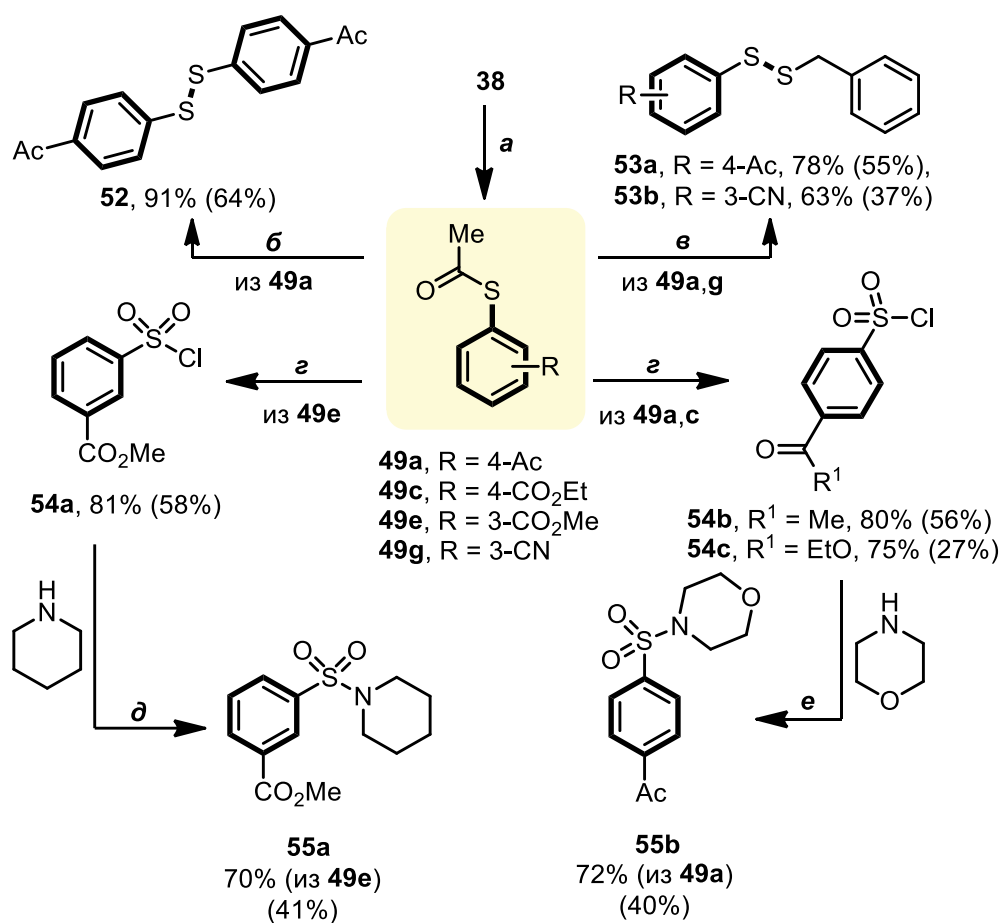


Рисунок 3.31. Пост-синтетические превращения *S*-арилтиоацетатов **49**.

Условия: *a*. оптимизированные условия; *б*. I₂ (2,5 экв.), NIS (0,5 экв.), MeCN, 23 °C., 4 ч.; *в*. BnCl (1,5 экв.), Na₂S₂O₃ (3 экв.), Cs₂CO₃ (15 мол.%), H₂O [265]; *г*. NCS (4 экв.), HCl_{водн} (2 М), MeCN, 10 °C; *д*. ТГФ, 5 °C; *е*. Et₃N (2 экв.), ТГФ, 5 °C. Суммарные выходы соединений в результате нескольких стадий приведены в скобках.

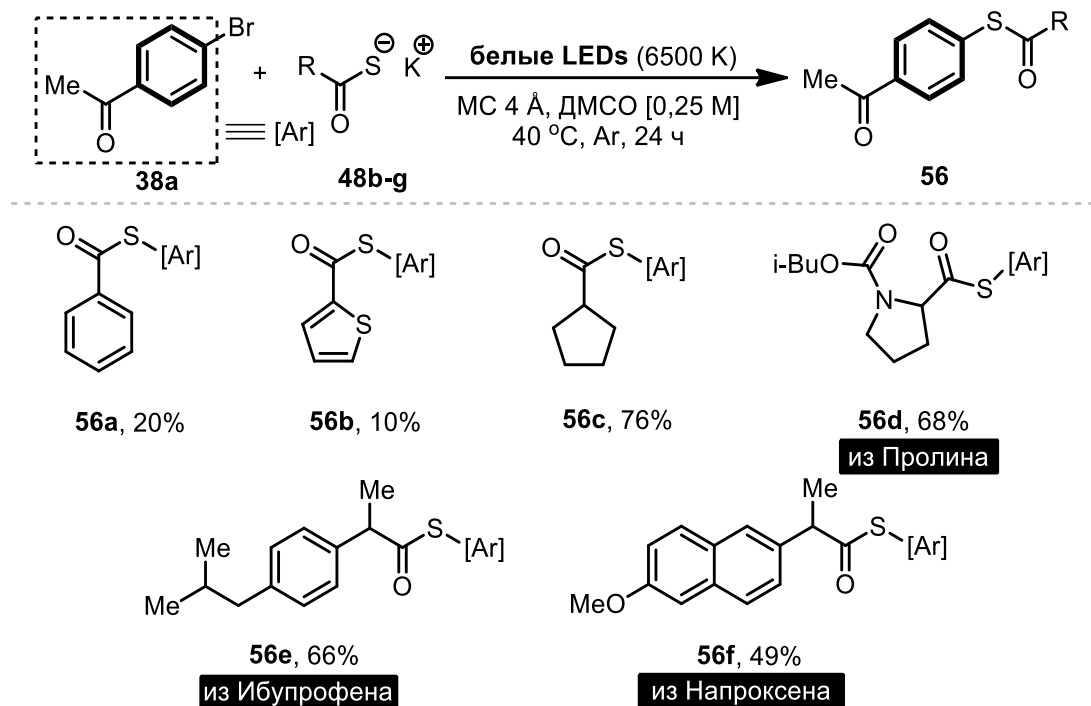
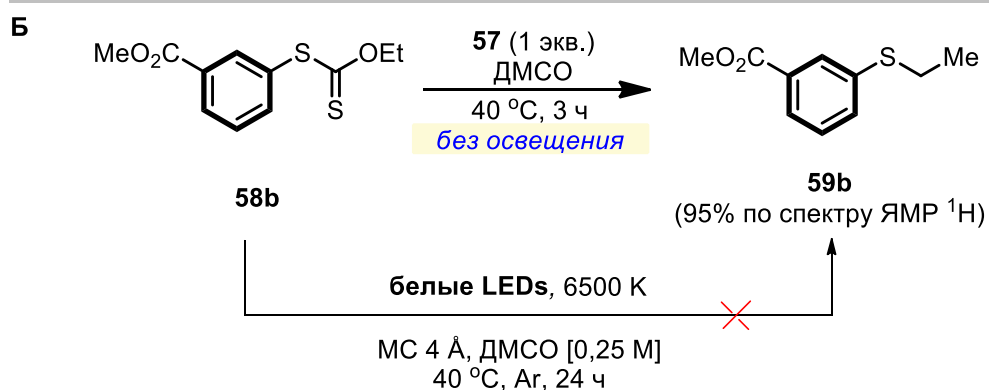
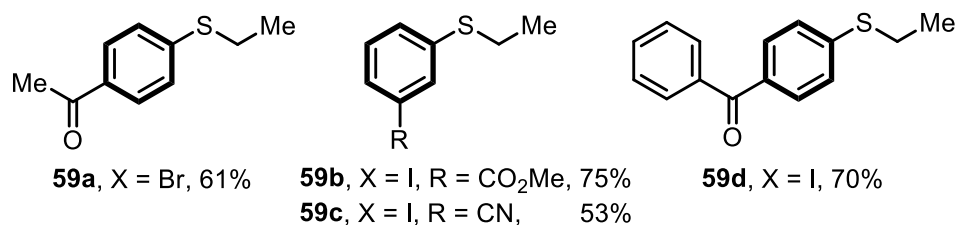


Рисунок 3.32. S-Арилирование тиокарбоксилатов калия.

Условия реакции: **38a** (1 ммоль, 1 экв.), **48b-g** (2 экв.), МС 4 Å (600 мг), ДМСО (0,25 М).

В заключении мы изучили возможность S-арилирования этилксантогената калия (**57**) – коммерчески доступного соединения, широко используемого в органическом синтезе для введения серосодержащих функциональных групп. Согласно нашим ожиданиям, иницируемая видимым светом реакция арилгалогенидов **38** с соединением **57** в оптимизированных условиях должна была привести к образованию соответствующих S-арил O-этилксантогенатов **58**. Однако вместо соединений **58** мы выделили из реакционной смеси этил(арил)сульфиды **59a-d** с выходами 53–75% в качестве единственных продуктов реакции. (Рисунок 3.33, А).

Специальными экспериментами мы установили, что образование сульфидов **59** из ксантогенатов **58** происходит не под действием видимого света, а в результате реакции S-арил O-этилксантогенатов **58** с этилксантогенатом **57** (Рисунок 3.33, Б). Ксантогенат **58b**, независимо полученный из соответствующей соли арилдиазония и этилксантогената калия (**57**), был превращен в сульфид **59b** с выходом 95% (ЯМР ^1H) при его реакции с эквимольным количеством этилксантогенатом калия (**57**) в ДМСО при 40 °C в течение 3 ч.



В Возможный механизм образования 17

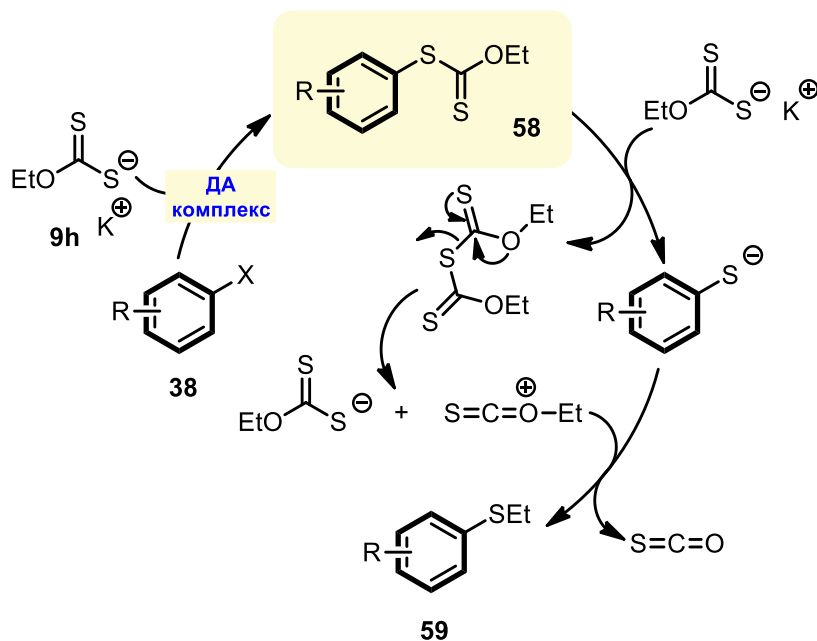


Рисунок 3.33. Иницируемая видимым светом реакция арилгалогенидов и этилксантогената калия **57** (**A**). Возможный механизм образования арил(этил)сульфидов

Условия реакции: **1a** (1 ммоль, 1 экв.), **57** (2 экв.), MC 4 Å (600 мг), ДМСО (0,25 M).

Наши попытки изменить результат реакции арилгалогенидов с этилксантогенатом калия изменением соотношения реагентов и уменьшением времени реакции оказались неуспешными и способствовали только уменьшению выхода сульфида **59a** (до 35 и 47%, соответственно).

Механизм реакции

Согласно нашему предположению, что разработанная нами инициируемая видимым светом реакция тиоэтерификации арилгалогенидов реализуется через предварительно образование донорно-акцепторного комплекса, ответственного за активацию связи углерод–галоген в арилгалогениде. Прежде всего об образовании электронного донорно-акцепторного комплекса между реагентами свидетельствует окрашивание, возникающее при их смешении. В действительности, при добавлении 4-бромацетифенона (**38a**) к раствору тиацетата калия (**48a**) в ДМСО смесь приобретает желтую окраску, что свидетельствует о донорно-акцепторном взаимодействии между соединениями (**Рисунок 3.34**).



Рисунок 3.34. Внешний вид растворов соединений **38a** и **48a**.

Регистрация электронных спектров поглощения показала, что при смешении соединений **38a** (0,01 М) и **48a** в соотношении 1:3 наблюдается значительный батохромный сдвиг поглощения в видимую область. Растворы соединений **38a** и **48a** демонстрируют слабое поглощение в видимой области спектра (**Рисунок 3.35**). Эти наблюдения подтверждают наше предположение об образовании окрашенного донорно-акцепторного комплекса между реагентами реакции на начальном этапе реакции [285, 286]. На основании специальных спектральных экспериментов при длине волны 415 нм и анализа их результатов по методу Джоба мы определили состав электронного донорно-акцепторного комплекса как 1:1 (**Рисунок 3.36**).

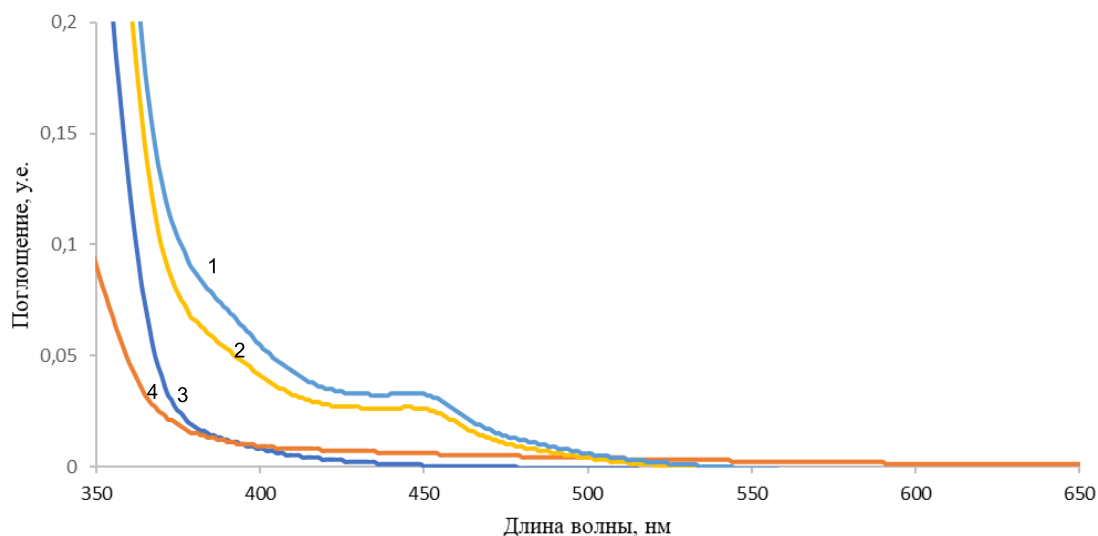


Рисунок 3.35. Электронные спектры поглощения растворов соединений **38a**, **48a** и их смесей в ДМСО (0,01 М).

Линия 1 – смесь **38a** и **48a** (1:2); линия 2 – смесь **38a** и **48a** (1:1); линия 3 – соединение **38a**; соединение **48a**

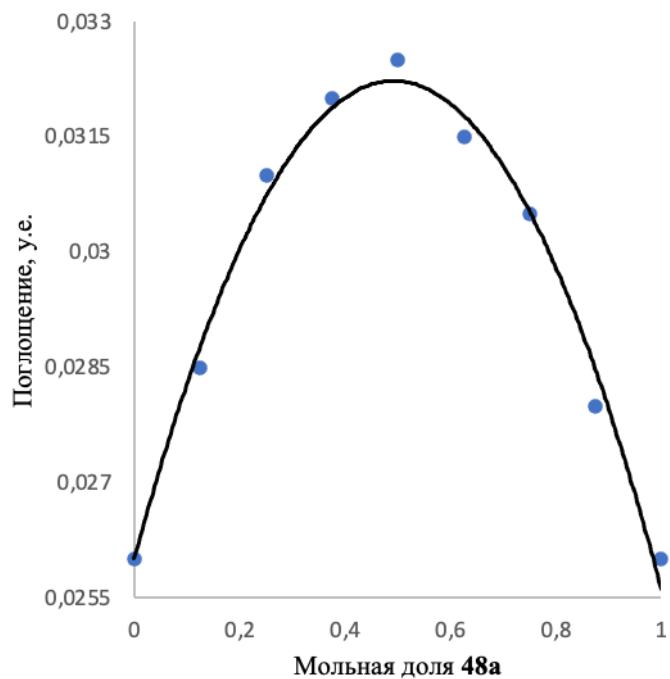


Рисунок 3.36. График Джоба для электронного донорно-акцепторного комплекса между соединениями **38a** и **48a**.

На наш взгляд интересным будет отметить факт, что в спектре поглощения смеси 4-хлорбензальдегида и тиацетата калия **48a** также наблюдается значительный батохромный сдвиг, свидетельствующий об образовании электронного донорно-акцепторного комплекса, однако при этом облучение смеси этих соединений не приводит к образованию продукта арилирования **49b** (Рис. 3.11).

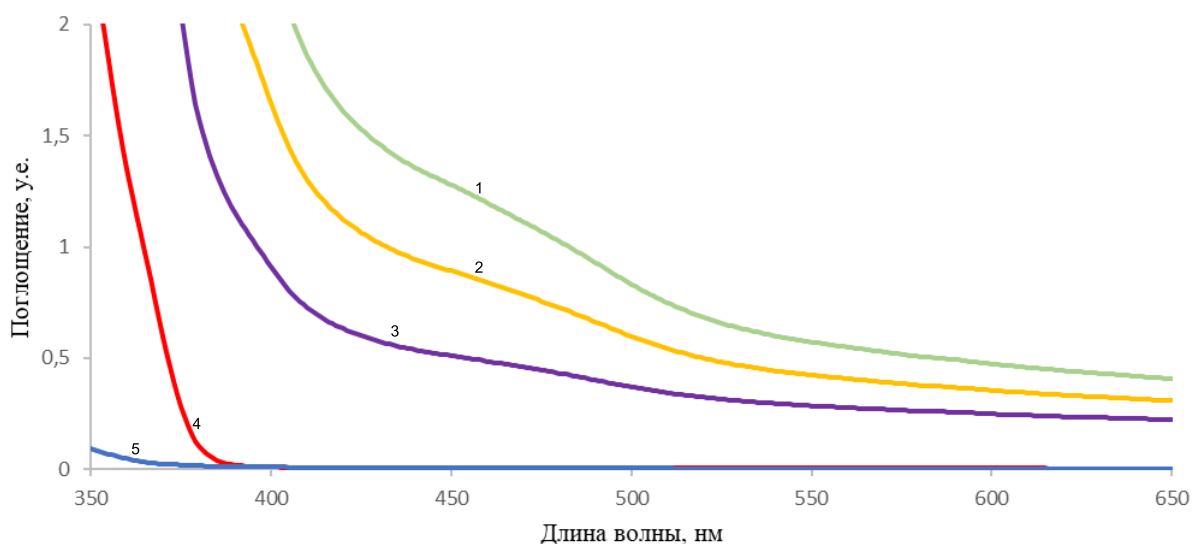


Рисунок 3.37. Электронный спектр поглощения 4-хлорбензальдегида, тиацетата калия (**48a**) и их смеси в разных соотношениях в ДМСО (концентрация 4-хлорбензальдегида 0,01 М).

Линия 1 – 4-хлорбензальдегид + **48a** (1:3); *линия 2* – 4-хлорбензальдегид + **48a** (1:2); *линия 3* – 4-хлорбензальдегид + **48a** (1:1); *линия 4* – 4-хлорбензальдегид; *линия 5* – соединения **48a**

Второй этап наших специальных экспериментов был связан с подтверждением радикальной природы реакции S-арилирования тиокарбоксилатов инициируемой видимым светом. (Рисунок 3.38). При введении 2 экв. радикальной ловушки (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (TEMPO) в реакцию между соединениями **38a** и **48a** продукт S-арилирования **49a** был получен с выходом 9% при полной конверсии исходных соединений. Это свидетельствует о возможном участии радикальных интермедиатов в реакции, хотя образование возможных радикальных аддуктов зафиксировать нам не

удалось. При проведении той же реакции в присутствии 10 экв. дифенилметана кроме ожидаемого продукта сочетания **49a**, методом масс-спектрометрии высокого разрешения было отмечено образование триарилметанового соединения **47a** (Рисунок 3.38).

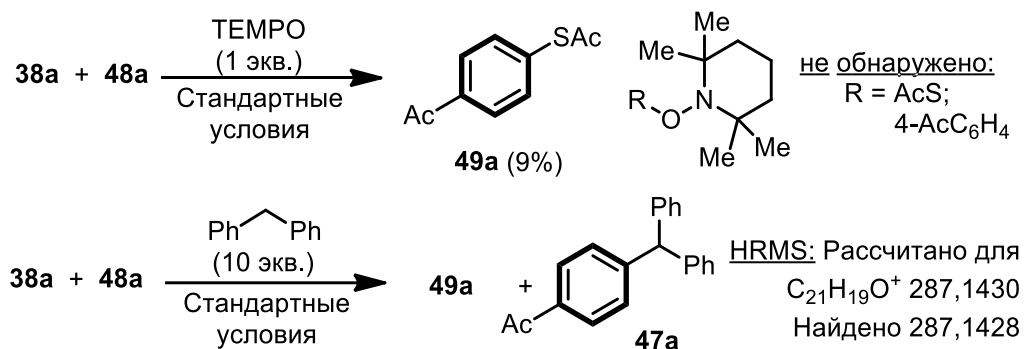


Рисунок 3.38. Механистические эксперименты

Эксперименты с прерывистым освещением реакционной смеси показали необходимость непрерывного освещения для осуществления реакции (Рисунок 3.39).

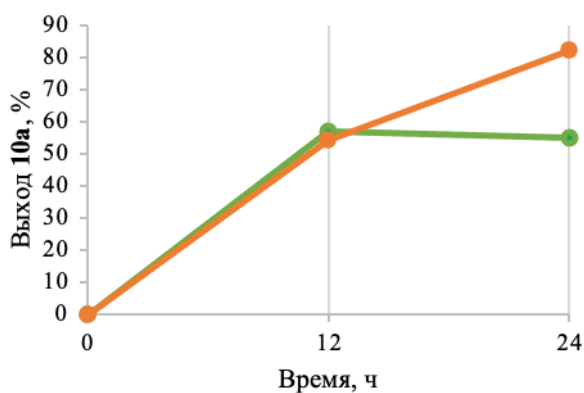


Рисунок 3.39. Эксперимент с прерывистым освещением.

Дальнейшее исследование механизма реакции было проведено с применением метода спиновых ловушек. Смесь модельных реагентов **38a** и **48a** в соотношении 1:2 освещалась видимым светом в течение 1 ч в присутствии 2 экв. спиновой ловушки α -фенил-*N*-трет-бутилнитрона (**PBN**). Последующий анализ реакционной смесью методом спектроскопии ЭПР позволил зафиксировать большое количество ($8 \cdot 10^{-5}$ М) радикальных аддуктов **60** (Рисунки 3.40 и 3.41, линия *a*).

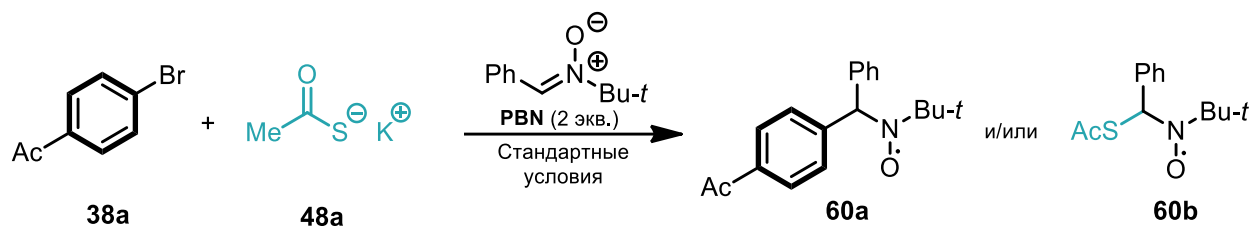


Рисунок 3.40. Анализ реакции методом спиновой ловушки

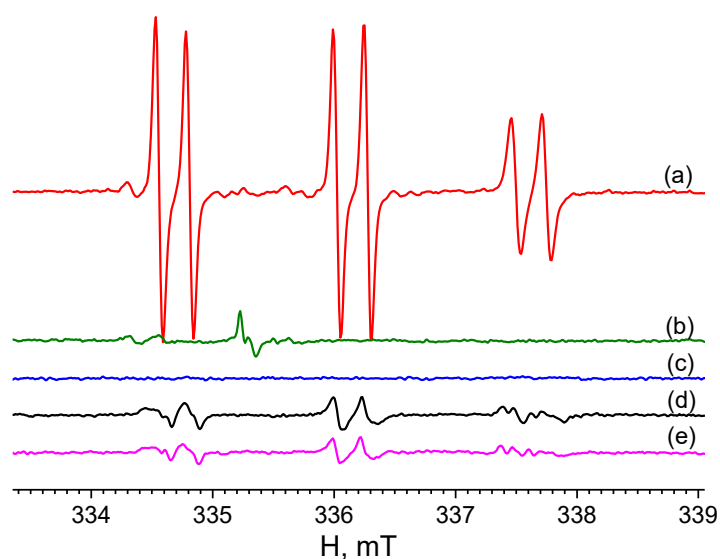


Рисунок 3.41. Спектры ЭПР после облучения в течение 1 ч.

(a) **38a**, **48a**, **PBN**; (b) **38a**, **48a**; (c) **48a**, **PBN**; (d) **38a**, **PBN**; (e) **PBN**.

Образование радикального аддукта из радикальных интермедиатов, генерируемых в ходе реакции, было подтверждено рядом дополнительных ЭПР-экспериментов. Были получены спектры для (1) смеси реагентов без спиновой ловушки (**Рисунок 3.41**, линия *b*), (2) смеси каждого из реагентов по отдельности со спиновой ловушкой (линии *c* и *d*) и (3) для раствора самой спиновой ловушки **PBN** (линия *e*) после его освещения в течение 1 ч светом с широким диапазоном длин волн (6500 К). Спектр ЭПР реакционной смеси без добавления спиновой ловушки позволил зафиксировать только следовые количества радикальных частиц с несимметричным спектром и g -фактором 2,011; образование таких частиц возможно происходит в результате фотолиза *S*-арилтиоацетата **49a**. Смесь арилбромида **38a** и спиновой ловушки **PBN**, как и индивидуальный раствор спиновой ловушки **PBN**, согласно спектрам ЭПР содержат следовые количества нитроксильных радикалов. Сигналы в спектрах ЭПР полученных при проведении контрольных

экспериментов характеризуются интенсивностью в ~ 15 раз меньше, чем интенсивность сигнала радикального аддукта, образовавшегося в результате освещения реакционной смеси.

g -Фактор зафиксированного радикального аддукта составил $2,0061 \pm 0,0001$, а константы сверхтонкого расщепления на ядрах азота и водорода составили $a_N = 1,465 \pm 0,002$ мТл и $a_H = 0,251 \pm 0,002$ мТл, соответственно, что согласуется с описанными в литературе данным для радикальных аддуктов с используемой спиновой ловушкой **PBN** [287]. Рассчитанный спектр ЭПР находится в хорошем соответствии с экспериментальным спектром (**Рисунок 3.42**). Однако форма полученного спектра не позволяет сделать однозначный вывод о том C -центрированный (аддукт **60a**) или S -центрированный радикал (аддукт **60b**) был перехвачен спиновой ловушкой.

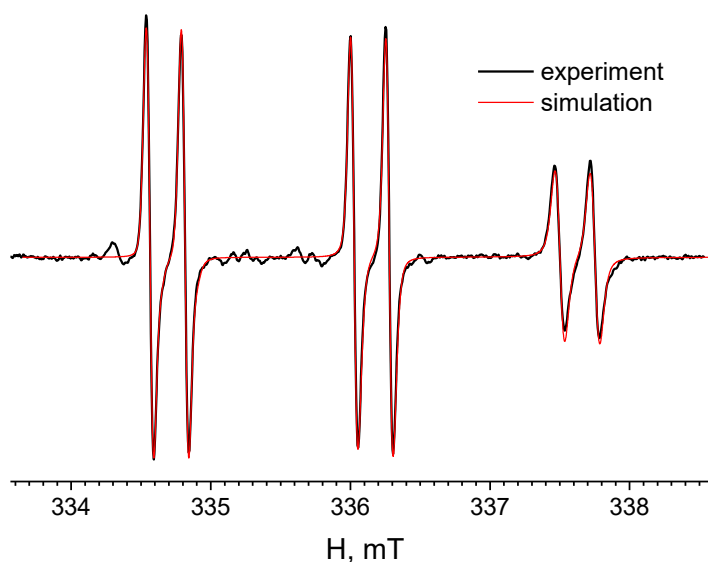


Рисунок 3.42. Экспериментальный и расчетный спектры ЭПР

На основании полученных экспериментальных данных и литературных аналогиях [276, 281], мы предполагаем следующий механизм образования связи углерод–сера в условиях иницируемого видимым светом S -арилирования тиацетатов (**Рисунок 3.43**). Первоначально образуется электронный донорно-акцепторный комплекс (**I**) между молекулой арилгалогенида (**38**, акцептор) и тиокарбоксилат-анионом (**48**, донор), причем связывание может осуществляться как через анион- π взаимодействие [233], так и через образование галогенной связи [277, 283]. Электронный донорно-акцепторный комплекс **I** служит эндогенным фотосенсибилизатором, и при возбуждении видимым светом

переходит в возбужденное состояние. В возбужденном состоянии электронный донорно-акцепторный комплекс претерпевает внутрисистемный одноэлектронный перенос от молекулы донора к молекуле акцептора, в результате которого образуется пара *S*-центрированный радикал – арил-радикал (II). Последующий необратимый мезолитический разрыв связи углерод–галоген приводит к образованию радикал-радикальной пары. Сочетание радикалов на завершающем этапе приводит к образованию связи углерод–сера и соединения **49**. Однако в том случае, когда скорость разрыва связи C–X низкая, как в случае арилхлоридов (X = Cl), реализуется непродуктивный путь, а именно происходит обратный перенос электрона (BET) и электронный донорно-акцепторный комплекс претерпевает релаксацию в основное состояние.

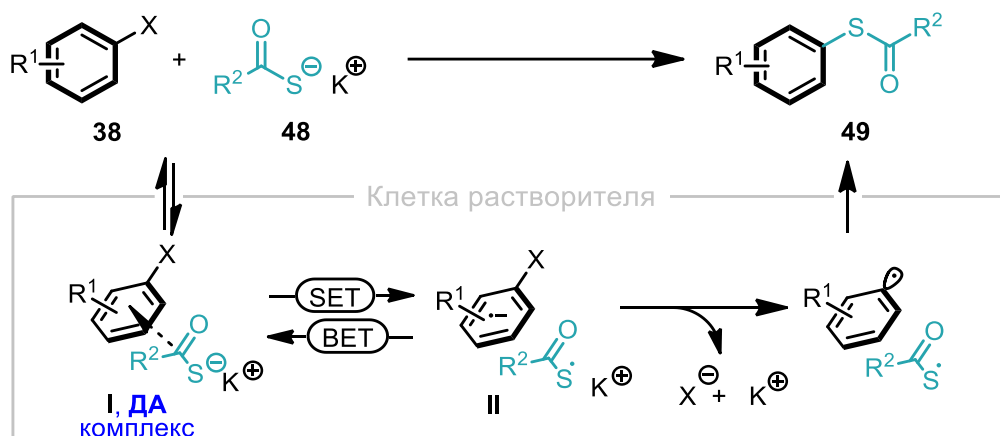


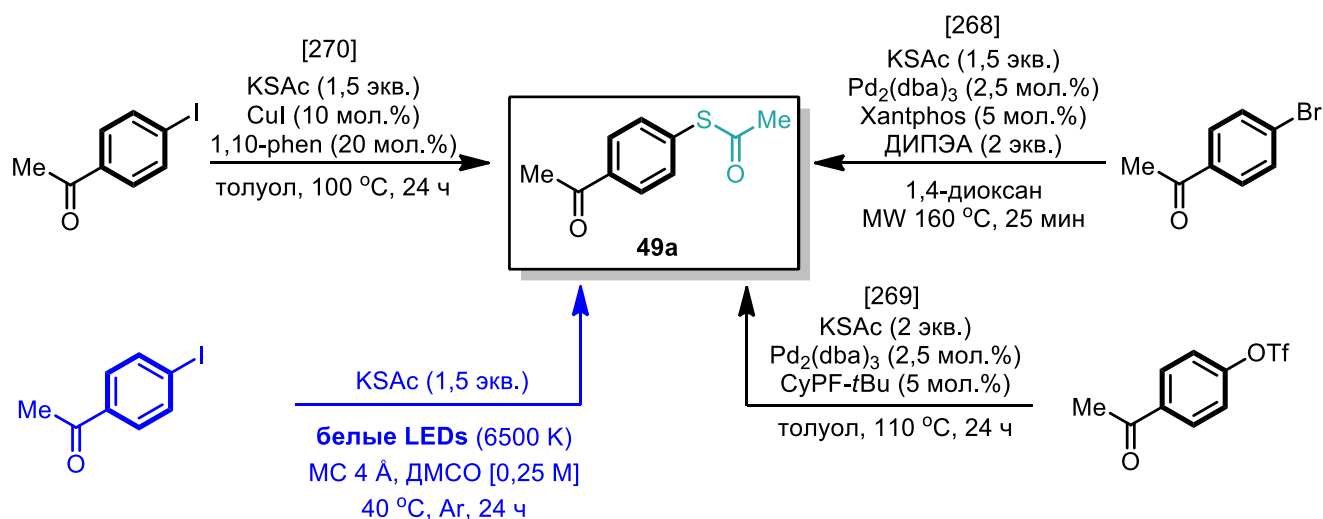
Рисунок 3.43. Механизм тиоэтерификации арилгалогенидов тиаоацетатом калия при облучении видимым светом.

В **Таблице 3.9** приведен сравнительный анализ методов синтеза (4-ацетилфенил)тиоацетата (**49a**). Среди недавно опубликованных методов синтеза соединения **49a** – катализируемые соединениями палладия [268, 269] и меди [270] реакции арилгалогенидов и псевдоарилгалогенидов с тиаоацетатом калия. Все реакции реализуются при повышенных температурах, а в случае использования катализаторов на основе палладия требуют применения специфических фосфиновых лигандов для сведения к минимуму эффекта отравления катализатора. Реакции, катализируемые палладием, приводят к образованию соединения **49a** с заметно более низкими выходами, чем реакции, катализируемые иодидом меди (I). Преимущества разработанной нами реакции по сравнению с реакцией, катализируемой иодидом меди, связано с проведением реакции при температуре близкой к комнатной и использованием видимого света в качестве

единственного активатора реакции при получении целевого соединения с сопоставимыми выходами.

Таким образом, мы разработали метод фотохимической тиоэтерификации арилбромидов и иодидов тиокарбоксилатами калия. Активация связи углерод–галоген достигается за счет образования фотоактивных электронных донорно-акцепторных комплексов между реагентами. Хотя только аригалогениды, содержащие электроноакцепторные группы, могут быть использованы в качестве субстратов, этот метод представляет собой самый простой подход к синтезу *S*-арилтиоэфиров [288–291], в том числе синтетически полезных *S*-арилтиоацетатов, в результате образования связи $C(sp^2)$ –*S* без использования катализаторов на основе переходных металлов. Принимая во внимание факт, что *S*-арилтиоацетаты используются как суррогаты тиофенолов для синтеза разнообразных ароматических сераорганических соединений с атомом серы в различных степенях окисления, разработанный нами подход представляет собой наиболее простой и экономичный способ введения серосодержащих функциональных групп в ароматическое кольцо.

Таблица 3.9. Сравнение методов синтеза тиоацетата **49a**.



Ссылка	Условия протекания реакции			Доступность реагентов	Выход 49a , %
	Катализатор	Лиганд	Высокая температура		
[270]	✓	✓	✓	✓	89
[268]	✓	✓	✓	✓	65
[269]	✓	✓	✓	✓	67
Наш метод	X	X	X	✓	75

3.3. Синтез 2-аминобензо[*b*]тиофенов: Сравнение подходов

Изостерный индолу структурный фрагмент бензо[*b*]тиофена присутствует в нескольких коммерческих лекарственных препаратах и в настоящее время рассматривается в качестве одно из «привилегированных» фрагментов при поиске и разработке новых биологически активных соединений [292]. Как и другие производные бензо[*b*]тиофена, 2-аминобензо[*b*]тиофены также были идентифицированы как мощные и селективные лиганды для различных биологических мишеней [292–294]. Кроме того, замещенные 2-аминобензо[*b*]тиофены служат ключевыми соединениями для синтеза ралоксифена [295], препарата, применяемого в клинической практике, и используются в качестве материалов для перовскитных солнечных элементов [296] (**Рисунок 3.44**).

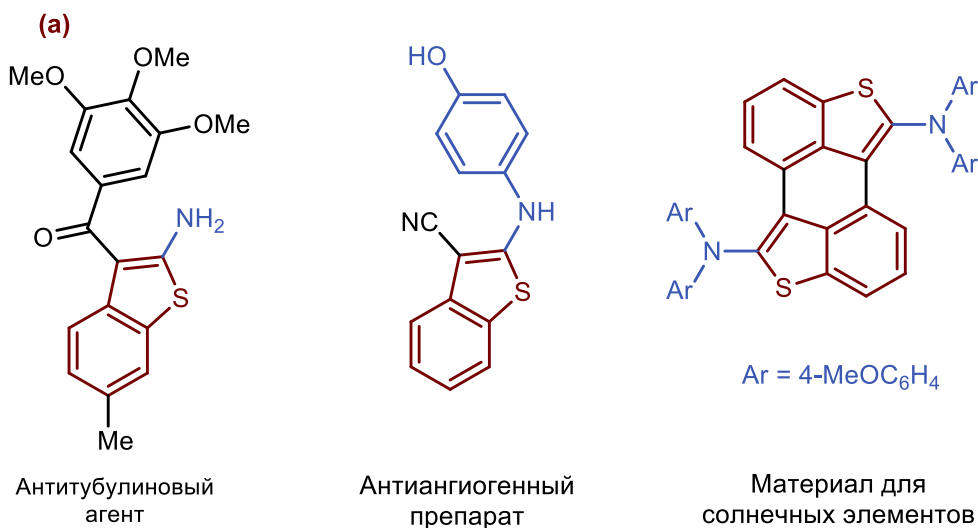


Рисунок 3.44. Примеры полезных 2-аминобензо[*b*]тиофенов

Известные методы синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов основанные на функционализации бензотиофенового кольца включают реакции аминирования 2-галогензамещенных бензо[*b*]тиофенов вторичными аминами катализируемые соединениями палладия [297–298] и амидами магния, катализируемые электронами [299] (**Рисунок 3.45, путь а**). Кроме того, 2-аминобензо[*b*]тиофены были получены в результате окислительного аминирования бензо[*b*]тиофеновых цинкорганических реагентов амидами лития [300] и в результате электрофильного аминирования тех же реагентов производными гидроксиламина при катализе соединениями меди [301–303] (*путь б*). Известны единичные примеры синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов из бензотиофен-2-карбоновой кислоты в результате катализируемого никелем декарбоксилативного

аминирования *N*-триметилсилиламинами (*путь c*) [304]. Альтернативный подход к синтезу 2-аминобензо[*b*]тиофенов основан на использовании «небензотиофеновых» предшественников с использованием реакций циклизации. В контексте последней стратегии были использованы катализируемая соединениями палладия реакция 2-бромфенилацетонитрилов с тиосульфатом натрия (*путь d*) [305]; катализируемая медью внутримолекулярная циклизация *орто*-галогензамещенных фенилтиоацетамидов (*путь e*) [306–308] и циклизация тиамидов 2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты в кислой среде (*путь f*) [309]. Большинство этих методов были изучены лишь в ограниченной степени и/или характеризуются ограниченной доступностью исходных соединений и небольшими выходами. Кроме того, привлекательность известных методов синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов часто невелика из-за использования дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов и несовместимых с рядом заместителей и функциональных групп сильных кислотных или основных условий.

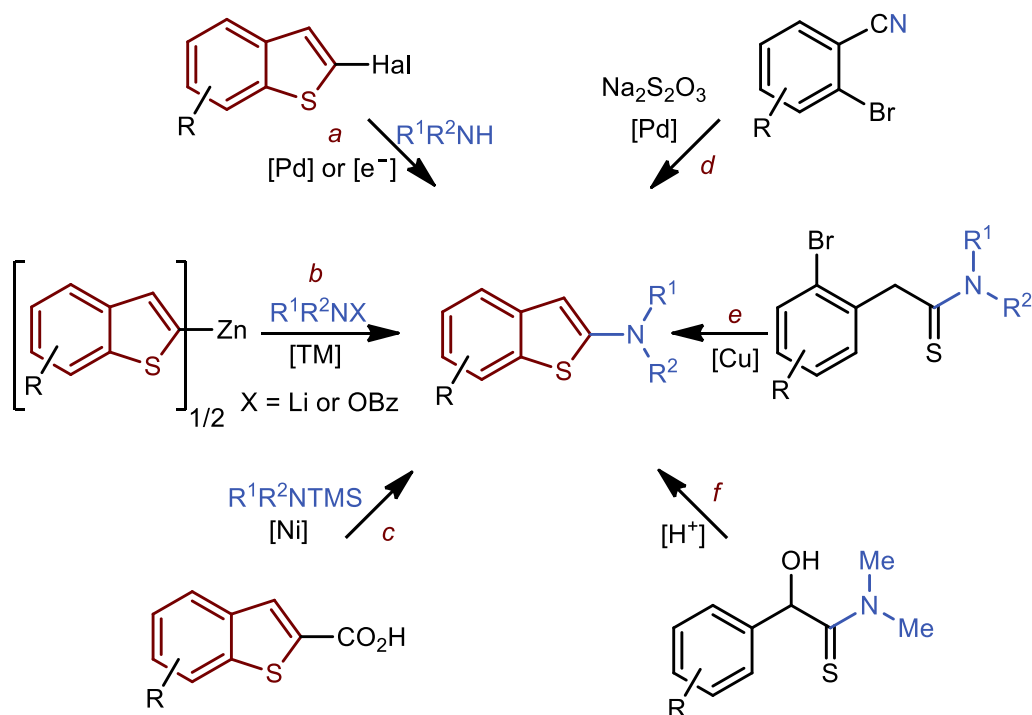
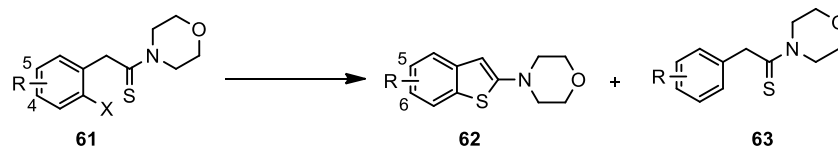


Рисунок 3.45. Методы синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов

В рамках поиска альтернативных, не связанных с использованием катализаторов на основе переходных металлов, методов синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофенов интересных с позиций медицинской химии мы изучили эффективность активации связи углерод–

галоген в морфолидах 2-(2-иодфенил)- и 2-(2-бромфенил)тиоуксусной кислоты **61** двумя методами – с использованием оснований щелочных металлов и видимого света (Таблица 3.10).

Таблица 3.10. Циклизация тиаминов **61** в замещенные 2-аминобензотиофены **62**



61: **a** X = I, R = H; **aa** X = Br, R = H; **b** X = I, R = 5-MeO; **c** X = Br, R = 4-F; **d** X = Br, R = 4-NO₂; **e** X = Br, R = 4-CF₃

№	61	Растворитель	<i>t</i> -BuOK, экв	T, °C или λ, нм	t, ч	62, %	63, %
<i>Термическая активация</i>							
1	a	ДМФА	1,1	120	5	a , 80	
2		ДМФА	2	80	5	a , 27	
3		ДМФА	2	120	5	a , 97	
4		ДМСО	2	120	5	a , 66	
5	aa	ДМФА	2	125	5	a , 78	
6		ДМФА	2		8	a , 97	
7	b	ДМФА	2	125	5	b , 45	
8	c	ДМФА	2	120	5	b , 95	
9	d	ДМФА	2	120	5	b , 75	
10	e	ДМФА	2	120	5	b , 95	
<i>Активация видимым светом</i>							
11	a	ДМСО	1.1	6500 К	20	a , 38	
12				450	20	a , 62	
13				390	20	a , 66	
14				450	40	a , 73	
		ДМФА	1.1	6500 К	20	a , 32	17
	aa	ДМСО	1.1		20	a , 25	

Оптимизация условий реакции показала, что циклизация иодпроизводного **61a** с образованием бензотиофена **62a** происходит с почти количественным выходом за 2 ч при выдерживании его раствора в ДМФА при 125 °C в присутствии 2 экв. *t*-BuOK. Циклизация бромзамещенного аналога **61aa** и содержащего электронодонорный метокси-заместитель в положении 5 фенильного кольца бромпроизводного **61b** проходила с меньшей

скоростью – для достижения полной конверсии исходных соединений потребовалось более 8 ч. Присутствие электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце тиамидов **61** облегчало процесс внутримолекулярного образования связи C–S в этих условиях. При использовании ДМСО и ДМАА в качестве растворителя вместо ДМФА была отмечена низкая скорость циклизации.

Активация видимым светом циклизации субстрата **61aa**, напротив, наиболее эффективно реализовалась в ДМСО и при меньшей загрузке основания (1,5 экв. *t*-BuOK), но достижение выхода бензо[*b*]тиофена **62a** 74% было отмечено через 60 ч облучения светом с длиной волны 450 нм при комнатной температуре. Использование ДМФА вместо ДМСО в этом случае сопровождалось образованием значительных количеств продукта гидродегалогенирования **63**. Обнаруженные явные отличия в реакционной способности галогензамещенных тиамидов **61** свидетельствуют о реализации различных механизмов их циклизации в соответствующие 2-аминобензо[*b*]тиофены **62** в зависимости от используемого подхода к активации реакции. При проведении реакции при повышенной температуре активация связи углерод–галоген очевидно достигается в результате одноэлектронного восстановления арилгалогенидного фрагмента внешним донором электронов, роль которого выполняет система ДМФА–*t*-BuOK (аналогично описанному в разделе 3.1.), в то время как при облучении видимым светом активация связи углерод–галоген реализуется в результате внутрисистемного одноэлектронного переноса в фото-возбужденном внутримолекулярном донорно-акцепторном комплексе, аналогично образованию связи углерод–углерод при синтезе индола, описанному раздел 3.2.2).

Для сравнения был разработан метод синтеза замещенных 2-аминобензо[*b*]тиофенов **62** основанный на использовании внутримолекулярного кросс-дегидрогенативного образования связи C–S в тиамидах 2-фенилусусных кислот **63** в результате C–H-функционализации под действием соединений гипервалентного йода (III). Преимущество этого подхода к синтезу замещенных 2-аминобензо[*b*]тиофенов **62** связано с использованием субстратов, не содержащих атом галогена, которые в значительной степени более доступны, чем соответствующие им галогензамещенные аналоги.

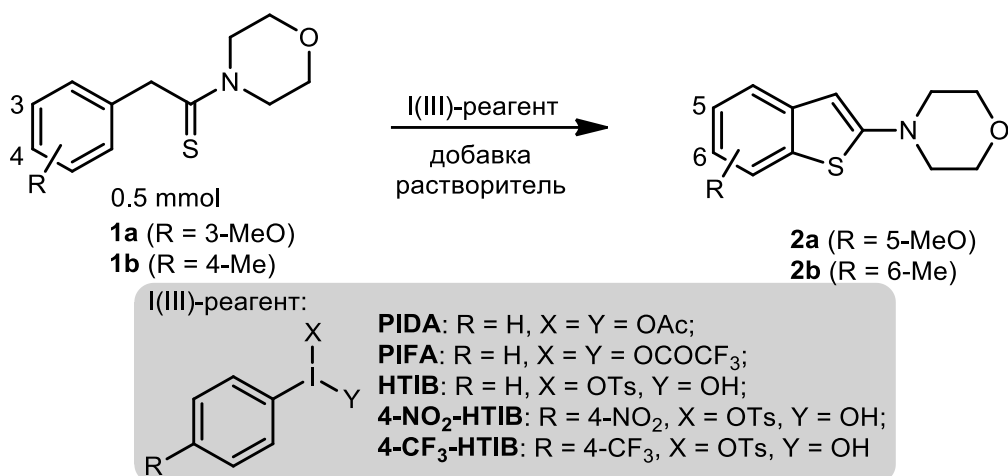
В последние десятилетия реакции окислительного кросс-сочетания с образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом при содействии реагентов гипервалентного йода (III), привлекают значительное внимание как альтернатива традиционным реакциям кросс-сочетания, катализируемым благородными и другими переходными металлами. Реагенты гипервалентного йода – легкодоступные, экологически чистые, мягкие и высокоселективные окислители; их применение в органическом синтезе позволяет

избежать проблем, связанных с использованием переходных металлов, включая проблемы токсичности, микропримесей переходных металлов и необходимости применения сложных вспомогательных лигандов [3, 310–314]. Среди недавно разработанных синтетически полезных преобразований с участием реагентов гипервалентного йода, было значительное количество инновационных синтезов различных гетероциклических соединений в результате внутримолекулярной СН/СН или СН/ХН циклизации. В частности, в рамках этой стратегии были разработаны новые подходы к синтезу 1,3-бензотиазепинов [315], бензотиазолов [316, 317] и 1,3-бензотиазинов [318] в результате внутримолекулярного образования связи C–S.

Мы начали наше исследование с поиска подходящего реагента гипервалентного йода (III)- для превращения 3-метоксизамещенного тиамида **63b** в качестве модельного субстрата в соответствующий бензо[*b*]тиофен **62b** (Таблица 3.11). Оптимизация условий реакции циклизации показала, что при реакции тиамида **63b** с гидрокси(тозилокси)иодбензолом (НТИВ, реагент Койзера) в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (HFIP; 0,1 М) в качестве растворителя в течение 1 мин был получен бензотиофен **62b** с выходом 82% в качестве единственного региоизомера. Немного более низкий выход бензотиофена **62b** был достигнут, когда субстрат **63b** и НТИВ реагировали в течение 1 ч в тех же условиях. Более высокая концентрация реагентов (0,2 М) также привела к уменьшению выхода соединения **62b** (75%). Было обнаружено, что использование HFIP в качестве растворителя необходимо для успеха реакций, поскольку при проведении реакции в других растворителях образование желаемого продукта не было отмечено. Примечательно, что другие часто используемые реагенты гипервалентного йода (III), такие как (диацетокси)иодбензол (PIDA) и (бис(трифторацетокси)иод)бензол (PIFA), были неэффективны по сравнению с НТИВ, приводя к образованию соединения **62b** с низким выходом или в следовых количествах.

После того, как НТИВ и HFIP были идентифицированы как наиболее эффективные реагент гипервалентного йода (III) и растворитель соответственно для получения бензо[*b*]тиофена **62b** в результате окислительной циклизации тиамида **63b**, мы применили те же условия к 4-метилзамещенному тиамиду **63f**. Удивительно, но хотя исходный тиамид **63f** был полностью израсходован в течение 1–2 мин, бензотиофен **62f** в реакционной смеси не был обнаружен. Эту неудачу можно объяснить менее активированным 4-метилфенильным ароматическим кольцом к реакциям с электрофильными реагентами. Мы предположили, что в этом случае следует использовать более электрофильные реагенты йода (III). Однако использование 4-NO₂-НТИВ или 4-CF₃

Таблица 3.11. Оптимизация условий реакции



№	I(III)-реагент	Растворитель (М)/Добавка (экв.)	Выход (%) 62 ¹
для 63b (R = 3-MeO)			
1	HTIB	HFIP (0.1)	82
2	HTIB	HFIP (0.1)	79
3	HTIB	HFIP (0.2)	75
4	HTIB	HFIP–MeCN, 1:10 (0.1)	0
5	HTIB	TFA–MeCN, 1:10 (0.1)	0
6	HTIB	AcOH (0.1)	0
7	PIDA	DCM, MeCN или HFIP (0.1)	0
8	PIFA	DCM или MeCN (0.1)	0
9	PIFA	HFIP (0.1)	17
для 63f (R = 4-Me) ²			
	HTIB	HFIP (0.1)	0
	4-NO ₂ -HTIB	HFIP (0.1)	0
	4-CF ₃ -HTIB	HFIP (0.1)	0
	PIFA	HFIP (0.1)	0
	HTIB	HFIP (0.1)/TMSOTf (1)	82
	4-CF ₃ -HTIB	HFIP (0.1)/TMSOTf (1)	76

Условия реакции: Реагент гипervalентного йода (III) добавляли порциями к смеси **63b** или **63f** и добавки в растворителе при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь анализировали с помощью ¹H ЯМР после экстракционной обработки с 10% NaHCO₃–H₂O.

¹Приведены выходы ¹H ЯМР при использовании 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта.

²Время реакции 1 мин.

НТІВ вместо НТІВ не привело к какому-либо улучшению. В то же время одновременное добавление 1 экв. TMSOTf к реакционной смеси с НТІВ или 4-CF₃-НТІВ оказало благоприятное влияние на результат реакции: желаемый продукт **62f** был получен селективно с выходами 82% и 76% соответственно. Для наших дальнейших экспериментов мы выбрали условия, связанные с использованием 1 экв. TMSOTf в качестве добавки.

Используя оптимизированные условия, мы исследовали реакцию в отношении заместителей в арильной группе и у атома азота исходных тиаамидов **63** (Рисунки 3.46 и 3.47). Бензотиофены без заместителя в бензольном кольце (**62a**) и имеющие две метильные группы в разных положениях (**62g** и **62h**) были получены с выходами 71–76%.

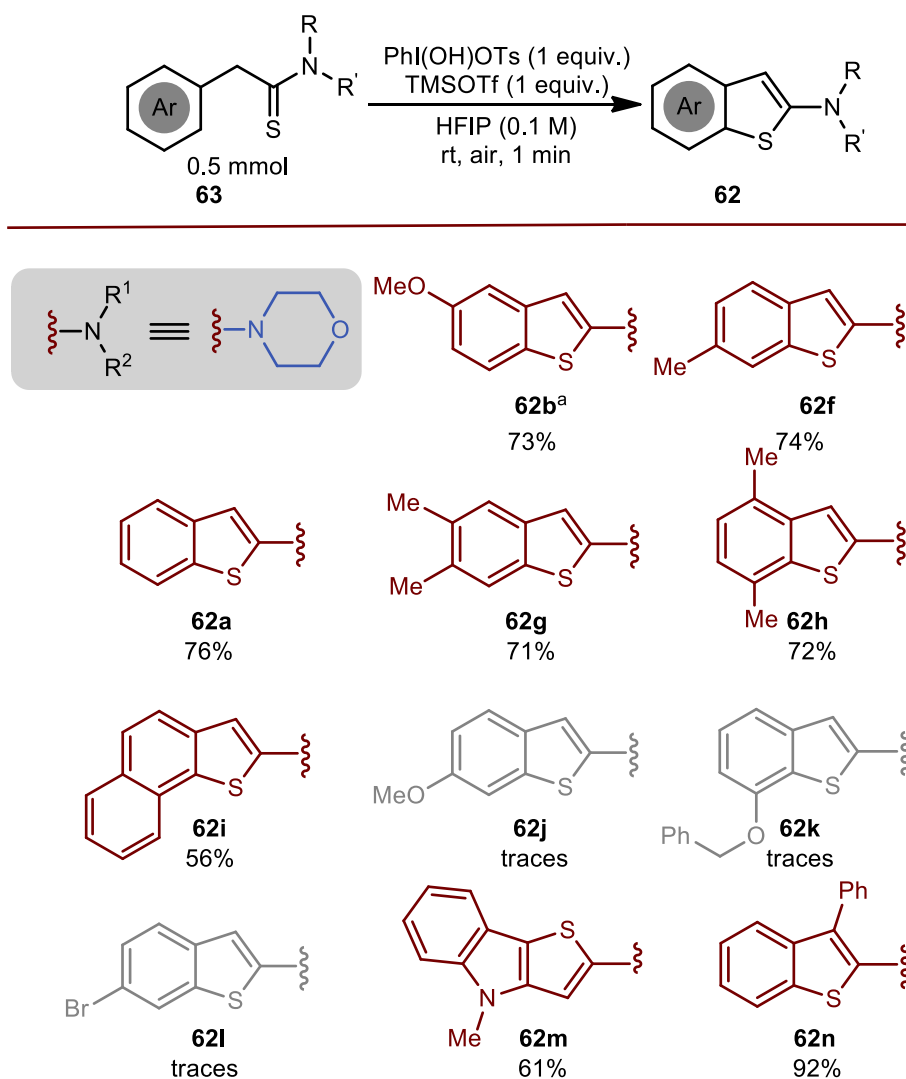


Рисунок 3.46. Синтез 2-аминобензо[*b*]тиофенов: варьирование заместителей в бензольном кольце

Реакция лишь слегка чувствительна к стерическим затруднениям в арильной группе, что позволило нам селективно синтезировать соединение **62h** и производное нафталина **62i** с *орто* (Me) или псевдо-*орто* (β -нафтил) заместителями соответственно. Однако реакция была совершенно непродуктивной при применении к *орто*- и *пара*-алкоксизамещенным субстратам. Хотя исходные тиамиды были полностью израсходованы, в обоих случаях были получены только сложные смеси соединений, вероятно, из-за *ипсо*-атаки на атомы углерода с алкокси-группами, и дальнейшего разложения. Было обнаружено только следовое количество бромзамещенного бензотиофена **62l** при циклизации соответствующего тиамида в оптимизированных условиях. Эта неудача, вероятно, объясняется пониженной нуклеофильностью бромзамещенного ароматического кольца. Между тем, реакция была успешно применена для синтеза производных индола (**62m**) и 3-замещенных (**62n**) бензотиофенов с выходами 61% и 92% соответственно.

Вариация заместителей у атома азота в тиамидах **62** показала, что метод может быть применен для получения бензо[*b*]тиофенов, содержащих первичные (**62o**), вторичные (**62p**) и третичные аминогруппы (**62q–62y**) со сравнимой эффективностью (Рисунок 3.47). Бензотиофены со стерически требовательными (**62r**) и ароматическими фрагментами третичных аминов (**62u**) были получены с выходами 66% и 75% соответственно. В целом, метод совместим с рядом различных заместителей и синтетически полезных функциональных групп в боковой цепи, включая третичные аминные (**62v**), гидроксильные (**62w**), сложноэфирные (**62x**) и первичные амидные группы (**62y**), обеспечивая возможность для пост-синтетической модификации. Неожиданно, вместо бензотиофенов **62z** и **62zz**, 1,3-бензотиазепин **64** и бензотиазол **65** были выделены в качестве единственных продуктов, (Схема 3.30).

Чтобы подчеркнуть практичность этого метода, а также проиллюстрировать его применимость для синтетической модификации молекул лекарственных средств, мы осуществили синтез бензо[*b*]тиофен **66** в граммовых количествах, исходя из ибупрофена (Схема 3.31). Первоначально ибупрофен был преобразован в соответствующий морфолид **67** с выходом 86%. Последний, в свою очередь, был преобразован в тиамид **68** при обработке реагентом Лоуссона в толуоле. Наконец, циклизация тиамида **68** в оптимизированных условиях привела к образованию бензотиофена **66** с выходом 85%. В целом, полученный из ибупрофена бензо[*b*]тиофен **66** был получен в результате четырех-стадийного синтеза с общим выходом 56%. Более того, йодбензол также был выделен с

выходом 78% на последнем этапе, который может быть использован для повторного синтеза НТІВ [319] тем самым улучшая атомную экономичность и рентабельность метода.

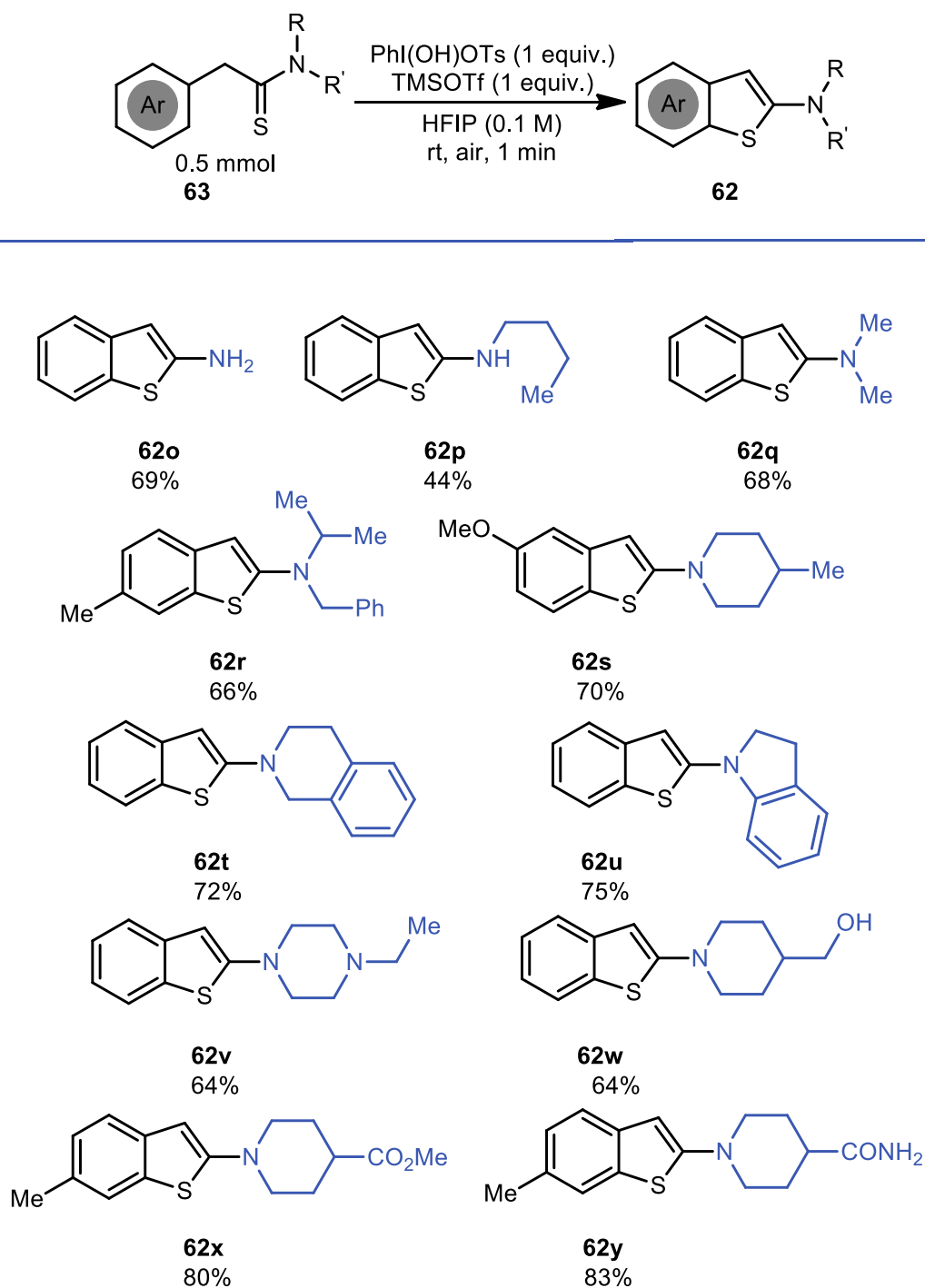


Рисунок 3.47. Синтез 2-аминобензо[*b*]тиофенов: варьирование заместителей аминогруппы

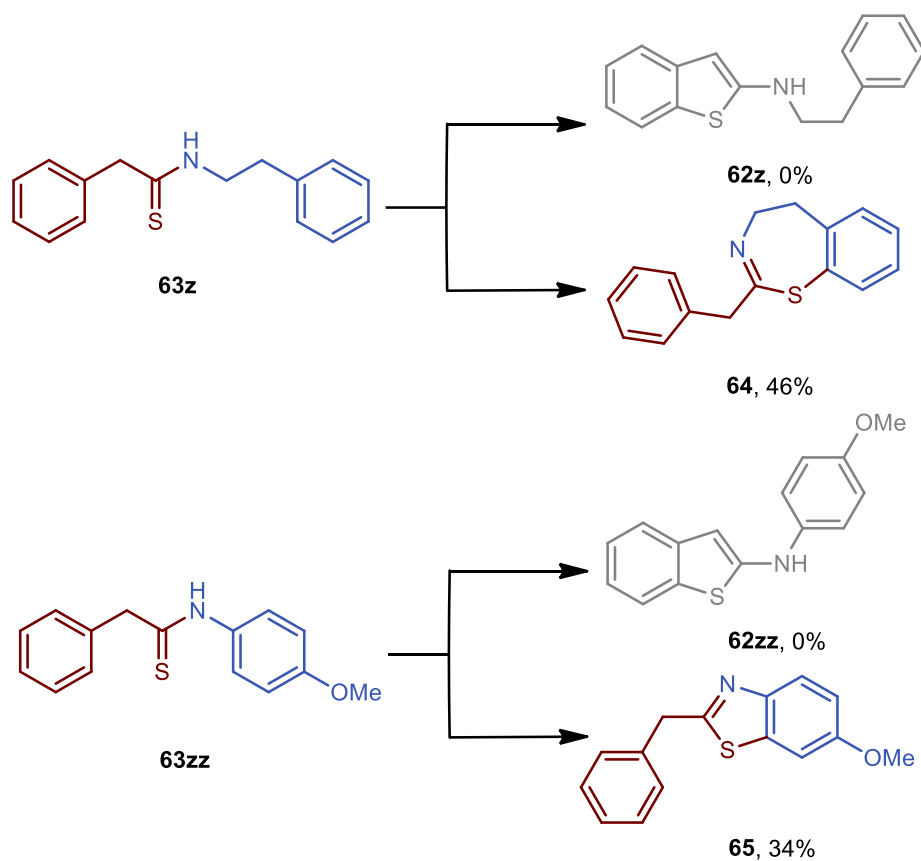


Схема 3.30. Неожиданные циклизации в оптимизированных условиях

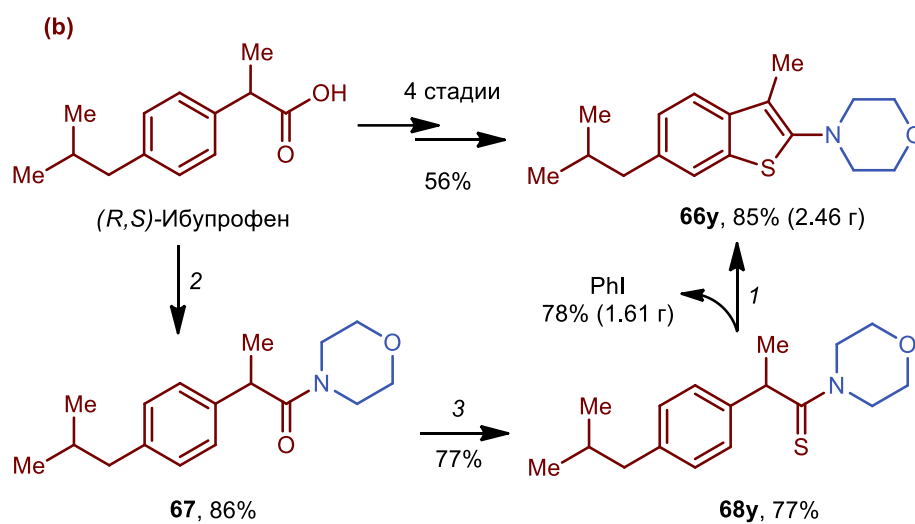


Схема 3.31. Синтез производного ибупрофена

Реагенты и условия: (1) оптимизированные условия; (2) а. SOCl_2 (5 экв.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 10 ч; б. морфолин (3 экв.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 ч. (3) реактив Лоуссона (2 экв.), толуол, 110 °C, 3 ч

На основании литературных аналогий [315–318, 320] можно предложить следующий механизм образования бензо[*b*]тиофенового кольца (**Схема 3.32**). Реакция начинается с активации молекулы реагента Койзера $\text{ArI}(\text{OH})\text{OTs}$ с помощью TMSOTf с образованием $\text{ArI}(\text{OTf})\text{OTs}$ (**A**). Затем это соединение подвергается изомеризации в интермедиат **B**, в котором OTf-группа находится в *цис*-положении к OTs-группе и в *транс*-положении к Ar-группе и лишь слабо связана с атомом иода. Молекула **B**, которую можно рассматривать как тесную ионную пару или соединение иодония, служит кислотой Льюиса и образует аддукт **C** с нуклеофильным атомом серы группы $\text{C}=\text{S}$, обеспечивая обращение его реакционной способности. После этого нуклеофильная атака арильной группы на электрофильный атом серы приводит к образованию внутримолекулярной связи C–S (интермедиат **D**). Бензотиофен **62** образуется после депротонирования и изомеризации. Роль обладающего высокой полярностью и низкой нуклеофильностью HFIP, вероятно, состоит в стабилизации катионных интермедиатов, участвующие в реакции [321]. Контрольные эксперименты с радикальными ловушками – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидом (TEMPO) и бутилированным гидрокситолуолом (BHT) – не показали их значительного ингибирующего эффекта на реакцию, что позволяет предположить, что альтернативно возможный радикальный механизм образования связи C–S, вероятно, не задействован.

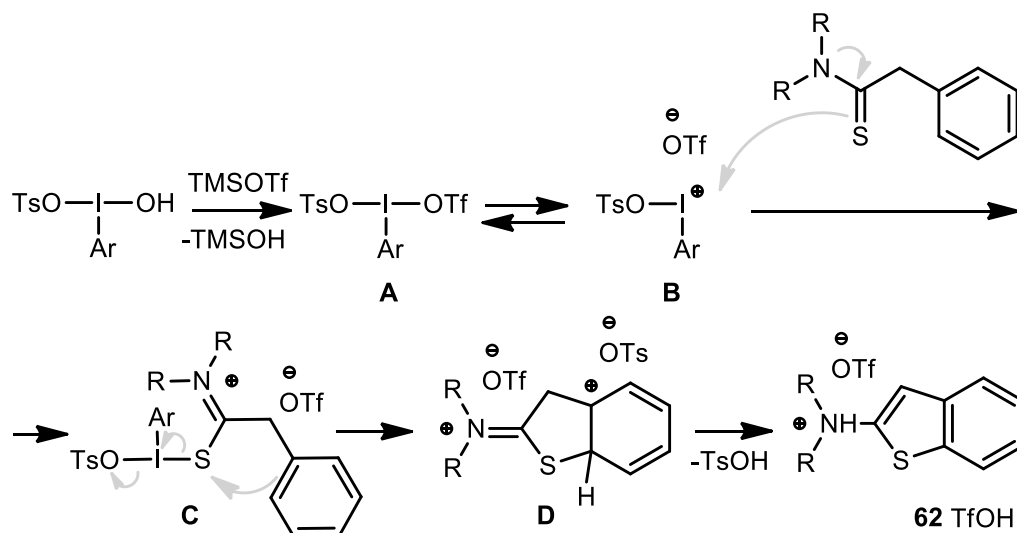


Схема 3.32. Вероятный механизм образования 2-аминобензотиофена

Резюмируя, мы разработали два новых взаимодополняющих подхода к синтезу 2-аминобензо[*b*]тиофенов без использования катализаторов на основе переходных

металлов. Один из них основан на циклизации орто-иод(бром)замещенных амидов 2-фенилтиоуксусных кислот при активации связи углерод–галоген основаниями щелочных металлов или видимым светом. Второй подход связан с опосредованным реагентами гипервалентного иода (III) окислительным образованием связи C–S в результате внутримолекулярной C–H-гетерофункционализации легкодоступных амидов 2-арилтиоуксусных кислот. Простота осуществления, вариабельность заместителей в ароматическом кольце и у атома азота, совместимость с различными функциональными группами и возможность масштабирования делают эти методы перспективными инструментами для органического синтеза и медицинской химии.

Таким образом, мы впервые продемонстрировали, что реакции сочетания арилгалогенидов с образованием производных индола, бензотиофена, C-арилированных 1,3-дикарбонильных соединений и S-арилтиокарбоксилатов, традиционно реализуемые в присутствии катализаторов на основе благородных и других переходных металлов, могут быть успешно осуществлены без использования катализаторов с применением альтернативных подходов к активации связей углерод – галоген.

4. Индолы с хиральным заместителем при атоме азота: получение и применение в органическом синтезе¹⁰

4.1. Реакция Мицунобу производных индола

Биологически активные производные индола, благодаря своему структурному разнообразию и широкому спектру проявляемой активности играют важную роль при создании новых лекарств [321]. Замещенные индола, содержащие хиральный алкильный заместитель при атоме азота, так же известны своей биологической активностью. По этой причине развитие простых и эффективных подходов к синтезу таких соединений в нерацемической форме имеет важное значение. Кроме того, в тех случаях, когда заместитель при атоме азота может быть трансформирован, производные индола с хиральным заместителем при атоме азота могут быть использованы для

¹⁰ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Golantsov N. E., **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A. Interaction of (1-phenylethyl)indole-2-carbonitrile with C-nucleophiles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – Vol. 42 – P. 1021–1024. [объем авторского вклада 30%]. 2) Golantsov N. E., **Karchava A. V.**, Starikova Z. A., Dolgushin F. M., Yurovskaya M. A. Chirally N-substituted indole-2-carbaldehydes. preparation and use in asymmetric synthesis // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2005. – Vol. 41 – P. 1290–1299. [объем авторского вклада 30%]. 3) Golantsov N. E., **Karchava A. V.**, Nosova V. M., Yurovskaya M. A. Stereoselective synthesis of 4-substituted 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-a]indoles // *Russian Chemical Bulletin*. – 2005. – Vol. 54 – P. 226 – 230 [объем авторского вклада 30%]. 4) **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A., Wagner T. R., Zybaïlov, B. L. Bundel Y. G. Indoles from 3-nitropyridinium salts: A new route to chiral indoles and indolines // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1999. – Vol. 6 – P. 2895 – 2898 [объем авторского вклада 60%]. 5) **Karchava A. V.**, Shuleva I. S., Ovcharenko A. A., Yurovskaya M. A. 2-and 3-Phenylsulfonyl-indoles – synthetic equivalents of unsubstituted indole in N-alkylation reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2010. – Vol. 46. – P. 291 – 301. [объем авторского вклада 45%]. 6) Yurovskaya M. A., **Karchava A. V.** Stereoselective reduction of endocyclic carbon-nitrogen double bond: Application to the synthesis of biomolecules // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9. – P. 3331 – 3352. [объем авторского вклада 50%].

стереоселективного синтеза других хиральных производных индола более сложного строения и меньшей синтетической доступности.

Большинство методов энантиоселективного синтеза производных индола ориентировано на получение соединений, содержащих хиральный заместитель в положении 3 [322] в результате катализируемого благородными металлами прямого стереоселективного введения аллильных групп [322, 323].

Разработка методов синтеза энантиобогащенных *N*-алкилированных индолов – активная область исследований в течение последнего десятилетия. Большинство разработанных к настоящему времени методов также включают реакцию энантиоселективного *N*-аллилирования производных индола, содержащих блокирующие электроноакцепторные заместители в положении 3, либо основаны на введении аналогичного хирального заместителя в 2,3-дигидроиндолы с последующей ароматизацией продуктов *N*-алкилирования. Все эти подходы связаны с использованием катализаторов преимущественно на основе соединений рутения, родия, палладия, иридия и золота [324–333]. Кроме необходимости использования дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов, ограничения этих методов связаны с введением заместителя преимущественно аллильного типа, в то время как примеры введения алкильных заместителей других типов в положение 1 остаются редкими [334–336].

Предложенные и впервые реализованные нами новые подходы к формированию гетероциклической системы индола, основанные на использовании первичных аминов в качестве источника атома азота и заместителя при нем, позволяют получать производные индола содержащие хиральный заместитель в положении 1 при использовании нерацемических первичных аминов в качестве исходных соединений, как было показано в наших исследованиях, с сохранением их конфигурации и энантиомерной чистоты (разделы 2.2 и 3.2).

Вместе с тем, энантиоселективное *N*-алкилирование индола представляет собой альтернативный прямой подход к синтезу таких соединений. Стремясь разработать метод, не связанный с применением соединений благородных металлов, в качестве «инструмента» для осуществления энантиоселективного *N*-алкилирования индола мы использовали реакцию Мицунобу [337]. Реакция Мицунобу представляет собой эффективный метод алкилирования первичными и вторичными спиртами различных нуклеофильных реагентов, опосредованное окислительно-восстановительной системой третичный фосфин – производное азодикарбоновой кислоты. Мягкие условия реакции и стереоспецифичность алкилирования при использовании хиральных вторичных спиртов

обеспечивают широкую применимость реакции Мицунобу в течение 50 лет как незаменимого инструмента синтетической и медицинской химии, в особенности для осуществления энантиселективного алкилирования. При использовании энантиомерно обогащенных хиральных спиртов в качестве алкилирующих агентов, конфигурация хирального центра в продуктах алкилирования противоположна конфигурации хирального центра в исходных спиртах в силу реализации механизма S_N2 на ключевом этапе реакции [337].

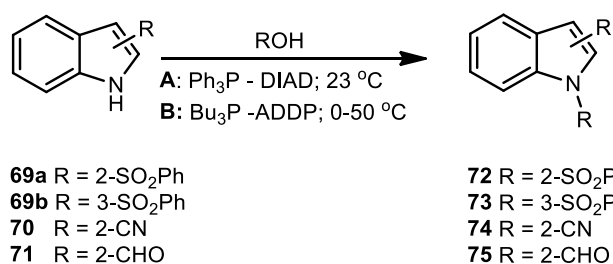
Поскольку для успешной реализации реакции Мицунобу необходима повышенная кислотность алкилируемых субстратов, в качестве модельных производных индола для энантиселективного *N*-алкилирования мы выбрали акцепторно замещенные 2- и 3-фенилсульфонилиндола **69a,b**, 2-цианоиндол (**70**) и 2-формилиндол (**71**). (Таблица 4.1). К началу наших исследований были известны примеры *N*-алкилирования в условиях реакции Мицунобу замещенных индолов, содержащих два электроноакцепторных заместителя в положениях 2 и 3 одновременно [338], что ограничивает дальнейшее использование продуктов *N*-алкилирования в синтезе, и при использовании менее доступного и более сложного в обращении реагента CMMP – цианометилентриметилфосфорана в качестве редокс-реагента [339]. Алкилирование монозамещенных производных индола в условиях реакции Мицунобу при использовании Ph_3P – DIAD не было реализовано ранее.

N-Алкилирование субстратов **69a,b**, **70** и **71** проводили с применением как классических условий используя окислительно-восстановительную систему трифенилфосфин – диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты, DIAD (Таблица 4.1, условия А), так и в «форсирующих» условиях – трибутилфосфин – дипиперидид азодикарбоновой кислоты, ADDP (условия В), которые применяются для субстратов обладающих невысокой кислотностью [337]. В качестве модельных алкилирующих агентов использовали первичные и вторичные спирты, в том числе хиральные в нерацемической форме.

Алкилирование сульфона **69a** первичными и вторичными спиртами с высокими и хорошими выходами соответственно приводило к индолам **72** при использовании окислительно-восстановительной системы Ph_3P –DIAD (Таблица 4.1, условия А). Для изомерного сульфона **47b** была обнаружена малая эффективность даже при использовании более реакционноспособной окислительно-восстановительной системы Bu_3P –ADDP (условия В), что очевидно связано с его меньшей *NH*-кислотностью по

сравнению с 2-изомером. Алкилирование 2-цианоиндола **70** с применением Ph_3P –DIAD привело к получению соединений **73** с высокими выходами. В целом, эффективность *N*-алкилирования индолов **69–70** в условиях реакции Мицунобу зависит от природы спирта и при наличии стерических затруднений процесс традиционно осложняется побочной реакцией элиминирования. В случае индола (*R*)-**74b** выход продукта элиминирования удалось свести к минимуму при проведении реакции при пониженной температуре. Нам не удалось использовать в качестве алкилирующего агента этиловые эфиры миндальной и 3-гидроксимасляной кислот. Провести *N*-алкилирование 2-формилиндола **71** не удалось – в условиях А и В были получены неидентифицируемые смеси соединений.

Таблица 4.1. Синтез *N*-алкилированных индолов в условиях реакции Мицунобу



R	Субстрат	ROH	Условия	Продукт	Выход, %
2-SO ₂ Ph	69a	PhOCH ₂ CH ₂ OH	A	72a	55
		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ OH	A	72b	90
		Ph(Me)CHOH	A	72c	68
		PhCH ₂ CH(CH ₂ Me)OH	A	72d	70 ¹
		(<i>S</i>)-HOCH(Me)CO ₂ Et		(<i>R,S</i>)- 72e	71
		(<i>R,S</i>)-HOCH(Me)CO ₂ Et	A	(<i>R</i>)- 72e	68 ²
3-SO ₂ Ph	69b	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ OH	A	73a	25
			B	73b	30
		Ph(Me)CHOH	B	73c	<10
		(<i>S</i>)-HOCH(Me)CO ₂ Et	B	73d	<10
2-CN	70	Ph(Me)CHOH	A	74a	95
		(<i>S</i>)-MeOCH ₂ (Ph)CHOH	A	(<i>R</i>)- 74b	91 ³
		(<i>R</i>)-MeOCH ₂ (Ph)CHOH	A	(<i>S</i>)- 74b	90
		(<i>S</i>)-HOCH(Me)CO ₂ Et	A	(<i>R</i>)- 74c	71
		(<i>S</i>)-HO(Ph)CHCH ₂ COBz	A	(<i>R</i>)- 74e	76
		HOCH(Ph)CO ₂ Et	A	74h	0
		HOCH(Me)CH ₂ CO ₂ Et	A	74i	0
2-CHO	71	Ph(Me)CHOH	A	75a	0
			B		0

¹PhCH=CHCH₂Me был выделен с выходом 18%.

²Энантиомерная чистота продуктов алкилирования, определённая методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, совпадает с энантиомерной чистотой исходного спирта.

³Реакция была осуществлена при 0–5 °C.

Нами было установлено, что сульфоны **72** легко подвергаются восстановительному десульфонилированию под действием никеля Ренея с образованием ряда труднодоступных другими способами *N*-алкилированных 2,3-незамещенных индолов **76**, в том числе хиральных в нерацемической форме (Таблица 4.2). Наши попытки провести восстановительное десульфонилирование с использованием других восстанавливающих систем были неуспешными. В частности, использование системы Mg–MeOH не сопровождалось заметной конверсией субстрата **72** даже при использовании двадцатикратного избытка магния, а также активации реакции ультразвуком (40 Гц) и введением в реакционную смесь каталитических количеств солей ртути (II). Таким образом, сульфон **69a** может быть использован в качестве синтетического эквивалента незамещенного индола при *N*-алкилировании в условиях реакции Мицунобу.

Таблица 4.2. Восстановительное десульфонилирование (индол-2-ил)сульфонов

72	76	R	Выход 76 , %	Выход 76 по 2 стадиям, %
a	a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	96	86
c	b	Ph(Me)CH	77	69
d	c	PhCH ₂ CH(CH ₂ Me)	81	57
(<i>S</i>)- e	(<i>S</i>)- d	(<i>S</i>)-CH(Me)CO ₂ Et	74	50
(<i>R,S</i>)- e	(<i>R,S</i>)- d	(<i>R,S</i>)-CH(Me)CO ₂ Et	74	49

Резюмируя, мы впервые продемонстрировали, что производные индола, содержащие в положении 2 электроноакцепторные фенилсульфонильную и циано-группы могут служить эффективными субстратами реакции Мицунобу, в том числе для получения хиральных производных индола в нерацемической форме при применении оптически активных вторичных спиртов в качестве алкилирующих агентов. Мы также разработали эффективный способ удаления фенилсульфонильной группы в *N*-алкилированных (индол-2-ил)фенилсульфонах для селективного получения *N*-замещенных 2,3-незамещенных индолов, включая хиральные производные индола этого структурного

типа, труднодоступные другими методами, в том числе основанными на применении соединений благородных металлов в качестве катализаторов.

4.2. Синтез хиральных производных индола на основе 2-цианоиндола. 1,2,3,4-Тетрагидро- и 1,2,3,4,10,10а-гексагидропиразино[1,2-а]индолы

Синтетический потенциал *N*-алкил-2-цианоиндолов, обусловленный возможными превращениями циано-группы в положении 2 и заместителя в положении 1, был в дальнейшем использован нами для разработки новых синтетических подходов к другим *N*-алкилированным индолам, аналогам известных биологически активных соединений, труднодоступным другими методами.

Тетрагидропиразино[1,2-а]индолный и гексагидропиразино[1,2-а]индолный структурные фрагменты широко распространены среди конденсированных биологически активных производных индола (**Рисунок 4.1**). В частности, такие соединения проявляют свойства антагонистов [340] и агонистов серотониновых рецепторов [341], лигандов мелатониновых рецепторов [342], аллостерических модуляторов аденозинового рецептора [343] и ингибиторов антагонистов белков апоптоза [344]. Представители этого класса гетероциклических соединений обладают также противогрибковой [345] и противомикробной активностями [346]. В связи с этим разработка новых методов синтеза таких конденсированных производных индола представляет несомненный интерес.

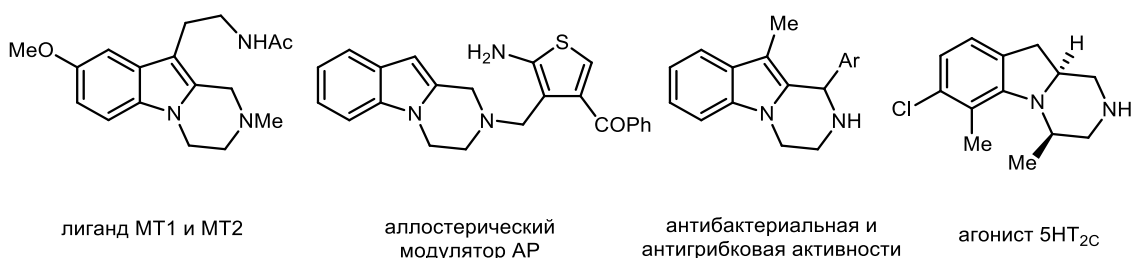


Рисунок 4.1. Примеры биологически активных тетрагидро- и гексагидропиразино[1,2-а]индолов

Каталитическое восстановление циано-группы в соединениях **74c,d** боргидридом натрия в присутствии каталитических количеств борида никеля [347], полученном *in situ* из $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ и NaBH_4 сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием лактамов **76c,d** с выходом 40–65% (**Рисунок 4.1**). Восстановление соединений **74** в присутствии Voc_2O приводит к образованию *N*-Вос-производных

первичных аминов **77** с выходом 74%. При удалении защитной группы соединении **77с** в стандартных условиях при действии CF_3COOH , 4-метил-1,2-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-3(4*H*)-он (**76с**) образуется с общим выходом 68%.

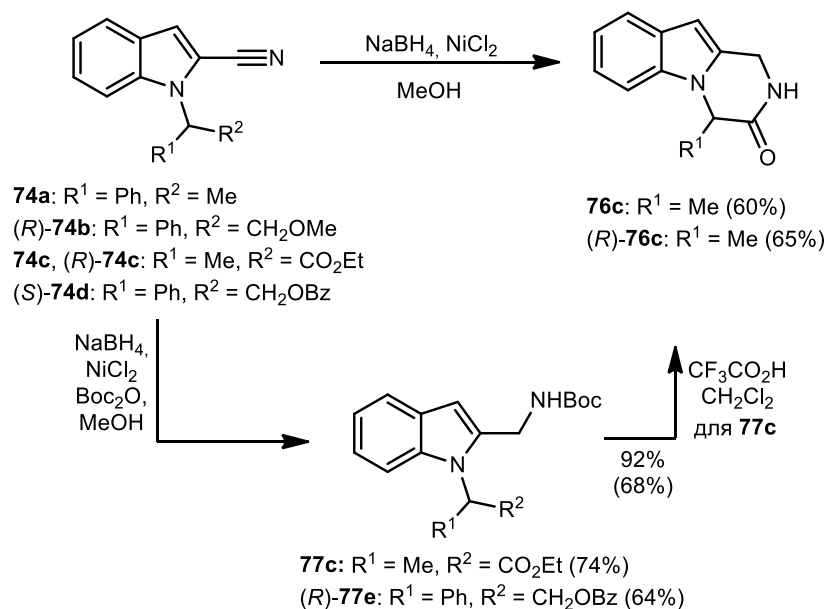


Рисунок 4.1. Восстановительные трансформации 2-цианоиндолы **74**

1,2-Дигидропиразино[1,2-*a*]индол-3(4*H*)-он **76с** были восстановлены LiAlH_4 в ТГФ в соответствующие 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолы **78с** с выходами 61–72% (**Рисунок 4.2**). Восстановление лактама **76с** комплексом $\text{BH}_3\text{--THF}$ так же приводит к образованию соединения **78с** с соизмеримым выходом. Восстановление амида **76с** 5 экв. избытком комплекса $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$ привело к образованию тетрагидропиразино[1,2-*a*]индола **78а** с выходом 25% и 4-метил-1,2,3,4,10,10а-гексагидропиразино[1,2-*a*]индолу (**79а**) с выходом 75% в виде смеси диастереомеров в соотношении 1: 2.

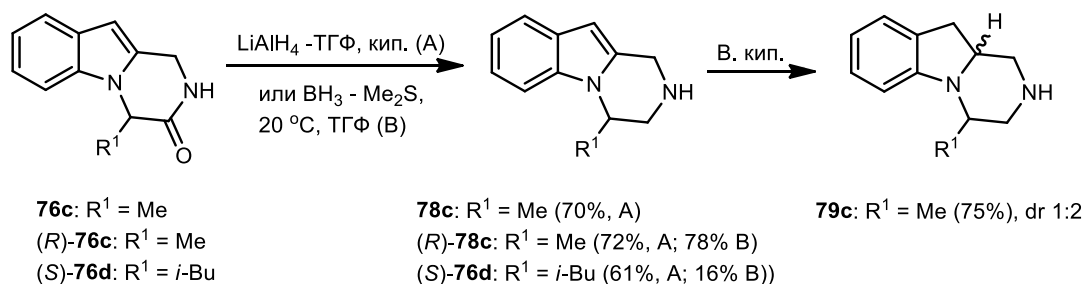


Схема 4.2. Восстановление 1,2-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-3(4*H*)-онов **76**

Для синтеза 4-фенилзамещенного 1,2,3,4-тетрагидропипазино[1,2-*a*]индола мы использовали Вос-защищенный амин (*R*)-**77e**, полученный из соответствующего нитрила (*R*)-**74d** (Рисунок 4.3). Последовательное удаление *трет*-бутилоксикарбонильной и бензоильных защитных групп в соединении (*R*)-**77e** приводит к получению аминспирта (*R*)-**80** с суммарным выходом 68%. Циклизация спирта (*R*)-**80** в соответствующий 1,2,3,4-тетрагидропипазино[1,2-*a*]индол (*R*)-**78e** осуществляли с использованием системы $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4$. Промежуточно образующееся хлорпроизводное претерпевает спонтанную циклизацию.

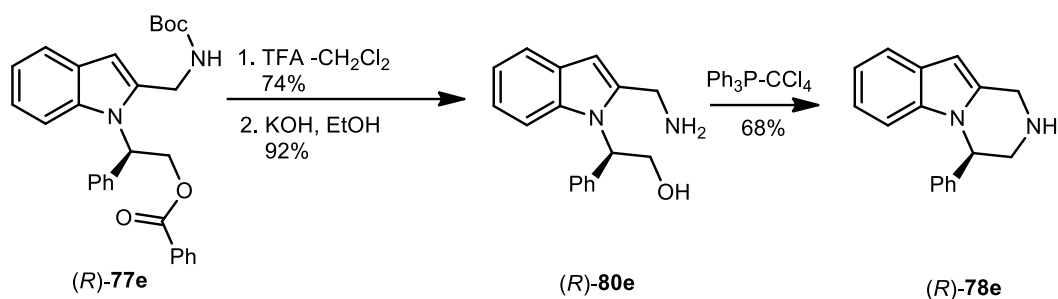
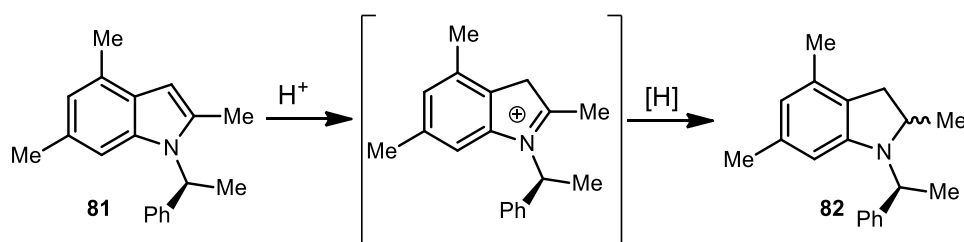


Рисунок 4.3. Схема синтеза 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропипазино[1,2-*a*]индола (*R*)-**78e**

Энантиомерную чистоту полученных 1,2,3,4-тетрагидропипазино[1,2-*a*]индолов **78** определяли их превращением в соответствующие производные мочевины при взаимодействии с энантиомерно чистым (*S*)- α -фенилэтилизотиоцианатом [348]. Для соединений (*R*)-**78c** и (*R*)-**78e** величина энантиомерного избытка (*ee*) составила более 95%, что соответствует энантиомерной чистоте оптически активных спиртов, использованных в качестве исходных соединений.

Дальнейшие превращения 1,2,3,4-тетрагидропипазино[1,2-*a*]индолов **78** связаны с их диастереоселективным восстановлением в соответствующие индолины. Для поиска наиболее эффективных условий диастереоселективного восстановления индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, в соответствующие индолины мы использовали в качестве модельного субстрата 1-(1-метилбензил)-2,4,6-триметил индол **81** (Таблица 4.3) [349].

Таблица 4.3. Оптимизация условий восстановления индола **81**
в соответствующий индолин **82**



Реагент	Избыток реагента, моль	Растворитель	T, °C	t, ч	dr	Выход, %
NaBH(OAc) ₃	2	AcOH	23	1	2,6:1	85
NaBH ₃ CN	2,5	MeOH–HCl	–50	1	5:1	90
NaBH ₃ CN	2	MeOH–HCl	–80	1	9:1	88
(<i>n</i> -Bu) ₄ BH ₄	3	CH ₂ Cl ₂	45	20		0
NaBH ₄	4	MeOH – HCl	–80	2	6:1	83
Py×BH ₃	3	MeOH – HCl	–50	1,5	2:1	80
<i>t</i> -BuNH ₂ ×BH ₃	8	MeOH – HCl	–80	1,5	2,3:1	75

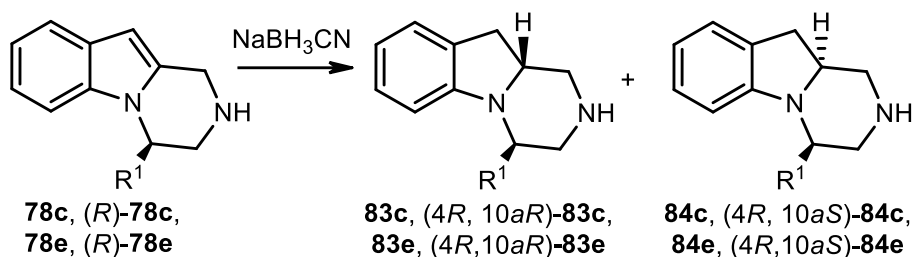
В качестве восстановителей использовали различные гидриды бора, которые традиционно применяются для восстановления индолов а индолины. [350–355]. Восстановление проводили в присутствии протонных кислот для генерирования индолениниевого катиона, который подвергается гидридному восстановлению. Хотя такие превращения с участием гидридов бора были известны ранее, стереоселективное гидридное восстановление индолов в индолины мы осуществили впервые. Наиболее эффективно восстановление индола **81** в реализуется при использовании NaBH₃CN в среде MeOH–HCl: индолин **82** был получен с выходом 88% в виде смеси диастереомеров в соотношении 9:1.

Восстановление 4-метил- и 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов **78с**, (*R*)-**78с**, **78е** и (*R*)-**78е** проводили в уксусной кислоте и в метаноле с добавлением 4 М раствора хлороводорода в диоксане при различной температуре (Таблица 4.4). Во всех случаях восстановление характеризуется высокой степенью диастереоселективности.

Восстановление пиразиноиндола **78с**, содержащего в положении 4 метильную группу, при комнатной температуре в AcOH проходит с количественным выходом соответствующего индолина и диастереомерным избытком 82%. При проведении восстановления при –70°C в MeOH–HCl диастереомерный избыток составил ~ 95%, но конверсия снизилась до 59%. Проведения реакции при более высоких температурах в диапазоне –10 – –5°C характеризовалось тем же соотношением диастереомеров, но существенно более высоким выходом 73%. Восстановление 4-фенилзамещенного

пиразиноиндола **78e** в AcOH при комнатной температуре проходит с высоким выходом и диастереомерным избытком 72%, в то время как восстановление в MeOH–HCl при –5°C приводит к образованию смеси диастереомеров состава 95:5.

Таблица 4.4. Диастереоселективное восстановление 4-замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов



78c, 83c: R¹=Me; **78e, 83e:** R¹=Ph

78	Растворитель	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , ч	NaBH ₃ CN моль	83:84	Конверсия, %
c	AcOH	25	4	4	91:9	>99
e	AcOH	25	7	4	14:86	83
c	MeOH–HCl	–70	4	4	>97:3	59
c	MeOH–HCl	–50	10	7	>97:3	71
c	MeOH–HCl	–10	24	7	>97:3	82
e	MeOH–HCl	–5	24	7	5:95	79

Восстановление пиразиноиндола **78c**, содержащего в положении 4 метильную группу, при комнатной температуре в AcOH проходит с количественным выходом соответствующего индолина и диастереомерным избытком 82%. При проведении восстановления при –70°C в MeOH–HCl диастереомерный избыток составил ~ 95%, но конверсия снизилась до 59%. Проведения реакции при более высоких температурах в диапазоне –10 – –5°C характеризовалось тем же соотношением диастереомеров, но существенно более высоким выходом 73%. Восстановление 4-фенилзамещенного пиразиноиндола **78e** в AcOH при комнатной температуре проходит с высоким выходом и диастереомерным избытком 72%, в то время как восстановление в MeOH–HCl при –5°C приводит к образованию смеси диастереомеров состава 95:5.

Пространственные строение основных диастереомеров **83 84** было определено на основании спектральных экспериментов ЯМР с наблюдением ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО). Восстановление оптически активного индола (*R*)-**78c** и (*R*)-**78e** в системе MeOH–HCl приводит к образованию соединений (4*R*,10*aR*)-**83c** и (4*R*,10*aS*)-**84e**,

соответственно. Оптическая чистота соединений (4R,10aR)-**83c** и (4R,10aS)-**84e** была подтверждена методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы.

Таким образом, мы впервые предложили и реализовали подходы к синтезу 4-замещённых 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индолов в нерацемической форме при использовании оптически активных спиртов в качестве хиральных исходных соединений. Мы так же впервые продемонстрировали возможность восстановления 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индолов в соответствующие 1,2,3,4,10,10а-гексагидропиразино-[1,2-а]индолы с высокой диастереоселективностью и возможность получения последних в энантиомерно чистой форме.

С целью дальнейшего расширения синтетического потенциала нитрилов **74** мы изучили их реакции с рядом металлоорганических и восстанавливающих реагентов (Схема 4.6). Взаимодействие нитрила **74a** с этилмагнийбромидом в кипящем эфире приводит к образованию смеси [1-(1-фенилэтил)-1-индолил]пропан-1-она (**85a**) и 2-пропионилиндола (**86a**), образующегося в результате одновременного удаления заместителя бензильного типа при атоме азота в соединении **74a**. Взаимодействие соединения **74a** с этилмагнийбромидом при кипячении в ТГФ в присутствии CuCN приводит к кетону **85a** с высоким выходом без примеси продукта дебензилирования **86a**, по данным масс-спектрометрии.

Далее нами была изучена возможность использования нитрила **74** для синтеза других перспективных синтонов в ряду индола – енаминоэфиров **87a** при взаимодействии с цинкорганическими соединениями, полученными *in situ* в условиях реакции Блеза [356].

Мы также продемонстрировали, что восстановление нитрилов LiAlH(OEt)₃ (для **74a**) и DIBAL-H (для **74b**) приводит к образованию хиральных N-замещённых индол-2-карбальдегидов **75a,b**, недоступных, как мы обнаружили ранее, в результате прямого алкилирования N-незамещённого индол-2-карбальдегида (**71**) в условиях реакции Мицунобу (раздел 4.1).

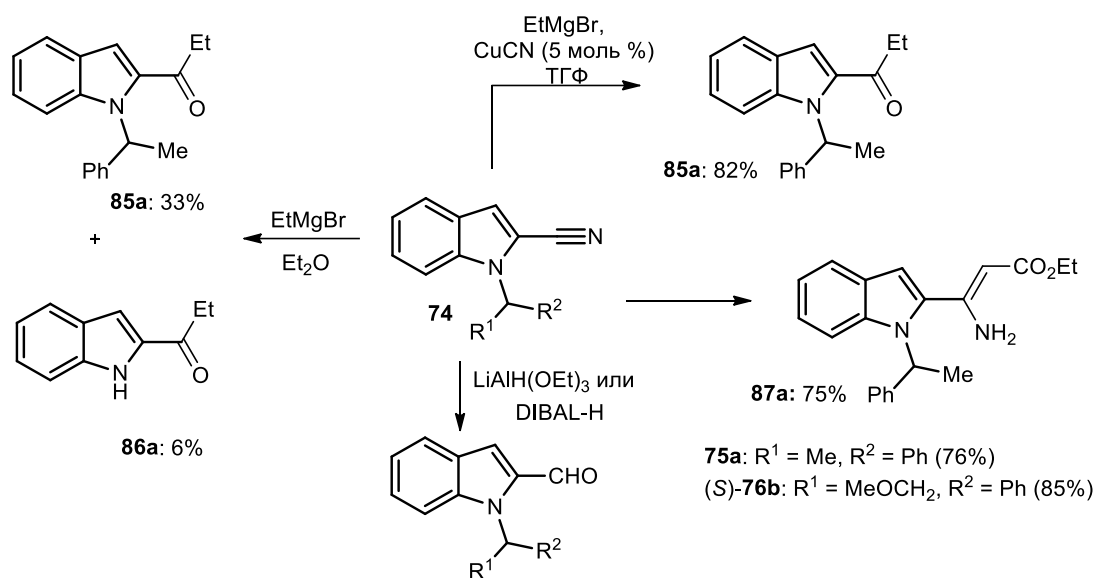


Рисунок 4.5. Восстановительные превращения 2-цианоиндолов **74**

4.3. Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера: Синтез 2-пиперидин-2-индолов

К началу наших исследований большинство представленных в литературе примеров асимметрического синтеза оптически активных производных индола было основано на использовании в качестве исходного соединения природной кислоты триптофана [357-359]. Примеры диастереоселективных асимметрических синтезов с использованием в качестве исходных соединений производных индола, содержащих хиральный заместитель в положении 1, отсутствовали в литературе. Поскольку в рамках наших исследований мы впервые предложили и реализовали общие подходы к синтезу производных индола с хиральным заместителем в положении 1 без использования катализаторов на основе благородных металлов, на наш взгляд представляло интерес изучить возможность использования таких производных индола в асимметрическом синтезе.

Для изучения возможности использования производных индола в асимметрическом синтезе мы исследовали аза-реакцию Дильса-Альдера диена Данишевского и иминов **88**, полученных из альдегидов **75**. Аза-реакция Дильса-Альдера представляет собой мощную стратегию регио- и стереоселективного синтеза гетероциклических систем высокой молекулярной сложности, в том числе производных пиридина, аналогов природных биологически активных соединений и лекарственных препаратов [360, 361].

Аза-реакция Дильса-Альдера с участием иминов **88** и диена Данишевского приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-онов, содержащих индол-2-ильный заместитель. Структурный фрагмент индола, содержащий пиперидиновый заместитель в положении 2, является общим для ряда алкалоидов и биологически активных соединений, и по этой причине синтез таких соединений представляет значительный интерес [362].

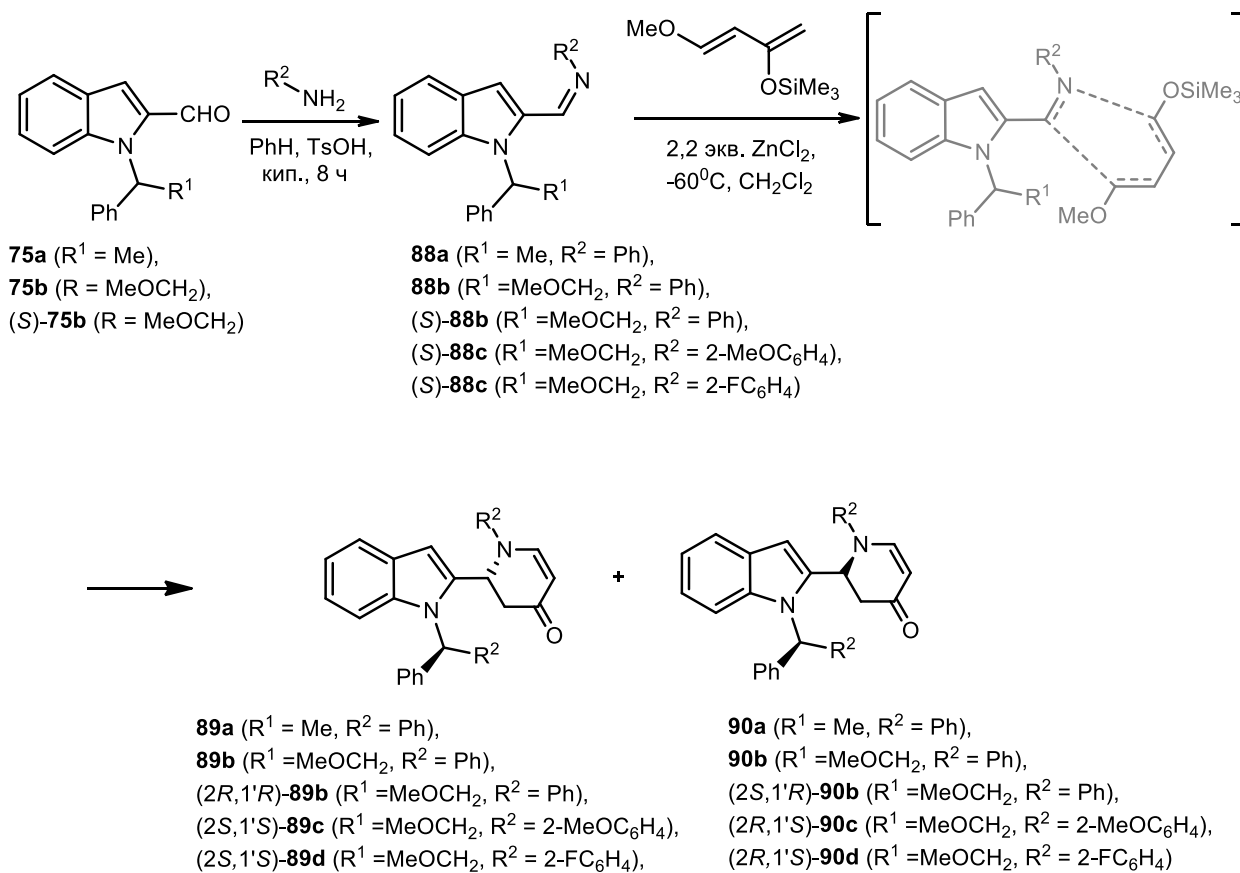
Первоначально альдегиды **75a**, **75b** и (S)-**75b** были превращены в имины **88a**, **88b** и (S)-**88b-d** в результате их реакции с анилинами в бензоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. Имины, образование которых завершается за 1–2 ч (ТСХ), использовали в реакции циклоприсоединения после удаления растворителя из реакционной смеси без дополнительной очистки. Полученные имины вводили в реакцию с диеном Данишевского при различных условиях и в

присутствии различных катализаторов (Таблица 4.5). Для иминов **88a** и (S)-**88b**, полученных из анилина, наилучшие результаты были отмечены при использовании безводного ZnCl_2 (1,1 экв.) в качестве катализатора и CH_2Cl_2 в качестве растворителя. Для имида (S)-**88b** максимальный выход основного диастереомера 70% был достигнут при проведении реакции при -60°C . Реакции имида **88a** в ТГФ приводит к циклоаддуктам **89a** и **90a** с низкой конверсией исходного имида и умеренной региоселективностью. Существенной разницы в соотношении диастереомеров для иминов **88a** и **88b** не наблюдалось. Увеличение количества катализатора для имида **88b** привело к небольшому снижению выхода и диастереоселективности. При проведении реакции в растворе LiClO_4 в эфире (0,5 М) [363–367] выход был близок к количественному, но диастереоселективность была заметно ниже. Использование в качестве катализатора протонной кислоты (CF_3COOH) в водно-органической среде [368] не оказалось эффективным. Продукты циклоприсоединения с хорошей диастереоселективностью были получены при реакции диена Данишевского с имидами (S)-**88c** и (S)-**88d** в CH_2Cl_2 при -60°C в присутствии безводного ZnCl_2 , при этом Выход циклоаддуктов для имида (S)-**88d**, полученного из *o*-фторанилина, был умеренным.

Диастереомеры **89** и **90** имеют заметное различие в R_f при хроматографии на силикагеле и могут быть довольно легко выделены в чистом виде с помощью препаративной колоночной хроматографии.

Попытки провести аза-реакцию Дильса-Альдера с имидами **88e** и **88f**, полученными из альдегидов **75a**, **75b** и 2-аминопиридина в аналогичных условиях, не дали соответствующих продуктов циклоприсоединения, но привели к образованию продуктов реакции Манниха **91a** и **91b** с высоким выходом в виде смеси диастереомеров. Соотношение диастереомеров в обоих случаях составило 1:2, что значительно ниже, чем в случае циклоприсоединения (Рисунок 4.6).

Таблица 4.5. Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера



Имин	Катализатор	Растворитель	T, °C	89:90	89 + 90, %
88a	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	ТГФ	-60	35:65	25
88a	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-20	34:66	68
88a	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-60	25:75	72
88b	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-60	22:78	90
88b	ZnCl ₂ , 2,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-60	34:66	85
88b	TFA, 0,1 экв.	MeCN – H ₂ O	-50	25:75	30
88b	LiClO ₄ (0,5 M)	Et ₂ O	20	37:63	95
88b	LiClO ₄ (0,5 M)	Et ₂ O	-60	16:84	53
(S)-88c	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-60	19:81	79
(S)-88d	ZnCl ₂ , 1,1 экв.	CH ₂ Cl ₂	-60	34:66	23

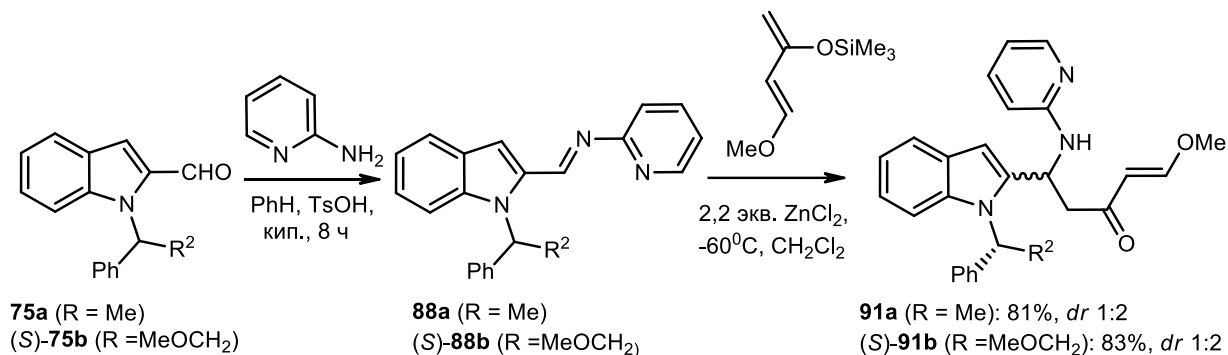


Рисунок 4.6. Реакции иминов 2-аминопиридина

Структура основного диастереомера **90a** и минорного изомера **89b** была определена с помощью рентгеноструктурного анализа их монокристаллов (**Рис. 4.2** и **4.3**). Структура соединения **90a** содержит две кристаллографически независимые молекулы, отличающиеся вращением вокруг фенильных колец. Молекулы имеют схожие структуры, за исключением ориентации фенильного кольца C(22)- C(27).

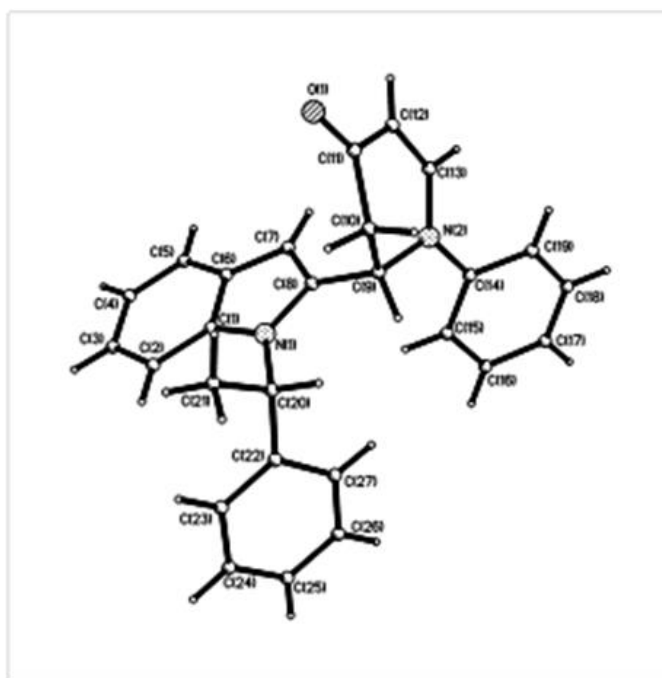


Рис 4.2. Общий вид молекулы **90a** по данным РСА

Кольцо индола, атомы C(9) и C(20) образуют плоский фрагмент (плоскость 1), относительно которого кольцо 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-она расположено ортогонально, двугранный угол между плоскостью 1 и среднеквадратичной плоскостью кольца 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-она (плоскость 2) составляет 79,7° (**89b**) и 88,7° и 90,2° (в отдельных молекулах **90a**). Кольцо имеет твист-конформацию, атомы C(9) и C(10)

отклоняются от плоскости атомов C(11), C(12), C(13) и N(2) в разные стороны. В обеих молекулах **90a** они симметричны со средним значением 0,32 Å, тогда как в **90a** они составляют 0,18 и 0,43 Å. Фенильное кольцо C(14)-C(19) скручено относительно плоскости 2 примерно одинаково во всех молекулах (соответствующий двугранный угол составляет 31,5° (**89b**) и 35,4 и 41,0° (**90a**). Ориентации фенильного кольца C(22)-C(27) относительно кольца 1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-она в молекулах **90a** и **89b** различны, торсионные углы C(8)–N(1)–C(20)–C(21) и C(8)–N(1)–C(20)–C(22) составляют 106,0, 114,6 и -115,7, -125,3° соответственно в **90a** и 130,6, -101,5° в **89b**.

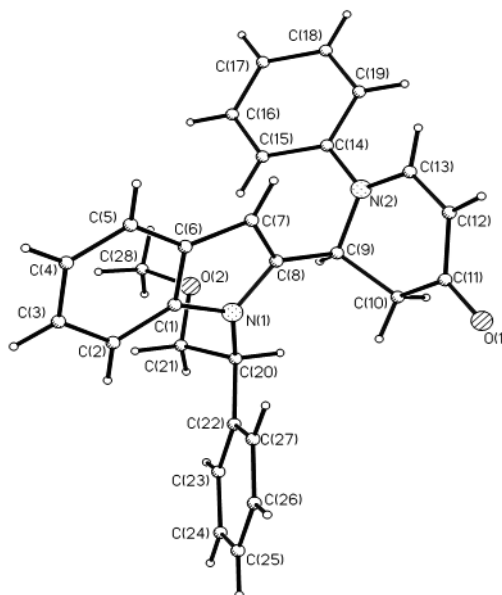


Рис. 4.3. Общий вид молекулы **89b** по данным РСА

На основании данных рентгеновского анализа можно сделать вывод, что диастереомеры **90a** и **89b** имеют конфигурацию (*R',R'*), т. е. основным диастереомером **90a** является (2*R'*)-1-фенил-2-[(1-((1*R'*)-1-фенилэтил)индол-2-ил)]-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он, а основным диастереомером **89b**, полученным из оптически активного (*R*)-2-метокси-1-фенилэтанола, является (2*R*)-2-[1-((1*S*)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил)]-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он.

Таким образом, мы впервые предприняли исследование, направленное на поиск подходов к синтезу индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота и путей их использования в стереоселективном синтезе производных индола. Производные индола с хиральным заместителем при атоме азота могут быть получены с высокой эффективностью как в результате формирования индольной структуры, так и в результате прямого введения хирального заместителя. В качестве источника хирального фрагмента используются широкодоступные в нерацемической форме первичные амины и вторичные спирты. Возможности применения индолов содержащих хиральный заместитель в синтезе связаны с построением на их основе 1,2-конденсированных систем или с созданием нового хирального центра в боковой цепи.

5. Развитие методологии дезоксигенативной С–Н-функционализации пиридин-*N*-оксидов¹¹

5.1. *N*-Оксиды пиридинов в синтезе замещенных пиридинов. Введение.

N-Оксиды пиридинов и хинолинов используются в качестве исходных соединений для синтеза функционализированных гетероциклических соединений в результате С–Н-функционализации как при катализе соединениями переходных металлов, так и без использования катализаторов [369–372]. Электрофильно активированные *N*-оксиды пиридинов и хинолинов легко реагируют с нуклеофильными реагентами различных типов с образованием замещенных пиридинов и хинолинов. Такие реакции представляют собой альтернативу реакциям нуклеофильного замещения в галогензамещенных пиридинах и реакциям галогензамещенных пиридинов при катализе переходными металлами. Интерес к этой давно известной методологии функционализации пиридинового кольца в

¹¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Bugaenko D. I., Yurovskaya M. A., **Karchava A. V.** Quaternary *N*-(2-pyridyl)-DABCO salts: One-pot in situ formation from pyridine-*N*-oxides and reactions with nucleophiles: A mild and selective route to substituted *N*-(2-pyridyl)-*N'*-ethylpiperazines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82 – N 4. – P. 2136 – 2149. [объем авторского вклада 45%]. 2) Bugaenko D., Yurovskaya M., **Karchava A. V.** Reaction of pyridine-*N*-oxides with tertiary sp²-*N*-nucleophiles: An efficient synthesis of precursors for *N*-(pyrid-2-yl)-substituted *N*-heterocyclic carbenes // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2020. – Vol. 362. – N 24. – P. 5777 – 5782. [объем авторского вклада 45%]. 3) Bugaenko D. I., Tikhonova O. A., **Karchava A. V.** Synthesis of quinoline-2-thiones by selective deoxygenative C–H/C–S functionalization of quinoline *N*-oxides with thiourea // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 88. – N 2. – P. 1018 – 1023. [объем авторского вклада 30%]. 4) Bugaenko D. I., Yurovskaya M. A., **Karchava A. V.** From pyridine-*N*-oxides to 2-functionalized pyridines through pyridyl phosphonium salts: An umpolung strategy // *Organic Letters*. – 2021. – Vol. 23. – N 15. – P. 6099 – 6104. [объем авторского вклада 45%]

последние годы существенно возрос в связи с интенсификацией поиска новых методов не связанных с использованием катализаторов на основе благородных металлов.

Модификация пиридинового кольца в результате дезоксигенативной С–Н-функционализации соответствующих *N*-оксидов может происходить в результате реализации двух альтернативных механизмов (**Рисунок 5.1**). Активация *N*-оксида электрофильным реагентом приводит первоначально к образованию пиридиниевого катиона **A**. Положения C₍₂₎ и C₍₄₎ катиона **A** обладают повышенной электрофильностью, кроме того СН-кислотность пиридинового кольца в положении C(2) возрастает в катионе **A**. Нуклеофильная атака по положению C₍₂₎ приводит к образованию аддукта **B**. Последующая ароматизация интермедиата **B** в результате депротонирования приводит к образованию 2-замещенного пиридина (**Рисунок 5.1, путь а**). Альтернативный *путь б* начинается с депротонирования катиона **A** по положению C₍₂₎, приводящем к генерированию высокореакционного *N*-гетероциклического карбена, который в свою очередь атакует нуклеофильный реагент с образованием продукта С–Н-функционализации пиридинового кольца. Поскольку аналогичные реакции могут проходить с участием положения C₍₄₎ многие реакции активированных *N*-оксидов азинов приводят к образованию смеси α- и γ-изомерных продуктов С–Н-функционализации [369–372].

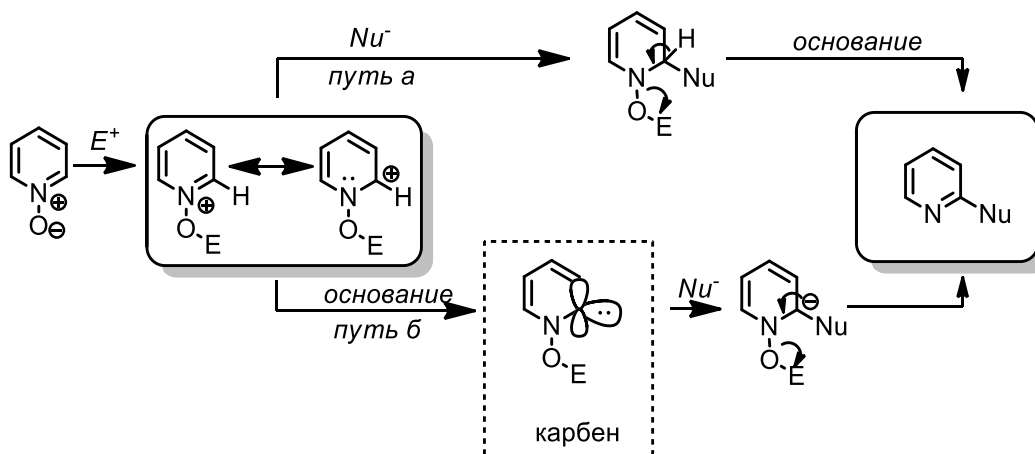


Рисунок 5.1. Электрофильная активация *N*-оксида пиридина и его реакция с нуклеофильным реагентом

Ниже рассмотрены основные, разработанные в последние десятилетия методы функционализации пиридинового кольца в *N*-оксидах пиридинов и хинолинов с образованием связей углерод – азот и углерод – фосфор.

Реакции с образованием связи C–N

Эффективный одnoreакторный двухстадийный метод синтеза 2-аминопиридинов и хинолинов из соответствующих *N*-оксидов основан на использовании *трет*-бутиламина в качестве нуклеофила для C–N-аминирования активированных Ts₂O *N*-оксидов. В результате реакции образуются аминопиридины и хинолины, содержащие трет-бутиламинную группу. Эта группа затем удаляется обработкой трифторуксусной кислотой, что приводит к получению 2-аминопроизводных с высокими выходами. Важно отметить высокую региоселективность реакции: соотношение продуктов аминирования в α- и γ-положениях пиридинового кольца превышает 50:1. Таким образом, описанный метод позволяет получать 2-аминопиридины с высокой эффективностью и селективностью (**Рисунок 5.2**) [373].

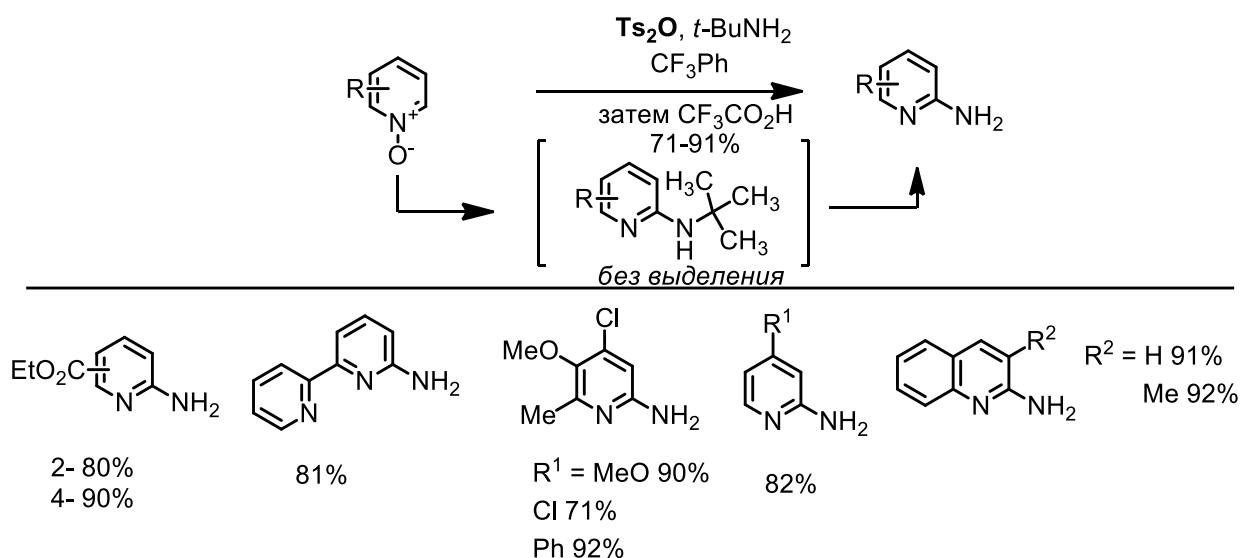


Рисунок 5.2. Схема синтеза 2-аминопиридинов

Первичные и вторичные амины, а также аммиак реагируют с *N*-оксидами пиридина и (изо)хинолина в присутствии активирующего агента – гексафторфосфата бром(трипирролидин)фосфония (PyBroP). Эта реакция приводит к замещению в положении 2 пиридинового или хинолинового кольца. Существенный недостаток этого метода связан с высокой стоимостью PyBroP (**Рисунок 5.3**) [374].

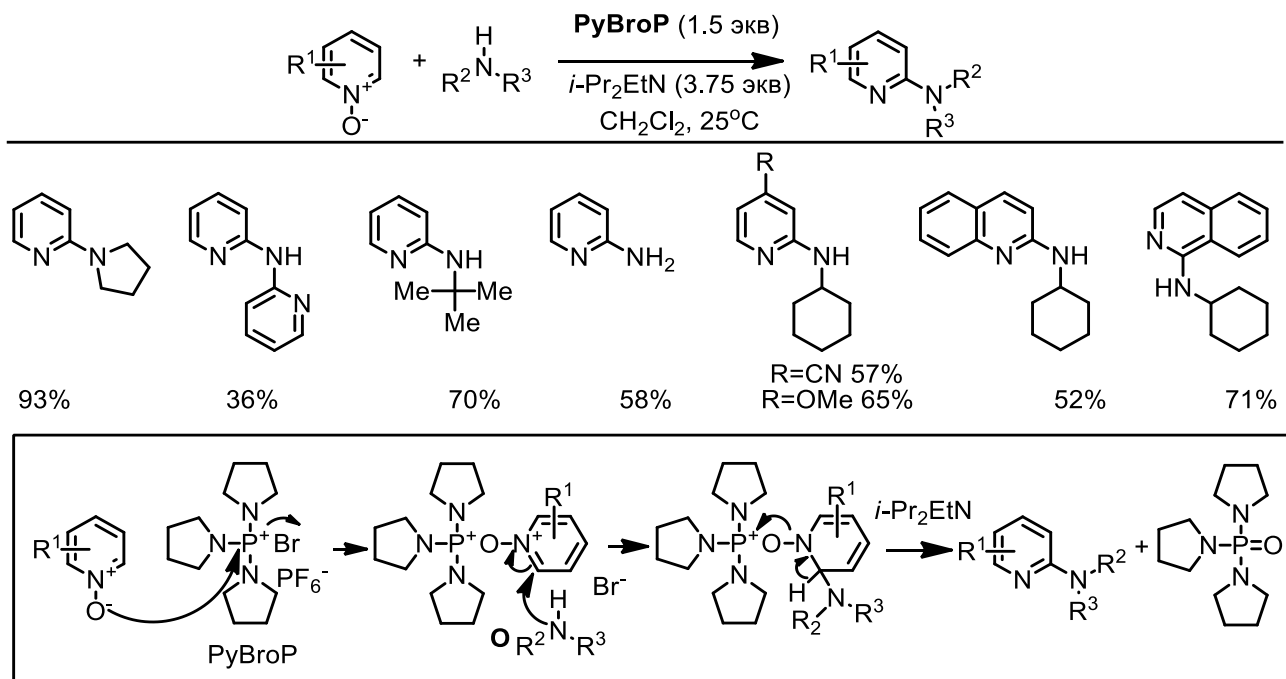
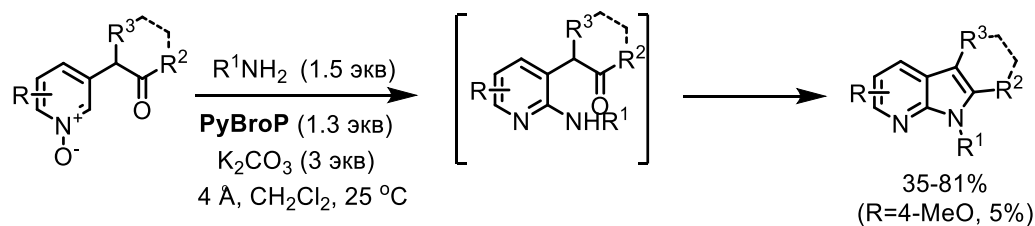
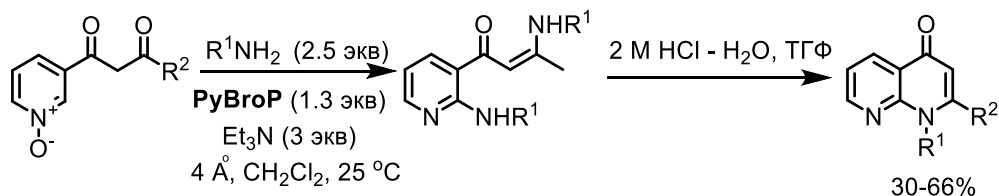


Рисунок 5.3. Аминирование *N*-оксидов пиридина с использованием PyBroP

Применение PyBroP в качестве активатора *N*-оксидного функционального фрагмента с последующим региоселективным дезоксигенативным С–Н-аминированием придинового лежит в основе предложенного метода синтеза 7-азаиндолов [375] и 1,8-нафтиридин-4-онов [376].



R¹=H, Et, аллил, CH₂Ph, *c*-C₆H₁₁, *i*-Pr, Ph
 R²=Me, Et, Ph R³=H, Ph R¹, R²=(CH₂)₄
 R=H, 4-CF₃, 5-Me, 5-Ph, 5-CO₂Me, 6-Cl, 4-Me, 5,6-бензо



R¹= H, Alk, *i*-Alk, *c*-Alk, PhCH₂, Ph
 R²=Me, *i*-Pr, *c*-C₆H₁₁, PhCH=CH, Ar

Рисунок 5.4. Схема синтеза 7-азаиндолов и 1,8-нафтиридин-4-онов

Механизм каскадного процесса, включающего региоселективное аминирование пиридинового кольца по положению 2 в качестве первой стадии и последующее замыкание второго гетероциклического фрагмента был установлен на основании серии специальных экспериментов. (Рисунок 5.4) [375].

Для осуществления аминирования пиридинового кольца были также использованы другие реагенты для активации соответствующих *N*-оксидов. Например, комбинация реагентов $\text{HP(O)(OEt)}_2\text{-CCl}_4\text{-K}_2\text{CO}_3$ демонстрирует высокую эффективность при C–N аминировании по положению 2 хинолинов и (изо)хинолинов. В случае же применения этой комбинации реагентов к *N*-оксидам пиридина при идентичных условиях наблюдается образование 4-аминопроизводных с умеренными выходами. (Рисунок 5.5) [377].

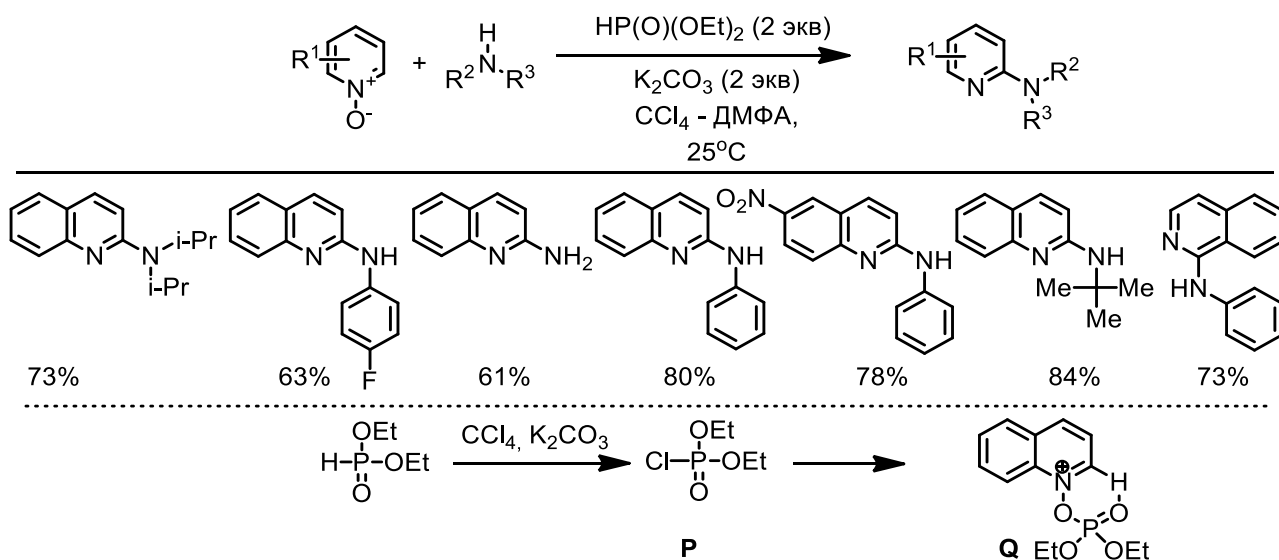


Рисунок 5.5. Активация *N*-оксидов хинолина системой $\text{HP(O)(OEt)}_2\text{-CCl}_4\text{-K}_2\text{CO}_3$

Использование трифторметансульфонового ангидрида в качестве электрофильного активирующего агента применимо для дезоксигенативного C–N-аминирования первичными и вторичными аминами хинолинов и изохинолинов по положению 2 и 1 соответственно (Рисунок 5.6) [378]. Метод не применим к функционализации производных пиридина.

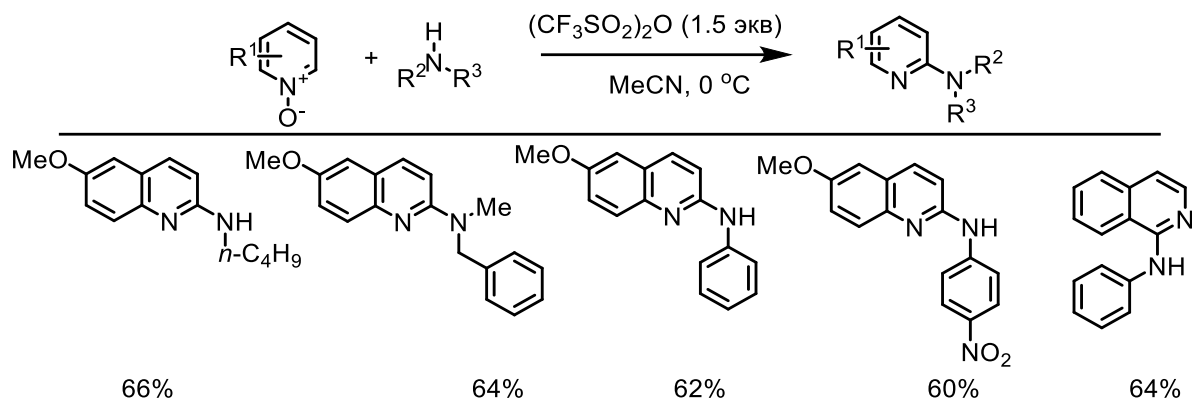


Рисунок 5.6. Аминирование *N*-оксидов хинолина при активации $(\text{CF}_3\text{SO})_2\text{O}$

В реакциях с активированными *N*-оксидами пиридинов в качестве агентов аминирования находят применение и третичные амины. В зависимости от применённых условий реакции могут быть получены либо соответствующие четвертичные аммониевые соли [379], либо вторичные амины, которые являются продуктами их дальнейшего дезалкилирования [380] (**Рисунок 5.7**).

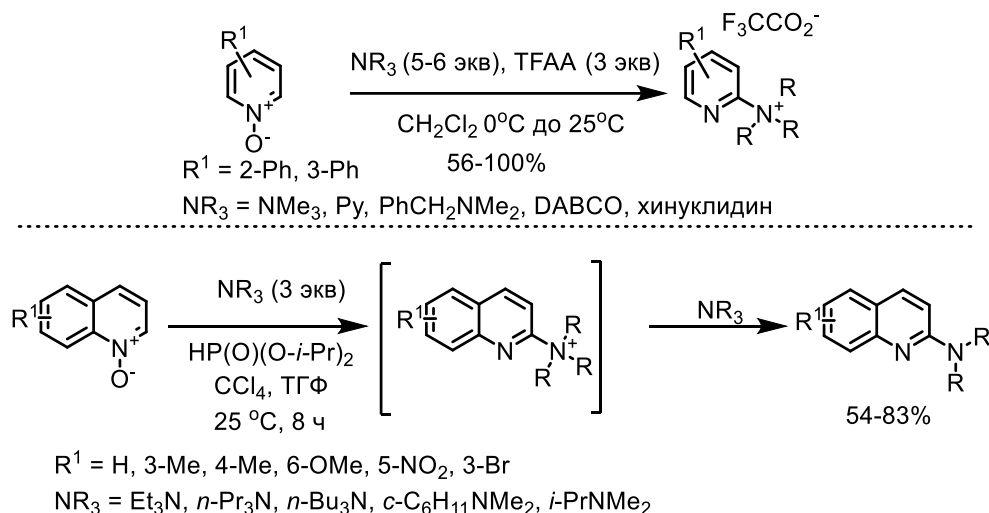


Рисунок 5.7. Реакции активированных *N*-оксидов пиридинов с третичными аминами

Анионы сульфамидов и фталимид калия были также использованы в качестве аминирующих агентов в реакциях с активированным *N*-оксидам [381, 382] (**Рисунок 5.8**). Кроме того, был предложен метод введения первичной аминогруппы в положение 2 пиридинового кольца основанный на применение сахараина в качестве аминирующего агента и последующем гидролизе в кислых средах первоначально образующегося продукта дезоксигенативной C–H-функционализации.

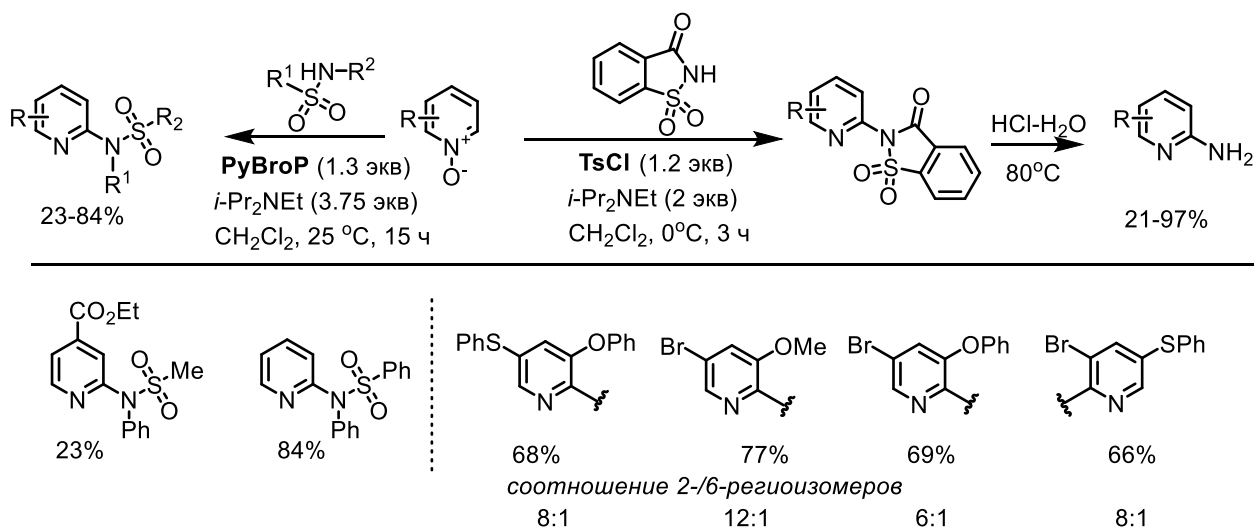


Рисунок 5.8. Схема аминирования *N*-оксидов пиридина сульфамидами

Метод синтеза пиазоло[3,4-*b*]пиридинов и пиазоло[4,3-*c*]пиридинов из (*Z*)-тозилгидразонов 3-ацилпиридин-*N*-оксидов (**Рисунок 5.9**) также основан на реакции дезоксигенативной С–Н-функционализации пиридинового кольца с образованием связи С–N. Активация функционального фрагмента *N*-оксида при взаимодействии с PyBroP обеспечивает высокую региоселективность циклизации с образованием пиазоло[3,4-*b*]пиридинов, при этом электрофильная активация ангидридом трифторметансульфоновой кислоты приводит к образованию смеси региоизомеров с преимущественным содержанием пиазоло[4,3-*c*]пиридинов [138].

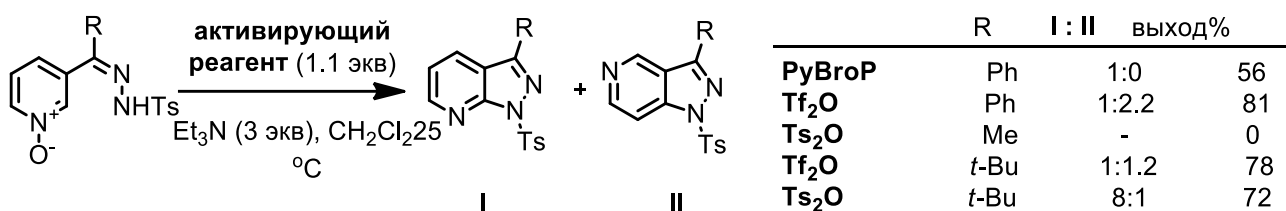


Рисунок 5.9. Схема синтеза пиазоло[3,4-*b*]пиридинов и пиазоло[4,3-*c*]пиридинов

Применение PyBroP для активации *N*-оксидов позволяет осуществить введение фрагментов азотсодержащих *NH*-гетероциклических соединений, азолов и азинов, в положение С₍₂₎ пиридинового, в том числе при синтезе макроциклических полипептидов [383, 384] (**Рисунок 5.10**).

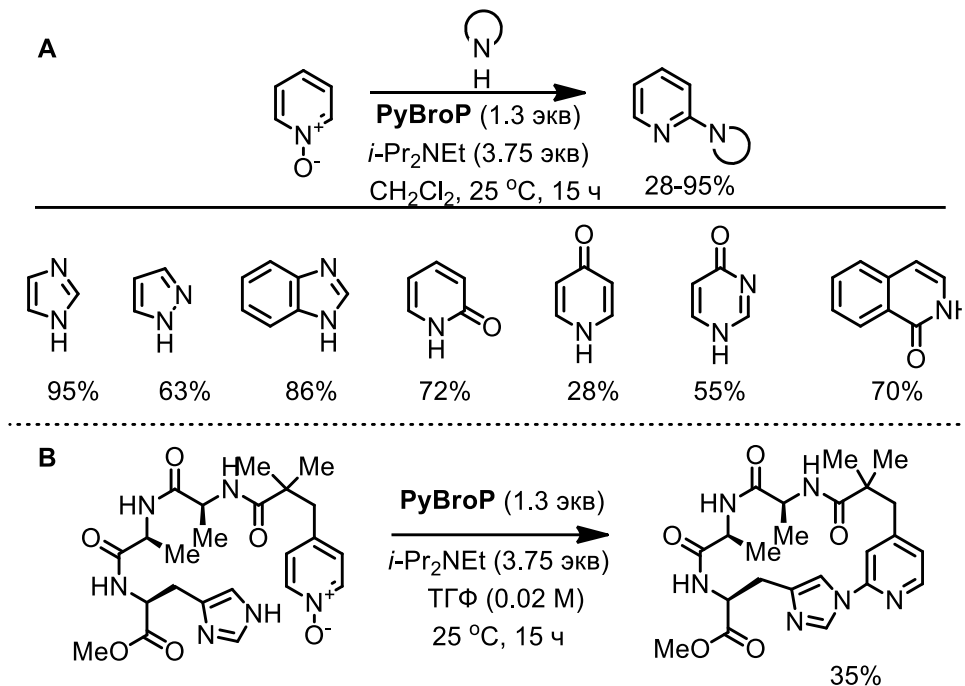


Рисунок 5.10. Реакции *N*-оксидов с *NH*-гетероциклическими соединениями

Введение *N*-азолил-фрагментов в положение C₍₂₎ пиридинов возможно в результате реакции *N*-оксидов пиридинов с сульфурилдиимидазолом [385] и *N*-тозилимидазолами [386] (**Рисунок 5.11**). *N*-Тозилированные азолы выполняют выступают в качестве электрофильных активирующих агентами по отношению к функциональному *N*-оксидному фрагменту, а выделяющийся при этом азолиевый анион выполняет роль нуклеофильного аминирующего агента. [387].

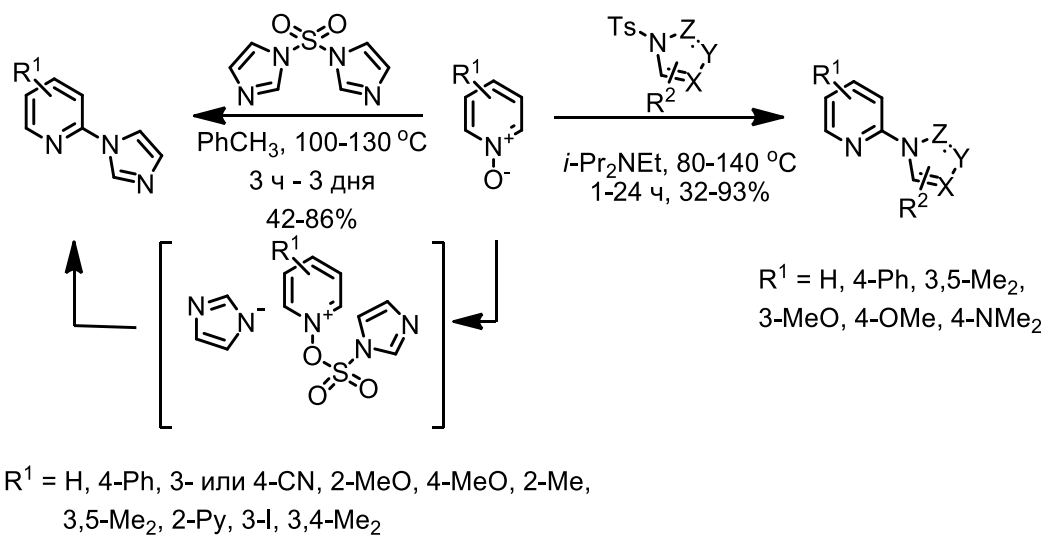


Рисунок 5.11. Схема синтеза 2-(*N*-азолил)пиридинов

Взаимодействие активированных толуолсульфохлоридом *N*-оксидов пиридинов с азидом натрия приводит селективно к образованию 2-азидопиридинов, которые спонтанно циклизируются в тетразолопиридины (**Рисунок 5.12**) [388].

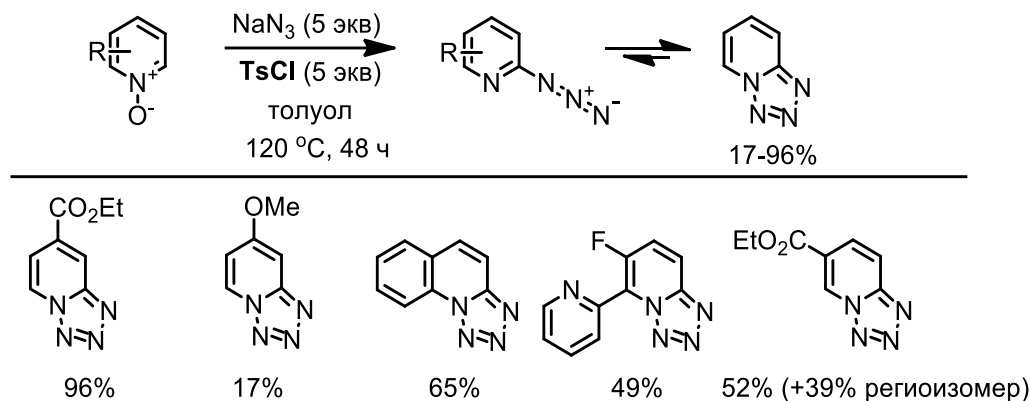


Рисунок 5.12. Схема синтеза тетразолопиридинов

Известны реакции дезоксигенативной функционализации *N*-оксидов хинолинов с образованием связи C–N с использованием нитрилов в качестве доноров атома азота. Простейшая реакция такого типа включает стадию активации нитрилов в результате их протонирования с образованием соответствующего катиона. Последующая реакция циклоприсоединения этого катиона и *N*-оксидов хинолинов приводит к образованию *N*-(хинолин-2-ил)амидов (**Рисунок 5.13, А**) [389, 390]. Активация *N*-оксидов хинолинов может быть достигнута в результате присоединения метоксикарбонильного радикала к атому кислорода, что было использовано для синтеза *N*-ацилированных 2-аминохинолинов с использованием нитрилов (**Рисунок 5.13 В**) [391].

N-Замещенные 2-аминопиридины и родственные соединения были получены в результате реакции *N*-оксидов азинов с ацилазидами при 130 °С. При повышенных температурах ацилазиды претерпевая реакцию Курциуса превращаются в изоцианаты, которые в свою очередь вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с *N*-оксидами пиридинов. Последующие превращения первоначально образующихся аддуктов приводят к замещенным 2-аминопиридинам (**Рисунок 5.14**) [392].

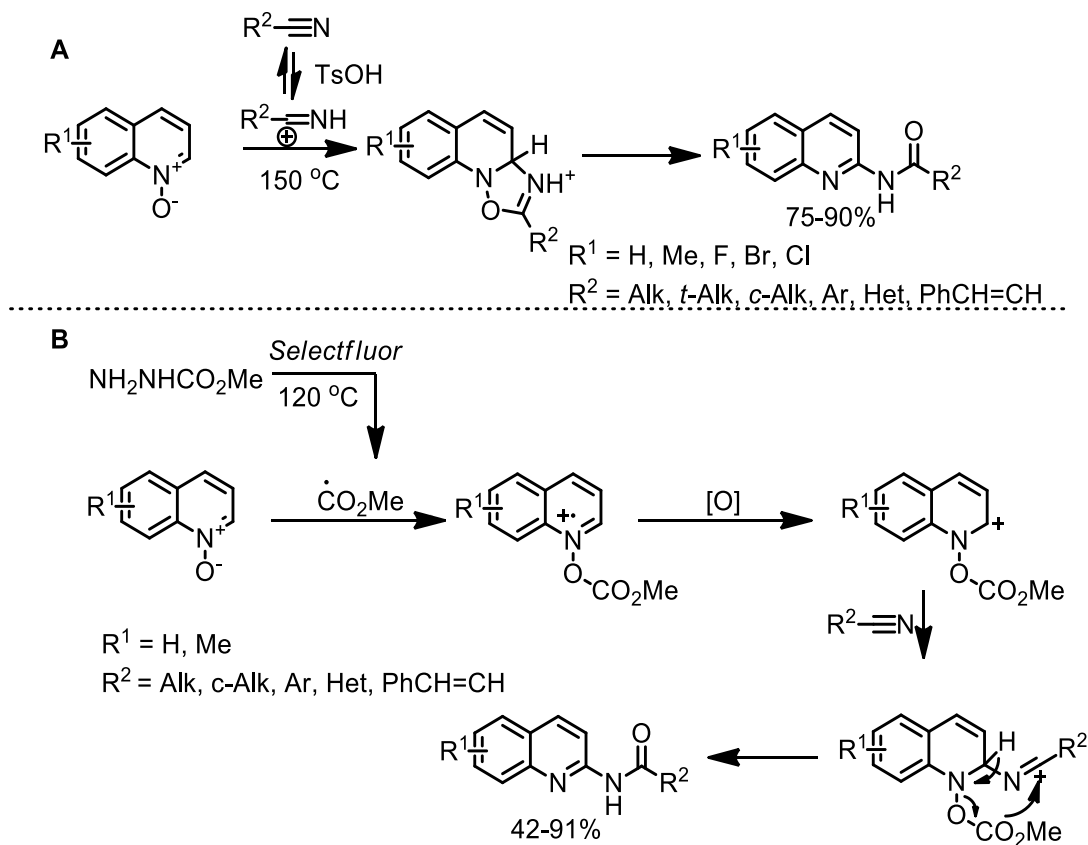


Рисунок 5.13. Реакции с нитрилами

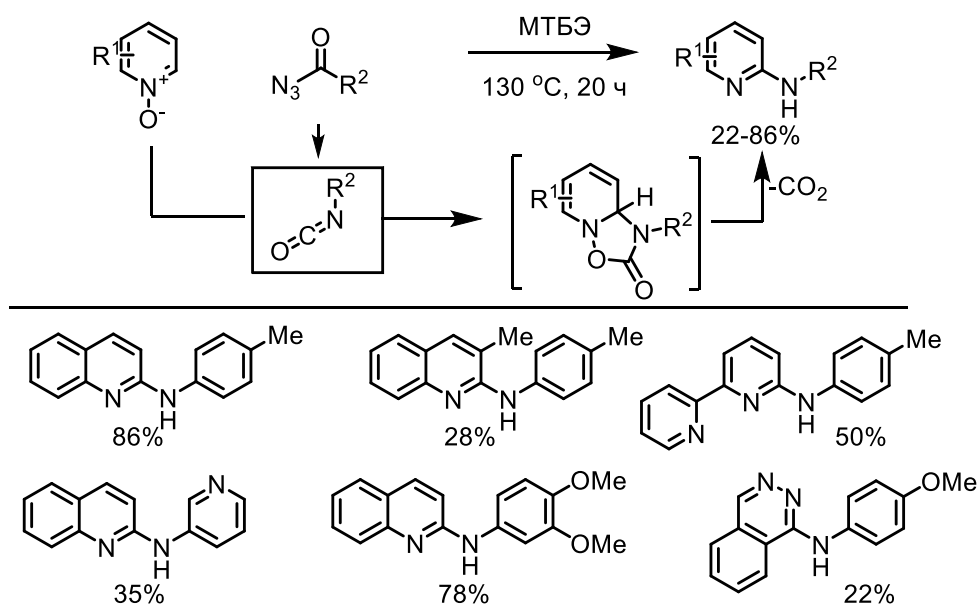


Рисунок 5.14. Реакции с ацилазидами

2-Сульфониламинохинолины были получены в результате реакции [3+3]-циклоприсоединения *N*-оксидов хинолинов и реагентов иода (III), полученных из сульфонамидов (**Рисунок 2.45**) [388].

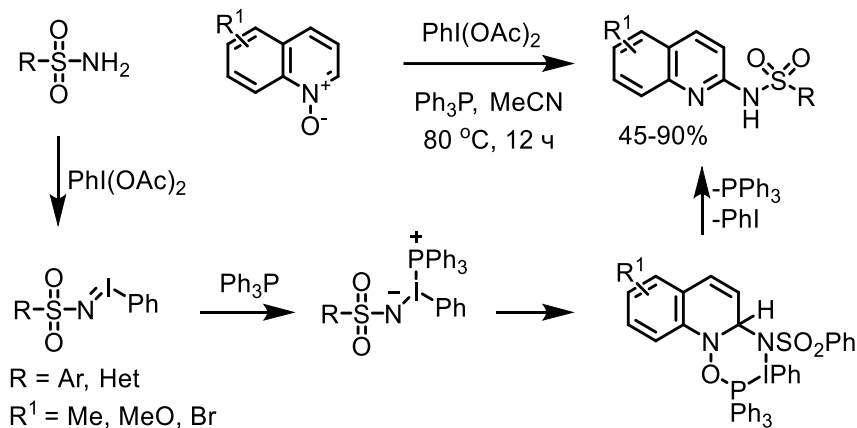


Рисунок 5.15. Реакции аминирования *N*-оксидов арилсульфидами

Реакции с образованием связи C–P

Дезоксигенативные реакции *N*-оксидов пиридинов и хинолинов с образованием связи C–P немногочисленны. Форфорсодержащие электрофильные реагенты часто используются для активации *N*-оксидного функционального фрагмента [374–377, 380, 393] при этом в качестве нуклеофильных реагентов для функционализации *N*-оксидов нашли применение только фосфиты. В частности, реакции *N*-оксидов азинов с триэтилфосфитом при активации этилхлорформиатом образуются диэтил(пиридин-2-ил)фосфонаты и их конденсированных аналогов (**Рисунок 5.16**) [394]. Аналогичные соединения были также получены при использовании фосфониевой соли $[\text{BrP}(\text{OEt})_3]^+\text{CCl}_3^-$ в качестве активирующего агента [395].

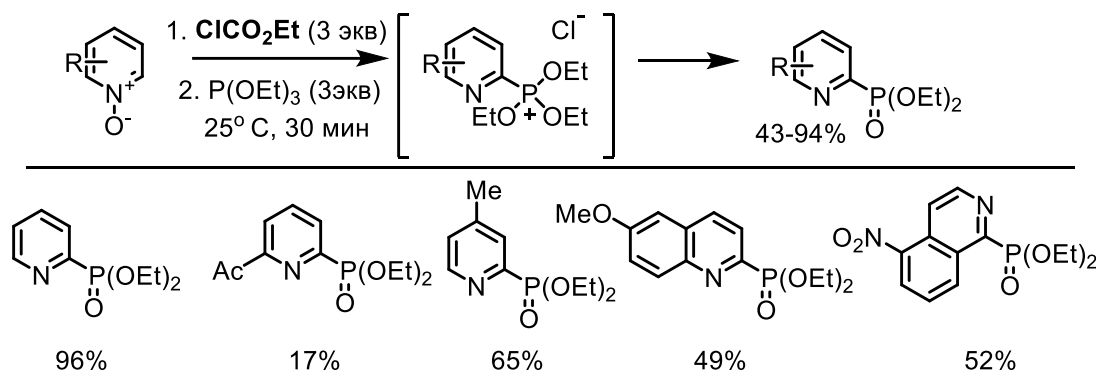


Рисунок 5.16. Схема синтеза (пиридин-2-ил)фосфонатов

Применение *N*-фосфонатов соединения без использования дополнительных активаторов в реакциях с *N*-оксидами азинов приводит к образованию пиридин-2-илфосфонатов и родственных (**Рисунок 5.17**) [396].

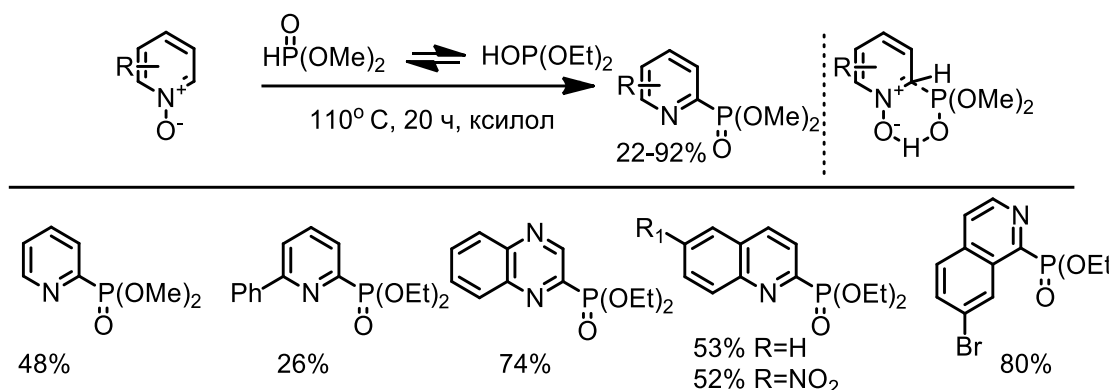


Рисунок 5.17. Реакция с *N*-фосфонатами

Применение *N*- и *P*-нуклеофилов в дезоксигенативной *C*-*H*-функционализации *N*-оксидов азинов эффективно для функционализации пиридинового кольца в результате хемо и региоселективного введения азот- и фосфорсодержащих функциональных групп. Как было отмечено ранее, такие реакции представляют собой альтернативу реакциям галогензамещенных пиридинов, реализуемых по механизму ароматического нуклеофильного замещения и катализируемых переходными металлами. Функционализация *N*-оксидов азинов проходит преимущественно в мягких условиях при температурах близких к комнатной.

5.2. *N*-Арилирование 1,4-дiazобикло[2.2.2]октана *N*-оксидами азинов.

Новый подход к синтезу замещенных (пиридин-2-ил)пиперазинов

1,4-Дизамещенные *N*-(гетарил)пиперазины – класс гетероциклических соединений, проявлявший широкий спектр биологической активности [397–407]. Коммерческие лекарственные препараты *Спрайсел* и *Геодон* являются представителями этого класса соединений (**Рисунок 5.18 А**). Традиционные методы синтеза *N*-(пиридин-2-ил)пиперазинов основаны на реакциях нуклеофильного замещения в электронодефицитных (пиридин-2-ил)галогенидах соответствующими *N*-монозамещенными производными пиперазина. Однако область применения этого подхода ограничена в силу малой доступности и дороговизны замещенных галогенпиридинов и *N*-монозамещенных пиперазинов. Синтез соединений обоих классов обычно основан на применении многоступенчатых последовательностей. Другой подход к этому типу соединений основан на катализируемых переходными металлами реакциях (пиридин-2-ил)галогенидов с образованием связи C–N и использует те же труднодоступные исходные соединения и дополнительно требует дорогих и токсичных катализаторов и вспомогательных лигандов [401, 406].

Альтернативно, реакции между 2-галогенпиридинами или их производными и 1,4-дiazобикло[2.2.2]октаном (DABCO) могут генерировать четвертичные аммониевые соли **A** ($Y = \text{Hal}$) (**Рисунок 5.18, А**), которые будут реагировать с нуклеофилами, приводя к образованию *N*-(2-пиридил)-*N'*-этилпиперазинов в результате реакции раскрытия кольца. С этой точки зрения, аммониевые соли **A** могут быть полезными соединениями для эффективного синтеза ценных для медицинской химии гетероциклических структур. Однако, поскольку реакции типа S_NAr в отсутствие сильных активирующих групп проходят в жестких условиях, соль **A** не была получена ранее. Вместе с тем сообщалось о выделении пиперазинов **B** и **C**, содержащих замещенный *N*-этилпиперазинильный фрагмент, которые предположительно образовались в результате раскрытия кольца первоначально генерированных солей **A** ($Y = \text{Cl}$) [409–413]. Хотя использование *N*-(2-хлорэтил)пиперазинов **C** в качестве субстратов в реакции с нуклеофилами для получения *N,N'*-дизамещенных пиперазинов было описано, необходимость использования жестких реакционных условий, а именно высоких температур ($>160\text{ }^{\circ}\text{C}$), приводит к ограниченной

совместимости с функциональными группами [410, 413]. Кроме того, реакции нуклеофильного замещения в галогензамещенных пиридинах наиболее легко реализуются при наличии электроноакцепторных групп, таких как NO₂, CF₃, CN и CO₂R и не проходят в тех случаях, когда 2-хлорпиридин и 2-хлор-4-пиколин используются в качестве исходных соединений [413]. Очевидно, что для создания общего метода синтеза солей **A**, содержащих заместители различной электронной природы следует использовать другой тип реакции (**Рисунок 5.18, В**).

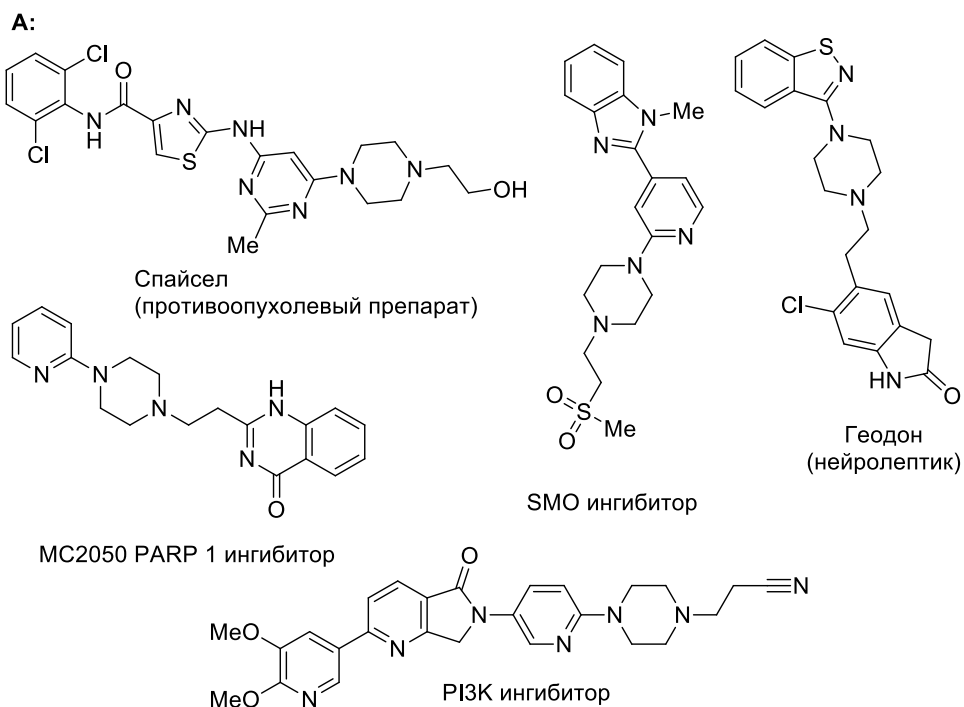
В этом разделе мы описываем разработанный нами первый общий подход к замещенным *N*-(2-пиридил)-*N'*-этилпиперазинам, применимый к субстратам, содержащим как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы в пиридиновом фрагменте. Метод основан на двухстадийной последовательности, включающей генерацию солей *N*-(2-пиридил)-DABCO **A** ($Y = CF_3CO_2^-$) из пиридин-*N*-оксидов и DABCO, и последующее нуклеофильное раскрытие кольца, осуществляемое в одnoreакторном режиме (**Рисунок 5.18, В**).

Ключевые особенности нашего нового подхода к синтезу замещенных *N*-(2-пиридил)-*N'*-этилпиперазинов состоят в

(1) мягких условиях генерирования солей **A**, что предотвращает их дальнейшее превращение в соединения **B** и **C** (в отличие от подхода, основанном на реакциях типа S_NAr), и

(2) повышенной реакционной способности солей **A** по отношению к нуклеофилам, что позволяет проводить их реакции с нуклеофильными реагентами в мягких условиях совместимых с рядом лабильных функциональных групп.

Реакция хиолин-*N*-оксида **92a** с DABCO (7 экв) при активации 2.5 экв. трифторуксусного ангидрида (TFAA,) в MeCN при 0–25°C за 1 ч приводит к образованию трифторацетата *N*-(пиридин-2-ил)-DABCO (**93**, **Таблица 5.1**) с количественным выходом (ЯМР ¹H). Другие активирующие агенты, такие как As₂O, Ts₂O, Tf₂O, MsCl, TsCl, TMSCl, MeOSOC₂Cl, оксалилхлорид, были менее эффективными. Выделение полученной соли из реакционной смеси оказалось затруднительным, применение колоночной хроматографии позволило получить аналитически чистую соль **93** ($X = CF_3CO_2^-$) лишь с выходом 36%.



B:

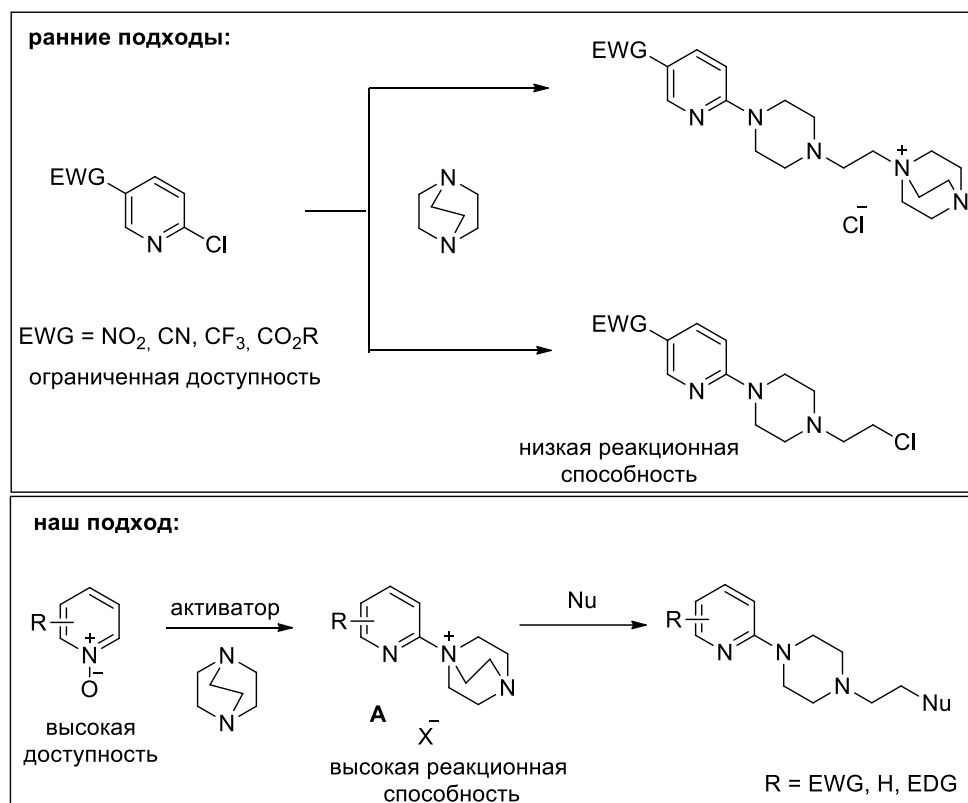


Рисунок 5.18. Типичные примеры коммерческих и потенциальных лекарственных препаратов, содержащих структурный фрагмент N-гетарил-N'-этилпиперазина (**A**); Подходы к синтезу N-(пиридил-2-ил)-N'-этилпиперазинов (**B**).

Возможные механизмы образования соли **A** представлены на **Рисунке 5.19**. Электрофильная активация *N*-оксида азина трифторуксусным ангидридом приводит к повышению одновременно электрофильности и *CH*-кислотности положения $C_{(2)}$ пиридинового кольца. Последующая нуклеофильная атака DABCO по этому положению и депротонирование–ароматизация приводит к образованию соли **A** (*путь a*) [414]. С другой стороны возможное депротонирование активированного *N*-оксида по положению $C_{(2)}$ пиридинового кольца приводит к генерированию карбена, который, в свою очередь атакует неподеленную пару электронов DABCO. Ароматизация на заключительном этапе также приводит к образованию соли **A** (*путь b*) [415, 416]. Поскольку при проведении реакции в ацетонитриле, мы не обнаружили продукт его *N*-гетарилирования, путь *b* представляется менее вероятным в этом случае, [416].

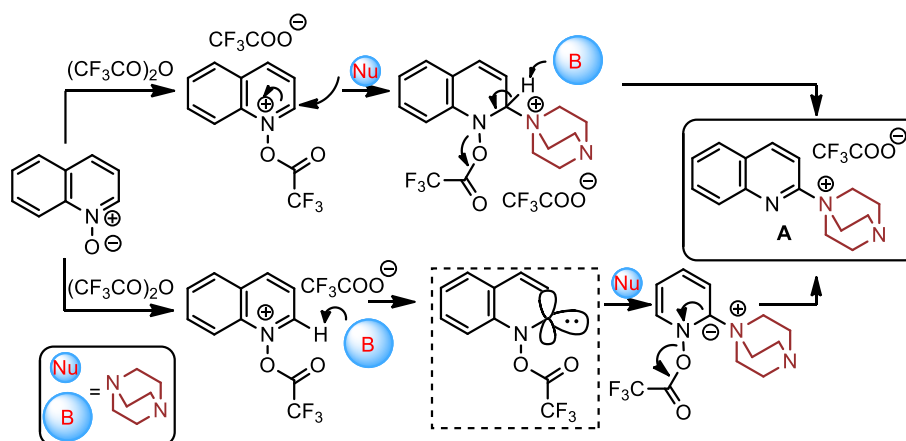


Рисунок 5.19. Схема механизма образования соли **A**

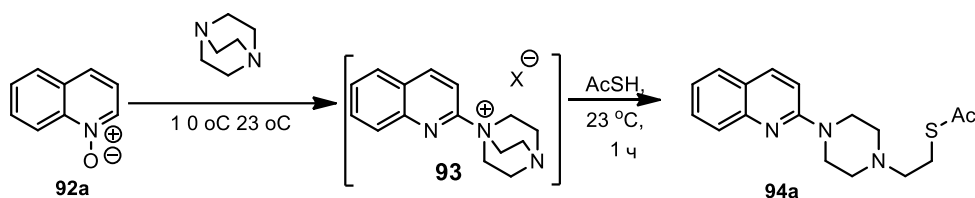
С целью избежать необходимости выделения четвертичных аммониевых солей в чистом виде, мы разработали одnoreакторный двухстадийный процесс, включающий их генерирование и последующие реакции с нуклеофильными реагентами, сопровождающиеся раскрытием цикла (**Таблица 5.1**).

Для оптимизации условий реакции в качестве модельного субстрата и нуклеофила были выбраны *N*-оксид хинолина (**92a**) и тиоуксусная кислота (AcSH) соответственно. Первоначально смесь *N*-оксида **92a** и DABCO обрабатывали активирующим агентом для получения соли **A**, которую затем вводили в реакцию с тиоуксусной кислотой.

При использовании в качестве модельных субстратов *N*-оксида хинолина (**92a**) и тиоуксусной кислоты (AcSH), а также TFAA в качестве активирующего агента, было

установлено, что количественный выход пиперазина **94a** достигается за 1 ч при 25 °С при соотношении реагентов **92a**–DABCO–TFAA–AcSH = 1:7:2.5:4.

Таблица 5.1. Оптимизация условий реакции¹



№	DABCO,	активирующий агент,	AcSH,	растворитель	выход, % ²
<i>Активирующий агент</i>					
1	7	TFAA 2.5	4	MeCN	98
2	7	Ac ₂ O 2.5	4	MeCN	0
3	7	Ts ₂ O 2.5	4	MeCN	38
4	7	ClOCCOCl 2.5	4	MeCN	26
<i>Растворитель</i>					
7	7	TFAA 2.5	4	CH ₂ Cl ₂	48
8	7	TFAA 2.5	4	ТГФ	86
9	7	TFAA 2.5	4	ДМФА	99 (96)
10	7	TFAA 2.5	4	PhH	88
<i>Соотношение DABCO, TFAA, AcSH</i>					
11	4,5	TFAA 1.5	2	MeCN	57
12	6	TFAA 2.5	3	MeCN	79
13	7	TFAA 2.5	3	MeCN	91
14	3	TFAA 2.5	3	MeCN	38 ³
15	6	TFAA 2.5	4	MeCN	81
16	7	TFAA 2.0	4	MeCN	94
<i>Время реакции после добавления AcSH</i>					
18 ⁴	7	TFAA 2.5	4	MeCN	48
19 ⁵	7	TFAA 2.5	4	MeCN	71

¹Условия реакций: 1 ммоль (1 экв) *N*-оксида хинолина (**92a**) в 20 мл растворителя [0.05 М].

²Выход определен методом ЯМР ¹H с применением 2,5-дибром-1,4-ксилола в качестве внутреннего стандарта. В скобках приведен выход выделенного соединения. ³В качестве основания был использован *N,N*-диизопропиэтиламин (4 экв). Время реакции после добавления AcSH ⁴15 мин; ⁵30 мин.

Поскольку ацилирование атома кислорода *N*-оксида приводит к активации α и γ положений азиновой системы, реакции активированных *N*-оксидов пиридина и хинолина не всегда отличаются высокой региоселективностью. Хотя большинстве случаев продукты α -С–Н-функционализации образуются преимущественно и в [414, 417], известны также реакции, приводящие исключительно к продуктам γ -замещения [418].

Согласно нашему предположению, введение пиперазинового заместителя в хинолиновое кольцо прошло селективно в α -положение. Это предположение служит было сделано на основании анализа величины КССВ в спектре ЯМР ^1H соединения **94a** для дублетного сигнала при 6,98 м.д. Анализ литературы показывает, что наблюдаемая величина КССВ 9,1 Гц соответствует взаимодействию между протонами 3-Н и 4-Н, а не 3-Н и 2-Н; в последнем случае величина КССВ обычно составляет 4.0–4.5 Гц [419].

Дальнейшее подтверждение $\text{C}_{(2)}$ -региоселективности реакции было получено при проведении двумерные эксперименты ЯМР (**Рисунок 5.20**): COSY (^1H – ^1H), HSQC (^1H – ^{13}C), NOESY (^1H – ^1H), HMBC (^1H – ^{13}C). В спектре COSY (^1H – ^1H) были выявлены спин-спиновые взаимодействия между протонами 1-6, 2-4, 2-3, 3-5, что позволило провести однозначное отнесение сигналов в спектре ЯМР ^1H с положением атомов водорода в соединении **94a** (номера атомов, указанные на **Рисунке 5.20** совпадает с последовательностью сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в порядке возрастания величины химического сдвига).

Эксперимент HSQC (^1H – ^{13}C) выявил соответствия между атомами водорода и непосредственно связанными с ними атомами углерода: 1-1', 6-6', 4-4', 2-2', 3-5', 5-3'. В результате эксперимента NOESY (^1H – ^1H) были обнаружены корреляции между пространственно сближенными атомами водорода 1-6, 1-IV. Эти эксперименты позволили нам сделать однозначное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **94a**. Эксперимент HMBS позволил нам обнаружить корреляции между атомами 4'-6 и 6'-4, что однозначно свидетельствует о наличии пиперазинового фрагмента в положении 2 хинолинового кольца в соединении **94a**.

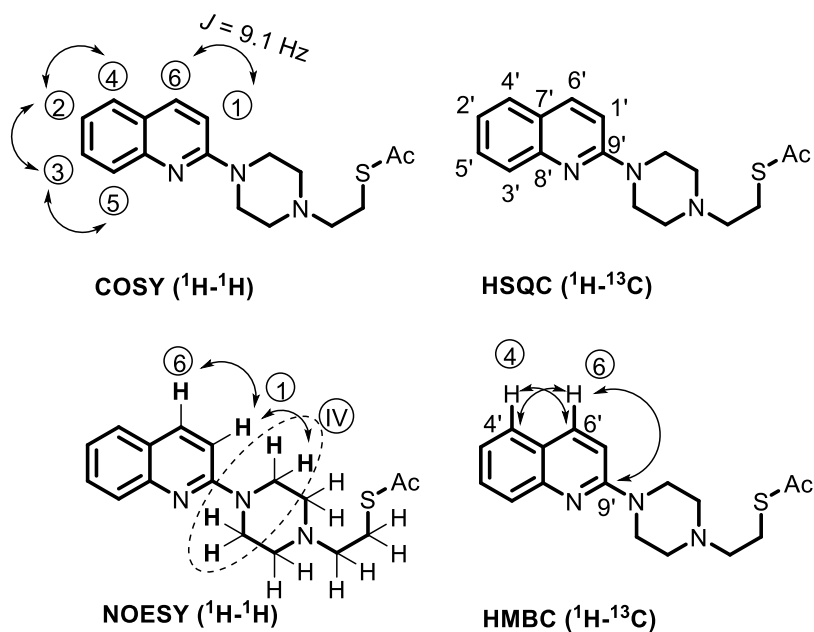


Рисунок. 5.20. Гомо- и гетероядерные корреляционные взаимодействия, обнаруженные для соединения **94a**. Нумерация атомов водорода (арабские цифры) и углерода (арабские цифры со штрихами) соответствует последовательности сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

Применение оптимизированных условий к серии *N*-оксидов пиридинов и хинолинов, содержащих функциональные группы различной электронной природы, позволило нам продемонстрировать общий характер разработанного метода (**Рисунок 5.21**). Реакции незамещенного пиридин-*N*-оксида (**92b**), а также *N*-оксидов алкил- (**92c,e**), (гет)арил- (**92d,f,l**) и аминопиридинов (**92g,k**) приводили к образованию соответствующих продуктов замещения в виде единственного региоизомера по положению 2. 3-Алкокси-замещенные *N*-оксиды пиридинов **92i,j** в оптимизированных условиях превращались в смесь продуктов аминирования по положениям 2 и 6 (**93i** + **93i'** и **93j** + **93j'**). С применением 2D ЯМР-экспериментов (ROESY и HMBC) было установлено, что менее пространственно затрудненные $\text{C}_{(6)}$ -региоизомеры (**93i** и **93j**) были основными продуктами реакции в обоих случаях (**Рисунок 5.22**).

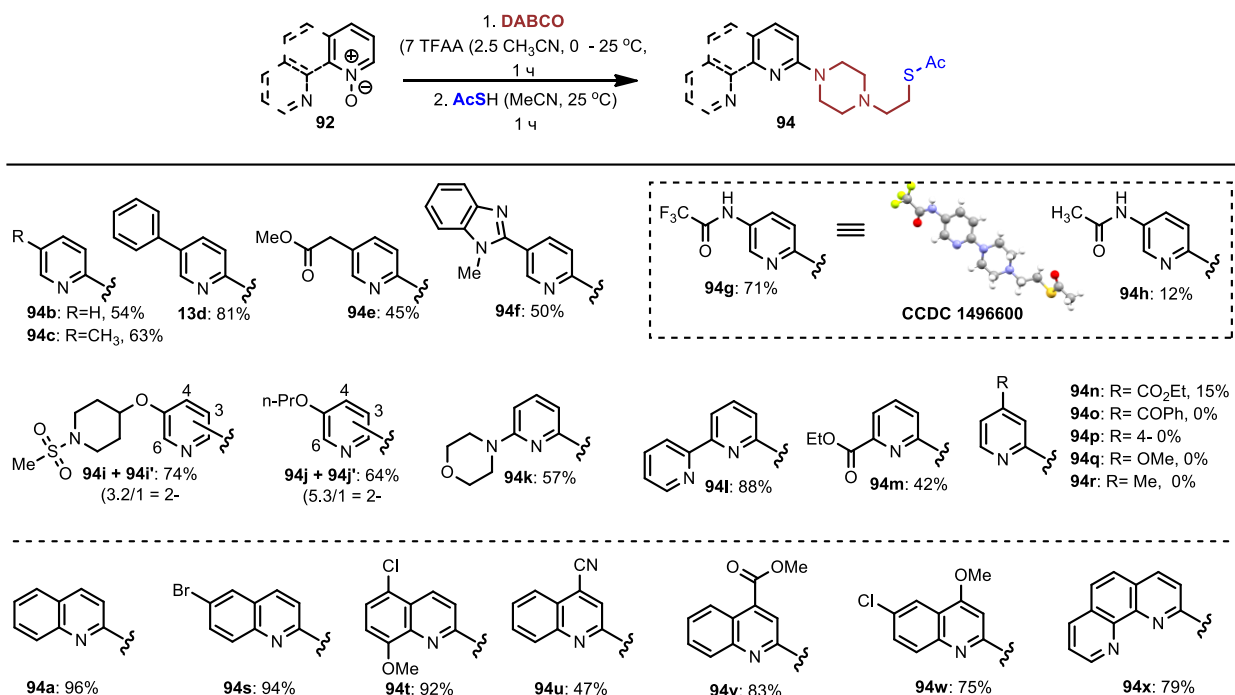
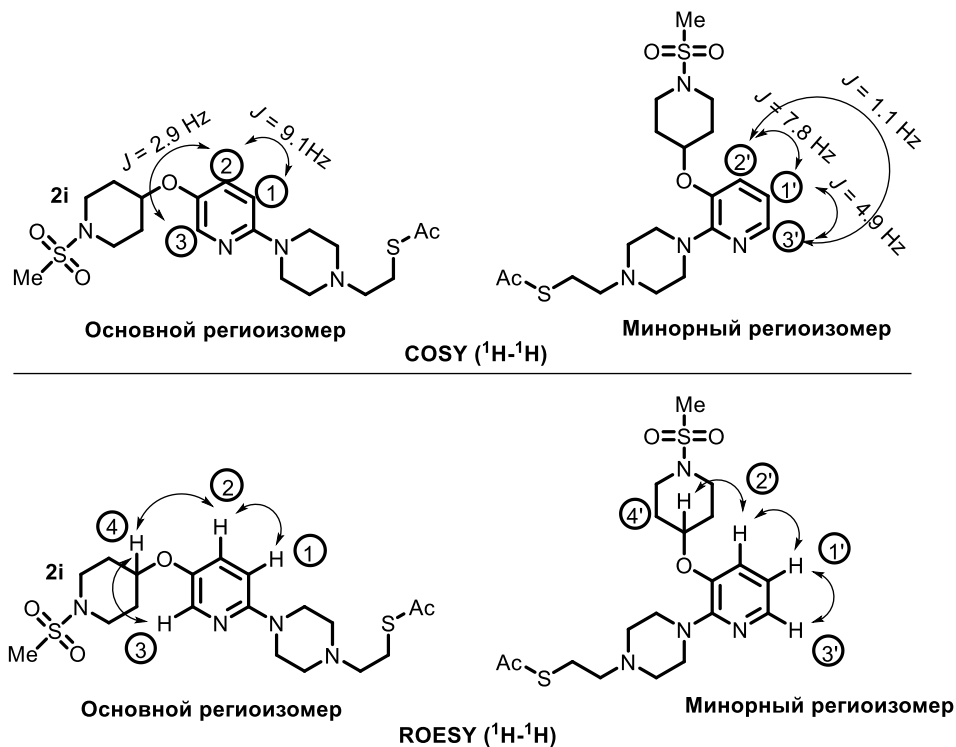


Рисунок 5.21. Реакции *N*-оксидов **92** с DABCO с последующим раскрытием цикла при взаимодействии с AcSH

Эксперимент COSY (¹H–¹H) позволил обнаружить корреляции между атомами: 1-2, 2-3 (основной изомер) и 1'-2', 1'-3', 2'-3' (минорный изомер). В свою очередь эксперимент HSQC (¹H–¹³C) подтвердил наше предположение относительно строения основного продукта реакции. Эксперимент ROESY (¹H–¹H) обнаружил корреляции между атомами в основном региоизомере: 1-2, 2-4, 3-4, подтверждающие его образование в результате нуклеофильной атаки по положению C(6) пиридинового кольца. В минорном региоизомере были обнаружены корреляции: 1'-2'; 1'-3', 2'-4', которые подтверждают C(2)-замещение пиридинового кольца. В заключении, при помощи эксперимента HMBC (¹H–¹³C) были выявлены корреляции атомов в основном изомере: 5-V, 3-V, 3-IV, 2-IV, 1-IV, 2-V, 2-III и в минорном изомера: 3'-V', 1'-IV', 1'-III', 2'-III', 2'-V', 2'-IV' (**Рисунок 5.22**).



Принимая во внимание стерические факторы, предпочтительная атака объемного

Рисунок 5.22. Гомоядерные корреляционные взаимодействия, обнаруженные для соединений **93i** и **93i'**. Нумерация атомов водорода в основном **94i** (арабские цифры) и минорном **93i'** изомерах (арабские цифры со штрихами) соответствует последовательности сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

Непродуктивными оказались реакции замещенных по положению 4 *N*-оксидов пиридина. Так реакции *N*-оксидов этилового эфира изоникотиновой кислоты (**92n**) и 4-безоилпиридина (**92o**) не приводили к образованию продуктов аминирования, в обоих случаях исходные соединения были количественно выделены. Проведение реакции в более жестких условиях реакции (90 °С, 24 ч) на первой стадии позволило получить пиперазин **94n** с выходом 15% при низкой конверсии исходного соединения. *N*-Оксиды 4-пиколина (**92r**) и 4,4'-бипиридина (**92p**) в оптимизированных условиях подвергались деоксигенации с образованием соответствующих пиридинов с выходами 38% и 94% соответственно.

N-Оксиды замещенных хинолинов во всех случаях приводили к селективному образованию продуктов аминирования **93s–x** по положению 2 с высокими выходами.

Другие *S*-нуклеофилы также эффективно могут быть применены в реакции раскрытия катиона *N*-(пиридин-2-ил)-DABCO (**Рисунок 5.23**). Процесс носит общий

характер по отношению к ряду тиофенолов, бензилмеркаптану, гетероциклическим ароматическим и неароматическим тиолам. Производные пиперазина **94jj–94pp**, полученные при раскрытии цикла DABCO гетероциклическими тиолами, представляют интерес для поиска новых физиологически активных соединений. Использование 4-толуолсульфената натрия приводит к образованию соответствующего сульфона **94ss** с умеренным выходом. При реакции 2-аминотиофенола хемоселективно с выходом 74% образуется соответствующее производное анилина **94ii**.

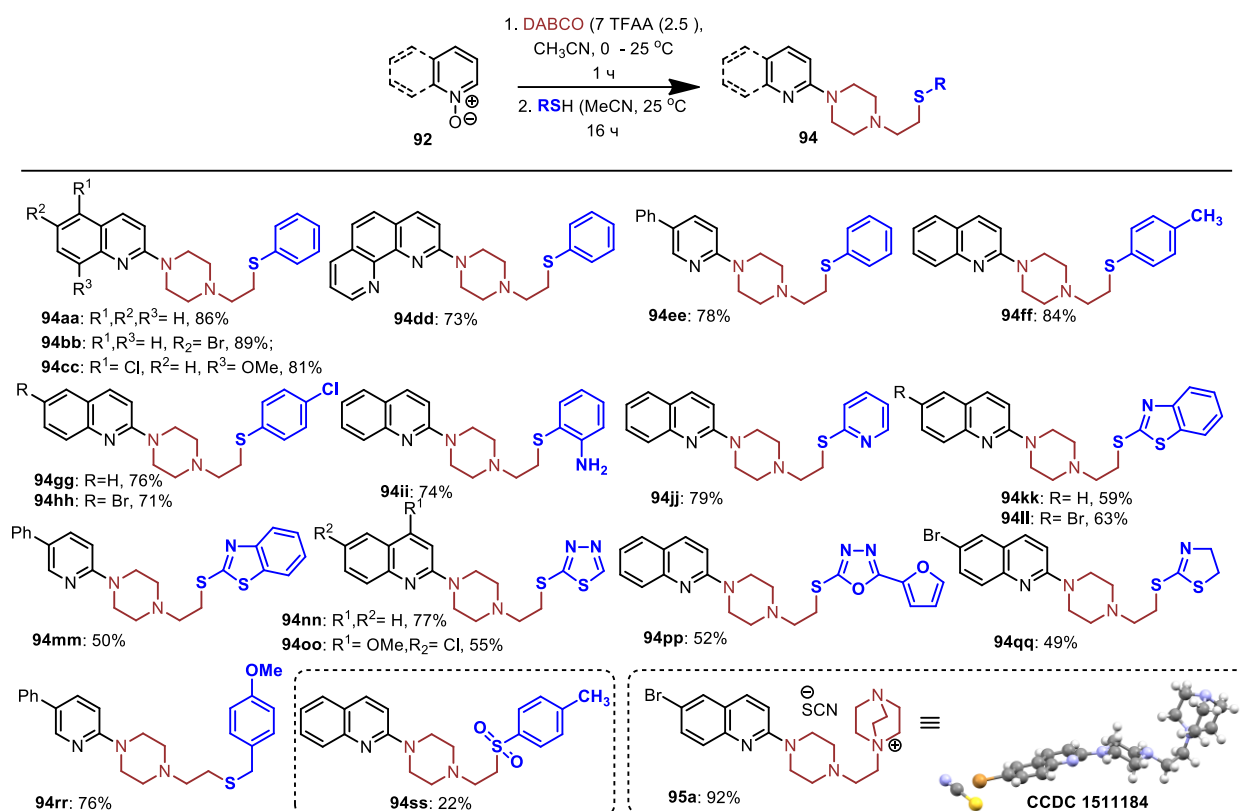


Рисунок 5.23. Реакции *N*-оксидов **92** с DABCO с последующим раскрытием цикла *S*-нуклеофилами

Реакция тиоцианата натрия в качестве нуклеофильного реагента с генерированной четвертичной солью DABCO привела к образованию соли DABCO **95a** с высоким выходом (**Рисунок 5.23**). Строение соли **95a** было установлено на основании результатов рентгеноструктурных исследований (**Рисунок 5.23**). Образование соли **95a**, по-видимому, связано с меньшей нуклеофильностью тиоцианат-иона по сравнению с DABCO, присутствующий в избытке в реакционной среде.

Обнаруженная возможность образования соединения **95a**, позволила нам разработать эффективный подход к синтезу соединений, содержащих

бис(этилпиперазиновый) фрагмент предположить, основанный на незначительной модифицируя условия реакции с использованием те же самые исходные соединения. Согласно нашему предположению, реакция соли **A** (Рисунок 5.24) с избытком DABCO в отсутствии других нуклеофильных реагентов должна приводить к образованию соли **C**. Соль **B** способна вступать в реакцию раскрытия цикла при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Действительно, мы обнаружили, увеличение температуры и времени процесса (8 ч, 90 °C) до и после добавления нуклеофильного реагента при сохранении прочих условий реакции неизменными, позволило нам направить процесс в сторону образования бис(этиленпиперазинов) **96** (Рисунок 5.24). Нами были получены соединения **96** при использовании тиоуксусной кислоты (**96a**), тиофенола (**96b**), 4-метоксибензилмеркаптана (**96c**), а также азид натрия (**96d**) в качестве нуклеофильных реагентов в результате простых одnoreакторных превращений. Соединения, содержащие бис(этилпиперазиновый) фрагмент известны своей биологической активностью, а их синтез включает несколько стадий с использованием защитных групп [420, 421].

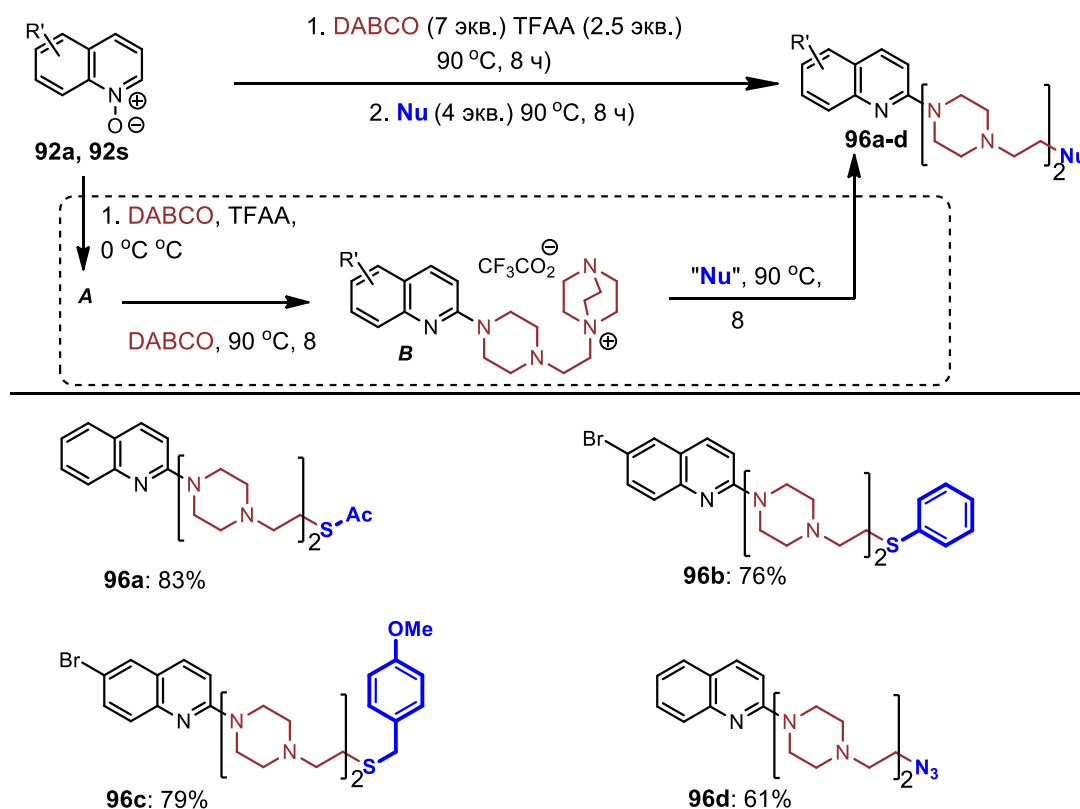


Рисунок 5.24. Схема синтез бис-пиперазинов **96a-d**

Хотя раскрытие четвертичного аммониевого фрагмента в солях **B** проходит в более жестких условиях, чем в солях **A**, следует отметить высокую хемоселективность процесса – реализуется реакция с раскрытием цикла *N*-алкилированного DABCO, а не к нуклеофильного замещению четвертичного аммониевого фрагмента.

Мы также исследовали реакции солей **A** с другими типами нуклеофильных реагентов (**Рисунок 5.25**). Аналогично *S*-нуклеофильным реагентам, *N*-нуклеофильные реагенты, такие как морфолин, фталимид калия, метилгидразин вступают в реакцию раскрытия кватернизованного фрагмента DABCO с образованием производных пиперазина с хорошими и высокими выходами (54–84%). Метилгидразин реагирует селективно с участием алкилированного атома азота [422]. Образование пиперазина **97d** происходит при использовании цианида калия в качестве нуклеофильного реагента.

Реакция с NaN₃ приводит к эквимольной смеси пиперазина **97e** и тетразола **98e** [423] продукта нуклеофильного ароматического замещения кватернизованного фрагмента DABCO. Применение с 4-фторфенолятом натрия в качестве нуклеофильного реагента не приводит к ожидаемому пиперазину **97f**, а исключительно к 2-(4-фторфенокси)хинолину **98f**. Таким образом, выявленные закономерности в реакционной способности четвертичных солей *N*-(хинолин-2-ил)-DABCO по отношению к нуклеофильным реагентам различных типов согласуются с принципом ЖМКО [424].

Синтетический потенциал разработанного метода был продемонстрирован на примере функционализации *Хиноксифена* (**Рисунок 5.25, A**). Хиноксифен-*N*-оксид [425] в результате функционализации на последней стадии [426] был превращен в пиперазин **99** с выходом 68%. Используя разработанный нами метод и коммерчески доступные *N*-оксид пиридина **92b** и 2-меркапто-4(3*H*)-хиназолинона мы осуществили эффективный одnoreакторный синтез экспериментального противоопухолевого препарата MC2050, мощного ингибитора фермента PARP-1 **100** с выходом 65% [403, 404] (**Рисунок 5.25, B**). Предложенный ранее синтез этого соединения общим выходом 45% насчитывал 2 стадии и основывался на использовании 1-(пиридин-2-ил)пиперазина (116\$/моль) в качестве исходного соединения, который существенно дороже, чем *N*-оксид пиридина (32\$/моль) [403].

Бис-*N*-оксид **92z**, состоящий из двух изомерных алкил-пиридиновых фрагментов реагирует в оптимизированных условиях с селективным образованием соединения **101**. Фрагмент 3-алкилзамещенного пиридина превращается в соответствующий замещенный пиперазин, в то время как изомерный фрагмент 2-алкилзамещенного пиридина

подвергается реакции Бекельхейда [427] с образованием гидроксиметилпиридина в результате последующего гидролиза (**Рисунок 5.25, С**).

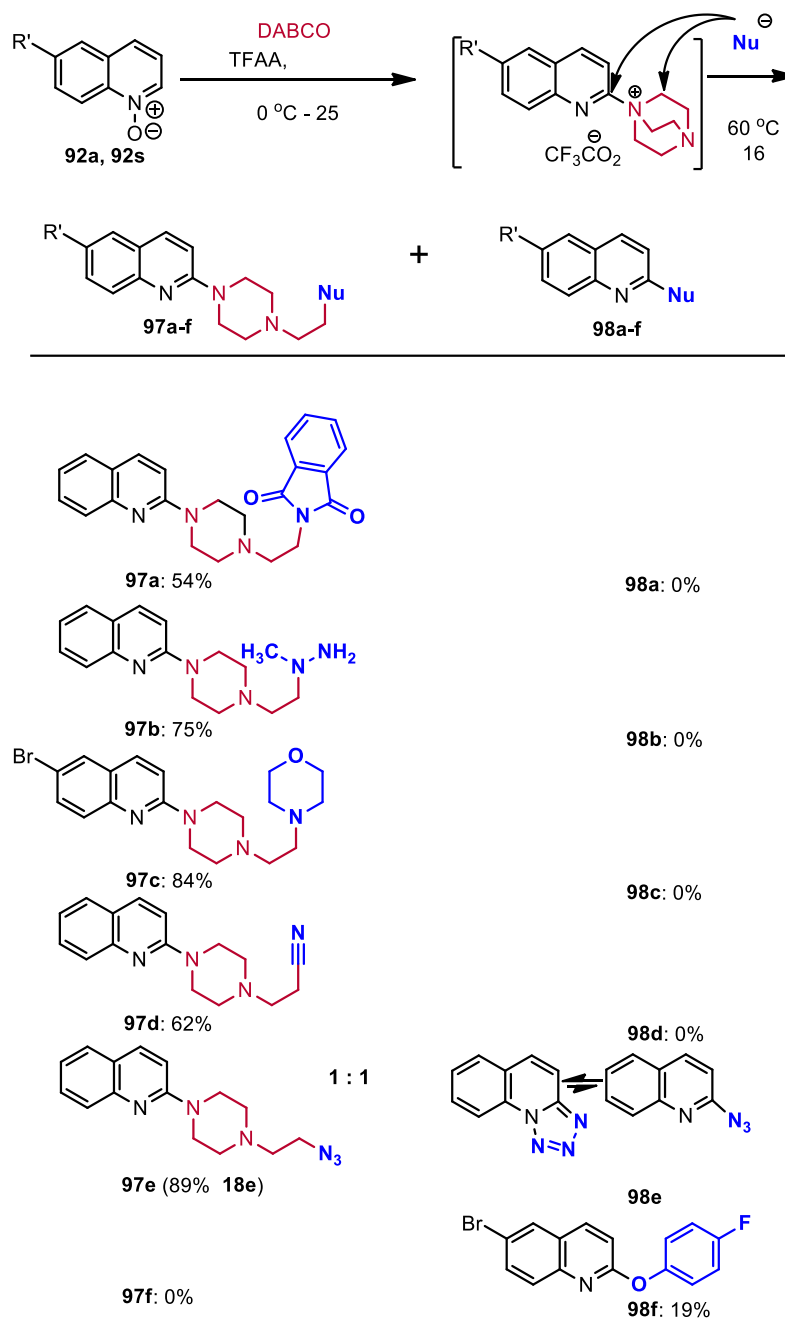
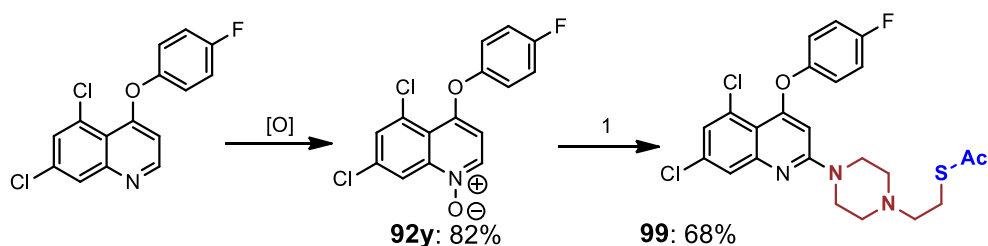
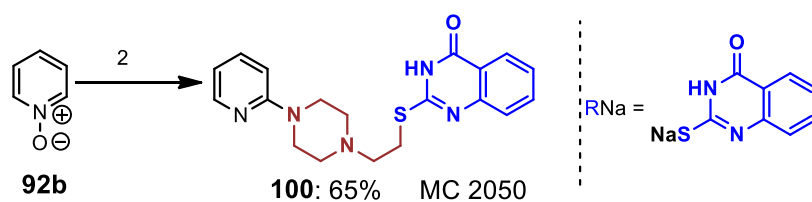


Рисунок 5.25. Реакции с нуклеофилами других типов

A.



B.



C.

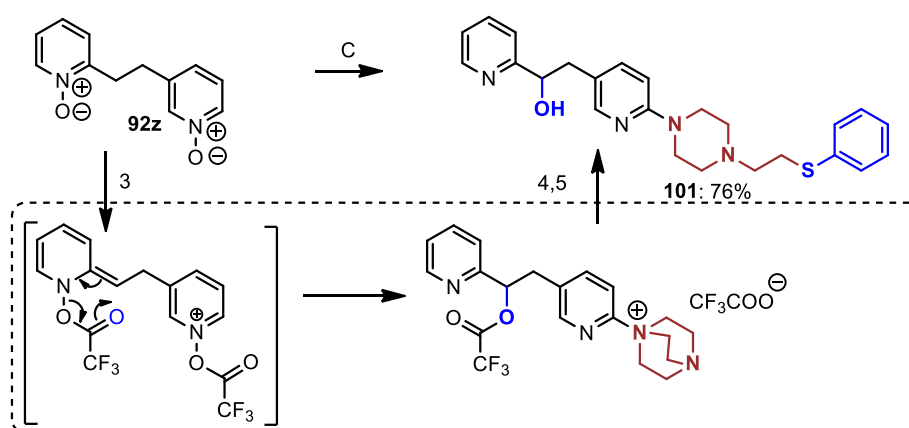


Рисунок 5.26. Синтетическое применение метода

Реагенты и условия: **1)** (а) DABCO (7 экв.), TFAA (2.5 экв.), MeCN, 1 ч, 23 °C; (б) AcSH (4 экв.), 1 ч, 23 °C. **2)** (а) DABCO (7 экв.), TFAA (2.5 экв.), ДМФА, 1 ч, 23 °C; (б) RSNa (4 экв.) 8 ч, 23 °C. **3)** DABCO (7 экв.), TFAA (2.5 экв.), MeCN, 1 ч, 23 °C. **4)** PhSNa (6 экв.), 3 ч. **5)** $\text{Na}_3\text{CO}_3 - \text{H}_2\text{O}$, 3ч, 23 °C

В заключении мы осуществили синтез тиолов **102** и **103** в граммовых количествах с суммарными выходами 95% и 82% соответственно с использованием одних и тех же исходных соединений, при применении в незначительной степени отличающихся условий реакции (Рисунок 5.27).

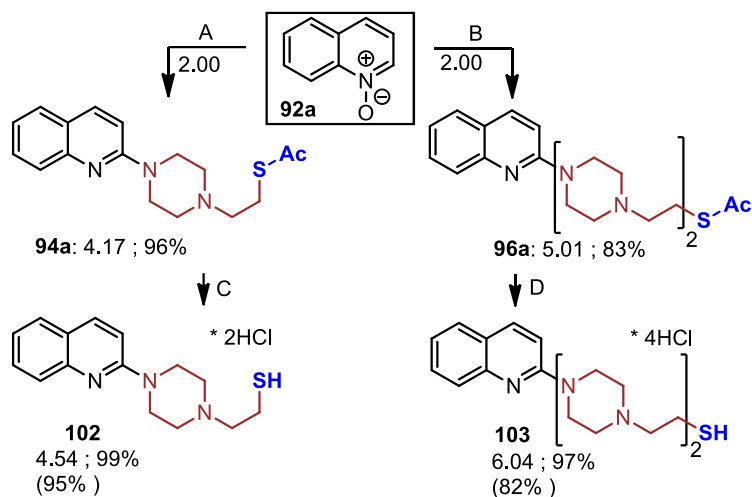


Рисунок 5.27. Синтез тиолов **102** и **103** в граммовых количествах

Реагенты и условия: (A) см. **Таблицу 5.1**. (B) см. **Рисунок 5.24**. (C) AcCl (6 экв.), MeOH, 23 °C, 24 ч. (D) AcCl (6 экв.), MeOH, 23 °C, 24 ч.

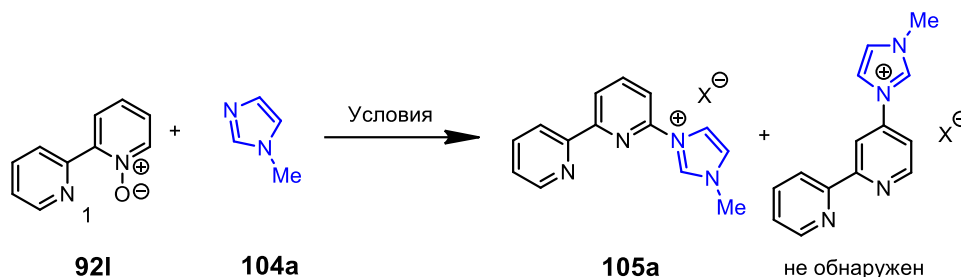
В результате, разработан новый подход к синтезу (пиридин-2-ил)пиперазинов, использующий доступные N-оксиды пиридинов и других азинов в качестве исходных соединений и включающий стадии генерирования четвертичных солей N-гетарил-DABCO и их последующее превращение в 1,4-дизамещенные пиперазины при раскрытии цикла в результате нуклеофильной атаки. Метод позволяет в широких пределах варьировать заместители в получаемых пиперазиновых структурах, осуществим в мягких условиях и совместим с рядом функциональных групп.

5.3. (Пиридин-2-ил)азолиевые и пиридиновые соли

Реакции гетарилирования третичных гетероциклических sp^2 - N -нуклеофилов активированными электрофильными реагентами N -оксидами азинов остаются неизвестными. Вместе с тем реакции такого типа могут быть использованы для эффективного синтеза N -(пиридин-2-ил)азолиевых и N -(пиридил-2-ил)пиридиновых солей. Такие соли служат предшественниками N -гетероциклических карбенов, содержащих пиридил-2-ильный заместитель, которые, в свою очередь, находят применение в качестве лигандов для переходных металлов в гомогенном катализе. Комплексы переходных металлов с (пиридил-2-ил)замещенными N -гетероциклическими карбенами обладают уникальными свойствами, проявляя одновременно повышенную стабильностью и гемилабильностью [428–441]. Известны также примеры проявления N -(пиридин-2-ил)азолиевыми и N -(пиридил-2-ил)пиридиновыми солями физиологической активности [442–446] и их использования в качестве функциональных материалов [447–452]. Подход к синтезу таких соединений включает реакции нуклеофильного ароматического замещения в галогензамещенных пиридинах, которые обычно требуют жестких условий реакции и характеризуются низкой совместимостью с функциональными группами [441, 452].

Оптимизация условий реакции модельного N -оксида 2,2'-бипиридина (**92I**) с 1-метилимидазолом (**104a**) позволила обнаружить, что соответствующие соли имидазолия **105a** образуется с практически количественным выходом при использовании 2 экв. 1-метилимидазола и 1.5 экв. Tf_2O в качестве активирующего агента в MeCN при комнатной температуре (Таблица 5.2). Реакция приводит к образованию 2-замещенных пиридинов солей без примеси региоизомерного продукта реакции.

Найденные условия были использованы для синтеза аналогичных солей имидазолия с применением в качестве субстратов ряда производных пиридина, содержащих заместители различной электронной природы (Рисунок 5.28, А). Во всех случаях соли имидазолия были выделены в качестве единственного региоизомера с хорошими или высокими выходами. Реакции субстратов, лишенных свободных α -положений, таких как

Таблица 5.2. Оптимизация условий реакции¹

№	1-метил-1H- имидазол, экв	активирующий агент	активирующий агент, экв	растворитель	Выход 105, ¹ %
<i>активирующий агент</i>					
1	4	TFAA	3	MeCN	83
2	4	Ac ₂ O	3	MeCN	0
3	4	Ts ₂ O	3	MeCN	16
4	4	TsCl	3	MeCN	34
5	4	оксалил хлорид	3	MeCN	46
6	4	BzCl	3	MeCN	76
7	4	MsCl	3	MeCN	20
8	4	Tf ₂ O	3	MeCN	100
<i>соотношение of 1-метил-1H-имидазола и Tf₂O</i>					
9	4	Tf ₂ O	2	MeCN	100
10	4	Tf ₂ O	1.5	MeCN	97
11	4	Tf ₂ O	1.2	MeCN	99
12	3	Tf ₂ O	1.2	MeCN	86
13	2	Tf ₂ O	1.5	MeCN	99
14	1.5	Tf ₂ O	1.5	MeCN	62
15	1.5	Tf ₂ O	3	MeCN	81
<i>растворитель</i>					
16	2	Tf ₂ O	1.5	ДХМ	55
17	2	Tf ₂ O	1.5	толуол	74
18	2	Tf ₂ O	1.5	ТГФ	19
19	2	Tf ₂ O	1.5	1,4-диоксан	34
20	2	Tf ₂ O	1.5	EtOAc	48
<i>время проведения реакции</i>					
21 ²	2	Tf ₂ O	1.5	MeCN	45
22 ³	2	Tf ₂ O	1.5	MeCN	67
23 ⁴	2	Tf ₂ O	1.5	MeCN	89
24 ⁵	2	Tf ₂ O	1.5	MeCN	100

¹Реакции проводили на 0.2 ммоль (1 экв) [2,2'-бипиридин] 1-оксида (**92I**) в 1.0 мл растворителя [0.2 М]. Активирующий агент добавляли к смеси **12I** и 1-метил-1H-имидазола (**104a**) при 0 °С, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Выходы определяли методом ЯМР

¹Н с использованием 1,4-дибром-2,5-диметилбензола в качестве внутреннего стандарта. Время реакции после добавления Tf₂O 1 ч¹/ 2 ч²/ 3ч³/ 4ч⁴

2,6-диметил- и 2,6-дибромпиридины и 2-метилхинолин, в оптимизированных условиях не приводили к образованию продуктов функционализации по положению 4. Кроме того, субстраты содержащие алкильные заместители в α -положениях пиридинового кольца не подвергались в оптимизированных условиях реакции Бекельхейда с образованием продукта α -гидроксилирования алкильного заместителя [427].

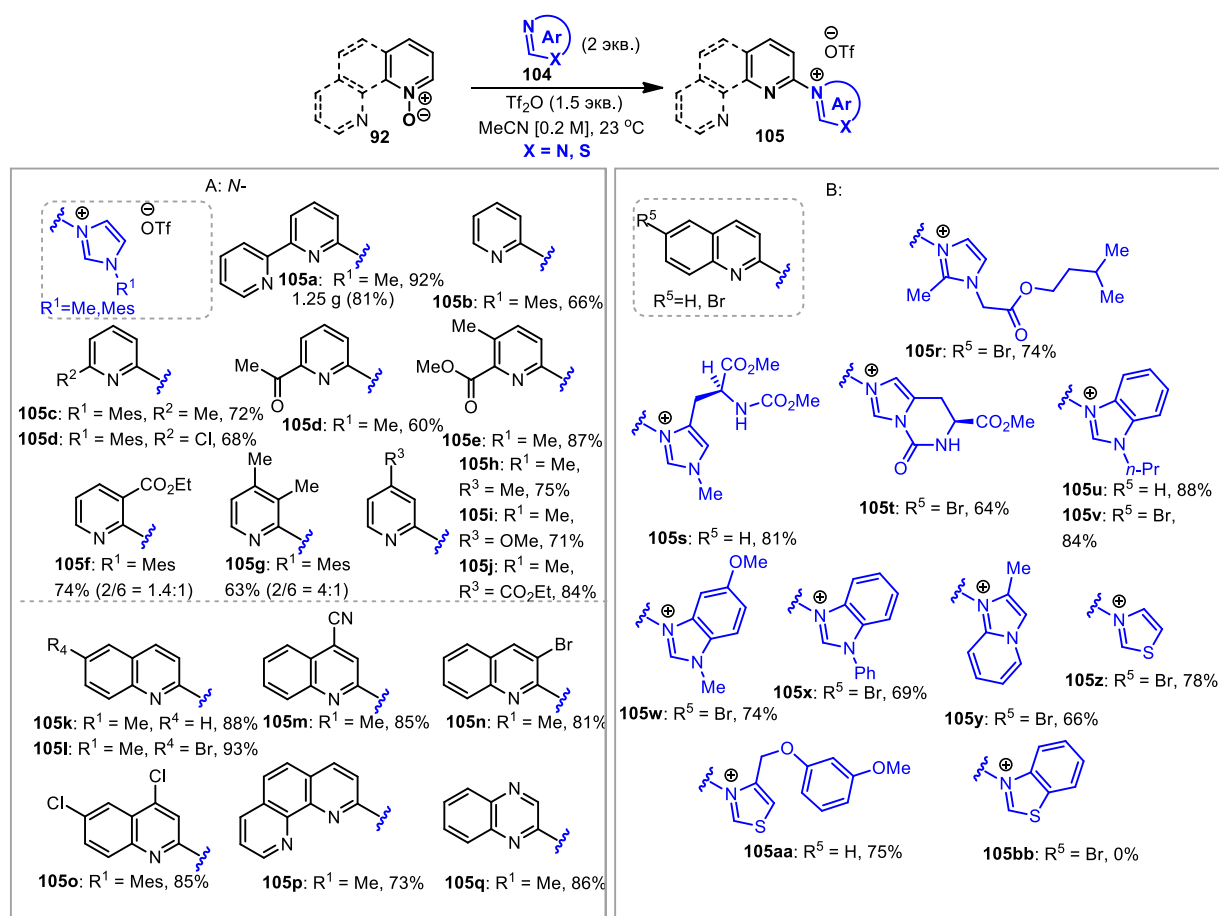


Рисунок 5.28. N-Арилирование азолов **104** электрофильно активированными N-оксидами **92**

Реакция проходит в исключительно мягких условиях с высокой хемоселективностью в случае мультифункциональных субстратов. Например, образование соединения **105d** не сопровождалось возможным конкурирующим замещением активированного атома хлора в субстрате. В отличие от рассмотренного ранее метода генерирования солей N-гетарил-DABCO (Раздел 5.1), где N-оксиды 4-замещенных пиридинов не приводили к образованию ожидаемых продуктов, N-арилирование азолов N-

оксиды 4-замещенных пиридинов приводит к получению солей **105i-k** с хорошими выходами.

Метод применим также к *N*-оксидам хинолина, фенантролина и хиноксалина – соответствующие соли **105k-o**, **105p** и **105q** были получены с высокими выходами. Применение в качестве субстратов *N*-оксидов пиридинов, содержащих заместители в положении 3 пиридинов приводит к смеси $C_{(2)}$ - и $C_{(6)}$ -региоизомерных продуктов реакции. Хотя вопреки стерическим затруднениям введение фрагмента имидазола в положение $C_{(2)}$ представляет собой основное направление реакции приводящее к образованию соединений **105f** и **105g**, соотношение региоизомеров в значительной степени определяется электронной природой заместителя в положении 3. Соотношение региоизомеров было определено методом ЯМР 1H на основании характеристичных значений констант спин-спинового взаимодействия (**Рисунок 5.29**) [419].

В реакции были использованы и другие замещенные имидазолы, в том числе производные гистидина, а также бензимидазол и тиазол, во всех случаях были получены соответствующие азолиевые соли с хорошими выходами (**Рисунок 5.28, В**). Ожидаемые соли азолия во всех случаях были получены с хорошими выходами, однако реакция бензтиазола была непродуктивной. Заместители в положении $C_{(2)}$ имидазола (соль **105r**) и электроноакцепторный заместитель (соль **105t**) не препятствовали успешной реализации реакции.

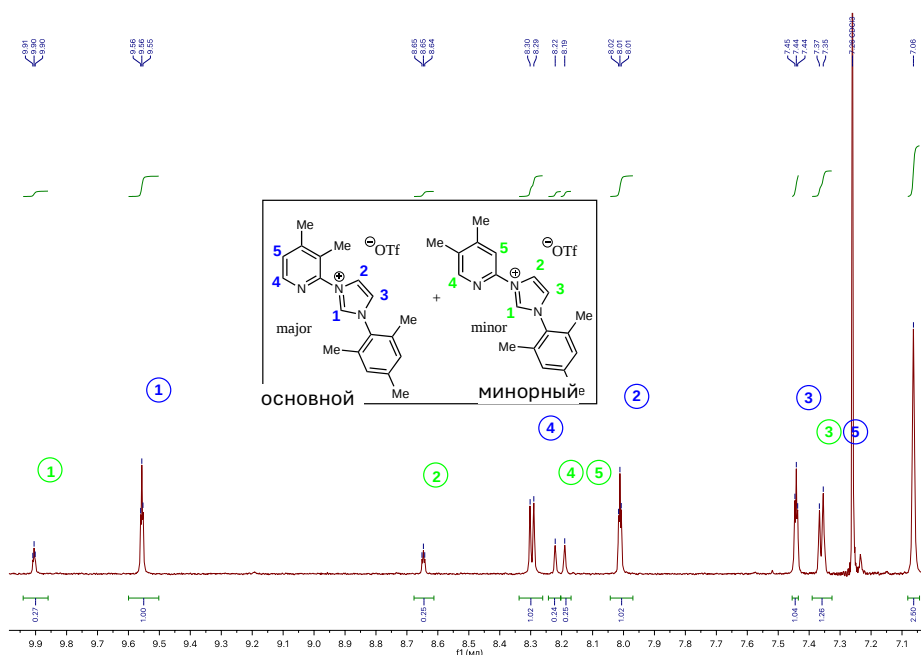


Рисунок 5.29. Ароматическая часть спектра смеси соединений **105h**

В результате, трифлаты *N*-(пиридин-2-ил)азолия **105** были получены выделены из реакционной смеси с высокой чистотой после водной обработки в результате легко осуществимой процедуры. Разработанный метод открывает возможность получения пиридил-замещенных солей азолия, которые не могут быть получены при использовании реакций S_NAr и катализируемых благородными или другими переходными металлами. с помощью существующих методов, основанных на реакциях.

Аналогично, мы исследовали реакцию предварительно активированных *N*-оксидов пиридинов и хинолинов с пиридином с целью получения *N*-(пиридин-2-ил)-замещенных трифлатов пиридиния **106** (Рисунок 5.30). *N*-Гетероциклические карбены на основе солей пиридиния представляют особый интерес в качестве лигандов для переходных металлов в гомогенном катализе, как более сильные σ -доноры и π -акцепторы, чем азол-2-илидены, так как в отличие от последних они стабилизируются только одним атомом азота. [453–455]. Применение оптимизированных условий реакции позволило нам получить серию солей пиридиния **106**, содержащих заместители различной электронной природы с высокими выходами и чистотой после простой водной обработки реакционной смеси, что свидетельствует об общем характере разработанного метода.

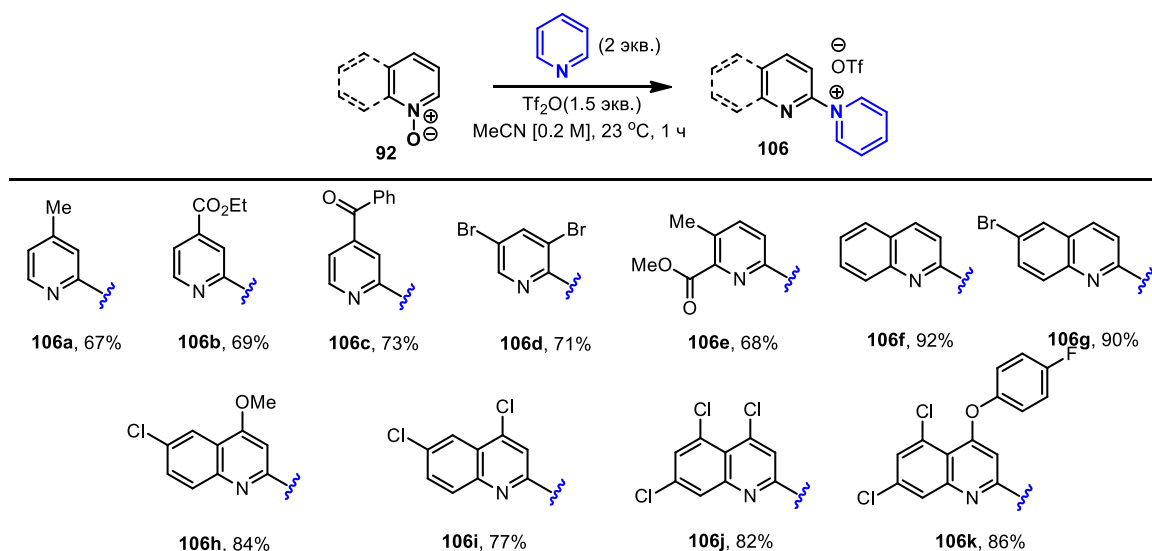


Рисунок 5.30. Реакции пиридина с *N*-оксидами **92**

Применение разработанного нами метода синтеза *N*-(пиридин-2-ил)азолиевых и *N*-(пиридил-2-ил)пиридиниевых солей позволяет широко варьировать заместители различной природы в синтезируемых соединениях, что практически недостижимо при использовании других подходов. Этот факт имеет существенное значение, поскольку варьирование заместителей в карбеновых лигандах представляет собой незаменимый инструмент тонкой настройки свойств катализаторов на их основе.

Для демонстрации синтетического потенциала азолиевых **105** и пиридиниевых солей **106** мы осуществили некоторые их реакции (**Рисунок 5.31**). Тридентатный лиганда **107**, находящий широкое применение в катализе [456–458], был получен с общим выходом 75% в результате трехстадийного синтеза из 2,2'-бипиридина через промежуточное получение трифлата имидазолия **105a** и его реакцию с элементарной серой (**Рисунок 5.31, А**) [261]. Производное бензодиазепина **108**, содержащее структурный фрагмент известных лекарственных препаратов [398, 459], было синтезировано из бензимидазолиевой соли **105v**, полученной в свою очередь из хинолин-*N*-оксида (**92a**) и 1-пропилбензимидазола (**Рисунок 5.31, В**) [459].

Реакция Цинке солей *N*-(пиридин-2-ил)пиридиния **106** и пиперидина [460, 461] приводит к образованию 2-амипиридинов и 2-аминохинолинов **109** (**Рисунок 5.31, С**). Таким образом, разработанная нами одnoreакторная синтетическая последовательность, включающая первоначальное генерирование *N*-(пиридин-2-ил)пиридиниевых солей **106** и их последующую деструкцию в условиях реакции Цинке, представляет собой альтернативный реакции Чичибабина и методам рассмотренным в разделе 5.1 подход к синтезу 2-аминопиридинов и 2-аминохинолинов в результате дезоксигенативной C–N-функционализации соответствующих *N*-оксидов. В отличие от других, разработанный нами метод осуществим в мягких условиях без применения сильных оснований и кислот. Метод был применен для синтеза 2-аминохиноксифена **109d** из *Хиноксифена* в результате двухстадийной последовательности с суммарным выходом 62 %.

*В результате, найдена новая реакция активированных пиридин-*N*-оксидов с третичными sp^2 -*N*-нуклеофилами – азолами, пиридином – которая служит эффективным методом синтеза *N*-(пиридин-2-ил)азолиевых и *N*-(пиридин-2-ил)пиридиниевых солей – предшественников *N*-(пиридин-2-ил)замещенных *N*-гетероциклических карбенов. Генерирование *N*-(пиридин-2-ил)пиридиниевых солей и их деструкция в условиях реакции*

Цинке лежит в основе нового метода синтеза 2-аминопиридинов в результате деоксигенативной C–H-функционализации пиридин-N-оксидов.

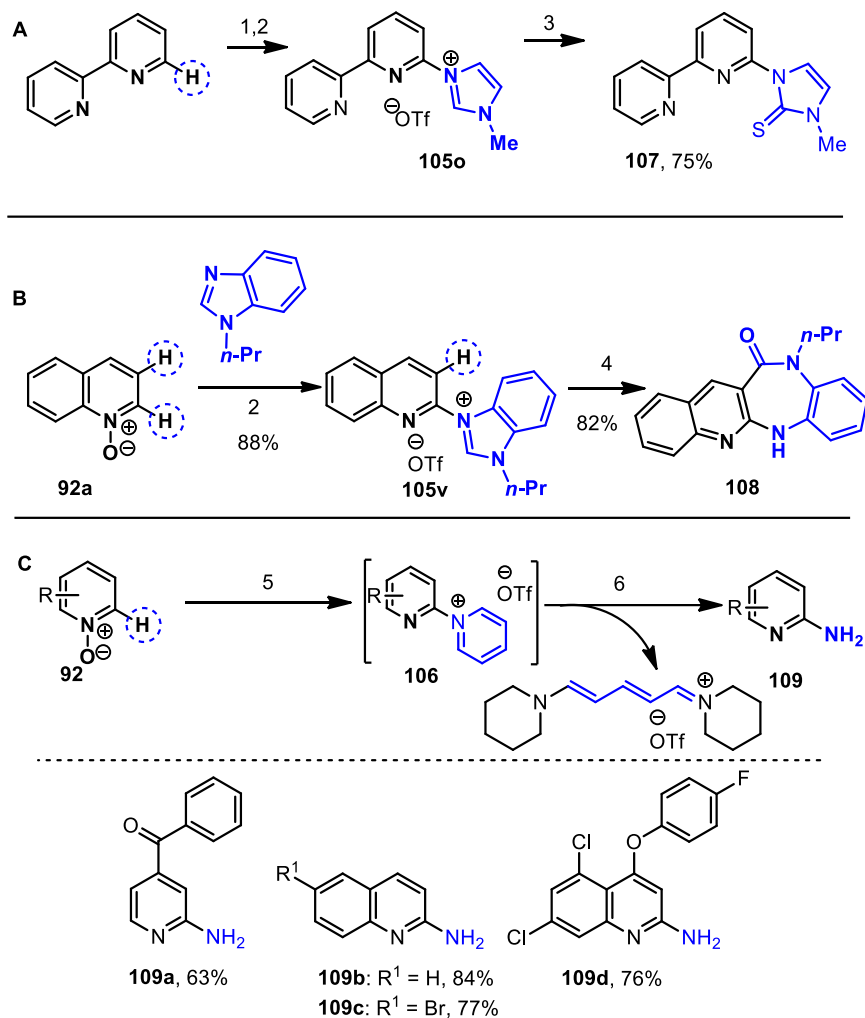


Рисунок 5.31. Синтетическое использование солей **105** и **106**

Реагенты и условия: **1.** *m*-CPBA (1,2 экв.), CH₂Cl₂, 23 °C, 12 ч, 87%. **2.** см. Рисунок 5.28. **3.** S₈ (1,5 экв.), DBU (1,5 экв.), ДМЭ, 23 °C, 12 ч. **4.** Ag₂CO₂ (3 экв.), ТГФ. **5.** см. Рисунок 5.30. **6.** пиперидин (10 экв.), 10 ч, 23 °C, 6 ч.

5.4. Реакции с образованием связи C–S. Синтез хинолин-2-тионов

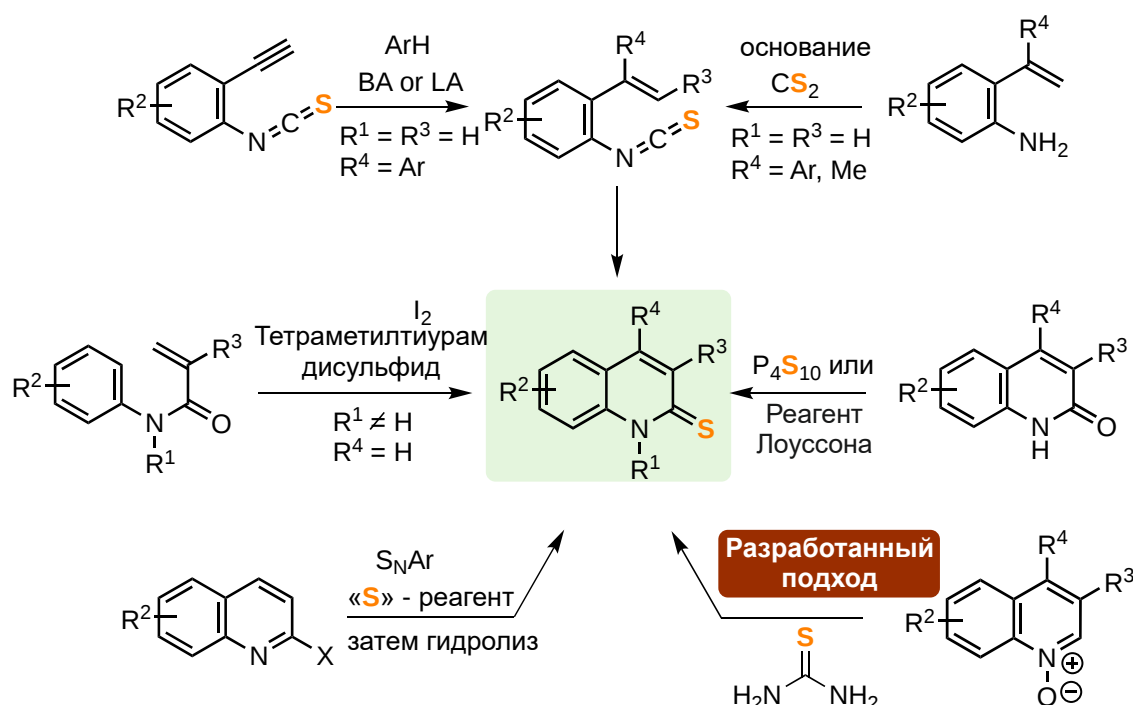
Хинолиновый структурный фрагмент является ключевым компонентом множества фармацевтических препаратов и функциональных материалов [462–466]. Некоторые хинолин-2-тионы также были идентифицированы как потенциальные терапевтические агенты, демонстрирующие широкий спектр физиологических свойств [467–471]. Более того, хинолин-2-тионы были использованы во флуоресцентных зондах для обнаружения горчичного газа и его аналогов [472], в качестве ингибиторов кислотной коррозии мягкой стали [473] и в координационной химии в качестве лигандов [474]. Помимо этого, благодаря своей высокой реакционной способности, хинолин-2-тионы являются ценными исходными соединениями для синтеза производных хинолина с функциональными группами с атомом серы в различных степенях окисления, в том числе биологически активных соединений [471, 475–478]. Следует также отметить, что хинолин-2-тион нашел применение в органическом синтезе в качестве соединения с замаскированной сульфгидрильной группы [479] и в качестве направляющей группы при литиировании [480].

Поскольку хинолин-2-тионы имеют важное значение в фармацевтических исследованиях и находят применение в органическом синтезе, разработка новых методов их получения привлекала внимание синтетического сообщества в последние годы (Рисунок 5.32).

Так, группа Отани и Сайто сообщала о методе получения 4-арилтиохинолин-2-тионов из 2-алкинилфенилизотиоцианатов и аренов посредством tandemного алкенилирования/циклизации типа Фриделя-Крафтса в присутствии кислоты Льюиса или Бренстеда [481, 482]. Похожая циклизация с образованием структурного фрагмента 4-замещенного хинолин-2-тиона происходит в катализируемых основаниями тиолактамизациях 2-(1-арилвинил)анилинов с CS₂ [483] или изотиоцианатами [484] и аннелировании *орто*-гетероариланилинов с CS₂ в воде в условиях микроволнового облучения [485, 486]. Недавно был разработан одnoreакторный метод синтеза *N*-замещенных хинолин-2-тионов на основе гетероциклизации и последующей реакции

обмена O/S N-арилакриламидов с тиурамдисульфидом при содействии I_2 [487]. Несмотря на свою эффективность, новые подходы к синтезу хинолин-2-тионов основаны на использовании нестандартных и малодоступных исходных соединений, что ограничивает структурное разнообразие синтезируемых этими методами соединений. Кроме того, использование сильных кислотных или основных условий и повышенных температур, часто приводит к ограниченной совместимости с функциональными группами.

Классические методы введения тионовой группы в хинолиновое кольцо реализуется в результате тионирования хинолин-2-онов [467, 488, 489], или в результате реакции нуклеофильного замещения S_NAr в 2-галогензамещенных хинолинах S-нуклеофильными реагентами [490, 491]. Хотя оба метода широко используются в повседневной лабораторной практике, они обладают рядом недостатков связанных с малой доступностью исходных соединений и использованием высоких температур. По этим причинам, разработка новых подходов к синтезу хинолин-2-тионов, особенно таких, которые обеспечивают общий и прямой доступ к этим ценным гетероциклическим соединениям из легкодоступных исходных соединений, представляет актуальную задачу.



BA - кислота Брёнстеда
LB - кислота Льюиса

Рисунок 5.32. Методы синтеза хинолин-2-тионов

В продолжение наших исследований по развитию методологии дезоксигенативной C–H-функционализации гетероциклических N-оксидов, мы впервые предложили и реализовали метод региоселективного тионирования хинолинового кольца по положению C(2) в результате реакции предварительно активированных хинолин-N-оксидов с тиомочевинной. В последние годы было несколько сообщений о синтезе гетероциклических сульфидов и сульфонов из N-оксидов с использованием нуклеофилов на основе серы [492–498].

Наши исследования были начаты с поиска подходящего донора атома серы для превращения N-оксида хинолина (**92a**) в качестве модельного субстрата в соответствующий хинолин-2-тион (**110a**). Реакция была разработана как однореакторная телескопированная двухстадийная процедура, при которой смесь N-оксида **92a** и потенциального донора атома серы первоначально обрабатывалась активирующим агентом в присутствии (*i*-Pr)₂NEt в качестве основания для получения промежуточного соединения **A**, которое затем обрабатывалось смесью NaHCO₃–H₂O для получения целевого соединения **110a** в результате гидролиза (Таблица 5.3).

Таблица 5.3. Оптимизация условий дезоксигенативного тионирования хинолин-N-оксида **92a**¹

№	Донор атома серы (экв.)	Активирующий агент (экв.)	Растворитель	Выход 110a , % ²
1	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	55
2	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	0
3	тиомочевина (1,5)	Ac ₂ O (1,5)	MeCN	0
4	тиомочевина (1,5)	MsCl (1,5)	MeCN	0
5	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	DMF	32

6	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	toluene	13
7	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	61
8 ³	тиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (2,0)	MeCN	76
9 ³	тиомочевина (2,0)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	60
10	N-метилтиомочевина (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	42
11	тиоацетамид (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	47
12	тиоуксусная кислота (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	0
13	S ₈ (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	0
14	Na ₂ S ₂ O ₃ (1,5)	Tf ₂ O (1,5)	MeCN	34

¹Условия реакции: **92a** (0,25 ммоль, 1 экв.), донор атома серы, DIPEA (1,5 экв.), MeCN (2,5 мл, 0.1 M), 0→23°C, в атмосфере воздуха, 12 ч; затем NaHCO₃ (10 экв.) в H₂O (0.05 M), 80 °C, 2ч.

²Выходы определены методом ЯМР ¹H с использованием 1,4-дибром-2,5-диметилбензола в качестве внутреннего стандарта.

³Реакция проводилась без добавления DIPEA.

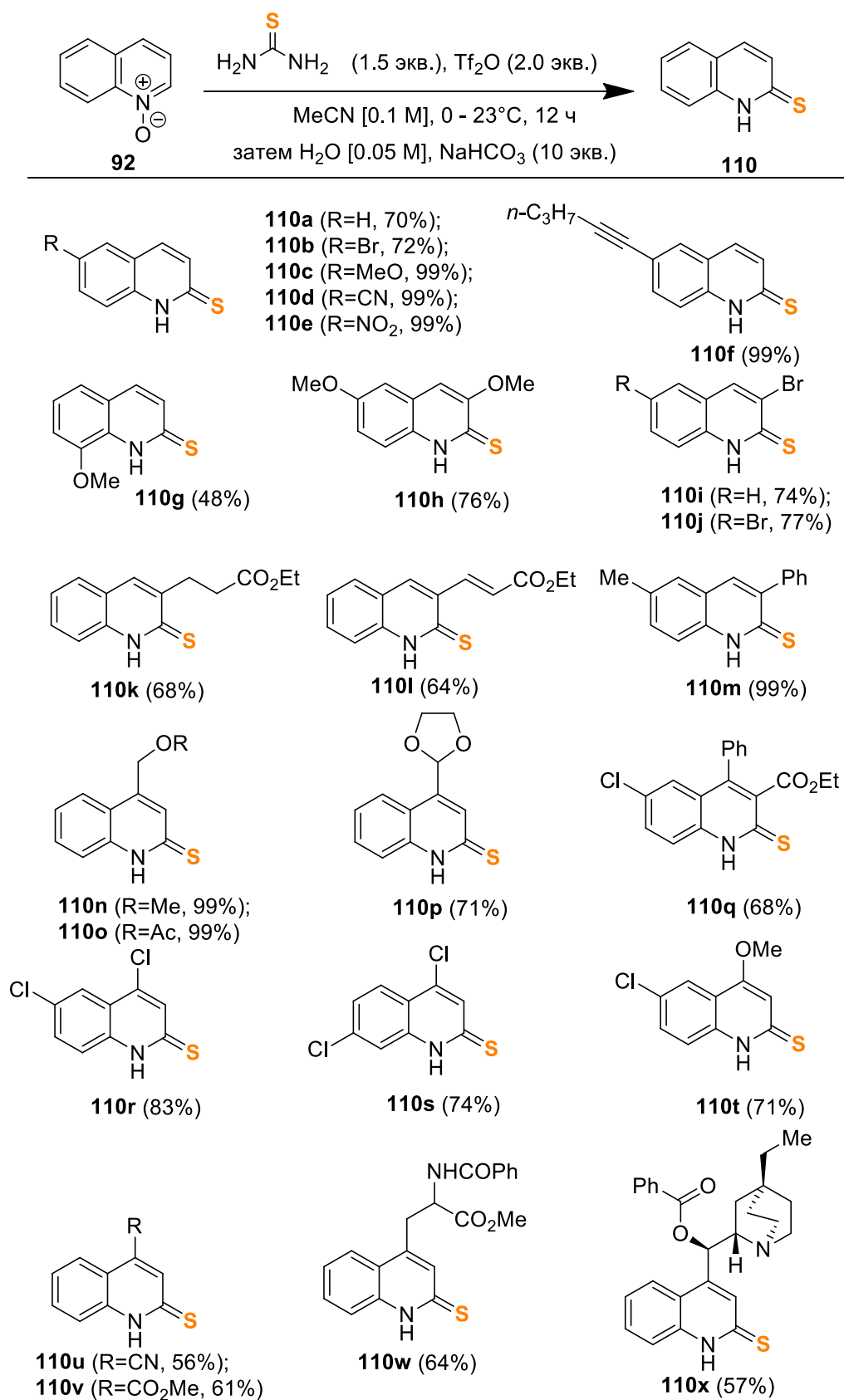
В качестве источника атома серы мы использовали тиомочевину, поскольку она широко используется в качестве нуклеофила в различных типах реакций нуклеофильного замещения. После скрининга различных условий реакции мы обнаружили, что тион **110a** может быть получен с выходом 55% при использовании 1,5 экв. тиомочевины при проведении реакции в MeCN с использованием трифторметансульфонового ангидрида (1,5 экв.) в качестве активирующего агента. Применение других активирующих агентов не привело к образованию тиона **110a**, в то время как при использовании других растворителей это соединение было получено с более низким выходом. Мы также исследовали другие доноры атома серы, но ни один из них не привел к образованию соединения **110a** с более высоким выходом, чем тиомочевина. Проведение реакции без основания привело к улучшению выхода до 61%, а использование 2 экв. трифторметансульфонового ангидрида вместо 1,5 экв. дополнительно увеличило выход тиона **110a** до 76%. Эти условия были выбраны в качестве стандартных условий для дальнейших экспериментов. Важно отметить, что введение тионовой группы в хинолиновое ядро произошло с высокой региоселективностью в положении C₍₂₎ без

образования других возможных региоизомеров [414], как было определено с помощью детального ЯМР-анализа реакционной смеси.

Мы применили оптимизированные условия реакции к серии замещенных хинолинов (Рисунок 5.32). Хинолин-2-тионы **110b–110x**, содержащие заместители различной электронной природы, были успешно синтезированы с выходами 42–83% при использовании оптимизированных условий реакции. Во всех случаях продукты C–H-функционализации хинолинового кольца 2,4-незамещенных хинолин-N-оксидов проходила с исключительной C₍₂₎-региоселективностью приводя к образованию хинолин-2-тионов **110a–110m**. Было обнаружено, что электронная природа заместителей в положениях C₍₄₎ и C₍₆₎ хинолинового ядра оказывает заметное влияние на выход реакции. Присутствие сильных электроноакцепторных заместителей в исходных N-оксидах влечет снижение выходов тионов (**110d**, **110e** и **110u–110w**) по сравнению с нейтральными (**110a**, **110b**, **110r** и **110s**) и обогащенными электронами (**110c** и **110t**) субстратами. Аналогично, более низкий выход продукта был получен для субстрата, замещенного по положению C₍₈₎, из-за стерических препятствий (**110c** и **110g**). Напротив, электронная природа и стерические свойства заместителей в положении C₍₃₎ не оказывают существенного влияния на выход реакции (например, **110a** и **110i**). Многие ценные функциональные группы, включая атомы галогена (**110b**, **110i**, **110j** и **110q–110t**), циано (**110d** и **110u**), нитро (**110e**), алкокси (**110c**, **110h**, **110n** и **110t**), сложноэфирную группы (**110k**, **110l**, **110o**, **110q** и **110v**), а также фрагменты третичного амида (**110w**) и ацеталя (**110p**) были совместимы с используемыми условиями реакции. Кроме того, хинолин-N-оксиды, содержащие атомы хлора в положениях, активированных к реакциям S_NAr (продукты **110r** и **110s**), активированную двойную C=C (продукт **110l**) и тройную C≡C связи (продукт **110f**), приводили к образованию продуктов тионирования с хорошими или высокими выходами без примеси продуктов возможных конкурирующих реакций. Многие из этих функциональных групп, присутствующих в продуктах C2-тионирования, предоставляют различные возможности для дальнейших синтетических модификаций.

Тионирование производного природного гидрохинина привело к получению соответствующего тиона **110x** с выходом 57%, несмотря на присутствие в молекуле нуклеофильных (третичный амин) и чувствительных к кислотам (бензиловый эфир) функциональных фрагментов.

Мы также обнаружили, что реакцию можно легко проводить с граммовыми количествами исходных соединений без значительного снижения выхода или селективности, как показано на примере получения **110b** и **110s** (Схема 5.19).

Рисунок 5.32. Синтез хинолин-2-тионов **110**

Однако для метода характерны и некоторые ограничения (**Рисунок 5.33**). В частности, реакция *N*-оксида с первичной амидной группой не дали ожидаемого продукта реакции **110y** в оптимизированных условиях, вероятно, из-за побочных реакций с участием первичной амидной группы в присутствии TiF_2O . Увеличение количества TiF_2O не оказало положительного влияния на результат реакции. Мы также обнаружили, что реакции *N*-оксидов 2-замещенного хинолина и незамещенного изохинолина не привели к образованию соответствующих тионов в стандартных условиях, однако, при этом исходные вещества были полностью израсходованы. Кроме того, несмотря на все наши усилия, нам не удалось распространить наш метод на замещенные пиридины.

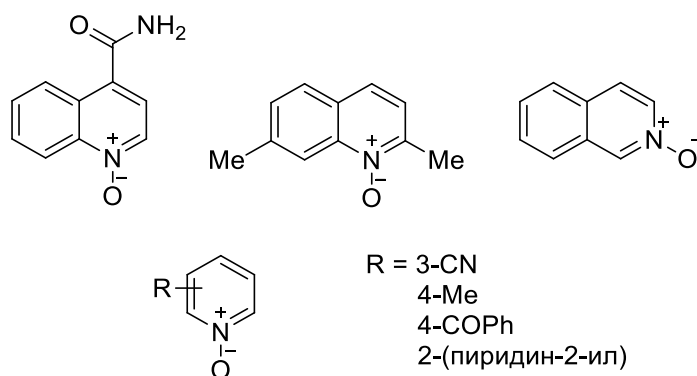


Рисунок 3.33. Ограничения метода

Первоначально реакция между хинолин-*N*-оксидами **92**, предварительно активированными трифторметансульфоновым ангидридом и тиомочевинной, приводит к образованию трифлатов изотиурония **111** (**Схема 5.20 А**). Следуя общему механизму, представленному на **Рисунке 5.1**, мы предполагаем, что образование солей **111** включает начальную активацию *N*-оксида трифторметансульфоновым ангидридом для нуклеофильной атаки, присоединение нуклеофила к хинолиновому фрагменту по положению $\text{C}_{(2)}$ и последующую ароматизацию. Хотя нет необходимости в выделении промежуточно образующихся солей **111** для получения желаемых тионов **110** с хорошими выходами и высокой чистотой, их можно было легко выделить после водной обработки реакционной смеси, опустив стадию основного гидролиза, как показано на примерах соединений **111a** и **111b** (**Рисунок 5.34, А**). Рентгеноструктурный анализ соли изотиурония **111a** подтверждает $\text{C}_{(2)}$ -региоселективность реакции между *N*-оксидами хинолина и тиомочевинной (**Рисунок 5.35**).

Мы также обнаружили, что при проведении гидролиза солей **111** в кислых средах образуются соответствующие хинолин-2-оны **112a–e** с выходами от умеренных до хорошими (Рисунок 5.34, В).

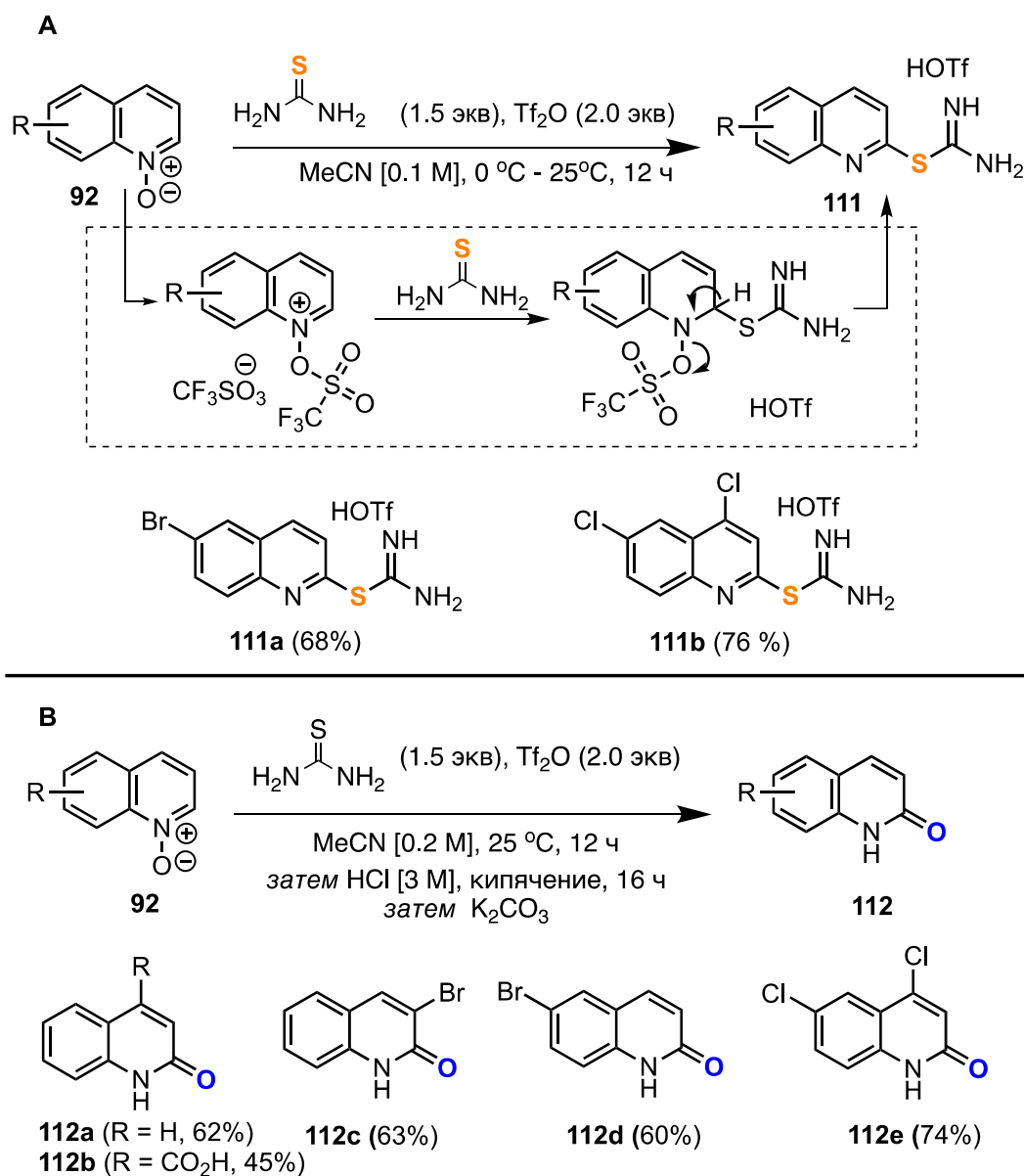


Схема 5.34. Синтез изотиуруниевых солей **111** (A) и хинолин-2-онов **112** (B)

Для повышения практичности нашего метода мы разработали одnoreакторную телескопированную процедуру, позволяющую осуществлять прямое преобразование хинолинов в соответствующие хинолин-2-тионы **110** без необходимости выделения *N*-оксидов **92**. Первоначально замещенные хинолины обрабатывали *m*-CPBA для получения соответствующих *N*-оксидов **92**, которые затем трансформировали в тионы **110** в

стандартных условиях после замены растворителя (**Рисунок 5.36**). Следуя этой одnoreакторной последовательности, хинолин-2-тионы **110a**, **j**, **m** и **q** были получены из соответствующих хинолинов с выходами, сопоставимыми с выходами, полученными с использованием предварительно синтезированных соответствующих *N*-оксидов.

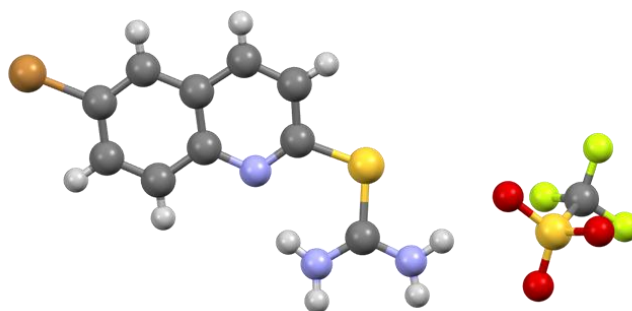


Рисунок 5.35. Общий вид молекулы **111a** по данным РСА

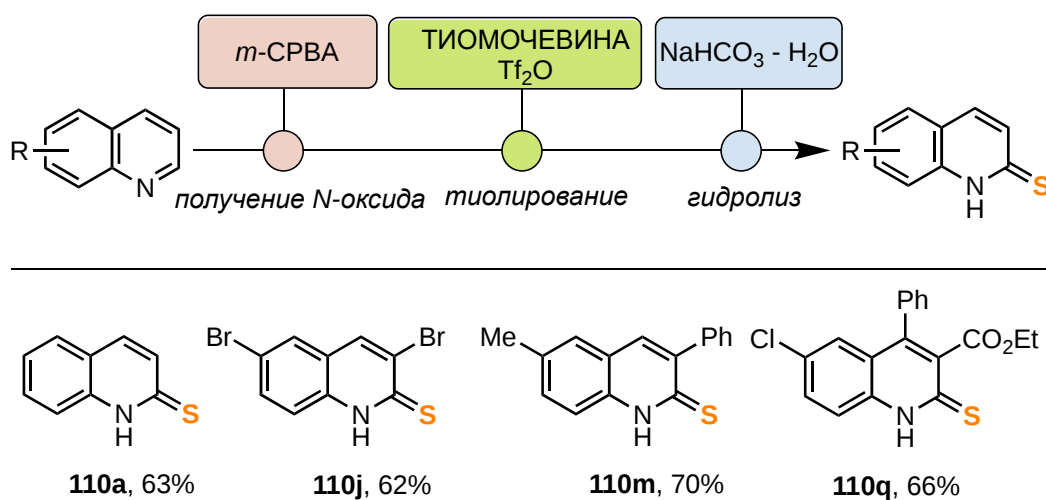


Рисунок 5.36. Одnoreакторный синтез тионов **110** из хинолинов

Использование *N*-оксидов 3-этинилхинолинов **92ff–92hh** в качестве субстратов в оптимизированных условиях открывает простой и прямой доступ к замещенным тиено[2,3-*b*]хинолинам **113a–113c** в результате каскадной последовательности,

включающей спонтанную *5-эндо-диг* циклизацию первоначально образующихся 3-этинилхинолин-2-тионов (**Рисунок 5.37, А**). Тиенохинолины представляют собой привилегированный класс гетероциклических соединений, встречающийся среди фармацевтических препаратов и использующийся при получении органических светоизлучающих материалах [499, 500].

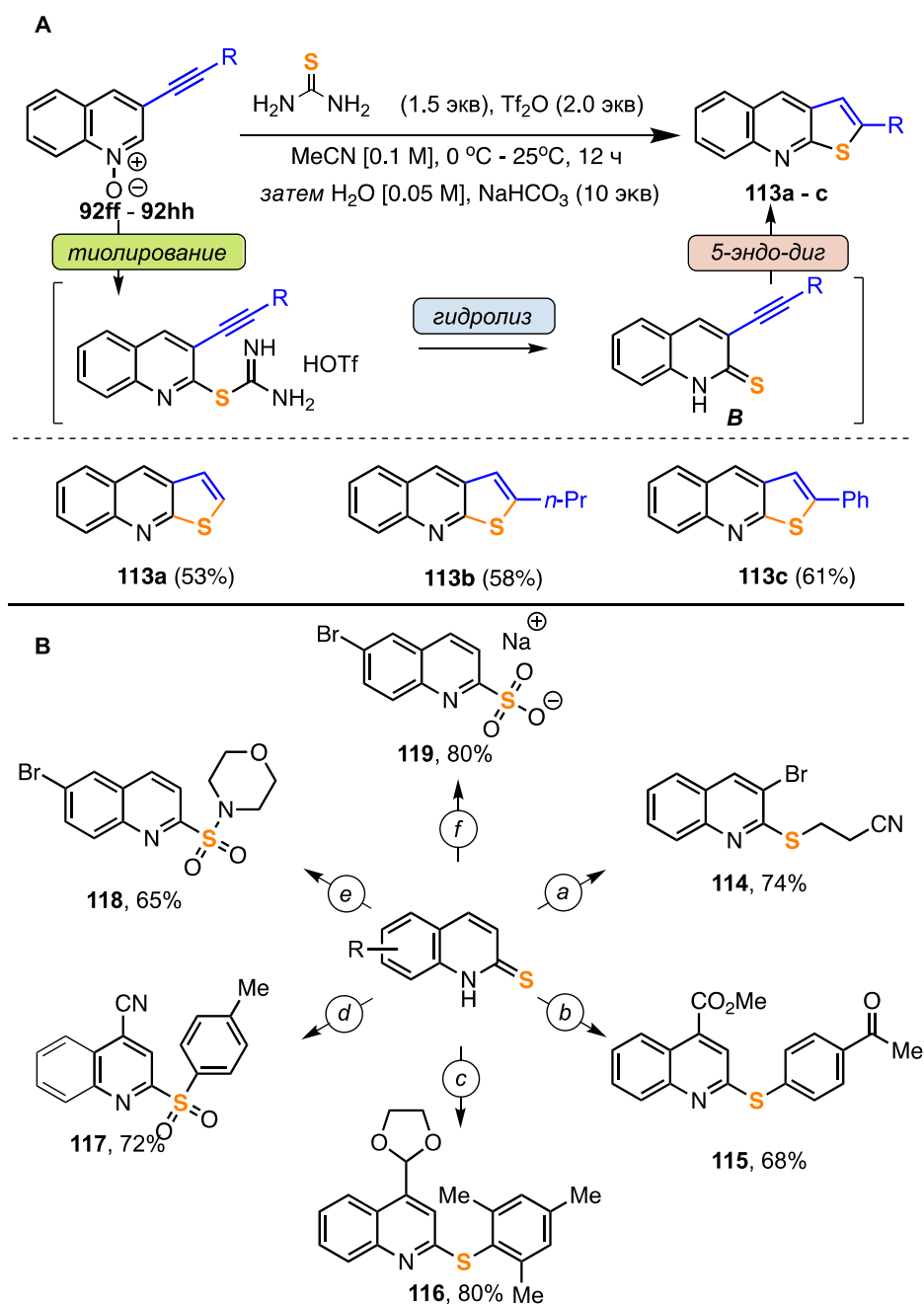


Схема 5.37. Синтез тиено[2,3-*b*]хинолинов **113** (**А**); использование хинолин-2-тиона (**В**)^a

Условия реакций: (a) $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ (1.2 экв.), K_2CO_3 (0.2 экв.), EtOH, 5 ч, 23 °C; (b) 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{Ac}$ (2 экв.), Cs_2CO_3 (2.0 экв.), ДМСО, белые LED, 12 ч, 23 °C; (c) Mes_2IOTf (1.2 экв.), DBU (1.2 экв.), MeCN, 2 ч, 80 °C; (d) $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$ (2.5 экв.), I_2 (1.25 экв.), ДМСО, 4 ч, 100 °C; (e) NCS (5 экв.), $\text{HCl} - \text{H}_2\text{O}$, MeCN, 30 мин, 0–10 °C, затем морфолин (20 экв.); (f) H_2O_2 (3 экв.), NaOH (1.2 экв.), EtOH – H_2O .

Способность атома серы в хинолин-2-тионах легко реагировать с различными типами реагентов представляет множество возможностей для эффективного получения высокоценных производных хинолина с другими серосодержащими функциональными группами посредством простых синтетических превращений. Чтобы продемонстрировать универсальность хинолин-2-тионов в качестве исходных соединений в органическом синтезе, мы провели дальнейшие превращения некоторых хинолин-2-тионов **110** (Рисунок 5.37, В). Сопряженное присоединение по Михаэлю тиона **110i** к акрилонитрилу в присутствии основания привело к образованию сульфида **114** с выходом 74% [501]. Дарилсульфид **115** был получен с выходом 68% из тиона **110v** и 4-бромацетофенона при облучении видимым светом с использованием условий Мияке [502]. Альтернативное селективное S-арилирование тиона **110p** с солью диарилиодония позволило нам получить сульфид **116** с выходом 80% [503]. Реакция тиона **110u** с толуолсульфинатом натрия и I_2 оказалась эффективной для получения сульфона **117** [504]. Окисление тиона **110b** N-хлорсукцинимидом (NCS) приводит к образованию соответствующего сульфонилхлорида, который был незамедлительно введен в реакцию с морфолином с получением соответствующего сульфонамида **118** с общим выходом 65%. Окисление тиона **110b** диоксидом водорода (H_2O_2) в присутствии NaOH дало хинолин-2-сульфонат натрия (**119**) с выходом 80%. Важно отметить, что производные хинолина **114–119** были получены в результате C – H-функционализации замещенных хинолин-N-оксидов и простых последующих превращений без использования благородных металлов и токсичных, обладающих неприятным запахом серосодержащих реагентов. Учитывая, что синтезированные сераорганические производные хинолина **114–119** содержат другие универсальные функциональные группы, существует много возможностей для их дальнейшей модификации.

Резюмируя, мы разработали простой в исполнении и надежный метод получения замещенных хинолин-2-тионов из соответствующих хинолиновых N-оксидов с использованием тиомочевины в качестве источника атомов серы и

трифторметансульфонового ангидрида в качестве активирующего агента. Метод реализуется в мягких условиях, не требует использования катализаторов на основе переходных металлов и характеризуется высокой региоселективностью.

5.5. Реакции с образованием связи С–Р. (Пиридин-2-ил)фосфониевые соли

В силу электронодефицитной природы пиридинов их функционализированные по положению $C_{(2)}$ производные традиционно получают путем нуклеофильного замещения в 2-галогенпиридинах, с использованием реакций предварительно активированных пиридин-*N*-оксидов или нефункционализированных пиридинов [505–508] с нуклеофилами. Другие стратегии функционализации пиридинового кольца по положению $C_{(2)}$, реализуемые без применения переходных металлов, основаны на радикальных трансформациях [509–511] и металлоимитических реакциях элементов основной группы [512–515].

Альтернативный подход к функционализации пиридинового кольца, основанный на реакциях 2-пиридилных нуклеофильных реагентов с электрофилами в значительной степени менее распространенным и основан преимущественно на использовании реакционноспособных пиридил-2-литиевых или пиридил-2-магниевых реагентах [516–518]. Дестабилизирующее взаимодействие неподеленной пары электронов атома азота пиридинового кольца и анионного центра в положении $C_{(2)}$ пиридил-2-ил металлоорганических соединений приводит к их низкой стабильности [517]. По этой причине пиридин-2-ильные металлоорганические соединения можно генерировать и использовать только при низких температурах, что усложняет обращение с ними. Кроме того, генерирование 2-металлированных пиридинов связано с использованием сильных оснований и/или металлоорганических реагентов, что часто служит причиной плохой хемоселективности реакций. В большинстве случаев для обеспечения региоселективности $C_{(2)}$ -металлирования требуется присутствие в молекуле хелатирующей направляющей группы или атома галогена или использования специального вспомогательного реагента [516–518]. В реакциях, катализируемых благородными металлами, применение пиридин-2-ильных реагентов, например пиридин-2-илборонатов также представляет значительные затруднения, сопряженные с крайне низкими выходами продуктов кросс-сочетания, что стимулирует поиск альтернативных решений [519].

В силу упомянутых выше ограничений, создание и развитие альтернативных стратегий обращения полярности положения $C_{(2)}$ пиридинового кольца для расширения возможностей синтеза 2-замещенных пиридинов с более широкой областью применения и совместимостью с различными функциональными группами представляет актуальную задачу, особенно принимая во внимание факт, что большинство производных пиридина использующихся в качестве лекарственных препаратов [398] и лигандов [520] содержат заместитель в положении $C_{(2)}$.

Четвертичные тетраарилфосфониевые соли используются в качестве универсальных арилирующих агентов в реакциях образования связей углерод–углерод и углерод–гетероатом в реакциях, катализируемых переходными металлами [521–524], или реализуемых через промежуточное образование соединений пентакоординационного фосфора [525–530]. Однако давно известная способность четвертичных фосфониевых солей претерпевать инициированный основанием Льюиса разрыв связи C–P с отщеплением наиболее электроотрицательного заместителя в виде аниона [531–532], остается недостаточно изученной и мало используется в органическом синтезе. Несмотря на большой синтетический потенциал превращений такого рода, в литературе представлено лишь несколько сообщений о генерировании нуклеофильных карбанионных частиц из четвертичных фосфониевых солей с последующим их захватом электрофильными регентами [533–537].

В этом контексте четвертичные соли (пиридин-2-ил)фосфония могли бы служить удобными с практической точки зрения синтетическими эквивалентами пиридин-2-ил-металлоорганических реагентов. Однако к началу наших исследований использование этой стратегии было в значительной степени затруднено отсутствием общего метода получения четвертичных солей (пиридин-2-ил)фосфония. Известные методы синтеза этих соединений основаны на реакциях нуклеофильного ароматического замещения S_NAr или реакциях 2-галогенпиридинов катализируемых благородными металлами [538]. Оба метода требуют высоких температур реакции, что ограничивает их применимость к субстратам, содержащим чувствительные функциональные группы.

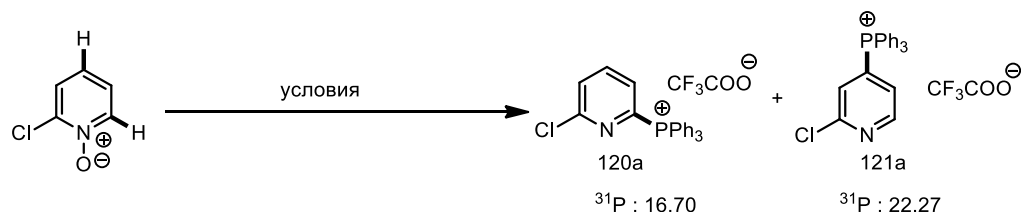
Группы Андерса [539–541] и МакНэйлли [542, 543] разработали селективный путь к синтезу 4-пиридилфосфониевых солей в результате C–H-функционализации активированных трифторметансульфоновым ангидридом пиридинов трифенилфосфином. Хотя изомерные (пиридин-2-ил)фосфониевые соли часто образуются в небольших количествах в качестве побочных продуктов реакций, исключительная $C_{(2)}$ -селективность может быть достигнута только в случае занятого положения 4.

5.5.1. Синтез (пиридин-2-ил)фосфониевых солей

Мы впервые применили методологию дезоксигенативной С-Н-функционализации *N*-оксидов пиридинов в качестве платформы для разработки первого общего метода синтеза (пиридин-2-ил)фосфониевых солей. Оптимизация условий реакции показала, что при взаимодействии 2-хлорпиридин-*N*-оксида с трифенилфосфином при 25 °С в дихлорметане при соотношении реагентов 1:1.5 и использовании 1,5 экв. трифторуксусного ангидрида (ТФАА) в качестве активирующего агента образуется смесь (6-хлорпиридил-2-ил)- и (2-хлорпиридил-4-ил)трифенилфосфониевых солей (**120a** и **121a**) в соотношении 3:1 и суммарным выходом 88% (Таблица 5.4). Для определения соотношения региоизомеров были использованы характеристичные сигналы кватернизированного атома фосфора в положениях C₍₂₎ (δ 16.70) и C₍₄₎ (δ 22.27) в спектрах ЯМР ³¹P реакционных смесей. Важно отметить, что во всех случаях реакция дезоксигенативной С-Н-функционализации пиридинового кольца реализуется с высокой хемоселективностью, поскольку образование продуктов замещения атома хлора в α -положении не было замечено.

Скрининг различных параметров реакции, таких как активирующий агент, соотношение реагентов, растворитель (Таблица 5.4) не позволил нам обнаружить условия, позволяющие получить соли **120a** с лучшими выходом и селективностью. Следует отметить, что так же, как описанное в предыдущем разделе тионирование хинолин-*N*-оксидов тиомочевинной, реакция пиридин-*N*-оксидов с PPh₃ проходит с большей эффективностью в отсутствие основания, что необычно для дезоксигенативной функционализации гетероциклических *N*-оксидов [369–372]. В аналогичных условиях в реакцию вступал *n*-Bu₄P, в то время как (*o*-Tol)₄P оказался инертным.

Таблица 5.4. Оптимизации условий реакции получения солей *N*-(пиридин-2-ил)-фосфония¹



№	активирующий агент	активирующий агент, экв	PPh_3 , экв	растворитель [0.2 M]	выход, %	соотношение 29a/30a, %
1	TsCl	1.5	1.5	ДХМ	0	-
2	ClCO_2Me	1.5	1.5	ДХМ	22	26
3	оксалил хлорид	1.5	1.5	ДХМ	67	68
4	Ts_2O	1.5	1.5	ДХМ	0	-
5	Ac_2O	1.5	1.5	ДХМ	0	-
6	AcCl	1.5	1.5	ДХМ	44	30
7	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	88	74
8	Tf_2O	1.5	1.5	ДХМ	50	47
9	BzCl	1.5	1.5	ДХМ	75	20
10 ²	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	74	67
11 ³	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	42	63
12	TFAA	1.1	1.2	ДХМ	65	63
13	TFAA	0.9	0.9	ДХМ	52	67
14	TFAA	3	0.5	ДХМ	86	56
15	TFAA	0.5	3	ДХМ	0	-
16	TFAA	1.5	1.5	MeCN	33	66
17	TFAA	1.5	1.5	ТГФ	58	44
18	TFAA	1.5	1.5	1,4-диоксан	24	53
19	TFAA	1.5	1.5	бензол	63	54
20	TFAA	1.5	1.5	ДМФА	16	45
21	TFAA	1.5	1.5	ДМСО	33	22
22	TFAA	1.5	1.5	PhCl	54	65
23	TFAA	1.5	1.5	CCl_4	52	66
24 ⁴	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	0	-
25 ⁵	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	85	70
26 ⁶	TFAA	1.5	1.5	ДХМ	77	72
27	TFAA	1.5	1.5	ДХМ ⁷	80	70

¹К раствору 2-хлорпиридин-1-оксида (0.25 ммоль, 0.2 M) при 0 °С добавляли активирующий агент, перемешивали 1 ч при 0 °С и затем 8 ч при 25 °С. Выходы по ЯМР

¹Н. Соотношение региоизомеров ЯМР ³¹Р. ²Добавляли $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1 экв.). ³Добавляли (*i*-Pr)₂Net (1 экв.). ⁴С три(*o*-толил)фосфином. ⁵С три(*n*-бутил). ⁶TFAA добавляли при –60°С, перемешивали 1 ч при –60°С, затем 8 ч при 25°С. ⁷Концентрация 2-хлорпиридин-1-оксида 0.05 M.

Специально разработанная нами процедура выделения четвертичных фосфониевых солей, включающая стадию анионного обмена трифторацетата на бромид, легко происходящего во время водной обработки, с последующей однократной перекристаллизацией позволила выделить основной продукт реакции (6-хлорпиридин-2-ил)трифенилфосфония бромид (**120a**) чистом виде с выходом 43% после без примеси региоизомера.

Мы применили оптимизированные условия к серии *N*-оксидов замещенных пиридинов и хинолинов **92** (Рисунок 5.38). Реакции пиридинов со свободными положениями C₍₂₎ и C₍₄₎ приводят к образованию смесей 2- и 4-региоизомерных соединений, однако применение разработанной нами процедуры позволило выделить соли **120a,b,d,e** в чистом виде в виде бромидов. Метод применим для функционализации производных пиридина, содержащих активированные атомы галогена (продукты **120a,i**) а также различные электронодонорные и электроноакцепторные заместители в различных положениях пиридинового кольца. Реакция *N*-оксида 2,6-лутидина в оптимизированных условиях привела к образованию с выходом 84% соответствующей соли **120n**, что позволяет преодолеть ограничения метода Андерса–МакНейлли, который не позволяет синтезировать четвертичные (пиридин-4-ил)фосфониевые соли из соответствующих 2,6-дизамещенных пиридинов в силу стерических затруднений [513].

Реакции *N*-оксидов хинолинов с Ph₃P в оптимизированных условиях демонстрировали более высокую региоселективность: продукты C–H-функционализации 2,4-незамещенных хинолинов по положению C₍₄₎ если и образовывались, то в количествах <5%. При наличии заместителей в положениях C₍₄₎ или C₍₂₎ *N*-оксидов пиридинов и хинолинов реакция приводит с высоким выходом к продуктам C–H-функционализации по незамещенным положениям. Реакции хинолин-*N*-оксида с *n*-Bu₃P и (пиридин-2-ил)дифенилфосфином в оптимизированных условиях приводят к соответствующим фосфониевым солям **120w,x** с высокими выходами и без примеси региоизомеров.

Впервые осуществленная нами реакция активированных N-оксидов пиридина с третичными фосфинами приводит к образованию смеси региоизомерных по положения C₍₂₎ и C₍₄₎ четвертичных фосфониевых солей со значительным преобладанием C(2)-региоизомера, который может быть выделен в чистом виде с использованием специально разработанной методики. Аналогичный процесс, примененный к N-оксидам

Схема 5.38. Реакции *N*-оксидов азинов **92** с третичными фосфинами

5.5.2. (Пиридин-2-ил)фосфониевые соли как нуклеофильные арилирующие агенты. Стратегия обращения полярности

Четвертичные тетраарилфосфониевые соли, содержащие катион фосфония, обладают электрофильным характером, однако при активации таких солей основаниями Льюиса реагентами происходит разрыв связи C–P с элиминированием одного из арильных заместителей в виде наиболее стабильного аниона [531–537]. В результате, активированные основаниями Льюиса четвертичные фосфониевые соли выступают в качестве синтетических эквивалентов нуклеофильных металлоорганических соединений (**Рисунок 5.39**). В качестве активирующих агентов могут быть использованы гидроксиды и карбонаты щелочных металлов [531–537]. Комбинирование разработанного нами метода синтеза четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей с их активацией основаниями Льюиса должна приводить к генерированию (пиридин-2-ил)анионных реагентов, т.е. обеспечивать обращение полярности положения C(2) пиридинового кольца.

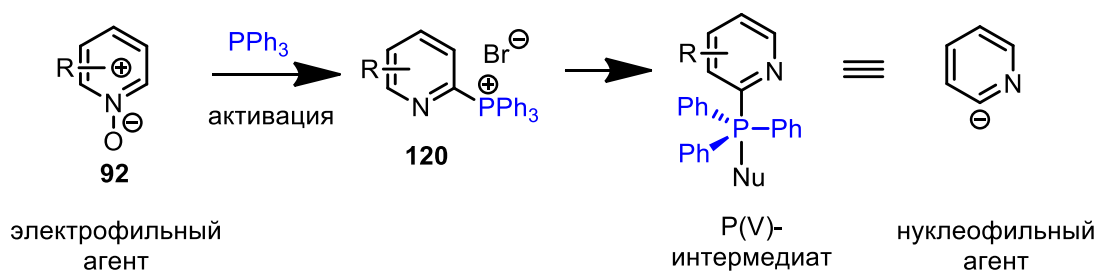


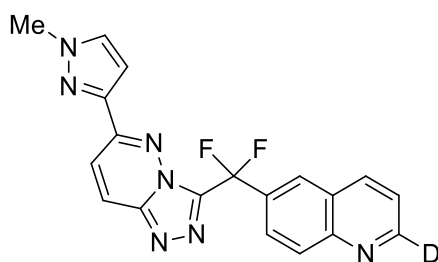
Схема 5.39. Стратегия обращения полярности положения C₍₂₎ пиридинового кольца

Синтетический потенциал синтезированных фосфониевых солей **120** в синтезе 2-функционализированных пиридинов и хинолинов был нами исследован с использованием различных электрофильных реагентов. Для нуклеофильной активации пиридил-замещенных фосфониевых мы впервые предложили использовать 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан [544–547]. Согласно нашему предположению, обладающий высокой нуклеофильностью, но низкой основностью 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (*N*

(MeCN) = 18,80; pK_a (H₂O) = 8,47) [548, 549] предпочтительнее ранее используемых гидроксидов и карбонатов щелочных металлов, поскольку может обеспечить совместимость метода с функциональными группами, чувствительными к гидролизу.

Синтез дейтерированных соединений

Первоначально, мы изучили возможность использования четвертичных фосфониевых солей **120** для селективного введения атома дейтерия в α -положение пиридинового кольца. Соединения, меченные дейтерием, играют ключевую роль в физической органической химии, масс-спектрометрии, биологических и фармацевтических исследованиях. В последнее время биоизостерная замена атома протия на атом дейтерия вошла в арсенал методов медицинской химии, [550, 551] используемых при разработке новых лекарств, поскольку введение атома дейтерия может оказывать существенное влияние на метаболизм биологически активных молекул из-за большей энергии активации, необходимой для расщепления связи C–D, по сравнению со связью C–H [552]. В частности, сообщалось, что соединение JNJ38877605 (**Рисунок 5.40**), проявляющий эффективность в качестве противоопухолевого средства, обладает почечной токсичностью, вызванной низкой растворимостью продуктов его окисления по α -положению хинолинового кольца альдегидоксидазой [553].



JNJ38877605

Рисунок 5.40. Дейтерированный аналог потенциального противоопухолевого препарата JNJ38877605

Введение атома дейтерия в α -положение хинолинового цикла блокирует ферментативное окисление с образованием токсичных метаболитов и повышает

противоопухолевую активность, что позволяет рассматривать дейтериевый аналог соединения JNJ38877605 в качестве потенциального противоопухолевого средства [553].

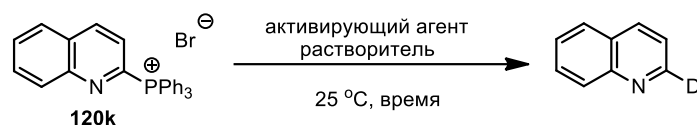
Подходы к синтезу дейтерированных производных пиридинов и хинолинов развиваются со второй половины прошлого столетия. Для селективной введения атома дейтерия в специфические положения пиридинов обычно используются предварительно функционализированные субстраты, такие как пиридинкарбоновые кислоты или галогенированные пиридины [554, 555]. Аналогичным образом, направленное литирование пиридинов с последующим гидролизом может обеспечить хорошую селективность введения атома дейтерия [556–558]. Однако эти подходы связаны с использованием малодоступных субстратов и сталкиваются с проблемами селективности на этапе предварительной функционализации, в то время как метод, основанный на применении литийорганических соединений связан с применением жестких реакционных условий несовместимых с рядом функциональных групп. Наиболее привлекательны методы позволяющие осуществлять прямой обмен атома водорода на атом дейтерия в результате одnoreакторных превращений (обмен изотопов водорода, HIE) [559, 560]. Такие процессы требуют более жестких реакционных условий, таких как нагревание субстрата в растворе NaOD в сверхкритическом D₂O, и в большей степени способны обеспечить полное дейтерирование всех положений в пиридиновом кольце, нежели селективное введение одного атома дейтерия в α-положение [561, 562]. Использование гетерогенных [563, 564] и гомогенных [565] катализаторов на основе благородных металлов позволяет провести обмен изотопов водорода в более мягких условиях, и в некоторой степени устранить проблемы селективности [566–575]. Обмен изотопов водорода в *N*-оксидах пиридина проходит в более мягких условиях, чем в самих пиридинах, но и в этом случае селективное введение одного атома дейтерия в молекулу субстрата в особенности при отсутствии заместителей в других склонных к обмену положениях (свободные α и γ положения, алкильные группы бензильного типа и в α и γ положениях) не представляется возможным [576]. Таким образом разработка нового подхода для селективного введения атома дейтерия в α-положение пиридинового кольца представляет актуальную задачу.

Оптимизация условий дейтерирования продемонстрировала, что 2-дейтерохинолин образуется с количественным выходом при проведении реакции фосфониевой соли **120k** с 3 экв. DABCO в D₂O в течении 8 ч (**Таблица 5.5**)

Применение оптимизированных условий к серии соединений **120** позволило получить ряд дейтерированных пиридинов и хинолинов **122a–g** с высокими выходами и

содержанием дейтерия >98% (**Рисунок 5.41**). Применение разработанного метода к соли **120r**, полученной из агрохимиката *Хиноксифена*, позволило селективно получить 2-дейтерохиноксифен **122i**.

Таблица 5.5 Оптимизация условий реакции электрофильного дейтерирования солей *N*-пиридилфосфония¹



№	активирующий агент	экв	растворитель [концентрация]	время, ч	выход, %
1	NaOH	3	CD ₃ OD [0.1]	8	88
2	K ₂ CO ₃	3	CD ₃ OD [0.1]	8	77
3	Cs ₂ CO ₃	3	CD ₃ OD [0.1]	8	82
4	DABCO	3	CD ₃ OD [0.1]	8	98
5	Et ₃ N	3	CD ₃ OD [0.1]	8	72
6	DABCO	3	CD ₃ OD [0.5]	8	96
7	DABCO	3	D ₂ O [0.1]	8	97
8	DABCO	3	D ₂ O [0.5]	8	99
9	DABCO	2	D ₂ O [0.5]	8	98
10	DABCO	1.5	D ₂ O [0.5]	8	84
11	DABCO	2	D ₂ O [0.5]	4	91
12	DABCO	2	D ₂ O [0.5]	6	98
13	DABCO	3	CD ₃ OD [0.1]	8	0 ²

¹Выходы определены ЯМР ¹H.

²В качестве субстрата использован бромид три-*n*-бутил(хинолин-2-ил)фосфония бромид.

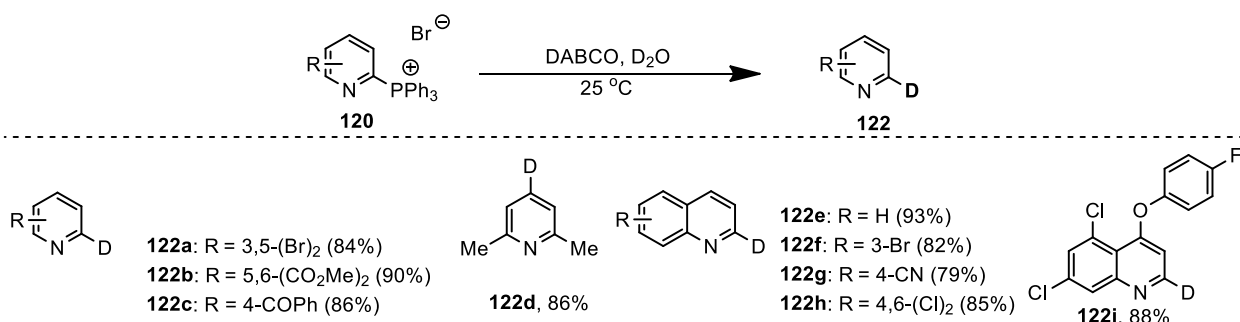


Рисунок 5.41. Схема синтеза 2-D-пиридинов и хинолинов

Схема 5.41. Реакции солей **120** с электрофилами (A-C), получение 2,2'-бипиридинов (D)

Реакции с карбонильными соединениями

Генерирование 2-пиридил-анионов из соответствующих фосфониевых солей в присутствии карбонильных соединений – бензальдегида, *N*-тозилимина бензальдегида и активированных кетонов – приводит к образованию гидрокси- **123a–e** и аминопроизводных **124** пиридина с хорошими выходами (**Рисунок 5.42**). Реакции (пиридин-2-ил)фосфониевых солей с 1-бензоилимидазолом в качестве электрофильного реагента позволяет получить 2-бензоилзамещенные пиридины и хинолины **125a–f** (**Рисунок 5.42**).

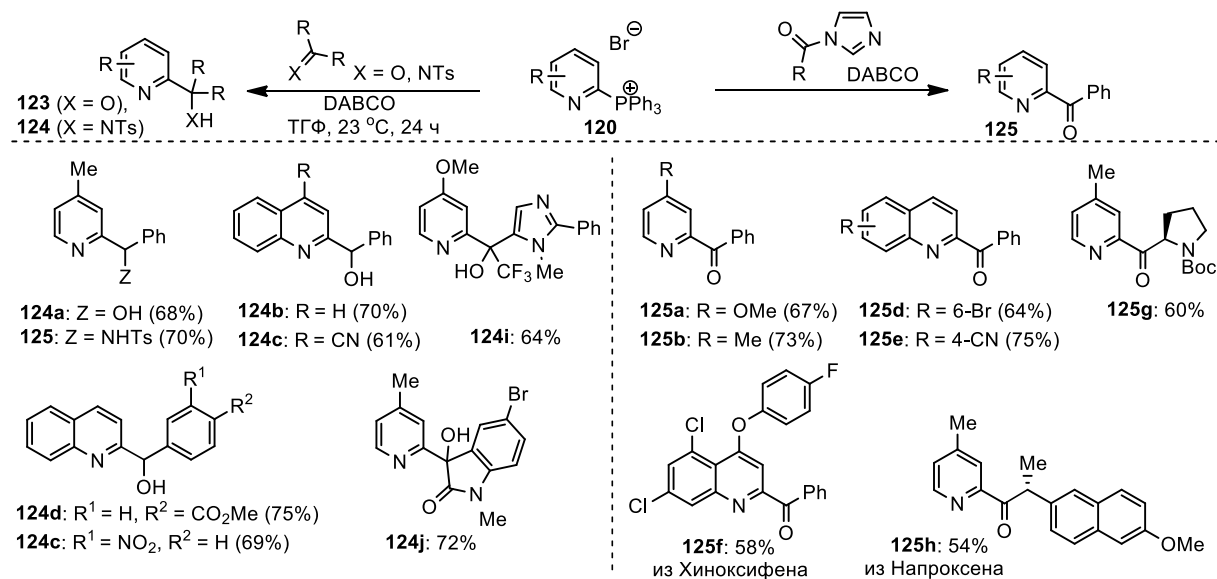


Рисунок 5.42. Реакции фосфониевых солей с карбонильными соединениями

Использование четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей в качестве синтетических эквивалентов соответствующих литий и магнийорганических соединений имеет ряд преимуществ. Во-первых, (пиридин-2-ил)фосфониевые соли стабильны и могут быть использованы при обычной температуре, в то время как соответствующие металлоорганические соединения генерируют и используют только при пониженных температурах. Во-вторых, реакции (пиридин-2-ил)фосфониевых солей отличаются высокой хемоселективностью: реакции субстратов, содержащих электрофильные функциональные группы, такие как COR, CO₂R, CN, NO₂, и C–H-кислотные заместители, не сопровождаются побочными реакциями, характерными для металлоорганических соединений.

Механизм активации фосфониевых солей

Взаимодействие (пиридин-2-ил)фосфониевой соли (кислоты Льюиса) с DABCO (основанием Льюиса) приводит к образованию P(V)-интермедиата – аза-аналога фосфорана **A** (**Рисунок 5.42**). Соединение **A**, с центральным пентакоординированным атомом фосфора и гипервалентной $3с-4е$ связью [577], имеет строение тригональной бипирамиды с фрагментами DABCO и пиридина в апикальных положениях. Заместители в апикальных положениях имеют менее прочные связи с центральным атомом, чем заместители в экваториальных положениях, и преимущественно занимают наиболее электроноакцепторными группами [578]. Расщепление связи C–P в соединении **A** сопровождается высвобождением пиридин-2-илного аниона **B**, как наиболее стабильного арильного аниона [579–581]. Образование аниона **B** может происходить в результате реализации альтернативного пути, а именно синхронного нуклеофильного замещения при атоме фосфора через переходное состояние **A** [582].

При реакции активированных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей в D₂O (**Рисунок 5.42 (1)**) анион пиридиния **B** перехватывается дейтерием, что приводит к образованию дейтерированного производного **122**. Последующая атака дикатионный интермедиат C OD-анионом приводит к образованию трифенилфосфиноксида и соли DABCO.

Высвобождение (пиридин-2-ил)аниона в присутствии карбонильных соединений сопровождается его атакой по карбонильной группе с образованием аддукта **D** (**Рисунок 5.42 (2)**). Отрицательно заряженный атом кислорода аддукта **D** затем атакует катион фосфония, что приводит к образованию бромид алкокситрифенилфосфония **E**, гидролиз которого приводит к образованию соединения **123**. Реакция пиридин-аниона **B** с *N*-тозилимином бензальдегида (**Рисунок 5.42 (3)**) приводит к аддукту **F**, дальнейшее превращения которого аналогичны описанным выше. Реакция с 1-бензоилимидазолом (**Рисунок 5.42 (4)**) приводит к аддукту **G**, который элиминирует аниона имидазолия.

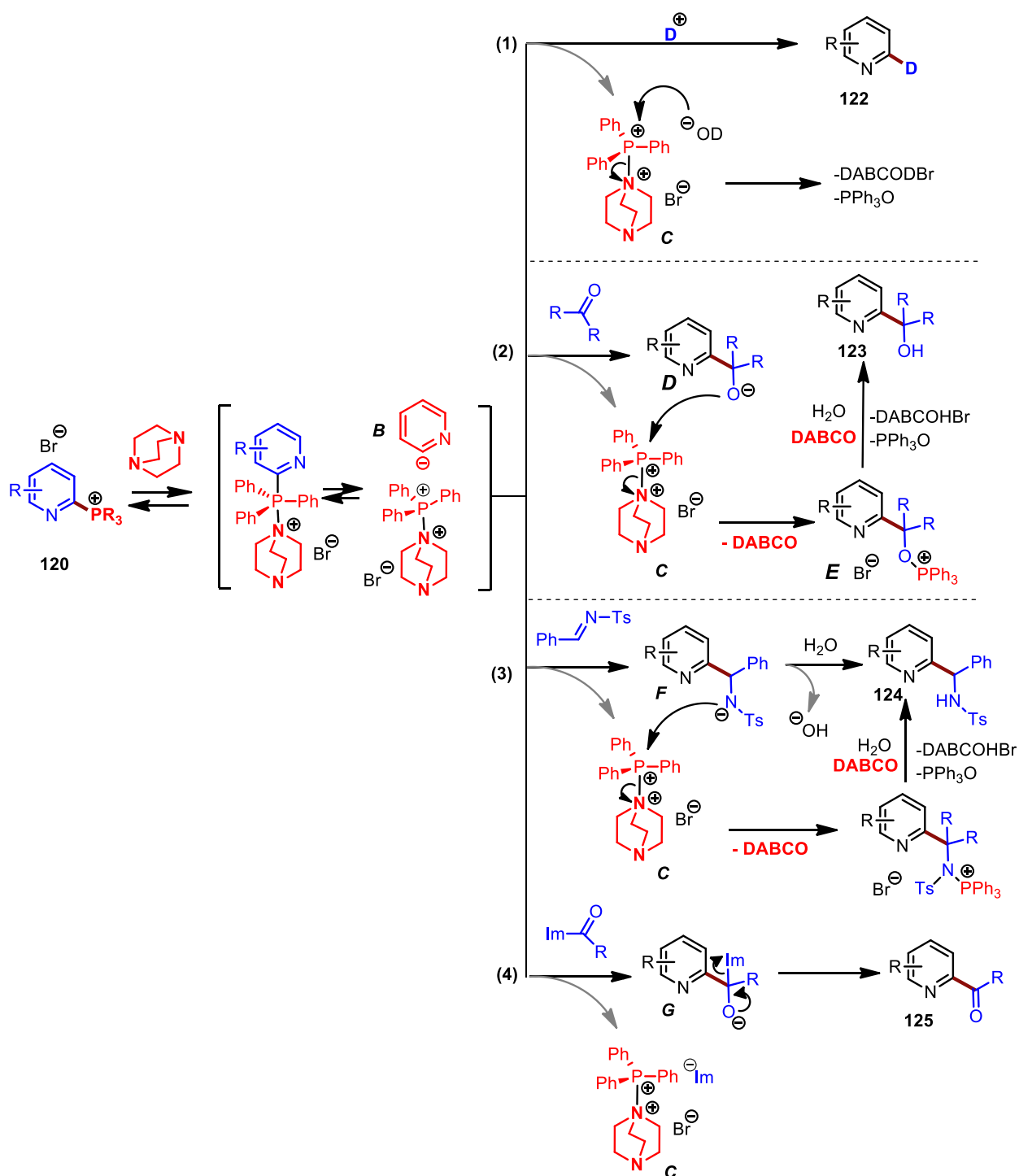


Рисунок 5.42. Предполагаемые механизмы реакций активированных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей с электрофильными реагентами

Активация четвертичных фосфониевых солей, полученных из *N*-оксидов пиридинов и (пиридин-2-ил)дифенилфосфина, в среде $\text{MeOH}-\text{HCl}$ влечет образование связи углерод–углерод в результате сочетания лигандов при атоме фосфора в промежуточно

образующемся P(V)-интермедиате[513, 528, 583]. Это превращение лежит в основе нового подхода к синтезу 2,2'-бипиридинов **126a–c** в результате одnoreакторного двухстадийного процесса (**Рисунок 5.43**).

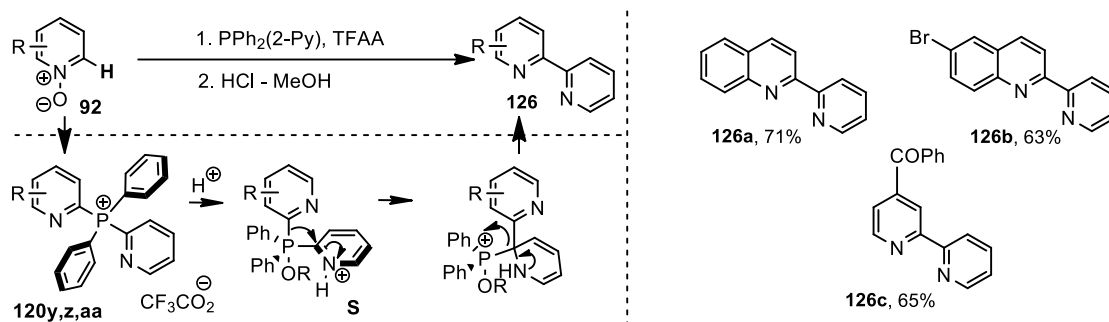


Рисунок 5.43. Схема синтеза 2,2'-бипиридинов

Таким образом, впервые предложен общий подход к синтезу (пиридин-2-ил)фосфониевых солей основанный на реакции N-оксидов пиридина с третичными фосфинами при активации электрофильными реагентами. Предложена стратегия обращения полярности положения $\text{C}(2)$ -пиридинов расширяющая синтетическое применение пиридин-N-оксидов в синтезе замещенных по положению $\text{C}(2)$ -пиридинов. Впервые показано, что активированные 1,4-дiazобикло[2.2.2]октаном бромиды (пиридин-2-ил)трифенилфосфония служат синтетическими эквивалентами (пириди-2-ил)литий и магнийорганических соединений в реакциях с различными электрофильными реагентами, реализуемых в мягких условиях.

Предложены и реализованы новые методы функционализации пиридинового кольца в результате образования связей углерод–азот, углерод–сера и углерод–фосфор. Разработаны новые подходы к синтезу (пиридин-2-ил)аммониевых и фосфониевых солей, продемонстрирован их синтетический потенциал.

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Карчава Александр Вахтангович

**Новые подходы к синтезу и функционализации органических
соединений без использования катализаторов на основе
благородных металлов**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора химических наук

Том 2

Москва – 2025

Содержание тома 2

6	Экспериментальная часть	3
6.1	К главе 2	5
6.2	К главе 3	38
6.3	К главе 4	87
6.4	К главе 5	101
7	Заключение	161
8	Список литературы	163

6. Экспериментальная часть

Приборные физико-химические исследования

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P регистрировали на приборе Avance 400 (Bruker) для растворов исследуемых соединений в CDCl_3 , DMSO-D_6 или D_2O при частотах 400 МГц или 600 МГц для ^1H ; 100 МГц или 150 МГц для ^{13}C ; 376 МГц для ^{19}F ; и 162 МГц для ^{31}P , для растворов исследуемых соединений в CDCl_3 , DMSO-D_6 или D_2O . Химические сдвиги указаны в δ (м. д.), а КССВ (J) в Гц и приведены относительно остаточных протонов дейтерированных растворителей для ^1H , ^{13}C и CCl_3F и 85% фосфорной кислоты для ^{19}F и ^{31}P соответственно. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. Мультиплетность сигналов обозначена следующим образом: с (синглет), д (дублет), д.д (дублет дублетов), т (триплет), к (квадруплет), т.д (триплет дублетов), м (мультиплет), уш. с (уширенный сигнал), м (мультиплет).

ИК спектры были получены на фурье-спектрометре для чистых соединений или в вазелиновом масле или KBr. Приведены характеристичные полосы поглощения в волновых числах (ν_{max} (cm^{-1})).

Масс-спектры были получены на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом исследуемого образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Хроматомасс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проводили с использованием ГХ-МС системы Hewlett Packard; масс-спектрометр HP 5971A (ионизация электронным ударом, 70 эВ), газовый хроматограф HP 5890 (колонка Ultra-5, температура испарителя 250°C, градиент температуры термостата 70–280°C, 20 град/мин).

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли с помощью электрораспылительной ионизации (ESI) на орбитальном спектрометре.

Данные микроанализа всех впервые синтезированных соединений получены с использованием автоматического элементного анализатора Carlo Erba.

Температуры плавления определены в открытых капиллярах, приведенные значения не исправлены.

Все соединения, описанные ранее, были охарактеризованы сравнением полученных для них спектров ЯМР ^1H с опубликованными данными. Соединения, полученные впервые, подвергались полному аналитическому исследованию.

Выделение и очистка соединений

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ с использованием пластин с силикагелем 60 F254, которые визуализировали ультрафиолетовым облучением.

Аналитические образцы всех полученных соединений были получены с использованием флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем (0,040–0,063 мм) с использованием смеси этилацетат – гексан, 1:20.

Растворители и реактивы

В работе использовали предварительно очищенные согласно стандартным процедурам [584] коммерчески доступные органические растворители. Реактивы высокой степени чистоты были использованы без дополнительной очистки.

Далее в этом разделе представлены общие методики получения соединений, подходы к синтезу которых были разработаны в диссертационной работе. Приведены спектральные и физико-химические характеристики избранных представителей каждого класса синтезированных с использованием разработанных методов соединений. репрезентативного описания.

6.1. Экспериментальная часть к главе 2

Общая методика синтеза метиловых эфиров 2-формил-2-(2-бромфенил)уксусных кислот 1.

К перемешиваемому раствору метилового эфира фенилуксусной кислоты (0,1 моль) в метилформиате (150 мл) при температуре 10–15°C медленно порциями добавляют гидрид натрия (60%, 0,4 моль) в течение 1 ч. После окончания прибавления гидрида натрия, реакционную смесь перемешивают еще 1 ч, затем добавляют 150 мл холодной воды. Образовавшиеся два слоя разделяют, водный подкисляют 10% HCl и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывают водой (2 × 100), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток сушат в вакууме.

Метилловый эфир 2-формил-2-(2-бромфенил)уксусной кислоты (1a). Выход 90%. Бесцветные кристаллы. $T_{пл}$ 123–125°C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.78 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.19 (д, J = 12.8, 1H, CH–OH), 7.20–7.26 (м, 2H, 4-Н, 6-Н), 7.33 (т.д, J = 8.0, 1.4, 1H, 3-Н), 7.63 (д.д, J = 8.0, 1.2, 1H, 5-Н), 11.91 (д, J = 12.8, CH–OH).

Параметры спектра ЯМР ¹H совпадают с описанными [585].

Метилловый эфир 2-формил-2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты (1b). Выход 85%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{пл}$ 110–115°C (толуол/гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (с, 3H, CO₂CH₃), 6.75–6.85 (м, 2H, 4-Н, 6-Н), 7.19 (д, J = 12.9, 1H, CH–OH), 7.49 (д, J = 8.6, 1H, 3-Н), 11.89 (д, J = 12.9, CH–OH). ЯМР ¹³C (ДМСО-D₆): δ, м.д., 51.5 (CO₂CH₃), 55.8 (OCH₃), 109.9, 115.1, 115.9, 118.8, 133.0, 136.2, 156.9, 158.7, 167.5 (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): 288, 286 (M⁺; 3, 3), 207 (M⁺ – Br, 100), 175 (42), 119 (26), 77 (24), 76 (20), 75 (17), 65 (16), 63 (18), 62 (15), 51 (27), 50 (25). ИК (пленка, ν, см⁻¹) 1620, 1680, 1745, 2930. Найдено, %: С 46.03; Н 3.84. С₁₁Н₁₁BrO₄. Вычислено, %: С 46.02; Н 3.86.

Метилловый эфир 2-формил-2-(2-бром-4-фторфенил)уксусной кислоты (1с). Выход 82%. Бледно-желтое аморфное соединение. Соединение получено в виде смеси трех таутомеров. ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.73 (с, 0.9H, CO₂CH₃), 3.77 (с, 1.8H, CO₂CH₃), 3.83 (с, 0.3H, CO₂CH₃), 5.04 (с, 0.1H, CHCHO), 6.76 (м, 0.3H), 6.99–7.45 (м, 3.6H), 7.78 (м, 0.3H), 9.99 (с, 0.1H, CHCHO), 11.96 (д, J = 12.9, 0.6H, CH–OH). ЯМР ¹³C (ДМСО-D₆): δ, м.д., 51.5 (CO₂CH₃), 108.9, 114.9 (д, J_{C-F} = 20.5), 119.6 (д, J_{C-F} = 24.2), 125.7 (д, J_{C-F} = 10.3),

131.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 3.7$), 134.4 (д, $J_{\text{C-F}} = 8.1$), 157.3, 161.4 (д, $J_{\text{C-F}} = 247.4$), 167.4 (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): 276, 274 (M^+ ; 3, 3), 244, 242 (4, 4), 203, 201 (4, 4), 195 ($M^+ - \text{Br}$, 19), 163 (55), 108 (23), 107 (100), 81 (20), 57 (32). ИК спектр (пленка, ν , cm^{-1}) 1610, 1670, 1735, 2940. Найдено, %: C, 43.70; H 2.94. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFO}_3$. Вычислено, %: C, 43.66; H, 2.93.

Метилловый эфир 2-формил-2-(2,4-дихлорфторфенил)уксусной кислоты (1d).

Выход 86%. Желтое масло. Соединение получено в виде смеси трех таутомеров с содержанием мажорного более 80%. ЯМР ^1H (CDCl_3 , мажорный таутомер): δ , м.д., $\square$ 3.78 (с, 3H, CO_2CH_3), 7.16 (д, $J = 8.2$, 1H, 6-H), 7.19 (д, $J = 12.8$, 1H, $\underline{\text{CH}}-\text{OH}$), 7.26 (д.д, $J = 8.2$, 2.2, 1H, 5-H), 7.45 (д, $J = 2.2$, 1H, 3-H), 11.95 (д, $J = 12.8$, 1H, $\text{CH}-\underline{\text{OH}}$). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ , м.д., 51.5, 106.8, 127.4, 128.9, 132.3, 133.0, 134.6, 135.5, 157.7, 164.3.

Параметры спектра ЯМР ^1H и ^{13}C совпадают с описанными [586].

Общая методика синтеза 1-(2-бромофенил)-2-аминокротонатов 2.

К перемешиваемому при комнатной температуре раствору формилацетата 5 (3 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляют первичный амин (3 ммоль). Перемешивание продолжают до достижения полной конверсии исходных соединений. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме. Полученный енамин 7 используют на следующей стадии, без дополнительной очистки. В тех случаях, когда реакция при комнатной температуре проходит медленно, реакционную смесь выдерживают при температуре кипения до завершения реакции.

Общая методика синтеза эфиров индол-3-карбоновых кислот 3

Метод А: К перемешиваемому раствору енамина 2 (3 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют CuI (28.5 мг, 0.15 ммоль, 5 моль %), этиленгликоль (372 мг, 6 ммоль), K_3PO_4 (828 мг, 6 ммоль). Интенсивно перемешиваемую реакционную смесь нагревают до 75°C , и выдерживают в течение времени, указанного в **Таблице 2.2**. После охлаждения растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические вытяжки промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме.

Метод В: аналогично методу А, без добавления этиленгликоля.

Метод С: аналогично методу А, реакции проводили при 100°C .

Метилловый эфир 1-бензилиндол-3-карбоновой кислоты (3a). Метод А. Выход 86%.

Получение без промежуточного выделения енамина 2a. К перемешиваемому при комнатной температуре раствору формилацетата **1a** (771 мг, 3 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют бензиламин (321 мг, 3 ммоль). После достижения полной конверсии исходных соединений (контроль ТСХ) к смеси добавляют CuI (28.5 мг, 0.15 ммоль, 5 моль %), K₃PO₄ (828 мг, 6 ммоль) и нагревают интенсивно перемешиваемую смесь до 75°C. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре до достижения полной конверсии субстрата **2a**. Далее обрабатывают реакционную смесь аналогично общей методике выделения индолов **3a**. Выход 80 %. Бледно-желтые кристаллы. *T*_{пл} 93–95°C (толуол/гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.93 (с, 3H, CO₂CH₃), 5.36 (с, 2H, CH₂), 7.17 (д, *J* = 8.2, 1H), 7.26-7.35 (м, 7H), 7.87 (с, 1H, 2-H), 8.23 (д, *J* = 8.2, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 50.5 (CH₂), 50.9 (CO₂CH₃), 107.3, 110.2, 121.6, 121.9, 122.8, 126.7, 126.9, 127.9, 128.8, 134.5, 135.8, 136.6, 165.3 (C=O).

Параметры спектра ЯМР ¹H и ¹³C совпадают с описанными [587].

Метилловый эфир 1-(2-фенилэтил)-индол-3-карбоновой кислоты (3b). Метод В. Выход 80%. Желтое аморфное соединение. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.13 (т, *J* = 7.5, 2H, CH₂Ph), 3.88 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.36 (т, *J* = 7.5, 2H, N-CH₂), 7.05-7.07 (м, 2H), 7.22-7.39 (м, 8H), 7.65 (с, 1H, 2-H), 8.17 (д-д, *J* = 6.0, 3.3, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 36.4, 48.7, 51.0 (CO₂CH₃), 106.9, 109.9, 121.8, 121.9, 122.8, 126.7, 127.0, 128.7, 128.8, 134.3, 136.3, 137.7, 165.5 (C=O). МС, *m/z* (%) 279 (M⁺, 26), 188 (100, M⁺-CH₂Ph), 174 (9), 135 (15), 128 (16), 104 (24), 91 (38), 77 (21), 65 (14), 59 (8), 51 (15), 43 (39). Найдено, % С, 77.38; Н; 6.09. С₁₈H₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 77.40; Н, 6.13.

Метилловый эфир (S)-1-(1-фенилэтил)-индол-3-карбоновой кислоты (3c). Метод В. Выход 68%. Желтое аморфное соединение. [α]_D²³ +120.63 (с=11.06; EtOAc). 80% *ee*. Получен из (S)-1-метилбензиламина, [α]_D²⁰ -31.8 (без растворителя). 80% *ee*. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 1.93 (д, *J* = 7.5, 3H, CH₃CH), 3.92 (с, 3H, CO₂CH₃), 5.66 (к, *J* = 7.5, 1H, CH₃CH), 7.10-7.33 (м, 8H), 8.03 (с, 1H, 2-H), 8.18 (д, *J* = 8.2, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 21.8 (CH₃CH), 51.0 (CO₂CH₃), 55.7 (CH₃CH), 107.4, 110.7, 121.7, 122.1, 122.8, 125.9, 126.9, 127.9, 129.0, 131.7, 136.7, 141.3, 165.6 (C=O). МС, *m/z* (%): 279 (M⁺, 33), 175 (27, M⁺-

CH(CH₃)Ph), 144 (22), 105 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 77.44; Н, 6.15. C₁₈H₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 77.40; Н, 6.13.

Метилловый эфир 1-трет-бутилиндол-3-карбоновой кислоты (3d). Метод В.
Выход 32%. Бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 1.76 (с, 9H, *t*-Bu), 3.92 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.22-7.31 (м, 2H), 7.68 (д.д, *J* = 6.1, 2.6, 1H), 8.03 (с, 1H, 2-H), 8.26 (д.д, *J* = 5.5, 3.08, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 29.6 (C(CH₃)₃), 50.9 (CO₂CH₃), 57.0 (C(CH₃)₃), 105.8, 113.9, 121.4, 121.9, 122.0, 129.1, 132.3, 133.0, 165.7 (C=O). МС, *m/z* (%): 231 (M⁺, 45), 175 (66, M⁺-C(CH₃)₃), 144 (100, M⁺-C(CH₃)₃-OCH₃), 130 (5), 116 (22), 103 (7), 89 (27), 84 (8), 75 (11), 63 (16), 57 (66), 41 (75). Найдено, % С, 72.71; Н, 7.38. C₁₄H₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 72.70; Н, 7.41.

Метилловый эфир 1-циклопропилиндол-3-карбоновой кислоты (3e). Метод А.
Выход 78%. Желтое аморфное соединение. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 1.02-1.21 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.39-3.47 (м, 1H, CH), 3.92 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.25-7.36 (м, 2H), 7.61 (д.д, *J* = 6.5, 3.3, 1H), 7.87 (с, 1H, 2-H), 8.17 (д.д, *J* = 6.4, 1.9, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 6.2 (CH₂CH₂), 27.6 (CH), 51.0 (CO₂CH₃), 107.0, 110.8, 121.7, 122.2, 122.8, 126.7, 134.5, 137.9, 165.5 (C=O). МС, *m/z* (%): 215 (M⁺, 60), 200 (29, M⁺-CH₃), 184 (70, M⁺-OCH₃), 156 (100, M⁺-c-Pr-CO₂Me), 143 (17), 128 (45), 115 (40), 101 (31), 89 (27), 75 (45), 63 (35), 59 (10), 51 (39), 39 (85). Найдено, % С, 72.57; Н, 6.12. C₁₃H₁₃NO₂. Вычислено, %: С, 72.54; Н, 6.09.

Метилловый эфир 1-циклогексилиндол-3-карбоновой кислоты (3f). Метод В.
Выход 57%. Бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 1.16-1.34 (м, 2H), 1.39-1.55 (м, 2H), 1.59-1.75 (м, 2H), 1.85-1.97 (м, 2H), 2.08-2.19 (м, 2H), 3.95 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.14-4.26 (м, 1H, CH), 7.25-7.34 (м, 2H), 7.59 (д, *J* = 8.0, 1H), 7.94 (с, 1H, 2-H), 8.18 (д.д, *J* = 6, 3.2, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 25.5, 25.8, 33.4, 50.9 (CO₂CH₃), 52.2 (CH), 106.9, 110.1, 121.8, 121.9, 122.5, 125.0, 132.8, 134.2, 165.7 (C=O). МС, *m/z* (%): 257 (M⁺, 64), 226 (10, M⁺-OCH₃), 175 (46, M⁺-c-Hex), 170 (15), 154 (15), 149 (21), 144 (100, M⁺-OCH₃-c-Hex), 130 (11), 115 (30), 103 (7), 89 (35), 83 (19), 75 (12), 63 (20), 59 (17), 55 (70), 51 (15), 41 (75). Найдено, % С, 74.71; Н, 7.47. C₁₆H₁₉NO₂. Вычислено, %: С, 74.68; Н, 7.44.

Метилловый эфир 1-(2-метилфенил)индол-3-карбоновой кислоты (3g). Метод В.
Выход 65%. Бледно-желтое аморфное соединение. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 2.03 (с,

3H, CH₃), 3.92 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.00 (д, $J = 8.2$, 1H), 7.17-7.44 (м, 6H), 7.86 (с, 1H, 2-H), 8.24 (д, $J = 7.8$, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 17.5 (CH₃), 51.1 (CO₂CH₃), 108.4, 111.1, 121.6, 122.2, 123.3, 126.1, 127.1, 127.9, 129.2, 131.4, 134.8, 135.6, 137.0, 137.7, 165.6 (C=O). МС, m/z (%): 265 (M⁺, 66), 234 (70, M⁺-OCH₃), 204 (45), 191 (8), 178 (16), 143 (8), 133 (7), 115 (32), 106 (7), 102 (42), 95 (9), 91 (67), 77 (40), 65 (100), 51 (77), 39 (97). Найдено, % С, 77.01; Н; 5.67. C₁₇H₁₅NO₂. Вычислено, %: С, 76.96; Н, 5.70.

Метилловый эфир 1-(3-(трифторметил)фенил)индол-3-карбоновой кислоты (3h).

Метод А. Выход 74%. Светло-коричневые кристаллы. $T_{пл}$ 129–131°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.94 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.22-7.37 (м, 2H), 7.46 (д, $J = 8.2$, 1H), 7.65-7.80 (м, 4H), 8.01 (с, 1H, 2-H), 8.25 (м, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 51.2 (CO₂CH₃), 110.1, 110.6, 121.6 (к, $J_{C-F} = 3.7$), 122.1, 122.9, 123.5 (к, $J_{C-F} = 273.2$) 123.9, 124.4 (к, $J_{C-F} = 3.7$), 127.0, 127.9, 130.6, 132.5 (к, $J_{C-F} = 33.1$), 133.6, 136.4, 139.1, 165.1 (C=O). Масс-спектр, m/z (%): 319 (M⁺, 69), 288 (100, M⁺-OCH₃), 233 (12), 191 (22, M⁺-CO₂CH₃-CF₃), 145 (20), 125 (6), 115 (11), 95 (14), 89 (22), 75 (26), 69 (16), 63 (27), 50 (17), 39 (16). Найдено, % С, 63.91; Н; 3.82. C₁₇H₁₂F₃NO₂. Вычислено, %: С, 63.95; Н, 3.79.

Метилловый эфир 1-(2,4,6-триметилфенил)индол-3-карбоновой кислоты (3i).

Метод В. Выход 77%. Светло-коричневые кристаллы. $T_{пл}$ 113–115°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 1.92 (с, 6H, (CH₃)₂), 2.41 (с, 3H, 4-CH₃), 3.98 (с, 3H, CO₂CH₃), 6.93 (д, $J = 7.7$, 1H), 7.05 (с, 2H), 7.24 (т, $J = 7.9$, 1H), 7.33 (т, $J = 7.9$, 1H), 7.81 (с, 1H, 2-H), 8.29 (д, $J = 8.0$, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 17.3, 21.1, 51.1 (CO₂CH₃), 108.4, 110.7, 121.6, 122.2, 123.3, 126.1, 129.2, 133.4, 134.7, 136.4, 137.1, 139.0, 165.7 (C=O). МС, m/z (%): 293 (M⁺, 44), 262 (36, M⁺-OCH₃), 234 (34, M⁺-CO₂CH₃), 218 (46), 204 (23), 143 (24), 130 (14), 124 (35), 115 (74), 109 (40), 102 (34), 95 (23), 91 (80), 77 (84), 63 (55), 51 (67), 45 (7), 39 (100). Найдено, % С, 77.75; Н; 6.52. C₁₉H₁₉NO₂. Вычислено, %: С, 77.79; Н, 6.53.

Метилловый эфир 1-(4-метоксифенил)индол-3-карбоновой кислоты (3j). Метод А.

Выход 94%. Коричневые кристаллы. $T_{пл}$ 123–125°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.91 (с, 3H, OCH₃), 3.96 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.07 (д, $J = 8.8$, 2H), 7.25-7.47 (м, 5H), 7.99 (с, 1H, 2-H), 8.26 (д, $J = 8.0$, 1H).

Параметры спектра ЯМР ¹H совпадают с описанными [95].

Метилловый эфир 1-(фенил(пиридин-3-ил)метил)индол-3-карбоновой кислоты (3k). Метод В. Выход 60%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3,98 (с, 3H, CO_2CH_3), 6.86 (с, 1H, CH), 7.10-7.33 (м, 9H), 8.03 (с, 1H, 2-H), 8.1 (д, $J = 8.2$, 1H), 8.18 (д, $J = 8.2$, 1H), 8.6 (с, 1H), 8.73 (д, $J = 6.2$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.5 (CO_2CH_3), 57.5 (CH), 103.9, 116.9, 119.7, 120.7, 121.6, 125.9, 127.1, 127.9, 128.5, 131.1, 133.7, 137.4, 140.3, 144.4, 147.5, 147.9, 148.9, 165.6 (C=O). МС, m/z (%): 342 (M^+ , 44), 311 (36, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 283 (34, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 218 (46), 174 (13), 143 (24), 130 (14), 124 (35), 115 (74), 109 (40), 102 (34), 95 (23), 91 (80), 77 (84), 63 (55), 51 (67), 45 (7), 39 (100). Найдено, % С, 77.20; Н, 5.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 77.17; Н, 5.30.

Метилловый эфир 1-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)индол-3-карбоновой кислоты (3l). Метод В. Выход 81%. Темно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 1.63-1.73 (м, 2H), 1.90-1.99 (м, 4H), 2.12-2.20 (м, 1H), 2.20-2.76 (м, 2H), 3.46 (с, 2H, CH_2Ph), 3.98 (м, 5H, CH_2CH , CO_2CH_3), 7.10-7.43 (м, 7H), 7.67 (д, $J = 7.2$, 2H), 8.18 (д, $J = 8.2$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ м.д., 29.8 (CH_2), 32.1 (CH), 51.5 (CO_2CH_3), 53.2 (CH_2NCH_2), 54.5 (CH_2CH), 63.16 (NCH_2Ph), 101.6, 110.1, 119.0, 119.9, 121.2, 122.9, 127.4, 128.5, 129.6, 137.3, 138.8, 142.8, 164.6 (C=O). МС, m/z (%): 362 (M^+ , 44), 331 (36, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 304 (34, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 218 (46), 174 (13), 143 (24), 130 (14), 124 (35), 115 (74), 109 (40), 102 (34), 95 (23), 91 (80), 77 (84), 63 (55), 51 (67), 45 (7), 39 (100). Найдено, % С, 76.20; Н, 7.25. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 76.21; Н, 7.23.

Метилловый эфир 1-(2'-метоксибифенил-3-ил)индол-3-карбоновой кислоты (3m). Метод В. Выход 72%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.91 (с, 3H, OCH_3), 3.96 (с, 3H, CO_2CH_3), 6.8 (т, $J = 8.2$, 1H), 6.9 (д, $J = 8.4$, 1H), 7.11 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.28-7.50 (м, 6H), 7.07 (д, $J = 8.8$, 1H), 7.62 (т, $J = 7.8$, 1H), 7.99 (с, 1H, 2-H), 8.26 (д, $J = 8.0$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.5 (CO_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 106.6, 109.6, 110.3, 115.9, 118.9, 120.1, 121.0, 121.3, 122.3, 123.3, 123.5, 124.0, 126.3, 128.6, 130.9, 133.9, 138.4, 140.9, 145.3, 154.9, 164.3 (C=O). МС, m/z (%): 357 (M^+ , 44), 326 (26, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 298 (30, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 218 (46), 174 (13), 143 (24), 130 (14), 124 (35), 115 (74), 109 (40), 102 (34), 95 (23), 91 (80), 77 (84), 63 (55), 51 (67), 45 (7), 39 (100). Найдено, % С, 77.20; Н, 5.35. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 77.29; Н, 5.36.

Метилловый эфир 1-(2-бромбензил)индол-3-карбоновой кислоты (3n). Метод В. Выход 82%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 100–103°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.94 (с, 3H, CO_2CH_3), 5.44 (с, 2H, CH_2), 6.68-6.73 (м, 1H), 7.17-7.22 (м,

2H), 7.27-7.34 (м, 3H), 7.62-7.67 (м, 2H), 7.86 (с, 1H, 2-H), 8.22-8.26 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.5 (CO_2CH_3), 54.4 (CH_2), 102.8, 110.3, 119.6, 120.4, 120.8, 121.0, 123.7, 127.9, 128.1, 131.7, 133.1, 138.2, 141.4, 164.4 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (%): 344, 346 (M^+ , 24, 25), 313, 315 (27, M^+-OCH_3), 285, 287 (22, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 144 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 59.34; Н; 4.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С, 59.32; Н, 4.07.

Метилловый эфир 1-(2-бромфенил)-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (3о).

Метод В. Выход 80%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 126–128°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): м.д., 3.89-3.99 (м, 6H, OCH_3 CO_2CH_3), 6.84-7.02 (м, 2H), 7.34-7.56 (м, 3H), 7.72-7.90 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.5 (CO_2CH_3), 55.7 (OCH_3), 101.3, 107.6, 111.9, 114.8, 117.2, 121.4, 126.3, 126.6, 127.1, 132.9, 134.1, 140.5, 142.4, 155.1, 164.4 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (%): 360, 362 (M^+ , 24, 25), 329, 331 (27, M^+-OCH_3), 301, 303 (22, 23, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 173 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 56.64; Н; 3.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С, 56.69; Н, 3.92.

Метилловый эфир 1-(3-бромфенил)-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (3р).

Метод В. Выход 96%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 127–130°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.90-3.99 (м, 6H, OCH_3 CO_2CH_3), 6.96 (д.д, $J = 8.8, 2.1$, 1H), 7.38-7.50 (м, 3H), 7.58 (д, $J = 8.1$, 1H), 7.67-7.76 (м, 2H), 7.96 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.5 (CO_2CH_3), 55.7 (OCH_3), 101.3, 107.6, 111.9, 112.9, 119.5, 120.2, 122.9, 124.3, 125.8, 127.9, 134.1, 140.9, 142.6, 155.1, 164.2 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (%): 360, 362 (M^+ , 24, 25), 329, 331 (27, M^+-OCH_3), 301, 303 (22, 23, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 173 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 56.64; Н; 3.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С, 56.69; Н, 3.92.

Метилловый эфир 1-(4-бромфенил)-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (3q).

Метод В. Выход 85%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 136–138°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.92-3.97 (м, 6H, OCH_3 CO_2CH_3), 6.94 (д.д, $J = 9.0, 2.5$, 1H), 7.32-7.40 (м, 3H), 7.65-7.70 (м, 2H), 7.74 (д, $J = 2.3$, 1H, 4-H), 7.92 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.2 (CO_2CH_3), 55.8 (OCH_3), 103.1, 109.1, 111.6, 114.1, 112.2, 126.0, 128.0, 131.3, 133.0, 133.6, 137.6, 156.3, 165.3 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (%): 360, 362 (M^+ , 24, 25), 329, 331 (27, M^+-OCH_3), 301, 303 (22, 23, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 173 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 56.64; Н; 3.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С, 56.69; Н, 3.92.

Метилловый эфир 1-(2,2-диметоксиэтил)-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (3r). Метод В. Выход 84%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.5 (с, 6H,

CH(OCH₃)₂), 3.89-3.93 (м, 6H, OCH₃ CO₂CH₃), 4.20 (д, $J = 5.3$, 2H, CH₂), 4.68 (т, $J = 5.3$, 1H, CH(OCH₃)₂), 6.93 (д.д, $J = 9.1$, 2.5, 1H, 6-H), 7.32 (д, $J = 9.1$ 1H, 7-H), 7.67 (д, $J = 2.3$, 1H, 4-H), 7.88 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д.: 51.5 (CO₂CH₃), 52.1 (CH₂), 54.1 (CH(OCH₃)₂), 55.7 (OMe), 101.2, 103.8, 104.6, 110.1, 111.5, 123.3, 131.6, 142.7, 155.2, 164.4 (C=O). МС, m/z (%): 293, (M⁺, 15), 262 (20, M⁺-OCH₃), 234 (14, M⁺-CO₂CH₃), 173 (100), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 61.44; Н; 6.54. C₁₅H₁₉NO₅. Вычислено, %: С, 61.42; Н, 6.53.

Метилловый эфир 5-метокси-1-((1-метилиндол-2-ил)метил)-индол-3-карбоновой кислоты (3s). Метод В. Выход 88%. Коричневые кристаллы. $T_{пл}$ 168–170°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ , м.д., 3.51 (с, 3H, NCH₃), 3.86-3.96 (м, 6H, OCH₃ CO₂CH₃), 5.36 (с, 2H, CH₂), 6.58 (с, 1H, 2'-H), 6.98 (д.д, $J = 8.9$, 2.3, 1H 6-H), 7.16-7.22 (м, 1H), 7.26-7.40 (м, 3H), 7.62 (с, 1H, 2-H), 7.66 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.75 (д, $J = 2.3$, 1H, 4-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 29.4 (NCH₃), 49.9 (CH₂), 51.2 (CO₂CH₃), 55.8 (OCH₃), 95.0, 101.1, 103.0, 109.4, 109.9, 112.6, 120.6, 121.0, 122.3, 124.4, 126.6, 130.7, 137.2, 137.3, 141.1, 155.0, 165.3 (C=O). МС, m/z (%): 348 (M⁺, 17), 317 (20, M⁺-OCH₃), 289 (14, M⁺-CO₂CH₃), 173 (100), 144 (25), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 72.44; Н; 5.74. C₂₁H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С, 72.40; Н, 5.79.

Метилловый эфир 1-(2,2-диметоксиэтил)-6-фториндол-3-карбоновой кислоты (3t). Метод В. Выход 84%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ , м.д., 3.5 (с, 6H, CH(OCH₃)₂), 3.93 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.40 (д, $J = 5.3$, 2H, CH₂), 4.74 (т, $J = 5.3$, 1H, CH(OCH₃)₂), 7.06-7.18 (м, 1H), 7.43-7.47 (м, 1H), 7.77-7.81 (м, 1H), 7.88 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 51.5 (CO₂CH₃), 52.1 (CH₂), 54.1 (CH(OCH₃)₂), 100.5 (д, $J_{C-F} = 27.1$), 102.8, 104.6, 108.4 (д, $J_{C-F} = 24.2$), 120.6, 122.0, 137.7, 142.8, 158.5 ($J_{C-F} = 244.7$), 164.4 (C=O). МС, m/z (%): 281 (M⁺, 15), 250 (20, M⁺-OCH₃), 222 (14, M⁺-CO₂CH₃), 161 (99), 77 (18), 51 (8). Найдено, % С, 59.77; Н; 5.74. C₁₄H₁₆FNO₄. Вычислено, %: С, 59.78; Н, 5.73.

Метилловый эфир 1-бензил-6-хлориндол-3-карбоновой кислоты (3u). Метод В. Выход 43%. Желтое аморфное соединение. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ , м.д., 3.92 (с, 3H, CO₂CH₃), 5.30 (с, 2H, CH₂), 7.13-7.48 (м, 7H), 7.83 (с, 1H, 2-H), 8.21 (д, $J = 8.5$, 1H, 4-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 50.6 (CH₂), 51.7 (CO₂CH₃), 102.7, 109.8, 119.5, 120.8, 124.0, 126.8, 127.0, 127.7, 128.2, 136.4, 136.6, 141.4, 164.3 (C=O). МС, m/z (I, %): 301, 299 (M⁺; 8, 25), 270, 268 (14, 46, M⁺-OCH₃), 242, 240 (19, 56, M⁺-CO₂CH₃), 143 (40), 111 (21), 97 (37), 95 (23), 87 (20), 83 (40), 81 (29), 75 (18), 73 (20), 71 (52), 70 (22), 69 (60), 67 (30), 63

(20), 62 (25), 57 (92), 56 (33), 55 (90), 43 (100), 42 (25), 41 (97), 39 (29). Найдено, % С, 68.17; Н; 4.74. $C_{17}H_{14}ClNO_2$. Вычислено, %: С, 68.12; Н, 4.71.

Метилловый эфир 1-(1,1-диметилпропин-2-ил-1)индол-3-карбоновой кислоты (7). К раствору 0.5 г (1.95 ммоль) метилового эфира α -формил(*o*-бромфенил)уксусной кислоты (**2a**) в 15 мл метанола добавляют в один прием 0.161 г (205 мкл, 1.95 ммоль) 1-метилбутин-3-ил-2-амин, кипятят 3 ч, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 2 мл ДМФА, к раствору добавляют 1.27 г (3.9 ммоль) карбоната цезия, 18.5 мг (0.1 ммоль, 5 моль %) иодида меди (I). Колбу помещают в предварительно нагретую до 140°C масляную баню и выдерживают при указанной температуре и интенсивном перемешивании 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 20 мл этилацетата, промывают 10 мл воды, 10 мл 2% раствора HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют пониженным давлением. Остаток хроматографируют. Получают 0.357 г (Выход 76%). Бесцветная вязкая жидкость. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 2.01 (с, 6H, $\underline{Me_2C}$), 2.67 (с, 1H, $C\equiv CH$), 3.96 (с, 3H, $CO_2\underline{CH_3}$), 7.31–7.37 (м, 2H, H-5 и H-6), 7.92–7.98 (м, 1H, H-7), 8.11 (с, 1H, H-2), 8.26–8.31 (м, 1H, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 29.9 ($\underline{Me_2C}$), 51.0 ($CO\underline{CH_3}$), 73.5 ($C\equiv \underline{CH}$), 84.8 ($\underline{C}\equiv CH$), 106.8, 113.7, 121.9, 122.0, 122.4, 128.0, 131.2, 135.5, 165.6 ($C=O$). МС, m/z (%): 241 (M^+ , 34), 175 ($M^+ - H_2C=C(Me)C\equiv CH$, 74), 144 ($M^+ - H_2C=C(Me)C\equiv CH - OMe$, 100), 109 (46). Найдено, % С, 74.71; Н, 6.29; N, 5.77. $C_{15}H_{15}NO_2$. Вычислено, % С, 74.67; Н, 6.27; N, 5.81.

Метилловый эфир 1-(1,1-диметилпропен-2-ил-1)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (5). К раствору 0.357 г (1.48 ммоль) соединения **12** в 20 мл метанола добавляют 17 мг катализатора Линдлара (5% Pd/ $CaCO_3$, 3.5% Pb, Acros Organics), полученную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (начальное давление 1.2 – 1.5 атм) 3 ч при $\sim 20^\circ C$. Катализатор отфильтровывают, промывают дополнительными 20 мл метанола, растворы объединяют, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют. Получают 0.345 г (Выход 96%). Бесцветная вязкая жидкость, темнеющая при хранении. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 1.79 (с, 6H, $\underline{Me_2CH}$), 3.92 (с, 3H, CO_2CH_3), 5.18 (д, $J = 17.4$, 1H, $CH=CH_2$), 5.27 (д, $J = 10.6$, 1H, $CH=CH_2$), 6.13 (д.д, $J = 17.5$, 10.6, 1H, $\underline{CH=CH_2}$), 7.18–7.24 (м, 2H), 7.54 (д.д, $J = 6.9$, 1.8, 1H), 8.03 (с, 1H, 2-H), 8.19 (д.д, $J = 6.6$, 1.8, 1H, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 28.1 ($\underline{Me_2C}$), 51.2 ($COCH_3$), 60.3 ($\underline{Me_2C}$), 106.5, 114.7 ($\times 2$), 121.8, 121.9, 122.1, 128.2, 132.3, 136.1, 143.2, 165.9 ($C=O$).

Параметры спектра ЯМР ^1H и ^{13}C совпадают с описанными [100].

Соединения **8a,b** и **9** получены аналогично соединениям **3** из соответствующих карбонильных соединений и первичных аминов.

1-Бензил-1H-индол-3-карбонитрил (8a). Выход 86%. $T_{\text{пл}}$ 65–68 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): δ = 5,23 (с, 2H), 7,05 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,17–7,27 (м, 6H), 7,49 (с, 1H), 7,66–7,69 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 51,0, 86,3, 111,0, 115,9, 120,0, 122,4, 124,1, 127,2, 128,1, 128,5, 129,2, 135,1, 135,3, 135,7.

1-Фенил-1H-индол-3-карбонитрил (8b). Выход 78%. $T_{\text{пл}}$ 116 – 118 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): δ = 7,34 – 7,37 (м, 2H), 7,47 – 7,53 (м, 4H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,82–7,85 (м, 1H) м.д. ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 88,2, 111,6, 115,6, 120,1, 122,9, 124,7, 124,9, 128,0, 128,5, 130,1, 134,7, 135,7, 137,9 м.д. HRMS (ESI⁺): рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241,0742, найдено 241,0744.

Бензил 2-метил-1H-индол-3-карбоксилат (9). $T_{\text{п}}$ 141–142 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (с, 1H), 8,16–8,11 (м, 1H), 7,55–7,48 (м, 2H), 7,45–7,39 (м, 2H), 7,39–7,29 (м, 2H), 7,25–7,19 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,75 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ : 165,9, 144,4, 136,9, 134,5, 128,6, 128,0, 128,0, 127,2, 122,4, 121,8, 121,4, 110,6, 104,4, 65,4, 14,4. HRMS (+ESI), рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 288,0995; найдено, 288.0993.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo800630v/suppl_file/jo800630v-file003.pdf

Общая методика синтеза энгидразинов **11**.

К перемешиваемому при комнатной температуре раствору формилацетата **2** (3 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляют гидразин **12** (3 ммоль). Перемешивание продолжают до достижения полной конверсии исходных соединений. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме. Энгидразины использовали на следующей стадии, без какой-либо дополнительной очистки за исключением энгидразинов **11g,h**, были получены с выходами 53%, 56% соответственно после хроматографической очистки.

Общая методика синтеза метиловых эфиров 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты **10, 13, 14**.

К перемешиваемому раствору энгидразина **11** (3 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют CuI (28.5 мг, 0.15 ммоль, 5 моль %), K_3PO_4 (828 мг, 6 ммоль). Интенсивно перемешиваемую реакцию смесь нагревают до 85°C, и выдерживают до полной конверсии субстрата. После охлаждения растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме.

Метилловый эфир 1-диметиламиноиндол-3-карбоновой кислоты (10a). Выход 82%. Коричневое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 2.97 (с, 6H, NMe_2), 3.94 (с, 3H, CO_2CH_3), 7.25–7.35 (м, 2H), 7.61 (д-д, $J = 6.5, 2.0, 1$ H), 8.14–8.20 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 47.3 (NMe_2), 51.1 (CO_2CH_3), 106.2, 110.4, 121.4, 122.4, 123.1, 123.9, 128.2, 135.6, 165.3 (C=O). МС, m/z (I, %): 218 (M^+ , 64), 160 (31), 159 (100, $M^+ - CO_2Me$), 146 (24), 144 (75, $M^+ - CO_2Me - Me$), 118 (36). Найдено, % C, 66.04; H, 6.47. $C_{12}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C, 66.07; H, 6.50.

Метилловый эфир 1-диметиламино-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (10b). Выход 79%. Коричневое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 2.94 (с, 6H, NMe_2), 3.91 (с, 3H, OMe), 3.92 (с, 3H, CO_2CH_3), 6.95 (д-д, $J = 9.1, 2.5, 1H, 6-H$), 7.48 (д, $J = 9.1, 1H, 7-H$), 7.64 (д, $J = 2.5, 1H, 4-H$), 8.01 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 47.3 (NMe_2), 51.0 (CO_2CH_3), 55.8 (OMe), 102.6, 105.4, 111.2, 113.6, 124.7, 128.0, 130.5, 156.2, 165.3 (C=O). МС, m/z (I, %): 248 (M^+ , 46), 233 (37, $M^+ - Me$), 189 (100, $M^+ - CO_2Me$), 174 (31,

M^+-CO_2Me-Me). Найдено, % С, 62.90; Н, 6.50. $C_{13}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 62.89; Н, 6.50.

Метилловый эфир 1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино]-индол-3-карбоновой кислоты (10с). Выход 81%. Коричневое аморфное соединение. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 1.35 (с, 9H, $C(\underline{CH}_3)_3$), 3.44 (с, 3H, NMe), 3.93 (с, 3H, CO_2Me), 7.21–7.35 (м, 3H), 7.81 (с, 1H, 2-H), 8.16–8.24 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 27.9 ($C(\underline{CH}_3)_3$), 37.8 (NMe), 51.2 (CO_2Me), 82.6 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$), 107.1, 108.9, 121.9, 122.6, 123.8, 124.4, 133.5, 135.2, 154.4, 165.0 (C=O). МС, m/z (I, %): 304 (M^+ , 100), 248 (95, $M^+-CH_2=CMe_2$), 204 (93, $M^+-Woc+H$), 144 (77, $M^+-Woc-CO_2Me$). Найдено, % С, 63.14; Н, 6.62. $C_{16}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 63.15; Н, 6.63.

Метилловый эфир 1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]-индол-3-карбоновой кислоты (13). Был получен из энгидразина **11d**. Выход 78%. Бледно-желтые кристаллы. $T_{пл}$ 137–139°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 1.46 (с, 9H, $C(\underline{CH}_3)_3$), 3.89 (с, 3H, CO_2Me), 7.23–7.35 (м, 4H), 7.78 (с, 1H, 2-H), 8.15 (д, $J = 8.0$, 1H, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 28.1 ($C(\underline{CH}_3)_3$), 51.1 (CO_2Me), 82.9 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$), 106.8, 109.0, 121.7, 122.7, 123.8, 124.4, 135.1, 136.6, 154.2, 165.2 (C=O). МС, m/z (I, %): 290 (M^+ , 15), 234 ($M^+-CH_2=CMe_2$, 25), 190 ($M^+-Woc+H$, 53), 131 ($M^+-Woc-CO_2Me+H$, 52), 57 (100). Найдено, % С, 62.07; Н, 6.26. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 62.06; Н, 6.25.

Метилловый эфир (*E*)-1-([1-(3-метилфенил)метилен]амино)-индол-3-карбоновой кислоты (14а). Выход 68%. Белые кристаллы. $T_{пл}$ 105–107°C (после хроматографической очистки). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 2.48 (с, 3H, Me), 3.99 (с, 3H, CO_2Me), 7.32–7.46 (м, 4H), 7.71 (д, $J = 7.6$, 1H), 7.77 (с, 1H, 2'-H), 7.89 (д, $J = 7.8$, 1H), 8.19 (д, $J = 7.6$, 1H), 8.39 (с, 1H, 2-H), 8.58 (с, 1H, $N=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 21.4 (Me), 51.4 (CO_2Me), 108.5, 111.1, 121.5, 122.3, 123.0, 124.1, 124.8, 125.6, 128.4, 128.9, 132.2, 133.1, 136.6, 138.8, 149.2, 165.3 (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): 292 (M^+ , 100), 261 (M^+-OMe , 25), 146 (34), 144 ($M^+-OMe-m-MeC_6H_4CN+H$, 94). Найдено, % С, 73.95; Н, 5.52. $C_{18}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С, 73.96; Н, 5.52.

Метилловый эфир (*E*)-1-([1-(3-метилфенил)метилен]амино)-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (14b). Выход 65%. Белые кристаллы. $T_{пл}$ 123–125°C (после хроматографической очистки). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 2.46 (с, 3H, Me), 3.93 (с,

3H, OMe), 3.97 (с, 3H, CO₂Me), 7.03 (д.д, $J = 9.0, 2.6, 1\text{H}$), 7.32 (д, $J = 7.6, 1\text{H}$), 7.39 (т, $J = 7.6, 1\text{H}$), 7.63–7.69 (м, 2H), 7.70–7.77 (м, 2H), 8.27 (с, 1H, 2-H), 8.48 (с, 1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 21.4 (Me), 51.2 (CO₂Me), 55.8 (OMe), 102.7, 107.8, 112.0, 114.4, 122.1, 125.5, 125.6, 128.4, 128.9, 131.6, 132.2, 133.1, 138.8, 149.0, 156.6, 165.3 (C=O). МС, m/z (I, %): 322 (M⁺, 100), 204 (M⁺ –H–*m*-MeC₆H₄CN, 76), 190 (26), 176 (64), 175 (46). Найдено, % С, 70.78; Н, 5.65. C₁₉H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С, 70.79; Н, 5.63.

Метилловый эфир 1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)(фенил)амино]-индол-3-карбоновой кислоты (10i). Выход 78%. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 134–136°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ , м.д., 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.95 (с, 3H, CO₂Me), 7.20 (т, $J = 7.1, 1\text{H}$), 7.30–7.40 (м, 7H), 7.94 (с, 1H, 2-H), 8.23–8.28 (м, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 28.0 (C(CH₃)₃), 51.3 (CO₂Me), 83.7 (C(CH₃)₃), 107.7, 109.3, 121.9, 122.1, 122.9, 124.2, 124.3, 126.2, 129.1, 134.2, 136.3, 140.7, 152.2, 164.9 (C=O). МС, m/z (I, %): 366 (M⁺, 16), 266 (M⁺–Вос+H, 80), 206 (M⁺–Вос–CO₂Me, 60), 92 (68), 57 (100). Найдено, % С, 68.84; Н, 6.06. C₂₁H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С, 68.84; Н, 6.05.

Метилловый эфир 1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)(4-хлорбензил)амино]-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (10j). Выход 86%. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 114–115°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ , м.д., 1.36 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.87 (с, 3H, CO₂Me), 3.89 (с, 3H, OMe), 4.57 (д, $J = 15.0, 1\text{H}, \text{CH}_2$), 5.13 (д, $J = 15.0, 1\text{H}, \text{CH}_2$), 6.86–6.97 (м, 2H), 7.13 (д, $J = 8.5, 2\text{H}$), 7.28 (д, $J = 8.5, 2\text{H}$), 7.37 (с, 1H, 4-H), 7.64 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ , м.д., 28.0 (C(CH₃)₃), 51.1 (CO₂Me), 53.3 (CH₂), 55.8 (OMe), 83.1 (C(CH₃)₃), 103.3, 106.4, 109.9, 114.1, 125.3, 128.7, 129.0, 130.4, 134.3, 134.4, 134.5, 154.0, 156.4, 165.1 (C=O). МС, m/z (I, %): 446, 444 (M⁺, 3, 9), 390, 388 (M⁺–CH₂C=CMe₂, 15, 45), 344, 346 (M⁺–Вос+H, 15, 45), 263 (M⁺–CH₂=CMe₂–C₇H₆Cl, 43), 219 (60), 159 (87), 125 (80), 57 (100). Найдено, % С, 62.07; Н, 5.67. C₂₃H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: С, 62.09; Н, 5.66.

Общая методика удаления защитной *трет*-бутилоксикарбонильной группы.

К перемешиваемому и охлаждаемому (0 °С) раствору 1-(*N*-*трет*-бутилоксикарбонил-аминоиндола **10** (2 ммоль) в 8 мл хлористого метилена прибавляют 1.4 г (0.91 мл, 6 экв) трифторуксусной кислоты. После окончания прибавления трифторуксусной кислоты реакционную смесь кипятят до достижения полной конверсии исходных реагентов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и

удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток промывают эфиром и сушат в вакууме.

Трифторацетат метилового эфира 1-(метиламино)индол-3-карбоновой кислоты (15a). Выход 90%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D_6): δ , м.д., 2.83 (с, 3H, NMe), 3.81 (с, 3H, CO_2Me), 7.18–7.30 (м, 2H), 7.58 (д, $J = 7.8$, 1H), 8.03 (д, $J = 7.6$, 1H), 8.12 (с, 1H, 2-H), 10.36 (уш. с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D_6): δ , м.д., 39.5 (NMe), 51.1 (CO_2Me), 104.0, 110.9, 121.2, 122.2, 123.0, 124.7, 134.3, 135.7, 164.7 (C=O). МС, m/z (I, %): 204 (M^+ , 70), 189 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 20), 145 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 53), 117 (39), 84 (80), 68 (68), 66 (100). Найдено, % C, 49.07; H, 4.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 49.06; H, 4.12.

Трифторацетат метилового эфира 1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты (15b). Выход 88%. Белые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 110–115 °C. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D_6): δ , м.д., 3.82 (с, 3H, CO_2Me), 7.18–7.35 (м, 2H), 7.62 (д, $J = 8.1$, 1H), 7.98 (с, 1H, 2-H), 8.06 (д, $J = 8.1$, 1H, 4-H), 9.36 (уш. с, 3H, NH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D_6): δ , м.д., 50.8 (CO_2Me), 102.9, 110.9, 120.7, 121.8, 122.5, 124.5, 135.8, 137.3, 164.7 (C=O). МС, m/z (I, %): 190 (M^+ , 99), 175 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 27), 159 ($\text{M}^+ - \text{MeO}$, 29), 131 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 100). Найдено, % C, 47.37; H, 3.64. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 47.38; H, 3.64.

Трифторацетат метилового эфира 1-[(4-хлорбензил)амино]-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (15c). Выход 90%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D_6): δ , м.д., 3.74 (с, 3H, OMe), 3.75 (с, 3H, CO_2Me), 4.21 (с, 2H, CH_2), 6.84 (д.д, $J = 8.9$, 2.5, 1H), 7.30 (с, 4H), 7.40–7.45 (м, 2H), 7.88 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D_6): δ , м.д., 51.1 (CO_2Me), 54.9 (CH_2), 55.7 (OMe), 102.7, 103.3, 112.0, 113.0, 123.3, 128.6, 129.1, 131.2, 132.5, 134.6, 137.0, 155.9, 164.8 (C=O). МС, m/z (I, %): 346, 344 (M^+ , 10, 30), 219 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}$, 100), 159 (44). Найдено, % C, 52.37; H, 3.94. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 52.36; H, 3.95.

Трифторацетат метилового эфира 1-(фениламино)индол-3-карбоновой кислоты (14d). Выход 87%. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D_6): δ , м.д., 3.84 (с, 3H, CO_2Me), 6.46–6.56 (м, 2H), 6.83 (т, $J = 7.3$, 1H), 7.12–7.36 (м, 5H), 8.11–8.21 (м, 2H), 9.63 (уш. с, 1H, NH_2), 12.18 (уш. с, 1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D_6): δ , м.д., 50.9 (CO_2Me), 104.9, 110.6, 112.5, 120.6, 121.1, 122.3, 123.2, 124.6, 129.3, 135.8, 135.9, 147.8, 164.3 (C=O). МС, m/z (I, %): 266 (M^+ , 85), 235 ($\text{M}^+ - \text{MeO}$, 33), 234 (57), 207 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$,

100), 206 (72). Найдено, % С, 56.87; Н, 3.97. $C_{18}H_{15}F_3N_2O_4$. Вычислено, %: С, 56.85; Н, 3.98.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://chemistryeurope.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fejoc.200800777&file=ejoc_200800777_sm_miscellaneous_information.pdf

Общая методика синтеза метиловых эфиров 1-алкоксииндол-3-карбоновой кислоты

16.

К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соответствующего формулацетата **2** (3 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляют соответствующий гидроксилламин (3 ммоль). Перемешивание продолжают до достижения полной конверсии исходных соединений. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 3 мл ДМФА, к раствору добавляют 1.272 г (6 ммоль) фосфата калия, 28.5 мг (0.15 ммоль, 5 моль %) йодида меди (I). Колбу помещают в предварительно нагретую до 85°C масляную баню и выдерживают при указанной температуре и интенсивном перемешивании 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 20 мл этилацетата, промывают 10 мл воды, 10 мл 2% раствора HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют пониженным давлением. Остаток сушат в вакууме.

Метилловый эфир 1-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (16a). Выход 91%. Бледно-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3.91 (с, 3H, CO_2Me), 4.15 (с, 3H, OMe), 7.28 (м, 1H), 7.32 (м, 1H), 7.46 (м, 1H), 7.96 (с, 1H, 2-H), 8.17 (д, $J = 7.8$, 1H, , 4-H).

Параметры спектра ЯМР 1H совпадают с описанными [153].

Метилловый эфир 1-бензилокси-5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты (16b). Выход 87%. Бледно-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3.89 (с, 3H, OMe), 3.91 (с, 3H, CO_2Me), 5.23 (с, 2H, CH_2), 6.94 (д.д, $J = 8.8, 2.3$, 1H), 7.28 (д, $J = 9.0$, 1H), 7.33–7.44 (м, 5H), 7.65–7.68 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 51.0 (OMe), 55.8 (CO_2Me), 81.1 (CH_2), 102.3, 102.7, 109.9, 114.1, 123.7, 127.5, 128.9, 129.3, 129.6, 129.7, 133.8, 156.2, 165.2 (C=O). МС, m/z (I, %): 311 (M^+ , 26), 220 ($M^+ - C_6H_7$, 53), 91 (100). Аналитический образец получен с использованием флэш-хроматографии. Найдено, % С, 69.46; Н, 5.51. $C_{18}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: С, 69.44; Н, 5.50.

Общая методика синтеза 1,2-дизамещенных индолов **17**, **25** (за исключением соединения **17j**).

В пробирку с завинчивающейся крышкой с септой, снабженной магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием, была загружена смесь кетона **18** (0,5 ммоль), соответствующего амина (0,65 ммоль, 1,3 экв.) и $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ (965 мкл, 2,5 ммоль, 5 экв.). Пробирку вакуумировали и заполняли аргоном (последовательность повторяли три раза) и помещали в предварительно нагретый реакционный блок. После перемешивания при 60 °С (для индолов **17c**, **17d**) или при 140 °С (для всех остальных индолов) в течение 10 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли Cs_2CO_3 (326 мг, 1 ммоль, 2 экв.), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль, 10 мол. %) и диметилацетамид (2 мл). Затем пробирку вакуумировали и заполняли аргоном (последовательность повторяли три раза) и помещали в предварительно нагретый реакционный блок. После перемешивания при 125 °С в течение 10 ч смеси давали остыть и непосредственно выливали на верхнюю часть короткой хроматографической колонки с силикагелем. Соединение элюировали смесью EtOAc /гексаны, 1:1. Остаток после испарения растворителя очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексаны, 1:10).

1,2-бис(4-Метоксифенил)-1H-индол (17a**)**. Выход 85% (140 мг). $T_{\text{пл}}$ 139–141 °С. (лит. т.пл. 136–137 °С [588]). ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3,81 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,73 (с, 1H), 6,81 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,96 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц), 7,14–7,25 (м, 7H), 7,20–7,65 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м. д., 55.2, 55.5, 102.2, 110.5, 113.7, 114.5, 120.2, 120.5, 121.9, 125.2, 128.2, 129.2, 130.2, 131.4, 139.2, 140.8, 158.5, 158.9. МС, m/z (I, %): 329 (M^+ , 56), 254 (40), 242 (56), 165 (48), 127 (72), 121 (80), 77 (48), 63 (96). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: С, 80.22; Н, 5.81; N, 4.25. Найдено: % С, 80.17; Н, 5.87; N, 4.29.

Индол **17a** также был синтезирован из кетона **18a** (610 мг, 2 ммоль) и *n*-анизидина (321 мг, 2.6 ммоль) следуя общей процедуре и используя $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ (1,54 мл, 2 экв.) и диметилацетамида (8 мл) с выходом 93% (613 мг).

1-Бензил-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол (17b**)**. Выход 78% (135 мг). Белое кристаллическое соединение. $T_{\text{пл}}$ 132–134 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3,60 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,39 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,84–6,94 (м, 2H), 7,03–7,34 (м, 9H), 7,66–7,77 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ , м.д., 47,7, 55.5, 55.9, 101.7, 110.3, 111.2, 112.3, 120.3, 120.4, 121.7, 121.8, 125.3, 125,9, 127.2, 128.3, 128.8, 138.0, 138.6, 141.8, 148.7, 149.0. МС,

m/z (I, %): 343 (M^+ , 100), 252 (92), 237 (40), 192 (40), 166 (47), 139 (48), 91 (88), 65 (84).
Вычислено для $C_{23}H_{21}NO_2$: C, 80.44; H, 6.16; N, 4.08. Найдено: C, 80.39; H, 6.24; N, 4.00.

2-(4-Метоксифенил)-1-пропил-1H-индол (17c). Выход 60% (80 мг). Белое твердое вещество; $T_{пл}$ 80–81 °C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 0,88 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,82 (секстет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,15–4,20 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 7,09 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,20–7,26 (м, 1H), 7,28–7,36 (м, 1H), 7,45–7,49 (м, 1H), 7,51 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 11.0, 23.0, 45.2, 55.0, 101.2, 109.7, 113.6, 119.3, 120.0, 120.9, 125.4, 127.9, 130.3, 136.9, 140.9, 159.1. МС, m/z (I, %): 265 (M^+ , 100), 236 (90), 205 (25), 41 (35). Вычислено для $C_{18}H_{19}NO$: C, 81.48; H, 7.22; N, 5.28. Найдено: C, 81.52; H, 7.28; N, 5.24.

2-(4-Метоксифенил)-1-циклопропил-1H-индол (17d). Выход 68% (90 мг). Белое твердое вещество; $T_{пл}$ 114–116 °C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 0,77–0,83 (м, 2H), 1,04–1,10 (м, 2H), 3,46–3,54 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 6,61 (с, 1H), 7,09 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,23–7,31 (м, 1H), 7,36–7,39 (м, 1H), 7,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,71–7,76 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 8.8, 25.7, 55.0, 100.8, 110.6, 113.4, 119.6, 120.0, 121.0, 125.7, 127.5, 129.7, 138.4, 141.4, 158.8. МС, m/z (Iотн, %): 263 (M^+ , 100), 248 (24). Вычислено для $C_{18}H_{17}NO$: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32. Найдено: C, 82.16; H, 6.55; N, 5.27.

2-(4-Метоксифенил)-1-циклогексил-1H-индол (17e). Выход 89% (136 мг). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ 146–148 °C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 1,32–1,44 (м, 3H), 1,75–1,85 (м, 1H), 1,93–2,04 (м, 4H), 2,40–2,54 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,24–4,35 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,16–7,23 (м, 1H), 7,24–7,29 (м, 1H), 7,46 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,69–7,79 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 25.7, 26.4, 31.6, 55.4, 56.4, 102.0, 112.7, 114.0, 119.4, 120.7, 120.8, 126.3, 129.1, 130.9, 135.8, 141.4, 159.0. МС, m/z (I, %): 305 (M^+ , 100), 223 (92), 208 (56), 55 (40). Вычислено для $C_{21}H_{23}NO$: C, 82.58; H, 7.59; N, 4.59. Найдено: C, 82.50; H, 7.52; N, 4.64.

(R)-2-Фенил-1-(1-фенилэтил)-1H-индол (17g) Выход 88% (144 мг). Светло-желтое твердое вещество. $[\alpha]_D^{25} = 44.5$; $T_{пл}$ 89–92 °C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 1,99 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 5,91 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 7,06–7,15 (м, 2H), 7,16–7,23 (м, 1H), 7,33–7,39 (м, 3H), 7,39–7,46 (м, 2H), 7,47–7,57 (м, 3H), 7,59–7,66 (м, 2H), 7,73–7,80 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 18.3, 53.1, 102.4, 112.7, 119.5, 120.4, 120.9, 125.9, 126.7,

127.8, 128.3, 128.8, 129.1, 133.0, 135.5, 141.4, 141.7. МС, m/z (I, %): 297 (M^+ , 32), 193 (98), 105 (84). Вычислено для $C_{22}H_{19}N$: С, 88,85; Н, 6,44; N, 4,71. Найдено: С, 88,89; Н, 6,39; N, 4,66.

2-(4-Метоксифенил)-1-(4-хлорфенил)-1H-индол (17h). Выход 75% (125 мг). Желтое твердое вещество. $T_{пл}$ 134–136 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3,82 (с, 3H), 6,75 (с, 1H), 6,83 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,18–7,27 (м, 7H), 7,41 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,67–7,70 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ 55.3, 103.3, 110.3, 113.8, 120.5, 120.9, 122.3, 124.7, 128.5, 129.3, 129.5, 130.2, 132.8, 137.2, 138.6, 140.6, 159,1. МС, m/z (I, %): 333 (M^+ , 100), 254 (56). Вычислено для $C_{21}H_{16}ClNO$: С, 75,56; Н, 4,83; N, 4,20. Найдено: С, 75,61; Н, 4,78; N, 4,23.

1-(2-Бромфенил)-2-(4-метоксифенил)-1H-индол (17i). Выход 90% (170 мг). Светло-коричневое твердое вещество. $T_{пл}$ 150–153 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3,86 (с, 3H), 6,87–6,92 (м, 3H), 7,06–7,11 (м, 1H), 7,28–7,48 (м, 7H), 7,79–7,85 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 54,9, 102,2, 110,5, 113,4, 114,0, 120,1, 120,4, 121,8, 123,8, 124,6, 128,1, 129,4, 129,5, 131,1, 133,4, 137,9, 138,3, 140,8, 158,8. МС, m/z (I, %): 379, 377 (M^+ , 100, 100), 298 (24), 283 (40), 254 (100), 127 (56). Вычислено для $C_{21}H_{16}BrNO$: С, 66,68; Н, 4,26; N, 3,70. Найдено: С, 66,63; Н, 4,32; N, 3,74.

2-(4-Метоксифенил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-1H-индол (17k). Выход 85% (156 мг). Желтое масло; Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3,77 (с, 3H), 6,78 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,87–6,91 (м, 1H), 7,13–7,20 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,57–7,61 (м, 1H), 7,63–7,67 (м, 1H), 7,67–7,70 (м, 1H), 7,83–7,85 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 54,7, 102,5, 110,4, 113,3, 119,8, 120,2, 121,6, 122,4 ($J_{C-F} = 274$ Гц), 124,5, 127,3 ($J_{C-F} = 5$ Гц), 127,8, 128,5, 129,3, 130,5 ($J_{C-F} = 33$ Гц), 132,2, 132,5, 136,6, 140,0, 141,4, 158,6. МС, m/z (I, %): 367 (M^+ , 100), 352 (96), 283 (30), 254 (99), 184 (99), 142 (80), 127 (97), 75 (30), 63 (30). Расчет для $C_{22}H_{16}F_3NO$: С, 71,93; Н, 4,39; N, 3,81. Найдено: С, 71,99; Н, 4,35; N, 3,86.

3-[2-(4-Метоксифенил)-1H-индол-1-ил]бензонитрил (17l)

Синтезирован из кетона **17a** (153 мг) и 3-аминобензонитрила (77 мг); белое твердое вещество; выход 89% (144 мг); $T_{пл}$ 200–203 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,84 (с, 3H), 6,79 (с, 1H), 6,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,21–7,31 (м, 3H), 7,47–7,51 (м, 1H), 7,53–7,58 (м, 1H), 7,64–7,68 (м, 1H), 7,69–7,74 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 54,9, 103,8,

109,5, 113,1, 113,6, 117,6, 120,3, 121,0, 122,3, 123,7, 128,2, 129,9, 130,2, 130,7, 132,1, 137,9, 139,3, 140,0, 159,0. МС, m/z (I, %): 324 (M^+ , 100), 309 (30), 279 (30). Вычислено для $C_{22}H_{16}N_2O$: С, 81,47; Н, 4,97; N, 8,64. Найдено: С, 81,42; Н, 4,98; N, 8,61.

4-[2-(4-Метоксифенил)-1Н-индол-1-ил]бензонитрил (17m)

Синтезирован из кетона **17a** (153 мг) и 3-аминобензонитрила (77 мг); белое твердое вещество; выход 87% (141 мг), т.пл. 176–178 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ 3,86 (с, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,22–7,31 (м, 2H), 7,32–7,41 (м, 3H), 7,67–7,78 (м, 3H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 55,3, 104,7, 110,1, 110,4, 114,1, 118,4, 120,8, 121,6, 122,8, 124,3, 128,4, 128,9, 130,3, 133,3, 138,1, 140,3, 142,7, 159,4. МС, m/z (I, %): 324 (M^+ , 100), 309 (30), 279 (30). Вычислено для $C_{22}H_{16}N_2O$: С, 81,46; Н, 4,97; N, 8,64. Найдено: С, 81,49; Н, 4,92; N, 8,60.

Этил 2-[2-(4-метоксифенил)-1Н-индол-1-ил]бензоат (17o)

Синтезирован из кетона **17a** (153 мг) и этил 2-аминобензоата (83 мг) с использованием $Ti(OEt)_4$ (525 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.) вместо $Ti(OBu-t)_4$; светло-желтое твердое вещество; выход 58% (108 мг); т.пл. 139–141 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,79 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,88–4,00 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,81 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,04–7,09 (м, 1H), 7,13–7,20 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,31–7,34 (м, 1H), 7,47–7,54 (м, 1H), 7,56–7,62 (м, 1H), 7,68–7,72 (м, 1H), 7,98–8,04 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 13,0, 54,7, 60,8, 102,0, 109,6, 113,3, 119,8, 120,0, 121,6, 124,5, 127,5, 128,0, 129,6, 130,2, 130,5, 130,8, 132,2, 137,5, 138,7, 140,6, 158,6, 165,7. МС, m/z (I, %): 371 (M^+ , 100), 298 (30), 254 (32). Вычислено для $C_{24}H_{21}NO_3$: С, 77,61; Н, 5,70; N, 3,77. Найдено: С, 77,65; Н, 5,65; N, 3,75.

1-(2-Метоксифенил)-2-фенил-1Н-индол (17p)

Синтезирован из кетона **17e** (137 мг) и *o*-анизидина (80 мг); бесцветное масло; выход 86% (129 мг). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,54 (с, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,97–7,07 (м, 2H), 7,09–7,13 (м, 1H), 7,15–7,20 (м, 2H), 7,23–7,34 (м, 6H), 7,36–7,41 (м, 1H), 7,67–7,72 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 55,1, 102,3, 110,5, 112,2, 120,1, 120,2, 120,6, 121,8, 126,9, 127,7, 127,8, 127,9, 128,1, 129,0, 129,8, 132,9, 138,8, 141,3, 155,3. МС, m/z (I, %): 299 (M^+ , 100), 127 (32), 77 (24), 51 (24). Вычислено для $C_{21}H_{17}NO$: С, 84,25; Н, 5,72; N, 4,68. Найдено: С, 84,21; Н, 5,78; N, 4,65.

1-(4-Бромфенил)-6-фтор-2-(4-метоксифенил)-1Н-индол (17q)

Синтезирован из кетона **17a** (162 мг) и 3-броманилина (112 мг); светло-желтое аморфное твердое вещество; выход 74% (147 мг). ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3,84 (с, 3H), 6,74 (с, 1H), 6,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,96–7,04 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,57–7,64 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 54,8, 96,6 ($J_{\text{C-F}} = 26,8$ Гц), 102,7, 109,1 ($J_{\text{C-F}} = 24,5$ Гц), 113,5, 120,7, 120,8 ($J_{\text{C-F}} = 10,0$ Гц), 124,0, 124,5, 129,0, 129,7 (2S), 132,2, 137,0, 138,3 ($J_{\text{C-F}} = 12,7$ Гц), 140,6 ($J_{\text{C-F}} = 3,8$ Гц), 158,8, 159,5 ($J_{\text{C-F}} = 239$ Гц). MS, m/z (I, %): 397, 395 (M^+ , 71, 75), 272 (98), 136 (32), 84 (36). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrFNO}$: C, 63,65; H, 3,82; N, 4,79. Найдено: C, 63,69; H, 3,74; N, 4,76.

5-Метокси-2-(4-метоксифенил)-1-(4-метилфенил)-1H-индол (**17r**)

Синтезирован из кетона **17c** (168 мг) и *n*-анизидина (80 мг); светло-желтое масло; выход 88% (158 мг). ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 2,44 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 6,70 (с, 1H), 6,79–7,89 (м, 3H), 7,14–7,29 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 21,2, 55,2, 56,0, 102,0, 102,3, 111,4, 112,0, 113,7, 125,3, 127,8, 128,7, 129,9, 130,1, 134,4, 136,2, 136,9, 141,2, 154,8, 158,9. MS, m/z (I, %): 343 (M^+ , 100), 328 (23), 300 (30), 91 (28). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 80,44; H, 6,16; N, 4,08. Найдено: C, 80,38; H, 6,26; N, 4,10.

2-(3,4-Диметоксифенил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол (**17s**)

Синтезирован из кетона **17b** (168 мг) и 3-(трифторметил)анилина (81 мг); светло-желтое твердое вещество; выход 77% (153 мг); т.пл. 144–146 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3,69 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 6,73 (д, 2H, $J = 1,9$ Гц), 6,81–6,88 (м, 2H), 6,93 (м, 1H), 7,24–7,29 (м, 2H), 7,30–7,35 (м, 1H), 7,39–7,44 (м, 1H), 7,56 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66–7,77 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 55,2, 55,4, 103,3, 109,7, 110,8, 111,8, 120,2, 120,8, 121,3, 122,2, 123,1 ($J_{\text{C-F}} = 272,6$ Гц), 123,4 ($J_{\text{C-F}} = 3,5$ Гц), 124,2, 124,4 ($J_{\text{C-F}} = 3,8$ Гц), 128,2, 129,6, 131,2, 131,4 ($J_{\text{C-F}} = 33,0$ Гц), 138,2, 139,1, 140,2, 148,2, 148,4. MS, m/z (I, %): 397 (M^+ , 100), 322 (15), 241 (15). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 69,52; H, 4,57; N, 3,52. Найдено: C, 69,56; H, 4,52; N, 3,56.

1,2-бис(4-Метоксифенил)-3-метил-1H-индол (**17t**)

Синтезирован из кетона **17f** (160 мг) и *n*-анизидина (80 мг); желтое твердое вещество; выход 78% (134 мг); т.пл. 158–160 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 2,41 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,18–7,28 (м, 3H), 7,63–7,70 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 9,7, 55,2, 55,4, 109,6, 110,3, 113,5, 114,3, 118,7, 119,9, 122,1, 124,5, 128,9, 129,1, 131,6, 131,8, 137,1, 137,9,

158,1, 158,7. МС, m/z (I, %): 343 (M^+ , 100), 107 (18). Вычислено для $C_{23}H_{21}NO_2$: С, 80,44; Н, 6,16; N, 4,08. Найдено: С, 80,40; Н, 6,22; N, 4,11.

2-(4-Метоксифенил)-3-метил-1-пиридин-3-ил-1H-индол (17v)

Синтезирован из кетона **17f** (160 мг) и 3-аминопиридина (61 мг); желтое твердое вещество; выход 77% (121 мг); т.пл. 168–170 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ 2,43 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,23–7,36 (м, 4H), 7,46–7,52 (м, 1H), 7,18–7,28 (м, 1H), 8,51–8,59 (м, 2H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,5, 55,2, 109,8, 111,3, 113,9, 119,0, 120,7, 122,8, 123,7, 129,5, 131,9, 134,9, 136,6, 137,4, 147,5, 148,9, 150,0. МС, m/z (I, %): 314 (M^+ , 100), 269 (19), 255 (15), 207 (28). Найдено, %: С, 80,27; Н, 5,82; N, 8,95. $C_{21}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С, 80,23; Н, 5,77; N, 8,91.

2-(2-Фторфенил)-1-(4-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (17w)

Синтезирован из кетона **17h** (147 мг) и *n*-анизидина (80 мг); желтое масло; выход 83% (132 мг). ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ 2,39 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,25–7,29 (м, 1H), 7,29–7,34 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,29–8,38 (ш. с, 1H), 8,65–8,78 (ш. с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 24,1, 107,2, 117,8, 118,9 ($J_{C-F} = 21,9$ Гц), 122,7 ($J_{C-F} = 14,9$ Гц), 126,9 ($J_{C-F} = 3,0$ Гц), 129,9, 132,9, 133,5 ($J_{C-F} = 8,2$ Гц), 134,9, 135,6, 136,9, 137,4, 140,7, 141,0, 142,4, 162,7 ($J_{C-F} = 250,3$ Гц). МС, m/z (I, %): 302 (M^+ , 100), 180 (20), 157 (25), 143 (30). Вычислено для $C_{20}H_{15}FN_2$: С, 79,45; Н, 5,00; N, 9,27. Найдено: С, 79,51; Н, 5,07; N, 9,35.

2-трет-Бутил-1-(4-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (17y)

Синтезирован из кетона **17i** (128 мг) и *n*-анизидина (80 мг); желтое твердое вещество; выход 85% (119 мг); т.пл. 149–151 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,29 (с, 9H), 3,92 (с, 3H), 6,46 (с, 1H), 7,03 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,00–8,12 (ш. с, 1H), 8,18–8,28 (ш. с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 33,7, 36,4, 58,5, 101,5, 116,9, 117,2, 134,1, 134,2, 134,5, 136,2, 142,0, 157,5, 162,8. МС, m/z (I, %): 280 (M^+ , 72), 265 (100), 250 (20), 219 (30). Вычислено для $C_{18}H_{20}N_2O$: С, 77,11; Н, 7,19; N, 9,99. Найдено: С, 77,15; Н, 7,30; N, 9,95.

N,N-Диметил-2-фенил-1H-индол-1-амин (25)

Синтезирован из кетона **17e** (137 мг) и *N,N*-диметилгидразина (40 мг); белое твердое вещество; выход 83% (100 мг); т.пл. 115–116 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,24 (с, 6H), 6,65 (с,

1H), 7,25–7,31 (м, 1H), 7,32–7,37 (м, 1H), 7,46–7,52 (м, 1H), 7,54–7,60 (м, 2H), 7,72–7,80 (м, 2H), 7,81–7,86 (м, 2H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 44,5, 99,3, 111,2, 119,7, 121,0, 126,9, 127,2, 127,7, 128,7, 132,4, 134,5, 140,2. МС, *m/z* (I_{отн}, %): 236 (M⁺, 24), 165 (44), 132 (98). Вычислено для C₁₆H₁₆N₂: C, 81,32; H, 6,82; N, 11,85. Найдено C, 81,28; H, 6,77; N, 11,94.

1-(4-Иодфенил)-2-(4-метоксифенил)-1H-индол (17j)

В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженной магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием, был загружен кетон **17a** (153 мг, 0,5 ммоль), 4-иоданилин (142 мг, 0,65 ммоль) и Ti(OBu-*t*)₄ (965 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.). Пробирка была вакуумирована и заполнена аргоном (последовательность была повторена три раза) и была помещена в предварительно нагретый реакционный блок. После перемешивания при 140 °C в течение 10 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли Cs₂CO₃ (326 мг, 1 ммоль, 2 экв.), CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль, 10 моль %), *L*-пролин (11,5 мг, 0,1 ммоль, 20 моль %) и ДМА (2 мл). Пробирку вакуумировали и заполняли аргоном (последовательность повторяли три раза) и помещали в предварительно нагретый реакционный блок (90 °C). После перемешивания при этой температуре в течение 10 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. ДМА испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1:10). Выход 67% (142 мг); светло-коричневое твердое вещество; пл 110–115 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃): δ 3,83 (с, 3H), 6,74 (с, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,15–7,24 (м, 4H), 7,26–7,32 (м, 1H), 7,64–7,32 (м, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 54,9, 91,7, 103,0, 109,9, 113,4, 120,1, 120,5, 121,9, 124,3, 128,1, 129,4, 129,8, 138,0, 140,1, 158,7. МС, *m/z* (I, %): 425 (M⁺, 70), 298 (22), 254 (95), 127 (40). Вычислено для C₂₁H₁₆INO: C, 59,31; H, 3,79; N, 3,29. Найдено: C, 59,37; H, 3,72; N, 3,23.

2-(4-Метоксифенил)-2,3-дигидро-1-бензофуран (21a) [589]

В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием, был загружен кетон **17a** (152 мг, 0,5 ммоль) и Ti(OPr-*i*)₄ (1,450 мл, 5 ммоль, 10 экв.). Пробирка была вакуумирована и заполнена аргоном; последовательность повторяли три раза. Смесь перемешивалась при 140 °C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Cs₂CO₃ (326 мг, 1 ммоль, 2 экв.) и CuI (9,5 мг, 0,05 ммоль, 10 моль %) и ДМА (4 мл). Пробирка была

вакуумирована и заполнена аргоном; последовательность повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 125 °С в течение 10 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, ДМА удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc/гексан, 1:5) с получением 80 мг (70%) **21a** в виде белого твердого вещества; т.пл. 65–66 °С. (лит. т.пл. 51–52 °С [589]) ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,21 (дд, *J* = 15,3, 8,2 Гц, 1H), 3,57 (дд, *J* = 15,5, 9,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 5,70 (т, *J* = 9,2 Гц, H), 6,82–6,93 (м, 4H), 7,11–7,21 (м, 2H), 7,33 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H). МС, *m/z* (I, %): 226 (M⁺, 100), 211 (25), 165 (38).

Синтез NH-индолов 24

В сухую пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженной магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием, был загружен кетон **18** (0,5 ммоль) и Ti(OPr-*i*)₄ (740 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.). К охлажденной льдом полученной суспензии медленно добавляли NH₃–MeOH (714 мл, 5 ммоль, 10 экв., 7N). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 10 ч, после чего реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, MeOH удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли ДМА (2 мл), Cs₂CO₃ (326 мг, 1 ммоль, 2 экв.), CuI (9,5 мг, 10 моль %). Пробирку вакуумировали и заполняли аргоном (последовательность повторяли три раза) и помещали в предварительно нагретый реакционный блок. После перемешивания при 100 °С в течение 10 ч смеси давали остыть до комнатной температуры, ДМА испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1:5).

2-(4-Метоксифенил)-1H-индол (**24a**) [590]

Синтезирован из кетона **18a** (153 мг); желтое твердое вещество; выход 61% (68 мг); т.пл. 225–227 °С. (лит. т.пл. 227–231 °С [590]). ¹H ЯМР (DMCO-D₆): δ 3,81 (с, 3H), 6,76 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,96–7,12 (м, 4H), 7,41 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 11,40–11,46 (уш. с, 1H). ¹³C ЯМР (DMCO-D₆): δ 60,0, 102,1, 115,9, 119,1, 124,0, 124,5, 125,8, 129,7, 131,2, 133,7, 141,7, 142,6, 163,6.

2-Фенил-1H-индол (**24b**) [590]

Синтезирован из кетона **18b** (137 мг); желтое твердое вещество; выход 57% (55 мг); т.пл. 186–188 °С. (лит. т.пл. 186–189 °С [590]). ЯМР ¹H (DMCO-D₆): δ 6,88 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,00 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,11 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,41–7,46 (м, 3H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 11,51–11,54 (уш. с, 1H). ¹³C ЯМР

(DMCO- D₆): δ 102,0, 114,7, 122,7, 123,4, 124,9, 128,3, 130,7, 131,6, 132,2, 135,6, 140,5, 141,0.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

<https://www.rsc.org/suppdata/ra/c3/c3ra40389k/c3ra40389k.pdf>

Общая методика синтеза метиловых эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот 27.

К перемешиваемому раствору формилацетата **1** (3 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют CuI (28.5 мг, 0.15 ммоль, 5 моль %), K₂CO₃ (828 мг, 6 ммоль). Интенсивно перемешиваемую реакционную смесь нагревают до 100°C, и выдерживают в течение времени, указанного в Таблице 2.9. После охлаждения растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме. Для соединений **27a-c** чистота составляет более 95% без дополнительной очистки. Аналитические образцы соединений **27a-c** и соединение **27d** были получены с использованием флэш-хроматографии на сухой колонке.

Метилловый эфир бензофуран-3-карбоновой кислоты (27a). Выход 88%. Желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.96 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.36–7.41 (м, 2H), 7.52–7.58 (м, 1H), 8.07–8.12 (м, 1H), 8.28 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 51.6, 111.7, 114.5, 122.0, 124.2, 124.6, 125.3, 151.0, 155.6, 163.4.

Параметры спектра ЯМР ¹H и ¹³C совпадают с описанными [177].

Метилловый эфир 5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты (27b). Выход 78%. Желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.89 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 6.96 (д.д, *J* = 8.8, 2.5, 1H, 6-H), 7.41 (д, *J* = 9.1, 1H, 7-H), 7.51 (д, *J* = 2.5, 1H, 4-H), 8.21 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 51.5 (CO₂CH₃), 55.9 (OCH₃), 103.7, 112.2, 114.3, 114.6, 125.3, 150.5, 151.5, 157.0, 163.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 206 (M⁺; 78), 191 (21), 175 (100, M⁺–OCH₃), 147 (19), 120 (16), 119 (38), 104 (19), 91 (16), 89 (18), 88 (17), 87 (27), 86 (17), 82 (32), 77 (37), 76 (71), 75 (37), 74 (35), 65 (58), 63 (40), 62 (44), 61 (17), 59 (47), 54 (42), 53 (31), 51 (26), 50 (87), 39 (27), 38 (21). ИК (пленка, ν, см⁻¹) 1060, 1180, 1725. Найдено, % С, 64.10; Н, 4.85. C₁₀H₈BrFO₃. Вычислено, %: С, 64.07; Н, 4.89.

Метилловый эфир 6-фторбензофуран-3-карбоновой кислоты (27c). Выход 82%. Бледно-желтые кристаллы. *T*_{пл} 63–65°C (толуол/гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 3.94 (с, 3H, CO₂CH₃), 7.07–1.19(м, 1H), 7.21–7.30 (м, 1H), 7.95–8.05 (м, 1H), 8.24 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ 51.7 (CO₂CH₃), 99.4 (д, *J*_{C-F} = 27.1), 112.6 (д, *J*_{C-F} = 24.2), 114.4, 120.8, 122.5 (д, *J*_{C-F} = 10.3), 151.4 (д, *J*_{C-F} = 3.7), 155.4 (д, *J*_{C-F} = 13.2), 161.2 (д, *J*_{C-F} = 243.7), 163.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 194 (M⁺; 25), 163 (61, M⁺–OCH₃), 107 (85), 81

(33), 63 (23), 62 (27), 57 (100), 50 (23), 43 (20), 41 (21). ИК (вазелиновое масло, см^{-1}) 1060, 1140, 1735. Найдено, % С, 61.85; Н; 3.61. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFO}_3$. Вычислено, %: С, 61.86; Н, 3.63.

Метилловый эфир 6-хлорбензофуран-3-карбоновой кислоты (27d). Выход 33% (после хроматографической очистки). Бледно-желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 67°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.95 (с, 3H, CO_2CH_3), 7.34 (д.д, $J = 8.3, 1.8$, 1H, 6-H), 7.54 (д, $J = 1.3$, 1H, H-4), 7.97 (д, $J = 8.4$, 1H, 7-H), 8.23 (с, 1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.7 (CO_2CH_3), 112.2, 114.4, 122.6, 123.3, 125.0, 131.3, 151.4, 155.5, 163.3 (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): 212, 210 (M^+ ; 8, 25), 181, 179 (15, 46, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 125 (19, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{Cl}$), 123 (40), 111 (21), 97 (37), 95 (23), 87 (20), 83 (40), 81 (29), 75 (18), 73 (20), 71 (52), 70 (22), 69 (60), 67 (30), 63 (20), 62 (25), 57 (92), 56 (33), 55 (90), 43 (100), 42 (25), 41 (97), 39 (29). ИК спектр (вазелиновое масло, см^{-1}) 1060, 1130, 1730. Найдено, % С, 57.01; Н; 3.34. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_3$. Вычислено, %: С, 57.03; Н, 3.35.

Метилловый эфир 2-бром-4-метилфеноксиуксусной кислоты [591], метилловый эфир 2-бром-5-фторфеноксиуксусной кислоты [591], метилловый эфир [(2-бромфенил)тио]уксусной кислоты [593] и метилловый эфир 3-(2-бромфенил)-3-оксопропановой кислоты [594] были получены с использованием известных методик.

Общая методика синтеза метил 2-(2-бромфенокси)-3-оксопропаноатов **30** и метил 2-(2-бромтиофенокси)-3-оксопропаноата (**31**).

К перемешиваемому раствору соответствующего (тио)феноксиацетата (50 ммоль) в метилформиате (75 мл) медленно добавляли суспензию гидрида натрия (8,0 г 200 ммоль, 60%) в течение 1 ч при 10–15 °С. После перемешивания смеси в течение 1 ч ее обрабатывали ледяной водой (300 мл) и разделяли два слоя. Водный слой подкисляли 10% раствором HCl, затем экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали последовательно водой (2×100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×200 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл). Раствор этилацетата сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток высушивали в вакууме при остаточном давлении 0,5 торр в течение 3 ч. Соединения получали в виде смеси изомеров с чистотой > 95% по ГХ/МС и использовали в следующих реакциях без дополнительной очистки.

Метилловый эфир 2-формил-2-(2-бром-4-метилфенокси)уксусной кислоты (30a).

Выход 76%. Бледно-желтое вязкое масло. Соединение получено в виде смеси трех таутомеров с содержанием мажорного более 75%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, мажорный таутомер): δ, м.д., 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.78 (с, 3H, CO₂CH₃), 6.71–6.84 (м, 1H), 7.00–7.07 (м, 1H), 7.36 (д, J = 13.4, 1H, CH–OH), 7.39–7.45 (м, 1H), 10.3 (д, J = 13.4, CH–OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-D₆): δ, м.д., 23.14 (CH₃), 51.5 (CO₂CH₃), 111.9, 115.1, 118.9, 122.8, 133.0, 136.2, 152.9, 156.7, 165.5 (C=O). МС, m/z (I, %): 288, 286 (M⁺; 34, 34), 260, 258 (M⁺–CO, 12, 12), 207 (M⁺–Br, 100), 199 (60), 175 (40), 147 (90), 108 (25), 91 (95), 63 (18), 62 (15), 51 (27), 50 (25). Найдено, %: С 46.03; Н 3.84. C₁₁H₁₁BrO₄. Вычислено, %: С 46.02; Н 3.86.

Метилловый эфир 2-формил-2-(2-бром-5-фторфенокси)уксусной кислоты (30b).

Выход 78%. Бледно-желтое вязкое масло. Соединение получено в виде смеси трех таутомеров с содержанием мажорного более 75%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, мажорный таутомер): δ, м.д., 3.79 (с, 3H, CO₂CH₃), 6.57–6.72 (м, 3H), 7.49–7.55 (м, 1H), 10.9 (д, J =

12.4, CH-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-D_6): δ , м.д., 51.6 (CO_2CH_3), 108.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 24.2$), 111, 116.1 (д, $J_{\text{C-F}} = 24.4$), 123.4, 133.0 (д, $J_{\text{C-F}} = 10.2$), 153.2, 154.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 10.2$), 155.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 245.4$), 164.5 (C=O). МС, m/z (I, %): 292, 290 (M^+ ; 27), 264, 262 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 14), 211 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 98), 203 (60), 165 (40), 157 (90), 112 (25), 91 (95), 67 (18), 62 (15), 51 (27), 50 (25). Найдено, %: С 41.23; Н 2.74. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFO}_4$. Вычислено, %: С 41.26; Н 2.77.

Метил 3-бром-4-(2-метокси-2-оксоэтокси-1-формил)бензоат (30с). Светло-желтая вязкая жидкость, 11,6 г (70%), 62% основного изомера; ^1H ЯМР (DMSO-D_6 , для основного изомера) δ 3,64 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,96 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,88 (дд, $J = 8,7$; 1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H). МС, m/z (I, %): 334, 332 (M^+ 13, 13), 251 (52), 219 (27), 75 (78), 59 (100). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_6$: С, 43,53; Н, 3,35. Найдено: С, 43,55; Н, 3,34.

Метил 2-(2-бромфенокси)-3-оксопропаноат (30d). Светло-желтая вязкая жидкость, 10,2 г (74%), 60% основного изомера; ^1H ЯМР (CDCl_3 , для основного изомера) δ 3,79 (с, 3H), 6,79e7,04 (м, 3H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,54–7,60 (м, 1H), 10,4 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H). МС, m/z (I, %): 274, 272 (M^+ 30, 30), 246, 244 (10, 10), 193 (99), 199 (60), 161 (40). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$: С, 43.98; Н, 3.32. Найдено: С, 43.95; Н, 3.34.

Метилловый эфир 2-формил-[2-(2-бромфенил)тио]уксусной кислоты (31a). Выход 88%. Бледно-желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.81 (с, 3H, CO_2CH_3), 6.96 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.03 (т, $J = 7.6$, 1H), 7.25 (т, $J = 7.8$, 1H), 7.52 (т, $J = 7.8$, 1H), 7.75 (д, $J = 13.2$, 1H), 12.5 (д, $J = 13.2$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 52.7 (CO_2CH_3), 95.5, 120.2, 125.8, 126.6, 127.9, 133.4, 139.0, 167.5 (C=O), 172.7. МС, m/z (I, %): 290, 288 (M^+ ; 40, 39), 262, 260 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 12, 12), 209 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 100), 201 (60), 177 (40), 149 (90), 108 (25), 91 (95), 63 (18), 62 (15), 51 (27), 50 (25). Найдено, %: С 41.53; Н 3.14. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 41.54; Н 3.14.

Общая методика синтеза енаминов из формилпроизводных 30, 31

К перемешиваемому при комнатной температуре раствору соответствующего формилацетата **30, 31** (3 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляют первичный амин (3 ммоль). Перемешивание продолжают до достижения полной конверсии исходных соединений. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме. Полученный енамин используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза соединений 28, 29.

К перемешиваемому раствору енамина (3 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют CuI (28.5 мг, 0.15 ммоль, 5 моль %), K_3PO_4 (828 мг, 6 ммоль). Интенсивно перемешиваемую реакционную смесь нагревают до 110°C и выдерживают в течение времени, указанного в **Таблицах 2.11, 2.12**. После охлаждения растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме.

Метилловый эфир 4-бензил-6-метил-1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты (28a). Выход 85%. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ $123\text{--}125^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 2.04 (с, 3H, CH_3), 3.75 (с, 3H, CO_2Me), 4.42 (с, 2H, CH_2), 6.06 (с, 1H), 6.45-6.53 (м, 2H), 6.57 (с, 1H), 7.27-7.42 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 20.82 (CH_3), 51.6 (CO_2Me), 53.3 (CH_2), 113.6, 115.7, 124.1, 125.4, 126.6, 127.8, 129.0, 129.1, 131.1, 133.7, 135.8, 144.0, 162.3 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (I, %): 295 (M^+ , 10), 204 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$, 55), 91 (100), 65 (45). Найдено, % С, 73.24; Н, 5.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 73.20; Н, 5.80.

Метилловый эфир 4-бензил-7-фтор-1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты (28b). Выход 65%. Темно-коричневые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ $138\text{--}141^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 3.77 (с, 3H, CO_2Me), 4.42 (с, 2H, CH_2), 6.12 (м, 1H), 6.30 (м, 1H), 6.41 (м, 1H), 6.62 (с, 1H), 7.31-7.43 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 51.6 (CO_2Me), 53.9 (CH_2), 104.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 30$), 109.0 (д, $J_{\text{C-F}} = 30$), 113.0 (уш. с), 118.4, 126.5, 128.0, 129.0, 129.5, 133.8, 138.2, 147.2, 156.0 (д, $J_{\text{C-F}} = 270$), 162.8 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (I, %): 299 (M^+ , 30), 208 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$, 95), 137 (15), 121 (15), 91 (100). Найдено, % С, 68.24; Н, 4.76. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: С, 68.22; Н, 4.71.

Диметил 4-бензил-1,4-бензоксазин-2,6-дикарбоксилат (28c). Выход 732 мг (76%, условия А). Желтое кристаллическое вещество. $T_{\text{пл}}$ $154\text{--}157^\circ\text{C}$. ИК (KBr) ν 1655, 1708. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 3,78 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,44 (с, 2H), 6,22 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 7,22 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ 29,7, 52,0, 53,5, 112,0, 113,4, 115,6, 116,5, 126,5 (2C), 126,7, 128,1, 128,2, 129,0, 129,2 (2C), 136,3, 146,0, 161,8, 165,8. МС, m/z (I, %): 339 (M^+ , 13), 248 (47), 91 (100). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: С, 67.25; Н, 5.05; N, 4.13. Найдено: С, 67.21; Н, 5.07; N, 4.14.

Метилловый эфир 6-метил-4-(2-фенилэтил)-1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты (28d). Выход 76%. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 92–95°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.93 (д, $J = 7.3$, 2H, CH_2Ph), 3.42 (д, $J = 7.3$, 2H, NCH_2), 3.72 (с, 3H, CO_2Me), 6.19 (с, 1H), 6.31 (с, 1H), 6.47–6.54 (м, 2H), 7.20–7.30 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 20.9 (CH_3), 33.5 (CH_2Ph), 51.2 (NCH_2), 51.4 (CO_2Me), 112.9, 115.8, 124.0, 125.0, 126.8, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 133.3, 137.9, 144.0, 162.2 ($\text{C}=\text{O}$). МС, m/z (I, %): 309 (M^+ , 16), 218 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$, 100), 130 (20), 105 (25), 91 (53), 77 (40). Найдено, % С, 73.74; Н, 6.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 73.77; Н, 6.19.

Метил 4-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28e). Выход 594 мг (72%, условия А). Желтое масло. ИК (чистый) ν_{max} 1662, 1711. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,56 – 1,65 (м, 1H), 1,89 – 2,11 (м, 3H), 3,20 – 3,35 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,77 – 3,83 (м, 1H), 3,89 – 3,95 (м, 1H), 4,09 – 4,17 (м, 1H), 6,35 – 6,41 (м, 1H), 6,55 – 6,61 (м, 2H), 6,65 – 6,73 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 25,7; 29,2; 51,5; 53,3; 68,3; 76,1; 111,9; 114,6; 116,3; 116,0; 123,7; 124,1; 125,0; 129,5; 146,3; 162,3. МС m/z (%): 275 (M^+ , 39), 204 (100), 71 (59), 43 (87). Найдено: 65,46; Н, 6,21; N, 5,08. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: С, 65,44; Н, 6,22; N, 5,09.

Метил 4-(1-фенилэтил)-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28f). Получен из (R)-(-)-1-фенилэтиламина ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40,0$ (чистый). Выход 398 мг (45%, условия А) или 486 мг (55%, условия В). Желтое масло. ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,5$ (с 1, CH_2Cl_2). ИК (чистый) ν_{max} 1659, 1719. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1,66 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,81 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,32 – 6,39 (м, 1H), 6,61 – 6,72 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 7,29e7,47 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 18.4; 50.4; 54.1; 111.7; 114.9; 122.6; 122.8; 123.7; 124.8; 125.0 (2C); 126.6; 127.7; 127.9 (2C); 139.5; 161.1; МС m/z (%) 295 (M^+ , 5), 105 (100), 77 (23), 51 (16). Найдено: С, 73.21; Н, 7.72; N, 4.68. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: С, 73.20; Н, 5.80; N, 4.74.

Метил 4-циклогексил-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28g). Выход 319 мг (39%, условия А) или 434 мг (53%, условия В). Желтого масла. ИК (чистый) ν_{max} 1654, 1723. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 1,31 – 1,46 (м, 4H), 1,69 – 1,82 (м, 2H), 1,86 – 1,99 (м, 4H), 3,30 – 3,40 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 6,41 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,59 – 6,65 (м, 1H), 6,72 – 6,77 (м, 1H), 6,86 – 6,91 (м, 1H), 6,98 – 7,03 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 25,5; 25,7 (2C); 30,8 (2C); 51,5; 55,2; 111,7; 113,6; 116,3; 123,7; 123,8; 124,7; 129,5; 146,9; 162,3. MS m/z (%) 273

(M⁺, 26), 191 (79), 176 (22), 132 (48), 103 (18), 83 (26), 55 (100). Найдено: С, 70,25; Н, 7,02; N, 5,18. Вычислено для C₁₆H₁₉NO₃: С, 70,31; Н, 7,01; N, 5,12.

Метилловый эфир 4-(4-метоксифенил)-6-метил-1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты (28i). Выход 765 mg (82%, условия А. Светло-коричневые кристаллы. *T*_{пл} 98–100°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): δ, м.д., 2.03 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 5.93 (с, 1H), 6.52 (д, *J* = 8, 1H), 6.58 (д, *J* = 8, 1H), 6.65 (с, 1H), 7.00 (д, *J* = 9, 2H), 7.24 (д, *J* = 9, 2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): δ, м.д., 20.7), 51.6 (CO₂Me), 55.6 (OCH₃), 114.6, 115.4, 116.0, 124.5, 125.7, 128.3, 128.5, 132.3, 133.2, 133.8, 143.3, 158.9, 162.4 (C=O). МС, *m/z* (I, %): 311 (M⁺, 78), 252 (M⁺–CO₂Me, 100), 180 (35), 145 (M⁺–CO₂Me–*p*MeOC₆H₄), 91 (45), 77 (80). Найдено, % С, 69.54; Н, 5.56. C₁₈H₁₇NO₄. Вычислено, %: С, 69.44; Н, 5.50.

Диметил 4-(4-метоксифенил)-4Н-1,4-бензоксазин-2,6-дикарбоксилат (28j). Реакция 4-метоксианилина (369 мг, 3 ммоль) и 1с (993 мг, 3 ммоль) в соответствии с общей процедурой дала 948 мг (89%, условия А) 5j, выделенного в виде желтого кристаллического твердого вещества: т.пл. 105-107 С. ИК (KBr) *n*_{max} 1674, 1709. 1H ЯМР (CDCl₃) δ 3,78 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,09 (д, *J*1/48,11 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 7,00 (д, *J*1/48,99 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*1/48,99 Гц, 2H), 7,27e7,32 (м, 3H). 13C ЯМР (CDCl₃) δ 51,8, 52,0, 55,6, 113,0, 115,6 (2C), 117,0, 126,0, 126,4, 126,6, 127,7, 128,1 (2C), 133,1, 137,4, 145,4, 159,3, 161,2, 165,9. МС *m/z* (%) 355 (M⁺, 56), 296 (60), 188 (47), 59 (100). Аналитический. Вычислено для C₁₉H₁₆NO₆: С, 64,22; Н, 4,82; N, 3,94. Найдено: С, 64,30; Н, 4,86; N, 3,98.

Метил 4-мезитил-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28k). Реакция мезитиламина (405 мг, 3 ммоль) и 1а (819 мг, 3 ммоль) в соответствии с общей процедурой дала 537 мг (58%, условия А) или 584 мг (63%, условия В) 5k, выделенного в виде рыжевато-коричневого кристаллического твердого вещества: т.пл. 158-160 С. ИК (KBr) *n*_{max} 1660, 1716. 1H ЯМР (CDCl₃) δ 2,30e2,36 (м, 9H), 3,76 (с, 3H), 5,70 (дд, *J*1/48,1, 1,5 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,51e6,57 (м, 1H), 6,63e6,71 (м, 2H), 6,98 (с, 2H). 13C ЯМР (CDCl₃) δ 17,3 (2C), 20,6, 51,1, 112,4, 115,7, 123,5, 123,8, 125,0, 127,9, 129,4 (2C), 131,0, 134,3, 136,8 (2C), 138,2, 145,3, 161,9. МС *m/z* (%) 309 (M⁺, 85), 250 (14), 222 (49), 190 (36). Вычислено для C₁₉H₁₉NO₃: С, 73,77; Н, 6,19; N, 4,53. Найдено: С, 73,71; Н, 6,17; N, 4,58.

Метил 4-(1-нафтил)-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28l). Реакция 1-нафтиламина (423 мг, 3 ммоль) и 1а (819 мг, 3 ммоль) в соответствии с общей процедурой дала 447 мг (47%, условия А) или 600 мг (63%, условия В) 5l, выделенного в виде коричневого кристаллического твердого вещества: т.пл. 150-154 С. ИК (KBr) *n*_{max} 1663,

1716. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,77 (с, 3H), 5,76 (дд, $J_{1/47,8}$, 1,1 Гц, 1H), 6,50 (тд, $J_{1/47,9}$, 2,0 Гц, 1H), 6,68e6,78 (м, 3H), 7,52e7,62 (м, 4H), 7,78e7,88 (м, 1H), 7,91e8,00 (м, 2H), 8,15e8,22 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 51,2, 113,9, 115,9, 122,6, 123,4, 124,1, 125,4, 125,5, 125,8, 126,5, 127,0, 128,3, 128,5, 128,7, 130,1, 132,6, 134,6, 136,9, 145,0, 161,9; МС m/z (%) 317 (M^+ , 93), 258 (50), 228 (29), 202 (26), 180 (31), 152 (29), 127 (100). Аналитический. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: С, 75,7; Н, 4,76; N, 4,41. Найдено: С, 75,71; Н, 4,72; N, 4,48.

Метил 4-(3-бромфенил)-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (28m). Реакция 3-броманилина (516 мг, 3 ммоль) и 1a (819 мг, 3 ммоль) в соответствии с общей процедурой дала 747 мг (72%, условия А) 5m, выделенного в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества: т.пл. 142-145 С. ИК (KBr) ν_{max} 1670, 1712. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,79 (с, 3H), 6,30 (дд, $J_{1/47,84}$, 1,27 Гц, 1H), 6,67 (тд, $J_{1/47,33}$ Гц, 1,52, 1H), 6,71e6,82 (м, 3H), 7,27e7,31 (м, 1H), 7,85 (t $J_{1/47,83}$ Гц, 1H), 7,46e7,53 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 51,3, 113,4, 116,4, 116,8, 118,6, 123,4, 123,4, 124,7, 126,1, 126,6, 128,7, 130,1, 130,2, 131,0, 145,3, 161,7; МС (Ионн, %): 347, 345 (M^+ , 28, 28), 288, 286 (24, 24), 207 (12), 179 (30), 152 (31), 119 (18), 76 (100). Аналитический. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: С, 55,51; Н, 3,49; N, 4,05. Найдено: С, 55,61; Н, 3,42; N, 4,08.

Диметил 4-(3-бромфенил)-4Н-1,4-бензоксазин-2,6-дикарбоксилат (28n). Реакция 3-броманилина (321 мг, 3 ммоль) и 1c (993 мг, 3 ммоль) в соответствии с общей процедурой дала 884 мг (73%, условия А) 5n, выделенного в виде желтого кристаллического твердого вещества: т.пл. 158-160 С. ИК (KBr) ν_{max} 1674, 1718. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,79 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,25 (д, $J_{1/48,24}$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 7,26e7,30 (м, 1H), 7,32e7,41 (м, 3H), 7,49e7,54 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 51,9, 52,1, 113,1, 117,5, 123,7, 124,9, 126,2, 126,4, 126,7, 127,5, 129,4, 131,2, 131,6, 136,1, 141,6, 145,4, 161,7, 165,7; МС m/z (%) 403, 405 (M^+ , 43), 346, 344 (42, 42), 265 (17), 151 (36), 75 (100). Аналитический. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$: С, 53,49; Н, 3,49; N, 3,47. Найдено: С, 53,51; Н, 3,42; N, 3,48.

Метиловый эфир 6-метил-4-[3-(трифторметил)фенил]-1,4-бензоксазин-2-карбоновой кислоты (28o). Выход 73%. Светло-коричневые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 130–132°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д., 2,04 (с, 3H, CH_3), 3,76 (с, 3H, CO_2Me), 6,05 (с, 1H), 6,65 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,48–7,67 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д., 20,7 (CH_3), 51,7 (CO_2Me), 114,4, 116,6, 122,9, 123,9, 124,6 (уш. с), 125,0 (уш. с), 125,3, 125,9 (кв, $J_{\text{C-F}} = 285$),

126.6, 129.4, 129.9, 130.9, 132.8 (к, $J_{C-F} = 26$), 133.6, 143.4, 162.1 (C=O). МС, m/z (I, %): 349 (M^+ , 100), 290 ($M^+ - CO_2Me$, 90), 165 (15), 145 ($M^+ - CO_2Me - mCF_3C_6H_4$, 40), 121 (90), 95 (40). Найдено, % С, 61.84; Н, 4.06. $C_{18}H_{14}F_3NO_3$. Вычислено, %: С, 61.89; Н, 4.04.

Метилловый эфир 4-бензил-1,4-бензотиазин-2-карбоновой кислоты (29a). Выход 60%. Оранжевые кристаллы. $T_{пл}$ 98–100°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3.74 (с, 3H, CO_2Me), 4.63 (с, 2H, CH_2), 6.39 (м, 1H), 6.72–6.84 (м, 3H), 7.18 (с, 1H), 7.25–7.52 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д. : 52.0 (CO_2Me), 55.4 (CH_2), 114.0, 121.5, 125.0, 126.4, 127.4, 127.5, 127.9, 129.0, 129.2, 135.6, 139.9, 144.2, 164.1 (C=O). МС, m/z (I, %): 297 (M^+ , 10), 207 ($M^+ - Bn$, 95), 147 ($M^+ - Bn - CO_2Me$, 15), 120 (12), 91 (100), 65 (45). Найдено, % С, 68.64; Н, 5.08. $C_{17}H_{15}NO_2S$. Вычислено, %: С, 68.66; Н, 5.08.

Метилловый эфир 4-циклопропил-1,4-бензотиазин-2-карбоновой кислоты (29b). Выход 63%. Светло-коричневые кристаллы. $T_{пл}$ 102–105°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 0.82 (м, 2H, CH_2CH_2), 1.00 (м, 2H, CH_2CH_2), 2.68 (м, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CO_2Me), 6.86–6.90 (м, 2H), 6.97–7.07 (м, 2H), 7.37 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 8.2 (CH_2CH_2), 32.4 (CH), 52.0 (CO_2Me), 110.0, 114.2, 119.5, 124.8, 127.3, 141.4, 144.7, 146.0, 164.7 (C=O). МС, m/z (I, %): 247 (M^+ , 65), 216 ($M^+ - OMe$, 10), 206 ($M^+ - c-Pr$, 15), 188 ($M^+ - CO_2Me$, 80), 154 (100), 147 ($M^+ - CO_2Me - c-Pr$ 15). Найдено, % С, 63.14; Н, 5.33. $C_{13}H_{13}NO_2S$. Вычислено, %: С, 63.13; Н, 5.30.

Метилловый эфир 4-[3-(трифторметил)фенил]-1,4-бензотиазин-2-карбоновой кислоты (29c). Выход 61%. Оранжевые кристаллы. $T_{пл}$ 127–129°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ , м.д., 3.78 (с, 3H, CO_2Me), 6.05 (д, $J = 7.8$, 1H), 6.78–6.93 (м, 3H), 7.33 (с, 1H), 7.57 (м, 1H), 7.63–7.71 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д., 52.1 (CO_2Me), 115.4, 117.6, 123.3, 123.9, 124.6 (уш. с), 125.3 (уш. с), 125.3, 125.9 (к, $J_{C-F} = 283$), 126.6, 129.4, 129.9, 130.9, 132.8 (кв, $J_{C-F} = 26$), 133.6, 142.4, 163.1 (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): 351 (M^+ , 80), 292 ($M^+ - CO_2Me$, 100), 223 ($M^+ - CO_2Me - CF_3$, 40), 147 (12), 121 (90), 95 (40). Найдено, % С, 58.14; Н, 3.46. $C_{17}H_{12}F_3NO_2S$. Вычислено, %: С, 58.11; Н, 3.44.

6.2. Экспериментальная часть к главе 3

Общая методика получения метиловых эфиров индол-3-карбоновых кислот 2

К раствору метилового эфира 2-формил-(2-бромфенил)уксусной кислоты **1** (0.4 ммоль, 1 экв) в метаноле (1 мл, 0.4 М) добавляли первичный амин (0.4 ммоль, 1 экв) и перемешивали 8 ч при температуре кипения. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный енамин растворяли в ДМФА (1 мл, 0.4 М), к раствору добавляли 2 экв *t*-BuOK. Колбу с реакционной смесью вакуумировали и насыщали аргоном, процедуру повторяли 5 раз. Реакционный сосуд нагревали 3 ч при 125 °С (для алифатических аминов использовали 3 экв *t*-BuOK с увеличением времени нагревания до 8 ч при 135 °С). По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, к полученной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор NH₄Cl. Органический слой промывали насыщенным водный раствором NH₄Cl (3 × 10 мл), ледяной водой (2 × 10 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 × 10 мл). Органический раствор сушили Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле, при использовании градиента растворителей EtOAc – *n*-гексан от 1:4 до 1:10 или метанол – дихлорметан от 1:20 до 1:10 в качестве элюентов.

Метилловый эфир 1-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3j)

Выход 264 мг (94 %). Бежевое кристаллическое соединение. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.24 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.39 – 7.42 (м, 3H), 7.26 – 7.34 (м, 2H), 7.05 (д, *J* = 8.9 Гц, 3.94 (с, 3H), 3.89 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 165.6, 159.2, 137.2, 134.6, 131.4, 126.8, 126.4, 123.4, 122.4, 121.8, 115.0, 111.0, 108.6, 55.7, 51.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₆NO₃⁺ 282.1125; найдено 282.1129. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 122 – 124 °С. *R*_f = 0.46 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 6-фтор-1-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3ee)

Выход 260 мг (87 %). Светло-коричневое кристаллическое соединение. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.16 (дд, *J* = 8.7, 5.4 Гц, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.38 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 7.04 – 7.09 (м, 4H), 3.93 (с, 3H), 3.89 (с, 3H). ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃): δ 165.3, 160.5 (д, *J*_{C-F} = 240 Гц), 159.3, 137.2 (д, *J*_{C-F} = 11.9 Гц), 134.9, 131.0, 126.2, 123.1, 122.8 (д, *J*_{C-F} = 9.7 Гц), 115.1, 111.08 (д, *J*_{C-F} = 24.1 Гц), 108.7, 97.6 (д, *J*_{C-F} = 26.8 Гц), 55.7, 51.3. ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃): δ -118.7 (м). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₅FNO₃⁺ 300.1030; найдено 300.1033. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 126 – 128 °С. *R*_f = 0.52 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 5-метокси-1-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3ff) Выход 286 мг (92 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (с, 1H), 7.72 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.39 (д,

$J = 8.8$ Гц, 2H), 7.30 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.91 (дд, $J = 9.0, 2.4$ Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.88 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.7, 159.2, 156.2, 134.4, 132.2, 131.6, 127.8, 126.2, 115.0, 113.8, 112.0, 108.1, 103.0, 55.9, 55.7, 51.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ 312.1230; найдено 312.1231. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 125 – 127 °С. $R_f = 0.50$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(4-этоксифенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3gg)

Выход 283 мг (96 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.25 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.38 – 7.42 (м, 3H), 7.26 – 7.32 (м, 2H), 7.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.11 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 1.48 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.6, 158.7, 137.3, 134.6, 131.3, 126.8, 126.4, 123.4, 122.4, 121.8, 115.5, 111.1, 108.6, 64.0, 51.2, 14.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ 296.1281; найдено 296.1282. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 118 – 120 °С. $R_f = 0.46$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(4-ацетилфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (2z)

Выход 94 мг (32 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.26 (д, $J = 7.52$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J = 8.34$ Гц, 2H), 8.06 (с, 1H), 7.64 (д, $J = 8.43$ Гц, 2H), 7.57 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.30 – 7.37 (м, 2H), 3.96 (с, 3H), 2.68 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 196.7, 166.1, 144.0, 137.8, 135.1, 133.7, 130.3, 127.4, 124.4, 124.1, 123.1, 122.3, 111.1, 110.1, 51.5, 26.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ 294.1125; найдено 294.1126. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 95 – 97 °С. $R_f = 0.17$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-[3-(трифторметил)фенил]-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3h)

Выход 242 мг (76 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.70–7.74 (м, 3H), 7.48 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.30–7.39 (м, 2H), δ 3.96 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.2, 139.1, 136.4, 133.7, 132.6 (к, $J_{\text{C-F}} = 32.9$ Гц), 130.7, 128.0, 127.1, 124.5 (к, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Гц), 124.0, 123.6 (к, $J_{\text{C-F}} = 267$ Гц, CF_3), 123.3, 122.1, 121.6 (к, $J_{\text{C-F}} = 4.0$ Гц), 110.6, 110.1, 51.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -62.75 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 320.0893; найдено 320.0895. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 116 – 118 °С. $R_f = 0.37$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-пиридин-3-ил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3x)

Выход 212 мг (84 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.84 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.99 – 8.02 (м, 1H), 7.86 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.51 – 7.53 (м, 1H), 7.46 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.31 – 7.37 (м, 2H), 3.95 (с, 3H).

ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.2, 149.1, 146.2, 136.7, 133.7, 132.2, 127.1, 124.4, 124.1, 123.1, 122.3, 110.6, 110.4, 51.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 253.0972; найдено 253.0973. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 115 – 117 °С. R_f = 0.54 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1/10).

Метилловый эфир 1-(4-метоксифенил)-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3сс) был получен в соответствии с некоторыми изменениями: время нагревания на второй стадии было увеличено до 8 ч. Выход 251 мг (85 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.15 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.22 – 7.25 (м, 3H), 7.15 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.07 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.00 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.96 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 2.58 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 166.8, 159.0, 146.1, 138.1, 129.5, 129.2, 126.5, 122.5, 122.1, 121.3, 115.1, 110.6, 104.8, 55.7, 50.9, 13.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ 296.1281; найдено 296.1283. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 136 – 138 °С. R_f = 0.43 (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(3-хлорфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3hh) Выход 260 мг (91 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.26 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.61 – 7.64 (м, 1H), 7.45 – 7.47 (м, 3H), 7.26 – 7.33 (м, 2H), 7.11 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.95 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.4, 137.5, 135.7, 135.0, 131.9, 131.0, 130.2, 129.4, 128.0, 126.2, 123.5, 122.5, 121.8, 110.1, 109.2, 51.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2^+$ 286.0629 и 288.0600; найдено 286.0629 и 288.0602. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 84 – 86 °С. R_f = 0.43 (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(4-иодфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3аа) Выход 332 мг (88 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.25 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.89 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.47 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.26 – 7.33 (м, 4H), 3.95 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): 165.3, 139.1, 136.5, 133.8, 129.9, 127.1, 126.6, 123.8, 122.8, 122.1, 110.9, 109.8, 92.6, 51.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{INO}_2^+$ 377.9985; найдено 377.9988. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 70 – 72 °С. R_f = 0.57 (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(4-фторфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3ii) Выход 234 мг (87 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.25 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.42 – 7.49 (м, 2H), 7.41 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.25 – 7.34 (м, 4H), 3.95 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 162.0 (д, $J_{\text{C-F}}$ = 248 Гц), 137.0, 134.6 (д, $J_{\text{C-F}}$ = 2.5 Гц), 134.3, 126.8 (д, $J_{\text{C-F}}$ = 8.9 Гц), 123.7, 122.7, 122.0, 116.9 (д, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Гц), 115.1, 110.8, 109.3, 51.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -113.1 (м). HRMS

(ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{13}FNO_2^+$ 270.0925; найдено 270.0926. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 75 – 77 °С. R_f = 0.55 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 5-хлор-1-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3jj) Выход 297 мг (94 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.21 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.37 (д, J = 8.9 Н, 2H), 7.30 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.21 (дд, J = 8.9, 1.8 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.89 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$): δ 164.0, 158.9, 136.1, 135.0, 130.2, 127.3, 127.0, 126.2, 123.4, 120.0, 115.0, 112.9, 107.0, 55.5, 51.1. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{15}ClNO_3^+$ 316.0735 и 318.0706; найдено 316.0737 и 318.0709. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 90 – 92 °С. R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(2-бромфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3ll) Выход 280 мг (85 %). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$): δ 8.27 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.80 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.47 – 7.50 (м, 1H), 7.44 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 7.39 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.33 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.25 – 7.27 (м, 1H), 7.08 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.95 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.5, 137.5, 137.4, 135.0, 134.2, 130.6, 129.7, 128.7, 126.2, 123.6, 122.6, 121.9, 121.8, 111.2, 109.2, 51.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{13}BrNO_2^+$ 330.0124 и 332.0104; найдено 330.0127 и 332.0106. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 87 – 99 °С. R_f = 0.62 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(3-хлор-2-метилфенил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3kk) Выход 261 мг (87 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.25 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.55 (дд, J = 7.9, 1.07, 1H), 7.23 – 7.33 (м, 4H), 7.01 (д, J = 8.28 Гц, 1H), 3.95 (с, 3H), 2.07 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.5, 138.4, 137.8, 136.2, 134.7, 130.2, 127.5, 126.7, 126.2, 123.7, 122.6, 121.9, 115.8, 111.1, 109.1, 51.3, 15.4. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{15}ClNO_2^+$ 300.0786 и 302.0756; найдено 300.0790 и 302.0758. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 99 – 101 °С. R_f = 0.41 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-мезитил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3у) Выход 257 мг (94 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.27 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.31 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.22 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.03 (с, 2H), 6.92 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.96 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.90 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$): δ 165.7, 139.1, 137.2, 136.4, 134.7, 133.5, 129.3, 126.2, 123.4, 122.2, 121.7, 110.8, 108.5, 51.2, 21.2, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{20}NO_2^+$ 294.1489; найдено 294.1491. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 108 – 110 °С. R_f = 0.78 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 6-метокси-1-(4-метоксифенил)-5,7-диметил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3mm) Выход 305 мг (90 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (с, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.30 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 1.91 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 159.7, 153.9, 136.8, 135.7, 133.2, 128.8, 126.2, 123.3, 120.1, 114.8, 113.9, 107.0, 60.3, 55.5, 50.9, 16.8, 11.2. HRMS (ESI) m/z z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ 340.1543; найдено 340.1545. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 94 – 96 °C $R_f = 0.28$ (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-мезитил-6-метокси-5,7-диметил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (2nn) Выход 260 мг (74 %). Физическое состояние: аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 6.96 (с, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.68 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 1.91 (с, 6H), 1.11 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.7, 153.9, 139.0, 136.6, 136.2, 135.4, 134.7, 128.7, 126.2, 123.3, 120.3, 114.7, 107.6, 60.5, 51.0, 21.2, 17.5, 17.0, 9.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ 352.1907; найдено 352.1907. $R_f = 0.46$ (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(2-метоксиэтил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3v) Выход 128 мг (55 %). Физическое состояние: светло-светло-желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.17 – 8.19 (м, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.57 – 7.58 (м, 1H), 7.26 – 7.28 (м, 2H), 4.30 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.72 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.31 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.6, 136.7, 135.1, 126.8, 122.8, 122.0, 121.9, 109.9, 107.3, 71.0, 59.2, 51.1, 50.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ 234.1125; найдено 234.1127. Т.пл. (EtOAc – n -гексан): 82 – 84 °C. $R_f = 0.69$ (EtOAc/n -гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-[2-(диэтиламино)этил]-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3w) Выход 164 мг (60 %). Физическое состояние: светлое вязко-жидкое ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.16 – 8.18 (м, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.38 – 7.40 (м, 1H), 7.25 – 7.29 (м, 2H), 4.25 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.85 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.59 (к, $J = 7.1$ Гц, 4H), 1.00 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 136.4, 134.9, 126.6, 122.6, 121.71, 121.65, 109.8, 106.7, 52.5, 50.9, 47.5, 45.8, 11.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 275.1754; найдено 275.1757. $R_f = 0.50$ ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/10$).

Метилловый эфир 1-[2-(4-метоксифенил)этил]-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3oo) Выход 179 мг (58 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.17 – 8.19 (м, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.34 – 7.36 (м, 1H), 7.26 – 7.29 (м, 2H), 6.97 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.81 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.33 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.08 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H). 1 ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.6, 158.7, 136.4, 133.4,

129.9, 129.7, 126.8, 122.8, 121.94, 121.86, 114.3, 110.0, 106.9, 55.3, 51.0, 48.9, 35.6. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{20}NO_3^+$ 310.1438; найдено 310.1442. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 75 – 77 °С. R_f = 0.31 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(2-фенилэтил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3b) Выход 167 мг (60 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$): δ 8.17 – 8.19 (м, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.35 – 7.36 (м, 1H), 7.24 – 7.29 (м, 6H), 7.08 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 4.37 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.14 (т, J = 7.4 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.6, 137.8, 136.4, 134.4, 128.9, 128.8, 127.1, 126.8, 122.9, 122.0, 121.9, 110.0, 107.1, 51.1, 48.8, 36.5. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{18}NO_2^+$ 280.1332; найдено 280.1333. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 83 – 85 °С. R_f = 0.36 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-бензил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3a) Выход 140 мг (53 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.21 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.24 – 7.33 (м, 6H), 7.16 (д, J = 6.8 Гц, 2H), 5.34 (с, 2H), 3.91 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.5, 136.8, 135.9, 134.7, 129.0, 128.2, 127.1, 126.8, 123.0, 122.1, 121.8, 110.4, 107.5, 51.1, 50.7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{16}NO_2^+$ 266.1176; найдено 266.1178. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 93 – 95 °С. R_f = 0.45 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-[(1*S*)-1-фенилэтил]-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты ((*S*)-(+)-3c) Выход 156 мг (56 %). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. $[\alpha]^{24}_D = +47.9$ град $\times$ см 3 г $^{-1}$ дм $^{-1}$ (с = 5.3; EtOAc). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.18 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.14 – 7.31 (м, 8H), 5.68 (к, J = 6.9 Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 1.95 (д, J = 6.9 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$): δ 165.9, 139.7, 137.0, 132.0, 128.9, 128.1, 126.6, 126.5, 122.9, 122.2, 121.6, 110.8, 107.5, 56.5, 51.1, 21.9. HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{18}NO_2^+$ 280.1332; найдено 280.1334. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 88 – 90 °С. R_f = 0.63 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-циклопропил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3e) Выход 116 мг (54 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$): δ 8.15 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.60 (дд, J = 7.3 Гц, 1H), 7.27-7.31 (м, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.39 – 3.43 (м, 1H), 1.12-1.15 (м, 2H), 1.03 – 1.06 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.6, 138.1, 134.7, 126.8, 122.9, 122.3, 121.8, 110.9, 107.1, 51.1, 27.7, 6.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{14}NO_2^+$ 216.1019; найдено 216.1022. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 86 – 88 °С. R_f = 0.52 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-циклопропил-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3pp) Выход 131 мг (57 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.08 – 8.09 (м, 1H), 7.55 – 7.57 (м, 1H), 7.21 – 7.22 (м, 2H), 3.92 (с, 3H), 3.14 – 3.18 (м, 1H), 2.85 (с, 3H), 1.24 – 1.28 (м, 2H), 1.03 – 1.05 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 166.7, 147.7, 137.3, 126.5, 122.0, 121.8, 121.5, 110.8, 104.4, 50.8, 25.1, 13.2, 7.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 230.1176; найдено 230.1178. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 79 – 81 °C. R_f = 0.37 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(3-гидрокси-1-фенилпропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3п) Выход 148 мг (48 %). Физическое состояние: коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.18 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.39 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.24 – 7.32 (м, 7H), 5.85 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.65 – 3.70 (м, 1H), 3.53 – 3.59 (м, 1H), 2.53 – 2.57 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.9, 139.7, 137.0, 132.0, 128.9, 128.1, 126.6, 126.5, 122.9, 122.2, 121.6, 110.8, 107.5, 58.6, 56.5, 51.1, 37.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ 310.1438; найдено 310.1443. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 81 – 83 °C. R_f = 0.22 (MeOH/ CH_2Cl_2 = 1/4).

Метилловый эфир 1-трет-бутил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3d) Выход 91 мг (37 %). Физическое состояние: светло-желтое вязкое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.23 – 8.26 (м, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.65 – 7.68 (м, 1H), 7.24 – 7.28 (м, 2H), 3.91 (с, 3H), 1.75 (с, 9H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 165.8, 133.1, 132.4, 129.2, 122.1, 122.0, 121.5, 114.0, 105.9, 57.1, 51.0, 29.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ 232.1332; найдено 232.1334. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 48 – 50 °C. R_f = 0.54 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Метилловый эфир 1-(4-этоксифенил)-5-метокси-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (3ss) Выход 0.98 г (76 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.20 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.04 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 6.89 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.79 (дд, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 4.12 (к, J = 7.0 Гц, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 2.54 (с, 3H), 1.48 (т, J = 7.0 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 166.9, 159.2, 156.1, 146.1, 133.2, 129.4, 129.1, 127.3, 115.5, 112.1, 111.3, 108.4, 103., 64.0, 56.0, 50.9, 15.0, 13.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ 340.1543; найдено 340.1548. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 134 – 136 °C. R_f = 0.56 (EtOAc/*n*-гексан = 1/2).

1-(4-Этоксифенил)-5-метокси-2-метил-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (33). Индол **2bb** (0.94 г, 2.9 ммоль, 1 экв) растворяли в смеси ТГФ (6 мл) и MeOH (2 мл), к полученному раствору добавляли водный раствор LiOH· H_2O (373 мг, 8.7 ммоль, 3 экв, в 2 мл воды), полученную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Растворители

удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли смесь воды (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой отделяли и подкисляли 6 М HCl и затем экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, соединение было получено высокой степени чистоты без дополнительной очистки. Выход 911 мг (97 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃): δ 7.78 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.23 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.06 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H), 6.81 (дд, *J* = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 4.12 (к, *J* = 7.0 Гц, 2H), 3.93 (с, 3H), 2.61 (с, 3H), 1.49 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃): δ 172.1, 159.3, 156.3, 147.5, 133.2, 129.3, 128.9, 127.7, 115.5, 112.6, 111.4, 103.9, 103.4, 64.0, 56.1, 14.9, 13.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M]⁺ рассчитано для C₁₉H₂₀NO₄ 326.1387; найдено 326.1389. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 189 – 191 °C. *R*_f = 0.20 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

1-[3-(Трифторметил)фенил]-1H-индол-3-карбальдегид (37). К раствору метилового эфира 1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-3-карбоновой кислоты (**2f**) (100 мг, 0.31 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (4 мл) при – 78 °C порциями в течение 1 ч добавляли раствор ДИБАЛ-Н (1М раствор в CH₂Cl₂, 0.93мл, 3 экв), перемешивание продолжали 30 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл). Органически слой отделяли, а водный экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Органические слои объединяли и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении до объема 5 мл, к этой смеси при перемешивании добавляли MnO₂ (539 мг, 6.2 ммоль, 20 экв). После перемешивания течение 1 ч реакционную смесь фильтровали, твердую массу на фильтре промывали CH₂Cl₂ (2×5 мл) фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения высокой степени чистоты. *Окисление {1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-3-ил}метанола необходимо проводить сразу после получения, т.к. он является нестабильным.* Выход 70 мг (77 %). Физическое состояние: светло-светло-желтое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 10.14 (с, 1H), 8.39 – 8.42 (м, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.74 – 7.76 (м, 3H), 7.46 – 7.48 (м, 1H), 7.36 – 7.40 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 185.0, 138.7, 137.9, 137.1, 132.6 (к, *J*_{C-F} = 33.0 Гц), 130.8, 128.1, 125.6, 125.0, 124.9 (к, *J*_{C-F} = 4.0 Гц), 124.4 (к, *J*_{C-F} = 273 Гц), 123.8, 122.4, 121.6 (к, *J*_{C-F} = 4.0 Гц), 120.2, 110.7. ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃): -62.79 (с). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₁F₃NO⁺ 290.0787; найдено 290.0787. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 103 – 105 °C. *R*_f = 0.26 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

1-(2-Бромфенил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (36-1). Индол **2m** (250 мг, 0.76 ммоль, 1 экв) растворяли в смеси ТГФ (1.6мл) и MeOH (0.5 мл), к раствору добавляли водный раствор LiOH×H₂O (98 мг, 2.3 ммоль, 3 экв, в 0.5 мл воды), полученную смесь

перемешивали 8 ч при комнатной температуре. По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли смесь (вода (10 мл) и EtOAc (10 мл)). Водный слой подкисляли 6 М HCl и затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли и сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 230 мг (96 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.32 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.83 (дд, *J* = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.46 – 7.54 (м, 2H), 7.40 – 7.44 (м, 1H), 7.36 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.26 – 7.31 (м, 1H), 7.09 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 171.0, 137.7, 137.2, 136.3, 134.2, 130.7, 129.7, 128.7, 126.4, 123.8, 122.9, 122.0, 121.9, 111.3, 108.6. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₁BrNO₂⁺ 315.9968 и 317.9947; найдено 315.9969 и 317.9949. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 195 – 197 °С. *R*_f = 0.20 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

1-(2-Бромфенил)-3-иод-1H-индол (36a) был получен по методике декарбоксилативного иодирования, описанной Ларосса [595]. В реакционный сосуд в атмосфере аргона добавляли иод (162.6 мг, 0.64 ммоль, 2.0 экв), **1-(2-бромфенил)-1H-индол-3-карбоновую кислоту** (100 мг, 0.32 ммоль, 1 экв), безводный K₃PO₄ (68 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв), и безводный MeCN (2.0 мл). Сосуд закрывали и смесь перемешивали 6 ч при 100 °С. По окончании реакции, реакцию смесь выливали в смесь: CH₂Cl₂ (10 мл) и 5% водного раствора Na₂SO₃ (10.0 мл). Органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические слои промывали раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта высокой степени чистоты. Выход 113 мг (90 %). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.79 (дд, *J* = 8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.51 – 7.53 (м, 1H), 7.45 – 7.49 (м, 1H), 7.40 – 7.42 (м, 1H), 7.33 – 7.38 (м, 2H), 7.23 – 7.29 (м, 2H), 7.06 – 7.08 (м, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 137.7, 136.8, 134.1, 132.4, 130.3, 130.0, 129.7, 128.5, 123.5, 121.8, 121.4, 121.4, 110.9, 58.6. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₀BrIN⁺ 397.9036 и 399.9015; найдено 397.9039 и 399.9022. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 89 – 91 °С. *R*_f = 0.51 (*n*-гексан).

1-[3-(Трифторметил)фенил]-1H-индол-3-карбоновая кислота была получена из индола **2f** по методике получения кислоты **36-1** из индола **2bb** (120 мг, 0.38 ммоль). Выход 109 мг (95 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.33 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.72 – 7.75 (м, 3H), 7.50 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.42 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 170.5, 139.1, 136.8, 135.1, 132.8 (к, *J*_{C-F} = 32 Гц), 130.8, 128.2, 127.3, 124.9 (к, *J*_{C-F} = 4.0 Гц), 124.3, 123.6 (к, *J*_{C-F} = 278 Гц), 123.4, 122.4, 121.9 (*J*_{C-F} = 4.0 Гц), 110.8, 109.5. ЯМР *m/z* ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃): -62.78

(с). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{11}F_3NO_2^+$ 306.0736; найдено 306.0737. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 191– 193 °С. R_f = 0.17 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

3-Иод-1-[3-(трифторметил)фенил]-1*H*-индол (36b) был получен из индола **45** в соответствии с методикой получения индола **44** из **1-[3-(трифторметил)фенил]-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (43)** (80 мг, 1 ммоль). Выход 89 мг (88 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.75 (с, 1H), 7.65 – 7.70 (м, 3H), 7.51 – 7.55 (м, 1H), 7.47 – 7.50 (м, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.28 – 7.34 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 139.6, 135.8, 132.6 (к, J_{C-F} = 32 Гц), 131.5, 131.4, 130.6, 127.5, 124.2, 123.7 (к, J_{C-F} = 4.0 Гц), 122.0, 121.9, 121.2 (к, J_{C-F} = 4.0 Гц), 110.4, 60.4. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$): -62.75 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{10}F_3IN^+$ 387.9805; найдено 387.9808. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 96 – 98 °С. R_f = 0.48 (*n*-гексан).

1-(1-Фенилэтил)-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (34-1) была получена из ($\pm$)-**39w** (200 мг, 0.76 ммоль). Выход 180 мг (95 %). Физическое состояние: светло-коричневое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.30 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.18 – 7.37 (м, 8H), 5.71 (к, J = 7.0 Гц, 1H), 1.98 (д, J = 7.0 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 171.1, 141.2, 136.9, 133.1, 129.1, 128.1, 127.2, 126.0, 123.1, 122.5, 122.0, 111.0, 106.8, 56.0, 21.9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{16}NO_2^+$ 266.1176; найдено 266.1178. Т.пл. (EtOAc–*n*-гексан): 188 – 190 °С. R_f = 0.26 (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

1-(1-Фенилэтил)-1*H*-индол (34a). **1-(1-Фенилэтил)-1*H*-индол-3-карбоновую кислоту** (150 мг, 0.57 ммоль) растворяли в бромбензоле (3.8 мл), затем раствор кипятили 24 ч. Бромбензол удаляли при пониженном давлении, соединение очищали с использованием колоночной хроматографии (элюент: *n*-гексан/EtOAc (20/1)). Выход 88 мг (70 %). Физическое состояние: белое аморфное. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.66 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.24 – 7.32 (м, 5H), 7.10 – 7.16 (м, 4H), 6.59 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 5.69 (к, J = 7.0 Гц, 1H), 1.94 (д, J = 7.0 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 142.8, 136.2, 128.9, 128.8, 127.5, 126.0, 125.0, 121.7, 121.0, 119.7, 110.2, 101.6, 54.9, 21.9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{16}N^+$ 222.1277; найдено 222.1278. R_f = 0.56 (*n*-гексан).

1-(2-Бромофенил)-1*H*-индол (34b) был получен в соответствии с методикой для индола **48** (100 мг, 32 ммоль). Выход 67 мг (78 %). Физическое состояние: бесцветное жидкое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.77 – 7.80 (м, 1H), 7.69 – 7.71 (м, 1H), 7.44 – 7.49 (м, 2H), 7.32 – 7.36 (м, 1H), 7.25 (д, J = 3.4 Гц, 1H), 7.17 – 7.21 (м, 2H), 7.10 – 7.12 (м, 1H), 6.71 (дд, J = 3.4, 0.8 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$): δ 138.6, 136.9, 134.0, 129.8, 129.6, 128.8, 128.5, 128.4, 122.4, 122.1, 121.1, 120.4, 110.7, 103.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$

рассчитано для $C_{14}H_{11}BrN^+$ 272.0069 и 274.0049; найдено 272.0089 и 274.0049. $R_f = 0.64$ (н-гексан).

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

[https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.8b02784/suppl_file/ol8b02784_si_001.p](https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.8b02784/suppl_file/ol8b02784_si_001.pdf)

df

Общая методика синтеза этил 2-циано-2-арилацетатов 40

В прокаленную вialу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (170 мг, 160 мкл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (652 мг, 2 ммоль, 4 экв.) (*Примечание 1*). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли арилгалогенид (0,5 ммоль, 1 экв.). Вialу вакуумировали и насыщали аргонem (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм (*Примечание 2*). Реакционная смесь освещалась при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (20 мл) и раствора HCl (1,5 М, 10 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии.

Примечания:

1. Для получения вещества **40o** использовали 283 мг (267 мкл, 2,5 ммоль, 5 экв.) **2a** и 978 мг (3 ммоль, 6 экв.) карбоната цезия.
2. Для получения веществ **40b**, **40f**, **40h**, **40l**, **40m**, **40p**, **40q** использовали фотохимический реактор белого света.

Физико-химические параметры, полученные для следующих соединений, совпадают с описанными в литературе:

Этил 2-(4-ацетилфенил)-2-цианоацетат (**40a**) [596]

Метил 4-(1-циано-2-этоксид-2-оксоэтил)бензоат (**40e**) [243]

Этил 2-циано-2-(4-цианофенил)ацетат (**40g**) [243]

Этил 2-циано-2-(пиримидин-5-ил)ацетат (**40n**) [244]

Этил 2-(4-ацетилфенил)-2-цианоацетат (**40a**) был получен согласно *Общей методике 4* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (3:1) в качестве элюента. Выход: 88 мг (75%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (д, 2H, J = 8,5 Гц), 7,58 (д, 2H, J = 8,2 Гц), 4,78 (с, 1H), 4,26 (кв д, 2H, J₁ = 7,1 Гц, J₂ = 0,9 Гц), 2,62 (с, 3H), 1,29 (т, 3H, J = 7,1 Гц). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 197,2, 164,4, 137,8, 134,7, 129,4, 128,4, 115,2, 63,8, 43,8, 26,9,

14,1. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{14}NO_3^+$ 232,0968, найдено 232,0969. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,35.

Этил 2-(4-ацетил-2-метилфенил)-2-цианоацетат (40b) был получен согласно *Общей методике 4* из 4-бром-3-метилацетофенона **38b** (107 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 61 мг (50%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,85–7,83 (м, 2H), 7,59 (д, 1H, $J = 8,8$ Гц), 4,94 (с, 1H), 4,27 (кв кв, 2H, $J_1 = 6,9$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц), 2,61 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,29 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,6, 164,4, 137,8, 137,0, 133,8, 131,0, 129,2, 127,1, 115,4, 63,7, 41,2, 26,9, 19,6, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{16}NO_3^+$ 246,1125, найдено 246,1124. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,24.

Этил 2-(4-ацетилнафталин-1-ил)-2-цианоацетат (40c) был получен согласно *Общей методике 4* из 1-ацетил-4-бромнафталина **38c** (149 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (3:1) в качестве элюента. Выход: 70 мг (55%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$: 58–60 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,68 (д т, 1H, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 3,5$ Гц), 8,03 (д д, 1H, $J_1 = 6,6$ Гц, $J_2 = 3,3$ Гц), 7,91 (д, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,78 (д, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,67 (д т, 2H, $J_1 = 6,6$ Гц, $J_2 = 3,4$ Гц), 5,42 (с, 1H), 4,26 (кв д, 2H, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 2,76 (с, 3H), 1,25 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 201,9, 164,6, 137,9, 131,0, 130,7, 130,5, 128,4, 128,0, 127,24, 127,19, 126,3, 122,9, 115,5, 63,9, 41,8, 30,4, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{17}H_{16}NO_3^+$ 282,1125, найдено 282,1128. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,3.

Диэтил 2,2'-(2-ацетил-1,4-фенилен)бис(2-цианоацетат) (40d) был получен согласно *Общей методике 4* в качестве смеси диастереомеров (дг 1:1) из 1-ацетил-2,4-дибромбензола **38d** (139 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 65 мг (38%). Физическое состояние: красное масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,99 (д д, 1H, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 3,8$ Гц), 7,75–7,68 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,84 (д, 1H, $J = 4,1$ Гц), 4,31–4,26 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,37–1,28 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 200,1, 164,5, 164,4, 163,90, 163,86, 136,01, 135,97, 134,8, 134,7, 131,83, 131,78, 131,3, 131,2, 130,84, 130,81, 129,1, 129,0, 115,5, 115,4, 114,72, 114,69, 64,07, 64,05, 63,5, 43,39, 43,37, 41,34, 41,27, 28,7, 14,0, 13,9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{18}H_{19}N_2O_5^+$ 343,1288, найдено 343,1292. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,53.

Метил 4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)бензоат (40e) был получен согласно *Общей методике 4* из метил 3-иодобензоата **38e** (131 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и

этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 78 мг (63%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$: 96–98 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,09 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,55 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 4,78 (с, 1H), 4,26 (кв, 2H, $J = 7,3$ Гц), 3,93 (с, 3H), 1,28 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 166,3, 164,5, 134,6, 131,2, 130,7, 128,2, 115,2, 63,8, 52,5, 43,8, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{14}NO_4^+$ 248,0917, найдено 248,0919. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,43.

Этил 2-циано-2-(6-иод-9-оксо-9H-флуорен-3-ил)ацетат (40f) был получен согласно *Общей методике 4* из 3,6-дииод-9H-флуорен-9-она **38f** (216 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 69 мг (33%). Физическое состояние: желтое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,00 (д, 1H, $J = 1,7$ Гц), 7,87 (д д, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,7$ Гц), 7,73 (д, 1H, $J = 1,8$ Гц), 7,64 (д д, 1H, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,32 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц), 4,75 (с, 1H), 4,28 (кв д, 2H, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц), 1,30 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 191,3, 164,4, 144,7, 143,6, 135,8, 134,5, 134,4, 133,8, 131,6, 124,8, 124,3, 122,6, 121,4, 115,1, 95,0, 63,9, 43,6, 14,1. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{18}H_{13}NIO_3^+$ 471,9935, найдено 471,9930. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,15.

Этил 2-циано-2-(4-цианофенил)ацетат (40g) был получен согласно *Общей методике 4* из 4-бромбензонитрила **38g** (91 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (3:1) в качестве элюента. Выход: 72 мг (67%). Физическое состояние: желтое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,74 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,61 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 4,79 (с, 1H), 4,27 (кв, 2H, $J = 7,3$ Гц), 1,30 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 164,0, 134,9, 133,2, 129,0, 118,0, 114,7, 113,7, 64,1, 43,7, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{11}N_2O_2^+$ 215,0815, найдено 215,0814. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,32.

Этил 2-циано-2-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)ацетат (40h) был получен согласно *Общей методике 4* из 4-иод-2-(трифторметил)бензонитрила **38h** (149 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 65 мг (46%). Физическое состояние: красное аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,95 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д д, 1H, $J_1 = 7,9$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 4,86 (с, 1H), 4,31 (кв, 2H, $J = 7,2$ Гц), 1,33 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 163,3, 135,8, 135,4, 134,1 (кв, $J = 33,5$ Гц), 132,1, 126,7 (кв, $J = 4,8$ Гц), 121,9 (кв, $J = 274,9$ Гц), 114,7, 114,0, 111,5, 64,6, 43,5, 14,0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$): δ -62,06. HRMS (ESI) m/z :

$[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{10}F_3N_2O_2^+$ 283,0689, найдено 283,0687. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,14.

4-(4-(1-Циано-2-этокси-2-оксоэтил)фенил)-4-оксобутановая кислота (40i) была получена согласно *Общей методике 4* из 4-(4-бромфенил)-4-оксобутановой кислоты **38i** (129 мг, 0,5 ммоль), используя этилацетат в качестве элюента. Выход: 56 мг (39%). Физическое состояние: белое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,04 (д, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,59 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 4,79 (с, 1H), 4,26 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 3,31 (т, 2H, $J = 6,5$ Гц), 2,83 (т, 2H, $J = 6,5$ Гц), 1,29 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): 197,1, 176,3, 164,4, 137,1, 135,0, 129,1, 128,5, 115,1, 63,9, 43,8, 33,5, 27,7, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{15}H_{16}NO_5^+$ 290,1023, найдено 290,1024. R_f (этилацетат): 0,46.

Этил 2-циано-2-(4-(4-морфолино-4-оксобутаноил)фенил)ацетат (40j) был получен согласно *Общей методике 4* из 1-(4-бромфенил)-4-морфолинобутан-1,4-диона **38j** (163 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 111 мг (62%). Физическое состояние: желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,07 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,58 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 4,78 (с, 1H), 4,25 (кв д, 2H, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 1,1$ Гц), 3,75–3,71 (м, 2H), 3,70–3,65 (м, 2H), 3,63–3,56 (м, 4H), 3,34 (т, 2H, $J = 6,3$ Гц), 2,79 (т, 2H, $J = 6,3$ Гц), 1,28 (т, 3H, $J = 7,4$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 198,4, 170,3, 164,4, 137,5, 134,7, 129,2, 128,4, 115,2, 67,0, 66,7, 63,8, 45,9, 43,8, 42,2, 33,6, 27,1, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{12}H_{23}N_2O_5^+$ 359,1601, найдено 359,1605. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,1.

Этил 2-циано-2-(4-(морфолиносulьфонил)нафталин-1-ил)ацетат (40k) был получен согласно *Общей методике 4* из 4-((4-бромнафталин-1-ил)сульфонил)морфолина **38k** (178 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 149 мг (77%). Физическое состояние: желтое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,87–8,85 (м, 1H), 8,25 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц), 8,11 (д д, 1H, $J_1 = 6,6$ Гц, $J_2 = 3,3$ Гц), 7,82 (д, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,74–7,71 (м, 2H), 5,46 (с, 1H), 4,27 (кв, 2H, $J = 7,3$ Гц), 3,71–3,69 (м, 4H), 3,20 (т, 4H, $J = 4,6$ Гц), 1,25 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 164,2, 134,2, 132,7, 131,2, 130,0, 129,4, 128,5, 128,3, 126,2, 126,0, 123,6, 115,2, 66,2, 63,8, 45,6, 41,7, 13,8. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{19}H_{21}N_2O_5S^+$ 389,1166, найдено 389,1170. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,4.

Этил 2-(5-ацетилтиофен-2-ил)-2-цианоацетат (40l) был получен согласно *Общей методике 4* из 1-ацетил-5-бромтиофена **38l** (103 мг, 0,5 ммоль), используя этилацетат в

качестве элюента. Выход: 84 мг (71%). Физическое состояние: коричневое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (д, 1H, $J_1 = 3,9$ Гц, $J_2 = 0,7$ Гц), 7,27 (д, 1H, $J = 3,9$ Гц), 4,98 (с, 1H), 4,32 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 2,56 (с, 3H), 1,34 (т, 3H, $J = 7,2$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 190,5, 163,3, 138,6, 132,1 (2C), 129,1, 114,1, 64,3, 39,5, 26,8, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}^+$ 238,0532, найдено 238,0531. R_f (этилацетат): 0,17.

Этил 2-циано-2-(4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)ацетат (40m) был получен согласно *Общей методике 4* из 7-иод-4-метил-2H-хромен-2-она **38m** (143 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 80 мг (59%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 115–117 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,68–7,66 (м, 1H), 7,45–7,42 (м, 2H), 6,34 (д, 1H, $J = 1,4$ Гц), 4,82 (с, 1H), 4,90–4,24 (м, 2H), 2,45 (д, 3H, $J = 1,3$ Гц), 1,30 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164,2, 160,1, 153,8, 151,7, 133,6, 125,8, 123,7, 120,8, 117,0, 116,2, 114,9, 64,0, 43,5, 18,8, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ 272,0917, найдено 272,0921. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,43.

Этил 2-циано-2-(пиримидин-5-ил)ацетат (40n) был получен согласно *Общей методике 4* из 5-бромпиримидина **38n** (80 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 86 мг (90%). Физическое состояние: желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9,28 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,32 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 1,33 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 163,4, 159,4, 158,7, 156,4, 124,8, 64,5, 39,3, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 192,0768, найдено 192,0768. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,11.

Этил 2-циано-2-(5-цианопиридин-3-ил)ацетат (40o) был получен согласно *Общей методике 4* из 5-бром-3-цианопиридина **38o** (92 мг, 0,5 ммоль), используя смесь дихлорметана и метанола (20:1) в качестве элюента. Выход: 94 мг (87%). Физическое состояние: темно-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,94 (д, 1H, $J = 1,9$ Гц), 8,91 (д, 1H, $J = 2,3$ Гц), 8,13 (т, 1H, $J = 2,1$ Гц), 4,84 (с, 1H), 4,32 (кв, 2H, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 0,9$ Гц), 1,33 (т, 3H, $J = 7,2$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 163,3, 153,0, 152,4, 138,8, 126,9, 115,6, 113,8, 110,8, 64,6, 40,8, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 216,0768, найдено 216,0766. R_f (дихлорметан : метанол = 20 : 1): 0,29.

Этил 2-циано-2-(2-(2-метоксиэтил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-бензо[de]изохинолин-6-ил)ацетат (40p) был получен согласно *Общей методике 4* из 6-иод-2-(2-

метоксиэтил)-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-1,3(2*H*)-диона **38p** (191 мг, 0,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 156 мг (85%). Физическое состояние: оранжевое твердое вещество. $T_{пл}$: 116–118 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,62 (д д, 2H, $J_1 = 14,0$ Гц, $J_2 = 7,4$ Гц), 8,38 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 7,96 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,88–7,83 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,42 (т, 2H, $J = 5,8$ Гц), 4,25 (кв д, 2H, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,6$ Гц), 3,71 (т, 2H, $J = 5,7$ Гц), 3,35 (с, 3H), 1,23 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 164,0, 163,8, 163,5, 132,8, 131,8, 130,9, 129,02, 128,98, 128,8, 128,4, 128,2, 124,0, 123,5, 115,0, 69,6, 64,1, 58,8, 41,8, 39,5, 13,9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{20}H_{19}N_2O_5^+$ 367,1288, найдено 367,1292. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,38.

Этил 2-циано-2-(1,3-диоксо-2-(1-фенилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-6-ил)ацетат (40q) был получен согласно *Общей методике 4* из 6-иод-2-(1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-1,3(2*H*)-диона **38q** (190 мг, 0,5 ммоль, $[\alpha]_D^{25} +139^\circ$ (с 1,00, $CHCl_3$), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 148 мг (72%). Физическое состояние: белое аморфное твердое вещество. $[\alpha]_D^{25} +121^\circ$ (с 1,00, $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,64 (д, 1H, $J = 7,3$ Гц), 8,60 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц), 8,38 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,96 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,86 (т, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,49 (д, 2H, $J = 7,5$ Гц), 7,32 (т, 2H, $J = 7,6$ Гц), 7,26–7,22 (м, 1H), 6,53 (кв, 1H, $J = 7,1$ Гц), 5,43 (с, 1H), 4,26 (кв д, 2H, $J_1 = 7,3$ Гц, $J_2 = 2,1$ Гц), 1,99 (д, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,25 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 164,0, 163,7, 163,4, 140,5, 132,6, 131,8, 131,0, 128,93, 128,87 (2C), 128,5, 128,2 (2C), 127,15, 127,11, 124,5, 123,9, 115,0, 64,1, 50,4, 41,8, 16,3, 13,9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{25}H_{21}N_2O_4^+$ 413,1496, найдено 413,1496. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,5.

Методика синтеза соединения 40q с увеличенной загрузкой

В прокаленную вials с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (10,4 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (892 мг, 835 мкл, 7,8 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (3,39 г, 10,4 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 6-бром-2-(1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-1,3(2*H*)-дион **38q** (1 г, 2,6 ммоль). Вials вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 40 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (50 мл) и раствора HCl (1,5 М, 50 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (25 мл). Слои разделяли,

водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 25 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 х 25 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии. **Выход:** 835 мг (78%)

Общая методика синтеза арилированных активных метиленовых соединений 41

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), активное метиленовое соединение **39** (1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (652 мг, 2 ммоль, 4 экв.) (*Примечание 1*). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли арилгалогенид (0,5 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм (*Примечание 2*). Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (20 мл) и раствора HCl (1,5 М, 10 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 х 10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии.

Примечания:

1. Для получения веществ **41f**, **42h**, **42j** использовали 5 экв (2,5 ммоль) **39** и 978 мг (3 ммоль, 6 экв.) карбоната цезия или увеличивали время освещения до 96 ч.
2. Для получения веществ **41b-d**, **41g**, **41i**, **41k**, **41l** использовали фотохимический реактор белого света.

Физико-химические параметры, полученные для следующих соединений, совпадают с описанными в литературе:

Этил 2-(4-ацетилфенил)-3-оксобутаноат (**41h**) [597]

Диэтил 2-(4-ацетилфенил)малонат (**41j**) [596]

Этил 2-(4-ацетилфенил)пропаноат (**41l**) [598]

Аллил 2-(4-ацетилфенил)-2-цианоацетат (**41a**) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **1a** (100 мг, 0,5 ммоль) и аллил 2-цианоацетата **39b** (313

мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (3:1) в качестве элюента. Выход: 43 мг (35%). Физическое состояние: светло-красное масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,58 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 5,91–5,81 (м, 1H), 5,34–5,24 (м, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,68 (д, 2H, $J = 5,9$ Гц), 2,62 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 197,3, 164,1, 137,8, 134,5, 130,4, 129,4, 128,5, 120,1, 115,0, 67,9, 43,7, 26,8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$ 244,0968, найдено 244,0970. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,29.

2-(4-Ацетилфенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропионитрил (41b) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и 3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропионитрила **39c** (380 мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 85 мг (63%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 111–113 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,00 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,53 (д, 2H, $J = 8,1$ Гц), 5,06 (с, 1H), 3,57 (т, 2H, $J = 5,4$ Гц), 3,36 (т, 2H, $J = 5,6$ Гц), 2,61 (с, 3H), 1,61–1,51 (м, 4H), 1,38 (д д, 2H, $J_1 = 10,2$ Гц, $J_2 = 4,5$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 197,3, 161,5, 137,4, 135,8, 129,4, 128,1, 116,0, 47,7, 44,3, 42,8, 26,8, 25,7, 25,3, 24,1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 271,1441, найдено 271,1445. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,3.

Диэтил (циано(пиримидин-5-ил)метил)фосфонат (41c) был получен согласно *Общей методике 5* из 5-бромпиримидина **38n** (80 мг, 0,5 ммоль) и диэтил (цианометил)фосфоната **39d** (443 мг, 2,5 ммоль), используя смесь дихлорметана и метанола (20:1) + 1% триэтиламина в качестве элюента. Выход: 134 мг (68%). Физическое состояние: темно-желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9,25 (д, 1H, $J = 1,9$ Гц), 8,85 (д, 2H, $J = 2,2$ Гц), 4,32–4,13 (м, 5H), 1,38–1,34 (м, 3H), 1,31 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 158,4 (д, $J = 3,0$ Гц), 156,2 (д, $J = 5,0$ Гц), 123,1 (д, $J = 8,4$ Гц), 113,2 (д, $J = 10,2$ Гц), 65,0 (д, $J = 7,1$ Гц), 64,6 (д, $J = 7,2$ Гц), 32,0 (д, $J = 138,2$ Гц), 15,91 (д, $J = 3,0$ Гц), 15,85 (д, $J = 3,0$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 12,56. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}^+$ 256,0846, найдено 256,0844. R_f (дихлорметан : метанол (20 : 1) + 1% триэтиламин): 0,29.

(Z)-3-Гидрокси-2-(пиримидин-5-ил)-3-(тиофен-2-ил)акрилонитрил (41d) (соотношение кетоформы : енольной формы = 0 : 1) был получен согласно *Общей методике 5* из 5-бромпиримидина **38n** (80 мг, 0,5 ммоль) и 3-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропионитрила **39e** (378 мг, 2,5 ммоль), используя смесь дихлорметана и метанола (20:1) в качестве элюента. Выход: 100 мг (87%). Физическое состояние: коричневое

твердое вещество. $T_{пл}$: >200 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,22 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 7,80 (д, 1H, $J = 3,7$ Гц), 7,53 (д, 1H, $J = 5,1$ Гц), 7,09–6,99 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 173,0, 150,7, 150,3, 149,6, 134,7, 128,0, 127,2, 126,7, 125,9, 66,4. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{11}H_8N_3OS^+$ 230,0383, найдено 230,0380. R_f (дихлорметан : метанол = 20 : 1): 0,27.

2-(4-Ацетилфенил)-2-(3,4-дихлорфенил)ацетонитрил (41e) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и 2-(3,4-дихлорфенил)ацетонитрила **39f** (467 мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 97 мг (64%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$: 80–82 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,98 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,49–7,41 (м, 4H), 7,19 (д, 1H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 2,3$ Гц), 5,15 (с, 1H), 2,61 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,2, 139,6, 137,3, 135,2, 133,6, 133,2, 131,4, 129,7, 129,4, 128,0, 127,0, 118,2, 41,5, 26,7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{16}H_{12}Cl_2NO^+$ 304,0290, найдено 304,0295. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,39.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-4-гидроксипент-3-ен-2-он (41f) (соотношение кетоформы : енольной формы = 0 : 1) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и ацетилацетона **39g** (250 мг, 257 мкл, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 78 мг (72%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$: 72–74 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 16,73 (с, 1H), 7,99 (д, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,30 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 2,64 (с, 3H), 1,89 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,7, 190,7, 142,1, 136,3, 131,5, 128,9, 114,5, 26,7, 24,3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{15}O_3^+$ 219,1016, найдено 219,1017. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,48.

6-(2-Гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион (41g) (соотношение кетоформы : енольной формы = 0 : 1) получен согласно *Общей методике 5* из 6-иод-2-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-диона **38q** (191 мг, 0,5 ммоль) и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **39h** (350 мг, 2,5 ммоль), используя этилацетат в качестве элюента. Выход: 134 мг (68%). Физическое состояние: красное аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,40 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц), 8,28 (д, 1H, $J = 7,1$ Гц), 7,93 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,64–7,57 (м, 1H), 7,52 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц), 4,12 (т, 2H, $J = 5,9$ Гц), 3,56 (т, 2H, $J = 5,9$ Гц), 3,28 (с, 3H), 1,31 (с, 4H), 1,25 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 164,1, 163,8, 138,1, 132,2, 131,5,

131,28, 131,25, 130,7, 128,4, 127,2, 122,3, 122,0, 114,0, 69,4, 58,9, 39,2, 32,2, 29,8, 28,8, 28,6. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{23}H_{24}NO_5^+$ 394,1649, найдено 394,1653. R_f (этилацетат): 0,3.

Этил 2-(4-ацетилфенил)-3-оксобутаноат (41h) (соотношение кетоформы : енольной формы = 53 : 47) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и ацетоуксусного эфира **39i** (325 мг, 318 мкл, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 116 мг (82%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$: 65–67 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 13,18 (с, 0,47H, *енол*), 7,97 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,93 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,46 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,27 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 4,76 (с, 0,53H, *кето*), 4,28–4,20 (м, 1H), 4,20–4,15 (м, 1H), 2,62 (с, 1,44H), 2,60 (с, 1,55H), 2,22 (с, 1,58H), 1,87 (с, 1,41H), 1,28 (т, 1,57H, $J = 7,1$ Гц), 1,18 (т, 1,44H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 200,5, 197,8, 197,5, 174,2, 172,0, 167,9, 140,5, 137,6, 136,8, 135,6, 131,53, 131,49, 129,7, 128,7, 128,1, 103,7, 65,4, 61,9, 60,8, 29,1, 29,0, 26,7, 26,62, 26,57, 19,9, 14,1, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{17}O_4^+$ 249,1121, найдено 249,1125. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,47.

Этил 3-оксо-3-фенил-2-(пиримидин-5-ил)пропаноат (41i) (соотношение кетоформы : енольной формы = 83 : 17) был получен согласно *Общей методике 5* из 5-бромпиримидина **38n** (80 мг, 0,5 ммоль) и этил 3-оксо-3-фенилпропаноата **39j** (480 мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (2:1) в качестве элюента. Выход: 96 мг (71%). Физическое состояние: желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 13,76 (с, 0,17H, *енол*), 9,19 (с, 0,83H), 8,85 (с, 1,66H), 8,69 (с, 0,17H), 8,43 (с, 0,34H), 8,01 (д, 1,66H, $J = 8,7$ Гц), 7,67–7,59 (м, 0,83H), 7,51 (т, 1,66H, $J = 7,7$ Гц), 7,27–7,16 (м, 0,83H), 5,60 (с, 0,83H, *кето*), 4,30 (кв, 0,34H, $J = 7,9$ Гц), 4,22 (кв т, 1,66H, $J_1 = 7,3$ Гц, $J_2 = 3,7$ Гц), 1,28 (д т, 0,51H, $J_1 = 6,9$ Гц, $J_2 = 3,5$ Гц), 1,23 (т д, 2,49H, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 4,0$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 191,2, 174,0, 172,0, 167,2, 159,1, 158,2, 157,8, 156,3, 135,0, 134,4, 133,5, 130,6, 129,8, 129,3, 129,1, 128,9, 128,3, 127,3, 97,8, 62,7, 61,8, 55,7, 14,1, 13,9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{15}H_{15}N_2O_3^+$ 271,1077, найдено 271,1082. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,4.

Диэтил 2-(4-ацетилфенил)малонат (41j) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и диэтилмалоната **39k** (400 мг, 382 мкл, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход: 101 мг (73%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,96 (д,

2H, $J = 8,2$ Гц), 7,51 (д, 2H, $J = 8,2$ Гц), 4,67 (с, 1H), 4,22 (кв т, 4H, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 5,3$ Гц), 2,60 (с, 3H), 1,26 (т, 6H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 197,7, 167,6, 137,9, 136,9, 129,7, 128,6, 62,2, 57,9, 26,7, 14,1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5^+$ 279,1227, найдено 279,1233. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,4.

2-(4-(Морфолиносulьфонил)нафталин-1-ил)малононитрил (41k) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-((4-бромонафталин-1-ил)сульфонил)морфолина **38k** (178 мг, 0,5 ммоль) и малононитрила **39l** (165 мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 123 мг (72%). Физическое состояние: коричневое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + 5\% \text{ DMSO-}d_6$): δ 8,92–8,85 (м, 1H), 8,24 (д, 1H, $J = 7,7$ Гц), 8,03 (д, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,90 (д, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,86–7,75 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 3,73–3,67 (м, 4H), 3,22–3,17 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CDCl}_3 + 5\% \text{ DMSO-}d_6$): δ 130,3, 129,8, 129,7, 129,34, 129,32, 128,0, 126,8, 125,5, 122,7, 111,1, 66,4, 45,7, 41,1, 29,8, 26,8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ 342,0907, найдено 342,0909. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 1): 0,23.

Этил 2-(4-ацетилфенил)пропаноат (41l) был получен согласно *Общей методике 5* из 4-бромацетофенона **38a** (100 мг, 0,5 ммоль) и этил 2-метил-3-оксобутаноата **39m** (358 мг, 2,5 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 40 мг (36%). Физическое состояние: желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,92 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,40 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 4,19–4,05 (м, 2H), 3,77 (кв, 1H, $J = 7,2$ Гц), 2,59 (с, 3H), 1,51 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц), 1,20 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 197,9, 174,0, 146,1, 136,1, 128,8, 127,9, 61,1, 45,7, 26,8, 18,5, 14,2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3^+$ 221,1172, найдено 221,1169. R_f (н-гексан : этилацетат = 3 : 1): 0,52.

Методика синтеза соединения **41f** с увеличенной загрузкой

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (20 мл, 0,25 М), ацетилацетон **39g** (2,5 г, 2,57 мкл, 25 ммоль, 5 экв.) и карбонат цезия (9,78 г, 30 ммоль, 6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (1 г, 5 ммоль). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 40 °C), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (50 мл) и раствора HCl (1,5 М, 50 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (25 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали

этилацетатом (3 x 25 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 25 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии. **Выход:** 546 мг (59%), конверсия **1a** 85%.

Методика синтеза соединения **42** (препарат Кетопрофен)

В прокаленную коническую колбу помещали ДМСО (17,7 мл, 0,25 М), этил 2-метил-3-оксобутаноат **39m** (2.34 г, 2.3 мл, 16.2 ммоль, 5 экв.) и карбонат цезия (6.36 г, 19.5 ммоль, 6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли 3-иодбензофенон **38r** (1 г, 3.25 ммоль, 1 экв.). Колбу закрывали резиновой септой, вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света (2 x 12 Вт, 6500К, без фильтров, расстояние от источника излучения 1 см). Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 48 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (50 мл) и раствора HCl (1,5 М, 50 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (25 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 25 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением.

В круглодонную колбу, содержащую продукт **41m**, помещали водный раствор KOH (10%, 18.2 мл, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении (масляная баня) в течение 12 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и переносили в делительную воронку. В воронку добавляли МТБЭ (25 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали МТБЭ (3 x 25 мл). Водный слой подкисляли водным раствором HCl (1,5 М) до pH 1 и экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением.

В круглодонную колбу, содержащую продукт, помещали насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего переносили в делительную воронку. В воронку добавляли МТБЭ (25 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали МТБЭ (2 x 25 мл). Водный слой подкисляли водным раствором HCl (1,5 М) до pH 1 и экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl

(50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Выход: 330 мг (40%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 94–96 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,81–7,78 (м, 3H), 7,69 (д т, 1H, $J_1 = 7,6$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц), 7,62–7,55 (м, 2H), 7,50–7,43 (м, 3H), 3,84 (кв, 1H, $J = 7,1$ Гц), 1,56 (д, 3H, $J = 7,2$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164,0, 134,9, 133,2, 129,0, 118,0, 114,7, 113,7, 64,1, 43,7, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3^+$ 255,1016, найдено 255,1019. R_f (этилацетат): 0.57.

Физико-химические параметры, полученные для соединения **41**, совпадают с описанными в литературе. [599]

Общая методика синтеза производных индола 44

В прокаленную виалу с закручивающейся крышкой помещали толуол (10 мл, 0,1 М), анилин (1 ммоль, 1 экв.), 1,3-дикарбонильное соединение **39** (1,01 ммоль, 1,01 экв.) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мг, 50 микромоль, 5 моль%). Полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 6 ч, после чего летучие соединения удалялись при пониженном давлении.

К остатку прибавляли ДМСО (4 мл, 0,25 М) и ДБУ (456 мг, 3 ммоль, 3 экв.), виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 440–460 нм. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 16 ч (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в насыщенный раствор NaCl (20 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали водным раствором HCl (1,5 М, 3 x 10 мл) насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии.

Физико-химические параметры, полученные для соединения **44с**, совпадают с описанными в литературе. [600]

Метил 2,2-диметил-4-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-6-карбоксилат (44а) был получен согласно *Общей методике 6* из метил 4-амино-3-иодбензоата (277 мг, 1 ммоль) и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **39h** (141 мг, 1,01 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 141 мг (52%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: >200 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ

12,85 (с, 1H), 8,57 (д, 1H, $J = 1,7$ Гц), 7,77 (д д, 1H, $J_1 = 8,6$ Гц, $J_2 = 1,8$ Гц), 7,50 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 3,84 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,06 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 192,6, 167,1, 153,1, 139,1, 124,0, 123,5, 122,8, 122,0, 111,9, 111,0, 51,9, 51,8, 36,3, 35,4, 28,2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ 272,1281, найдено 272,1283. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 2): 0,39.

2,2-диметил-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-карбазол-4(9H)-он (44b) был получен согласно *Общей методике б* из 2-иод-4-(трифторметил)анилина (287 мг, 1 ммоль) и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **39h** (141 мг, 1,01 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 112 мг (40%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: >200 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,93 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,45 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 2,89 (с, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,06 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 192,6, 153,4, 138,2, 125,4 (кв, $J = 271,2$ Гц), 123,8, 122,2 (кв, $J = 32,2$ Гц), 118,9 (кв, $J = 3,0$ Гц), 116,9 (кв, $J = 4,3$ Гц), 112,7, 110,7, 51,8, 36,3, 35,4, 28,1. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -58,93. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}^+$ 282,1100, найдено 282,1102. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 2): 0,52.

3-Этил 5-метил 2-метил-1H-индол-3,5-дикарбоксилат (44с) был получен согласно *Общей методике б* из метил 4-амино-3-иодбензоата (277 мг, 1 ммоль) и ацетоуксусного эфира **39i** (131 мг, 129 мкл, 1,01 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:1) в качестве элюента. Выход: 97 мг (37%). Физическое состояние: светло-коричневое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: >200 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,25 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 7,44 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 4,30 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 3,85 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,35 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 167,1, 164,7, 146,5, 137,5, 126,5, 122,8, 122,6, 122,3, 111,3, 103,7, 59,1, 51,9, 14,5, 13,8. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 2): 0,61.

Метил 3-ацетил-2-метил-1H-индол-5-карбоксилат (44d) был получен согласно *Общей методике б* из метил 4-амино-3-иодбензоата (277 мг, 1 ммоль) и ацетилацетона **39g** (101 мг, 103 мкл, 1,01 ммоль), используя смесь гексана и этилацетата (1:2) в качестве элюента. Выход: 60 мг (26%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: >200 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,26 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,77 (д д, 1H, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 1,8$ Гц), 7,45 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 3,85 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 193,1, 167,2, 146,0, 137,4, 126,7, 123,04, 123,02, 122,6, 114,2, 111,1, 51,9, 30,8,

15,1. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{14}NO_3^+$ 232,0968, найдено 232,0969. R_f (н-гексан : этилацетат = 1 : 2): 0,29.

Эксперименты по установлению механизма

Захват радикала ТЕМРО

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (170 мг, 160 мкл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (652 мг, 2 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (100 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и ТЕМРО (157 мг, 1 ммоль, 2 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (20 мл) и раствора HCl (1,5 М, 10 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (5 x 10 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный остаток анализировали при помощи ЯМР 1H и HRMS. Выход продукта реакции **40a** 0%, радикальных аддуктов не зафиксировано.

Захват радикала 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолом (ВНТ)

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (170 мг, 160 мкл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (1,14 г, 3,5 ммоль, 7 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (100 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и ВНТ (332 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 ч (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (20 мл) и раствора HCl (1,5 М, 10 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный остаток анализировали при помощи ЯМР 1H и HRMS. Выход продукта реакции **40a** 45%, методом

HRMS зафиксирован аддукт 4'-ацетил-3,5-ди-трет-бутил-1-метил-[1,1'-бифенил]-4(1*H*)-он (46). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{31}O_2^+$ 339,2319, найдено 339,2323.

Захват радикала дифенилметаном

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (170 мг, 160 мкл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (652 мг, 2 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (100 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и дифенилметан (852 мг, 844 мкл, 5 ммоль, 10 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 32 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего выливали в смесь насыщенного раствора NaCl (20 мл) и раствора HCl (1,5 М, 10 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный остаток анализировали при помощи ЯМР 1H и HRMS. Выход продукта реакции **3a** 49%, методом HRMS зафиксированы аддукты 4-ацетилфенил(дифенил)метан (**8a**) и этил 2-циано-3,3-дифенилпропаноат (**8b**). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{19}O^+$ 287,1430, найдено 287,1434 (**47a**), $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{17}NO_2^+$ 279,1259, найдено 279,1255 (**47b**).

Эксперимент с интервальным освещением

В шесть прокаленных виал с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (2 мл, 0,25 М), этил цианоацетат **39a** (170 мг, 160 мкл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и карбонат цезия (1,14 г, 3,5 ммоль, 7 экв.). Полученные смеси перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (100 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Виалы вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор с длиной волны излучаемого света 385–400 нм. Реакционные смеси освещались при перемешивании в течение 6 часов (температура внутри реактора 35 °С), после чего одну из виал удаляли из реактора, реакционную смесь обрабатывали согласно *Общей методике 4*, выход продукта реакции **40a** определяли по спектрам ЯМР 1H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол). Остальные виалы закрывали алюминиевой фольгой и оставляли в реакторе на 6 часов. После чего еще одну виалу удаляли из реактора и обрабатывали

согласно *Общей методике 4*, выход продукта реакции **40a** определяли по спектрам ЯМР ^1H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол). С оставшихся виал снимали алюминиевую фольгу и оставляли в реакторе на 6 часов. Этот процесс повторяли со всеми виалами.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.202301192&file=adsc202301192-sup-0001-misc_information.pdf

*Общая методика синтеза S-арил тиокарбоксилатов **49**, **56** и **59***

В прокаленную виалу с закручивающейся крышкой помещали ДМСО (4 мл, 0,25 М), тиокарбоксилат калия **57a** (2 ммоль, 2 экв.) и растертые в ступке активированные молекулярные сита 4 Å (600 мг) (*Примечание*). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли арилгалогенид **38** (1 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 24 ч (температура внутри реактора 40 °С), после чего выливали в насыщенный раствор NaCl (20 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии, используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента.

Примечание: для получения веществ **49c** и **49f** использовали 5 экв (2.5 ммоль) тиацетата калия **57a**.

Физико-химические параметры, полученные для следующих соединений, совпадают с описанными в литературе:

S-(4-Ацетилфенил) этантиоат (**49a**) [601]

S-(4-Формилфенил) этантиоат (**49b**) [602]

Этил 4-(ацетилтио)бензоат (**49c**) [601]

S-(3-Цианофенил) этантиоат (**49g**) [601]

S-Хинолин-3-ил этантиоат (**49j**) [269]

S-Хинолин-6-ил этантиоат (**49k**) [269]

S-(4-Ацетилфенил) бензотиоат (**49a**) [603]

4-(Этилтио)ацетофенон (**49a**) [604]

3-(Этилтио)бензонитрил (**49c**) [604]

4-(Этилтио)бензофенон (**49d**) [605]

S-(4-Ацетилфенил) этантиоат (49a) был получен согласно *Общей методике* из 4-бромацетофенона **38a** (199 мг, 1 ммоль) или 4-иодацетофенона **38a'** (246 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 137 мг (70%, из **1a**) или 147 мг (75%, из **1a'**). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$: 60–62 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,98 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,52 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 2,61 (с, 3H), 2,46 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,4, 192,7, 137,4, 134,2, 133,8, 128,9, 30,5, 26,7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_{11}O_2S^+$ 195,0474, найдено 195,0475. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,37.

S-(4-Формилфенил) этантиоат (49b) был получен согласно *Общей методике* из 4-иодбензальдегида **38u** (232 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 96 мг (53%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$: 44–46 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,04 (с, 1H), 7,91 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,60 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 2,47 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 192,5, 191,6, 136,6, 135,6, 134,7, 130,2, 30,7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_9O_2S^+$ 181,0318, найдено 181,0320. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,43.

Этил 4-(ацетилтио)бензоат (49c) был получен согласно *Общей методике 7* из этил 4-бромбензоата **38ea** (276 мг, 1 ммоль) и **48a** (570 мг, 5 ммоль). Выход: 81 мг (36%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,07 (д т, 2H, $J_1 = 8,6$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 7,49 (д т, 2H, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 4,39 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 2,45 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 192,9, 166,1, 137,0, 134,1, 131,3, 130,3, 61,4, 30,6, 14,5. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{13}O_3S^+$ 225,0580, найдено 225,0585. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,61.

S-(3-Ацетилфенил) этантиоат (49d) был получен согласно *Общей методике 7* из 3-иодацетофенона **1v** (246 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 127 мг (65%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,01–7,98 (м, 2H), 7,60 (д т, 1H, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц), 7,52 (т д, 1H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 1,1$ Гц), 2,61 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,2, 193,4, 139,1, 138,1, 134,4, 129,6, 129,3, 129,0, 30,4, 26,8. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_{11}O_2S^+$ 195,0474, найдено 195,0473. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,37.

Метил 3-(ацетилтио)бензоат (49e) был получен согласно *Общей методике* из метил 3-иодбензоата **38w** (262 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 152 мг (72%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,10–8,07 (м,

1H), 7,60 (д т, 2H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 7,51 (д, 1H, $J = 7,9$ Гц), 3,92 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 193,4, 166,3, 139,0, 135,6, 131,4, 130,7, 129,4, 128,7, 52,5, 30,4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}^+$ 211,0423, найдено 211,0430. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,47.

(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил 3-(ацетилтио)бензоат (49f) был получен согласно *Общей методике 7* из (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил 3-иодбензоата **38x** (386 мг, 1 ммоль) и **48a** (570 мг, 5 ммоль). Выход: 180 мг (54%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10–8,06 (м, 2H), 7,60 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц), 7,50 (т, 1H, $J = 7,7$ Гц), 4,93 (т д, 1H, $J_1 = 10,9$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц), 2,45 (с, 3H), 2,12–2,08 (м, 1H), 1,96–1,90 (м, 1H), 1,75–1,70 (м, 2H), 1,56–1,51 (м, 3H), 1,14–1,05 (м, 2H), 0,92 (д д, 6H, $J_1 = 6,5$ Гц, $J_2 = 4,7$ Гц), 0,78 (д, 3H, $J = 6,9$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 193,6, 165,3, 139,0, 135,5, 132,1, 130,7, 129,3, 128,5, 75,4, 47,3, 41,0, 34,4, 31,6, 30,4, 26,6, 23,7, 22,2, 20,9, 16,6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SNa}^+$ 357,1495, найдено 357,1498. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,71.

S-(3-Цианофенил) этантиоат (49g) был получен согласно *Общей методике* из 3-иодбензонитрила **38y** (182 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 103 мг (58%). Физическое состояние: светло-желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71–7,68 (м, 2H), 7,63 (д т, 1H, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 1,3$ Гц), 7,53 (т, 1H, $J = 7,8$ Гц), 2,47 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 192,3, 138,8, 137,7, 132,9, 123,0, 123,0, 118,0, 113,6, 30,5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{NOS}^+$ 178,0321, найдено 178,0317. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,40.

S-(2-Ацетилфенил) этантиоат (49h) был получен согласно *Общей методике 7* из 2-иодацетофенона **38z** (246 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 78 мг (40%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,68–7,64 (м, 1H), 7,54–7,45 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 200,9, 193,5, 142,9, 136,6, 131,4, 129,5, 128,6, 126,1, 30,5, 29,5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}^+$ 195,0474, найдено 195,0472. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,36.

Этил 2-(ацетилтио)бензоат (49i) был получен согласно *Общей методике* из этил 2-бромбензоата **38aa** (229 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 50 мг (22%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (д д, 1H, $J_1 = 7,51$ Гц, $J_2 = 1,11$ Гц), 7,57–7,44 (м, 3H), 4,35 (кв, 2H, $J = 7,15$ Гц), 2,43 (с, 1H), 1,38 (т, 3H, $J = 7,12$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 193,13, 166,5, 136,6, 134,4, 131,9, 130,9, 129,4,

128,6, 61,46, 30,4, 14,4. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{13}O_3S^+$ 225,0580, найдено 225,0581. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,43.

S-Хинолин-3-ил этантиоат (49j) был получен согласно *Общей методике 7* из 3-бромхинолина **38bb** (208 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 133 мг (65%). Физическое состояние: светло-коричневое твердое вещество. $T_{пл}$: 82–84 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,79 (д, 1H, $J = 2,1$ Гц), 8,26 (д, 1H, $J = 2,0$ Гц), 8,13 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц), 7,83 (д, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,80–7,76 (м, 1H), 7,62–7,58 (м, 1H), 2,52 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193,0, 153,9, 147,8, 142,3, 130,8, 129,5, 128,1, 128,0, 127,4, 122,1, 30,5. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{10}NOS^+$ 204,0478, найдено 204,0474. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,3.

S-Хинолин-6-ил этантиоат (49k) был получен согласно *Общей методике 7* из 6-бромхинолина **38cc** (208 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 112 мг (55%). Физическое состояние: светло-коричневое твердое вещество. $T_{пл}$: 86–88 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,96 (д д, 1H, $J_1 = 4,2$ Гц, $J_2 = 1,7$ Гц), 8,16–8,21 (м, 2H), 7,94 (д, 1H, $J = 1,9$ Гц), 7,68 (д д, 1H, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц), 7,44 (д д, 1H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 4,2$ Гц), 2,48 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193,5, 151,4, 148,0, 135,9, 134,4, 134,0, 130,2, 128,3, 126,3, 121,6, 30,3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{10}NOS^+$ 204,0478, найдено 204,0479. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,14.

S-(4-Метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил) этантиоат (49l) был получен согласно *Общей методике 7* из 7-иод-4-метил-2H-хромен-2-она **38m** (286 мг, 1 ммоль) и **48a** (228 мг, 2 ммоль). Выход: 129 мг (55%). Физическое состояние: светло-коричневое твердое вещество. $T_{пл}$: 136–138 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (д, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,42 (д, 1H, $J = 1,7$ Гц), 7,34 (д д, 1H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 1,7$ Гц), 6,34 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,45 (д, 3H, $J = 1,2$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 192,6, 160,3, 153,5, 151,9, 132,3, 129,9, 125,1, 122,6, 120,7, 116,5, 31,1, 18,8. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{12}H_{11}O_3S^+$ 235,0423, найдено 235,0424. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,17.

S-(4-Ацетилфенил) бензотиоат (56a) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и бензолкарботиоата калия **48b** (352 мг, 2 ммоль). Выход: 50 мг (20%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$: 132–134 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,04–8,02 (м, 4H), 7,86–7,62 (м, 3H), 7,51 (т, 2H, $J = 7,7$ Гц), 2,65 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,6, 189,1, 137,6, 136,4, 135,1, 134,1, 133,6, 129,0, 129,0, 127,7, 26,9.

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{13}O_2S^+$ 257,0631, найдено 257,0639. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,56.

S-(4-Ацетилфенил) тиофен-2-карботиоат (56b) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и тиофен-2-карботиоата калия **48c** (364 мг, 2 ммоль). Выход: 26 мг (10%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$: 111–113 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,02 (д т, 2H, $J_1 = 8,6$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 7,92 (д д, 1H, $J_1 = 3,8$ Гц, $J_2 = 1,1$ Гц), 7,70 (д д, 1H, $J_1 = 4,9$ Гц, $J_2 = 1,1$ Гц), 7,64 (д т, 2H, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 7,18 (д д, 1H, $J_1 = 3,9$ Гц, $J_2 = 1,1$ Гц), 2,64 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197,5, 180,9, 141,1, 137,6, 134,9, 133,9, 133,1, 132,1, 129,0, 128,3, 26,9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{11}O_2S_2^+$ 263,0195, найдено 263,0196. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,52.

S-(4-Ацетилфенил) циклопентанкарботиоат (56c) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и циклопентанкарботиоата калия **48d** (304 мг, 2 ммоль). Выход: 188 мг (76%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,96 (д т, 2H, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 1,8$ Гц), 7,52 (д т, 2H, $J_1 = 8,5$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 3,14–3,07 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,98–1,60 (м, 8H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 199,7, 197,5, 137,2, 134,3, 134,3, 128,8, 53,3, 30,7, 26,8, 26,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{17}O_2S^+$ 249,0944, найдено 249,0949. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,50.

Изобутил 2-(((4-ацетилфенил)тио)карбонил)пирролидин-1-карбоксилат (56d) был получен в качестве смеси ротамеров согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и 1-(*изо*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карботиоата калия **48e** (538 мг, 2 ммоль). Выход: 237 мг (68%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$: 68–70 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,94 (т, 2H, $J = 5,5$ Гц), 7,51–7,44 (м, 2H), 4,62–4,50 (м, 1H), 4,01–3,80 (м, 2H), 3,71–3,51 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,17–1,84 (м, 5H), 0,93 (т, 6H, $J = 8,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 199,3, 198,9, 197,3, 197,2, 155,4, 154,7, 137,3, 137,2, 134,4, 134,3, 133,7, 133,4, 128,8, 128,7, 110,0, 71,9, 71,8, 66,4, 66,1, 47,2, 46,7, 31,7, 30,6, 28,0, 26,6, 24,1, 23,4, 19,1, 19,0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{24}NO_4S^+$ 350,1421, найдено 350,1422. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,23.

S-(4-Ацетилфенил) 2-(4-*изо*-бутилфенил)пропантиоат (56e) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и 2-(4-*изо*-бутилфенил)пропантиоата калия **48f** (520 мг, 2 ммоль). Выход: 224 мг (66%). Физическое состояние: белое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,92 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,45 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,25

(д, 2H, $J = 7,9$ Гц), 7,14 (д, 2H, $J = 8,1$ Гц), 3,96 (кв, 1H, $J = 7,1$ Гц), 2,59 (с, 3H), 2,46 (д, 2H, $J = 7,2$ Гц), 1,91–1,80 (м, 1H), 1,57 (д, 3H, $J = 7,1$ Гц), 0,90 (д, 6H, 6,6 Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 198,3, 197,6, 141,5, 137,3, 136,4, 134,4, 134,3, 129,7, 128,8, 128,0, 54,3, 45,2, 30,3, 26,8, 22,5, 18,7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{S}^+$ 341,1570, найдено 341,1570. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,57.

S-(4-Ацетилфенил) 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропантиоат (56f) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропантиоата калия **48g** (568 мг, 2 ммоль). Выход: 178 мг (49%). Физическое состояние: светло-желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,76–7,74 (м, 3H), 7,45 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,19–7,14 (м, 3H), 4,14 (кв, 1H, $J = 7,1$ Гц), 3,93 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,67 (д, 3H, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 198,2, 197,5, 158,0, 137,3, 134,4, 134,3, 134,2, 129,5, 129,0, 128,8, 127,6, 127,1, 126,5, 119,4, 105,7, 55,5, 54,5, 26,8, 18,6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}^+$ 365,1206, найдено 365,1210. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,33.

4-(Этилтио)ацетофенон (59a) был получен согласно *Общей методике 7* из **38a** (199 мг, 1 ммоль) и этилксантогената калия **57** (320 мг, 2 ммоль). Выход: 147 мг (61%). Физическое состояние: светло-коричневое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 38–40 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,83 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,26 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 2,99 (кв, 2H, $J = 7,4$ Гц), 2,54 (с, 3H), 1,34 (т, 3H, $J = 7,4$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 196,8, 144,5, 133,5, 128,6, 126,0, 26,2, 25,8, 13,7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OS}^+$ 181,0682, найдено 181,0681. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,50.

Метил 3-(этилтио)бензоат (59b) был получен согласно *Общей методике 7* из **38e** (262 мг, 1 ммоль) и **57** (320 мг, 2 ммоль). Выход: 147 мг (75%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97 (т, 1H, $J = 1,8$ Гц), 7,82 (д т, 1H, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц), 7,49 (д д д, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_1 = 2,0$, $J_3 = 1,1$ Гц), 7,34 (т, 1H, $J = 7,7$ Гц), 3,91 (с, 3H), 2,99 (кв, 2H, $J = 7,4$ Гц), 1,33 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166,8, 137,7, 133,2, 130,9, 129,5, 128,9, 126,9, 53,4, 27,5, 14,3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}^+$ 197,0631, найдено 197,0633. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,63.

3-(Этилтио)бензонитрил (59c) был получен согласно *Общей методике* из **38g** (182 мг, 1 ммоль) и **57** (320 мг, 2 ммоль). Выход: 119 мг (53%). Физическое состояние: светло-оранжевое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,53 (т, 1H, $J = 1,5$ Гц), 7,49 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$

Гц, $J_2 = 1,8$ Гц), 7,43 (д т, 1H, $J_1 = 7,6$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц), 7,37 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц), 2,98 (кв, 2H, $J = 7,3$ Гц), 1,34 (т, 3H, $J = 7,3$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 139,2, 131,8, 130,3, 129,2, 128,4, 118,1, 112,7, 26,6, 13,7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NSNa}^+$ 186,0348, найдено 186,0354. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,60.

4-(Этилтио)бензофенон (59d) был получен согласно *Общей методике* из 4-иодбензофенона **38dd** (308 мг, 1 ммоль) и **57** (320 мг, 2 ммоль). Выход: 212 мг (70%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 71–73 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,76 (м, 4H), 7,58 (т д, 1H, $J_1 = 7,4$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц), 7,48 (т, 2H, $J = 7,3$ Гц), 7,33 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 3,04 (кв, 2H, $J = 7,4$ Гц), 1,39 (т, 3H, $J = 7,4$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195,8, 144,1, 137,8, 133,9, 132,2, 130,7, 129,9, 128,3, 126,2, 26,1, 14,0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{OS}^+$ 243,0838, найдено 243,0841. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,60.

Методика синтеза соединения **49a** с увеличенной загрузкой

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (17,5 мл, 0,25 М), тиоацетат калия **48a** (1,65 г, 14,5 ммоль, 2,5 экв.) и растертые в ступке активированные молекулярные сита 4 Å (2 г). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли 4-бромацетофенон **38a** (1,16 г, 5,8 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 24 часов (температура внутри реактора 40 °С), после чего выливали в насыщенный раствор NaCl (100 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (50 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 30 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии, используя смесь гексана и этилацетата (4:1) в качестве элюента. Выход продукта реакции **49a** 679 мг (60%).

Методика синтеза дисульфида **52**

Методика синтеза была адаптирована из работы [606]. В круглодонную колбу помещали **49a** (50 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), иод (165 мг, 0,65 ммоль, 2,5 экв.), *N*-иодсукцинимид (29 мг, 0,13 ммоль, 0,5 экв.) и MeCN (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего переносили в делительную воронку и добавляли водные растворы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл) и NaHCO_3 (2 мл), а также дихлорметан (5

мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 х 5 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (5 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии, используя смесь гексана и этилацетата (3:1) в качестве элюента. Выход: 35 мг (91%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90 (д т, 4H, J₁ = 8,6 Гц, J₂ = 1,8 Гц), 7,55 (д т, 4H, J₁ = 8,6 Гц, J₂ = 1,8 Гц), 2,57 (с, 6H). Физико-химические параметры, полученные для соединения 11, совпадают с описанными в литературе. [607]

Синтез дисульфидов 53

Соединение **53a** было получено из **10a** (100 мг, 0,52 ммоль) согласно методу, описанному в работе [601]. Выход: 110 мг (78%). Физическое состояние: светло-желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,28–7,22 (м, 5H), 3,95 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).

Соединение **53b** было получено из **10a** (100 мг, 0,52 ммоль) согласно методу, описанному в работе [601]. Выход: 91 мг (63%). Физическое состояние: светло-желтое аморфное твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54–7,51 (м, 2H), 7,42–7,38 (м, 1H), 7,32–7,30 (м, 1H), 7,28–7,22 (м, 5H), 3,96 (с, 2H).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 54

Методика синтеза была адаптирована из работы [608]. В круглодонную колбу помещали водный раствор HCl (2 М, 135 мкл) и MeCN (675 мкл), смесь охлаждали до 10 °С. К смеси при перемешивании прибавляли N-хлорсукцинимид (275 мг, 2 ммоль, 4 экв.), после чего по каплям прибавляли раствор тиацетата **49** (0,5 ммоль, 1 экв.) в MeCN (135 мкл). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 30 минут, после чего переносили в делительную воронку и прибавляли МТБЭ (5 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали МТБЭ (1 х 5 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (2 х 10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением.

Физико-химические параметры, полученные для соединения **54a**, совпадают с описанными в литературе. [609]

Метил 3-(хлорсульфо)бензоат (**54a**) был получен согласно *Общей методике* из **49e** (105 мг, 0,5 ммоль). Выход: 95 мг (81%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (т, 1H, $J = 1,7$ Гц), 8,41 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц), 8,23 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц), 7,74 (т, 1H, $J = 7,9$ Гц), 4,00 (с, 3H).

Сульфонилхлорид 4-ацетилбензола (**54b**) был получен согласно *Общей методике* из **49a** (100 мг, 0,5 ммоль). Выход: 90 мг (80%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 85–87 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19–8,14 (м, 4H), 2,69 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 196,3, 147,2, 141,9, 129,5, 127,4, 27,0.

Этил 4-(хлорсульфо)бензоат (**54c**) был получен согласно *Общей методике* 8 из **10c** (114 мг, 0,5 ммоль). Выход: 95 мг (75%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 51–53 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,28 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 8,12 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 4,45 (кв, 2H, $J = 7,1$ Гц), 1,43 (т, $J = 7,1$ Гц). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164,5, 147,3, 136,5, 130,9, 127,1, 62,2, 14,3.

Методика синтеза сульфамида 55a

В круглодонную колбу помещали пиперидин (64 мг, 74 мкл, 0,76 ммоль, 2 экв.) и ТГФ (3 мл), смесь охлаждали до 5 °С. К смеси при перемешивании по каплям прибавляли раствор **54a** (90 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего фильтровали. Продукт был получен из фильтрата после удаления растворителя под пониженным давлением. Выход: 92 мг (86%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 70–72 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39 (т, 1H, $J = 1,7$ Гц), 8,25 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц), 7,93 (д т, 1H, $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,3$ Гц), 7,62 (т, 1H, $J = 7,8$ Гц), 3,95 (с, 3H), 3,00 (т, 4H, $J = 5,6$ Гц), 1,67–1,61 (м, 4H), 1,44–1,38 (м, 2H).

Физико-химические параметры, полученные для соединения **55a**, совпадают с описанными в литературе. [610]

Синтез сульфамида 55b

Соединение **55b** было получено из **54b** (88 мг, 0,4 ммоль) согласно методу, описанному в работе [611]. Выход: 97 мг (90%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$: 166–168 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,86 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 3,78–3,72 (м, 4H), 3,07–3,00 (м, 4H), 2,67 (с, 3H).

Эксперименты по установлению механизма

Арилирование этилксантогената калия 57

Синтез ксантогената 58b

Соединение **58b** было получено из метил 3-аминобензоата (200 мг, 1,3 ммоль) согласно методу, описанному в работе [607]. Выход: 98 мг (29%). Физическое состояние: светло-желтое масло. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19 (т, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,12 (д т, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (д д д, $J_1 = 7,7$ Гц, $J_2 = 1,8$ Гц, $J_3 = 1,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,61 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,33 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 212,3, 166,2, 139,5, 136,3, 131,4, 131,2, 131,0, 129,4, 70,7, 52,5, 13,7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}_2^+$ 257,0301, найдено 257,0304. R_f (н-гексан : этилацетат = 4 : 1): 0,45.

Эксперименты по изучению стабильности 58b

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали $\text{DMCO-}d_6$ (0,6 мл), **58b** (33 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и **57** (42 мг, 0,26 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 40 °С (масляная баня) в течение 3 часов. Выход **59b** определяли по спектру ЯМР ^1H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол). Выход: 24 мг (95%).

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали $\text{DMCO-}d_6$ (0,6 мл) и **58b** (33 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 24 часов (температура внутри реактора 40 °С). Выход **59b** определяли по спектру ЯМР ^1H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол). Продукт **59b** не был зафиксирован.

Эксперименты по изучению механизма

Захват радикала TEMPO

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали DMCO (4 мл, 0,25 М), тиацетат калия **48a** (228 мг, 2 ммоль, 2 экв.), TEMPO (312 мг, 2 ммоль, 2 экв.) и растертые в ступке активированные молекулярные сита 4 Å (600 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон (199 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 24 часов (температура внутри реактора 40 °С), после чего выливали в

насыщенный раствор NaCl (20 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл) и насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (5 x 10 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный остаток анализировали при помощи ЯМР ¹H и HRMS. Выход продукта реакции **49a** 0%, радикальных аддуктов не зафиксировано.

Захват радикала дифенилметаном

В прокаленную виалу с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (4 мл, 0,25 М), тиоацетат калия **48a** (228 мг, 2 ммоль, 2 экв.), дифенилметан (1,68 г, 1,68 мл, 10 ммоль, 10 экв.) и растертые в ступке активированные молекулярные сита 4 Å (600 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон (199 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Виалу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционную смесь освещали при перемешивании в течение 24 часов (температура внутри реактора 40 °С), после чего выливали в насыщенный раствор NaCl (20 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли этилацетат (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, полученный остаток анализировали при помощи ЯМР ¹H и HRMS. HRMS зафиксирован аддукт 4-ацетилфенил(дифенил)метан (**47a**). HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₁H₁₉O⁺ 287,1430, найдено 287,1428.

Эксперимент с интервальным освещением

В две прокаленные виалы с завинчивающейся крышкой помещали ДМСО (4 мл, 0,25 М), тиоацетат калия **48a** (228 мг, 2 ммоль, 2 экв.) и растертые в ступке активированные молекулярные сита 4 Å (600 мг). Полученные смеси перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-бромацетофенон (199 мг, 1 ммоль, 1 экв.). Виалы вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз) и помещали в фотохимический реактор белого света. Реакционные смеси освещались при перемешивании в течение 12 ч (температура внутри реактора 40 °С), после чего из обеих виал отбирали аликвоту (0,1 мл). Выход **10a** определяли по спектру ЯМР ¹H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол). Затем одну из виал закрывали алюминиевой фольгой, обе виалы оставляли в реакторе еще

на 12 ч. После этого из обеих виал отбирали аликвоту (0,1 мл). Выход **49a** определяли по спектру ЯМР ^1H методом внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензол).

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.2c00913/suppl_file/jo2c00913_si_001.pdf

Общая методика синтеза 2-Аминобензо[*b*]тиофенов 62, 66

В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, добавляли тиаамид **63** (0,5 ммоль, 1 экв.) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (HFIP) (5 мл, 0,1 М). Затем при перемешивании по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (TMSOTf) (91 мкл, 111 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). В заключение к перемешиваемой смеси добавляли гидрокси(тозилокси)иодбензол (HTIB) (196 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) порциями в течение 1 мин при комнатной температуре. Еще через 1 мин реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл). Продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (15 мл × 4). Органические экстракты объединяли, сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (использовали фильтр Шотта высотой 5 см и диаметром 3 см) с градиентом смеси EtOAc – *n*-гексан.

4-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (62a) Выход 83 мг (76%).

Белое кристаллическое соединение. Т_{пл} (EtOAc – *n*-гексан): 177 – 179 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.61 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.47 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.22 – 7.28 (м, 1H), 7.06 – 7.15 (м, 1H), 6.23 (с, 1H), 3.83 – 3.90 (м, 4H), 3.21 – 3.28 (м, 4H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ = 157.8, 140.4, 132.8, 124.6, 121.72, 121.65, 121.1, 99.5, 66.4, 51.0. ИК (чистое) ν_{max} (см⁻¹) 3052, 2992, 2956, 2929, 2885, 2875, 2838, 1592, 1556, 1545, 1526, 1467, 1454, 1449, 1436, 1384, 1375, 1326, 1316, 1309, 1303, 1275, 1263, 1255, 1249, 1229, 1211, 1199, 1186, 1173, 1166, 1132, 1115, 1075, 1064, 1040, 1032, 1027, 1023, 1019, 1012, 949, 932, 913, 901, 881, 868, 830, 822, 798, 780, 761, 743, 730, 723, 705, 701, 664, 652, 601, 592, 580, 568, 544, 536, 525. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₂H₁₄NOS⁺ 220.0791; Найдено 220.0795. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 20:1) = 0.26.

4-(5-Метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (62b). Выход: 91 мг (73%). Белое твердое вещество. Т_{пл} (EtOAc – *n*-гексан): 115 – 117 °С. ЯМР ¹H(400МГц, CDCl₃):δ 7.47(д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.98 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 6.75 (дд, *J* = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 3.80 – 3.92 (м, 4H), 3.83 (с, 3H), 3.19 – 3.28 (м, 4H). ЯМР ¹³C(100 МГц, CDCl₃): δ = 159.1, 157.9, 141.5, 124.8, 122.4, 110.7, 104.6, 99.5, 66.4, 55.6, 50.9. ИК (чистое) ν_{max} (см⁻¹) 2969, 2931, 2891, 2879, 2858, 2850, 2834, 1658, 1591, 1577, 1567, 1551, 1530, 1485, 1457, 1451, 1442, 1433, 1426, 1386, 1375, 1348, 1339, 1333, 1323, 1319, 1313, 1304, 1296, 1279, 1267, 1247, 1233, 1221, 1211, 1199, 1188, 1176, 1156, 1141, 1136, 1129, 1117, 1076, 1066, 1042, 1020, 957, 948, 942, 931, 902, 888, 857, 837, 809, 797, 782, 764, 727, 714, 697, 688, 653, 640, 613, 600, 573,

554, 530. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{16}NO_2S^+$ 250.0896; Найдено 250.0898. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.19.

4-(6-Метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (62f). Выход 86 мг (74%). Белое кристаллическое соединение. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 122 – 124 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.07 (дд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 6.19 (с, 1H), 3.83 – 3.89 (м, 4H), 3.18 – 3.26 (м, 4H), 2.40 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 156.9, 137.8, 133.1, 131.4, 126.1, 121.7, 120.9, 99.6, 66.4, 51.2, 21.5. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 2960, 2947, 2938, 2928, 2918, 2879, 2863, 2836, 2811, 2749, 2737, 1611, 1560, 1548, 1532, 1482, 1473, 1456, 1443, 1413, 1403, 1384, 1374, 1339, 1334, 1323, 1314, 1307, 1296, 1278, 1267, 1264, 1258, 1232, 1218, 1200, 1187, 1130, 1114, 1077, 1069, 1064, 1060, 1048, 1029, 950, 942, 937, 930, 921, 914, 890, 879, 857, 847, 837, 815, 784, 776, 730, 723, 718, 714, 697, 689, 670, 649, 587, 574, 556, 549, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{13}H_{16}NOS^+$ 234.0947; Найдено 234.0951. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.26.

4-(5,6-Диметилбензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (62g). Выход: 88 мг (71%). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 154 – 156 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.38 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 6.15 (с, 1H), 3.83 – 3.88 (м, 4H), 3.18 – 3.25 (м, 4H), 2.31 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.1, 138.6, 133.5, 130.8, 130.6, 122.1, 121.9, 99.6, 66.5, 51.3, 20.1, 20.1. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 2966, 2955, 2889, 2871, 2856, 1676, 1645, 1618, 1606, 1586, 1556, 1541, 1531, 1477, 1466, 1459, 1446, 1419, 1408, 1396, 1387, 1382, 1373, 1350, 1340, 1326, 1308, 1304, 1291, 1280, 1261, 1219, 1200, 1170, 1162, 1149, 1115, 1075, 1065, 1049, 1024, 1000, 992, 942, 931, 900, 887, 878, 866, 809, 802, 790, 762, 741, 719, 690, 683, 646, 634, 621, 615, 580, 557, 533, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{18}NOS^+$ 248.1104; Найдено 248.1105.

R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.31.

4-(4,7-Диметилбензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (2h). Выход: 88 мг (72%). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 63 – 65 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6.99 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.85 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.27 (с, 1H), 3.86 – 3.91 (м, 4H), 3.25 – 3.31 (м, 4H), 2.45 (с, 3H), 2.42 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.4, 139.3, 132.5, 128.6, 127.8, 125.6, 122.3, 98.7, 66.5, 51.2, 20.1, 19.5. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3371, 3151, 2949, 2939, 2925, 2893, 2858, 1637, 1584, 1571, 1532, 1477, 1464, 1458, 1452, 1446, 1440, 1388, 1374, 1350, 1334, 1312, 1302, 1247, 1237, 1168, 1140, 1129, 1122, 1097, 1080, 1025, 1018, 822, 796, 768, 746,

733, 729, 682, 634, 586, 535, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{18}NOS^+$ 248.1104; Найдено 248.1109. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.31.

4-(Нафто[1,2-*b*]тиофен-2-ил)морфолин (2i). Выход: 75 мг (56%). Белое кристаллическое соединение. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 119 – 121 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.85 (дд, J = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.66 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.49 (ддд, J = 8.1, 6.9, 1.3 Гц, 1H), 7.39 (ддд, J = 8.1, 6.9, 1.2 Гц, 1H), 6.39 (с, 1H), 3.87 – 3.94 (м, 4H), 3.27 – 3.34 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9, 138.0, 129.7, 129.0, 128.9, 128.0, 126.6, 125.5, 124.1, 122.6, 121.0, 101.5, 66.4, 51.2. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3048, 2990, 2967, 2939, 2891, 2879, 2861, 2846, 2831, 1630, 1616, 1577, 1556, 1544, 1522, 1510, 1505, 1463, 1455, 1450, 1443, 1401, 1374, 1351, 1345, 1332, 1326, 1316, 1310, 1304, 1294, 1276, 1267, 1257, 1251, 1234, 1221, 1218, 1213, 1200, 1191, 1171, 1165, 1148, 1144, 1129, 1113, 1075, 1068, 1048, 1040, 1036, 1029, 1026, 1021, 988, 979, 960, 954, 940, 932, 900, 885, 867, 857, 824, 810, 782, 774, 766, 760, 752, 735, 675, 669, 666, 660, 656, 649, 575, 565, 548, 535, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{16}H_{16}NOS^+$ 270.0947; Найдено 270.0952. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.28.

4-(4-Метил-4H-тиено[3,2-*b*]индол-2-ил)морфолин (62m). Выход: 83 мг (61%). Светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 114 – 116 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.55 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.15 – 7.21 (м, 1H), 7.09 – 7.15 (м, 1H), 6.19 (с, 1H), 3.86 – 3.92 (м, 4H), 3.80 (с, 3H), 3.19 – 3.28 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 161.3, 144.3, 139.9, 122.6, 120.4, 119.2, 117.2, 109.2, 103.2, 90.1, 66.5, 51.5, 31.2. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3048, 2995, 2968, 2947, 2864, 2840, 2821, 1618, 1606, 1583, 1529, 1496, 1486, 1478, 1467, 1463, 1456, 1436, 1423, 1383, 1369, 1350, 1336, 1330, 1324, 1303, 1289, 1283, 1277, 1262, 1253, 1245, 1238, 1219, 1206, 1175, 1157, 1141, 1114, 1076, 1066, 1040, 1029, 1016, 1011, 989, 982, 970, 962, 938, 927, 914, 908, 892, 880, 845, 838, 799, 791, 763, 741, 736, 731, 715, 711, 703, 698, 679, 671, 655, 645, 617, 609, 590, 580, 574, 568, 558, 548, 525.

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{15}H_{17}N_2OS^+$ 273.1056; Найдено 273.1059.

R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.13.

4-(3-Фенилбензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (2n) Выход: 136 мг (92%). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 102 – 104 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.70 – 7.76 (м, 1H), 7.54 – 7.58 (м, 3H), 7.47 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 7.35 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.20 – 7.30 (м,

2H), 3.64 – 3.71 (м, 4H), 2.95 – 3.02 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 153.5, 139.6, 135.5, 133.9, 129.9, 128.7, 127.1, 124.5, 123.1, 122.3, 121.7, 121.50, 66.8, 52.8. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 2958, 2922, 2850, 1625, 1558, 1549, 1538, 1503, 1493, 1470, 1461, 1449, 1434, 1379, 1357, 1316, 1297, 1282, 1265, 1228, 1211, 1189, 1175, 1153, 1146, 1126, 1111, 1079, 1065, 1041, 1021, 969, 957, 937, 927, 890, 870, 819, 806, 778, 766, 756, 750, 740, 733, 723, 717, 709, 700, 687, 683, 668, 661, 647, 641, 619, 607, 546, 526. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NOS}^+$ 296.1104; Найдено 296.1110. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 20:1) = 0.44.

Бензо[b]тиофен-2-амин (2o). Выход: 51 мг (69%). Светло-желтое твердое вещество (соединение темнеет на воздухе). $T_{\text{пл}}$ (EtOAc – *n*-гексан): 97 – 99 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.57 (дд, J = 7.8, 1.1 Гц, 1H), 7.42 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.20 – 7.25 (м, 1H), 7.09 (ддд, J = 8.3, 7.2, 1.2 Гц, 1H), 6.29 (с, 1H), 4.04 (уш, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 150.6, 140.8, 133.3, 124.6, 121.7, 121.6, 120.7, 102.0. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3422, 3364, 3336, 1655, 1606, 1578, 1558, 1550, 1538, 1462, 1455, 1444, 1436, 1322, 1304, 1289, 1280, 1245, 1237, 1179, 1170, 1135, 1127, 1090, 1062, 1022, 1015, 823, 795, 764, 745, 730, 724, 691, 681, 632, 563, 535, 525. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{NS}^+$ 150.0372; Найдено 150.0374. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 4:1) = 0.49.

N-Бутилбензо[b]тиофен-2-амин (2p). Выход: 45 мг (44%). Белое полутвердое вещество (соединение темнеет на воздухе). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.73 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.24 – 7.30 (м, 1H), 7.01 – 7.07 (м, 1H), 5.04 (с, 1H), 3.21 (к, J = 6.6 Гц, 2H), 1.48 – 1.57 (м, 3H), 1.28 (г, J = 7.4 Гц, 2H), 0.88 (тд, J = 7.3, 2.5 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 156.7, 141.5, 130.2, 125.2, 121.9, 120.9, 119.1, 94.5, 47.5, 32.1, 20.0, 13.9. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3371, 3151, 2949, 2939, 2925, 2893, 2858, 1637, 1584, 1571, 1532, 1477, 1464, 1458, 1452, 1446, 1440, 1388, 1374, 1350, 1334, 1312, 1302, 1247, 1237, 1168, 1140, 1129, 1122, 1097, 1080, 1025, 1018, 822, 796, 768, 746, 733, 729, 682, 634, 586, 535, 525. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NS}^+$ 206.0998; Найдено 206.1003. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 4:1) = 0.66.

N,N-Диметилбензо[b]тиофен-2-амин (2q). Выход: 60 мг (68%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.57 (дт, J = 7.7, 0.8 Гц, 1H), 7.42 (дт, J = 7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.21 (ддд, J = 8.1, 7.2, 1.1 Гц, 1H), 7.03 (ддд, J = 8.3, 7.3, 1.2 Гц, 1H), 5.98 (с, 1H), 3.01 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 157.8, 141.5, 132.5, 124.5, 121.5, 120.4, 120.2, 96.6, 42.5. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1})

3053, 3010, 2865, 2815, 2797, 1888, 1627, 1559, 1553, 1543, 1481, 1454, 1434, 1423, 1365, 1352, 1340, 1322, 1312, 1304, 1260, 1234, 1185, 1178, 1165, 1130, 1120, 1111, 1075, 1064, 1027, 1016, 977, 960, 940, 919, 870, 848, 826, 816, 793, 756, 740, 718, 702, 697, 655, 645, 625, 613, 592, 572, 544, 538, 526. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{10}H_{12}NS^+$ 178.0685; Найдено 178.0687. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.58.

***N*-Бензил-*N*-изопропил-6-метилбензо[*b*]тиофен-2-амин (2r).** Выход: 97 мг (66%). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 106 – 108 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.36 – 7.36 (м, 5H), 7.21 – 7.26 (м, 1H), 7.19 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.83 (с, 1H), 4.41 (с, 2H), 4.00 – 4.07 (м, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.27 (д, J = 6.6 Гц, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.5, 139.3, 138.9, 132.2, 130.0, 128.6, 126.9, 126.7, 125.9, 121.4, 119.9, 97.6, 54.6, 50.4, 21.5, 20.2. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 2970, 1557, 1542, 1529, 1500, 1495, 1483, 1470, 1419, 1404, 1395, 1388, 1378, 1367, 1363, 1358, 1347, 1341, 1299, 1270, 1252, 1244, 1216, 1206, 1198, 1172, 1151, 1138, 1131, 1122, 1090, 1080, 1064, 1046, 1034, 1028, 1012, 1003, 953, 917, 898, 882, 833, 810, 769, 756, 751, 745, 726, 720, 710, 695, 686, 681, 645, 623, 590, 573, 558. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{19}H_{22}NS^+$ 296.1467; Найдено 296.1474. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.69.

1-(5-Метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил)-4-метилпиперидин (2s). Выход: 91 мг (70%). Желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 77 – 79 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.43 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 6.94 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 6.69 (дд, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.09 (с, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.58 – 3.66 (м, 2H), 2.89 (тд, J = 12.3, 2.8 Гц, 2H), 1.69 – 1.77 (м, 2H), 1.30 – 1.45 (м, 3H), 0.98 (д, J = 6.5 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 159.6, 157.8, 142.1, 124.8, 122.2, 109.8, 104.2, 98.5, 55.6, 51.4, 33.5, 30.5, 21.9. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3011, 2982, 2915, 2880, 2865, 2852, 2828, 1631, 1591, 1577, 1567, 1552, 1534, 1483, 1463, 1460, 1455, 1447, 1439, 1430, 1423, 1393, 1383, 1339, 1317, 1302, 1295, 1274, 1257, 1242, 1232, 1223, 1215, 1203, 1192, 1165, 1154, 1142, 1131, 1105, 1090, 1077, 1071, 1050, 1029, 982, 968, 955, 947, 917, 908, 885, 864, 847, 834, 816, 803, 784, 778, 770, 755, 724, 714, 697, 687, 658, 642, 628, 622, 613, 596, 566, 552, 525.

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{15}H_{20}NOS^+$ 262.1260; Найдено 262.1264. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.46.

2-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (2t). Выход: 95 мг (72%). Светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 121 – 123 °C. ЯМР 1H (400 МГц,

CDCl_3): δ = 7.61 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.47 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.15 – 7.25 (м, 5H), 7.05 – 7.12 (м, 1H), 6.24 (с, 1H), 4.49 (с, 2H), 3.62 (т, J = 5.9 Гц, 2H), 3.04 (т, J = 5.9 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 157.2, 141.0, 134.1, 133.2, 132.5, 128.8, 126.7, 126.5, 126.4, 124.6, 121.6, 121.1, 120.7, 98.2, 52.2, 48.8, 28.9. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3025, 2977, 2833, 1595, 1561, 1551, 1538, 1506, 1497, 1467, 1454, 1449, 1442, 1394, 1380, 1361, 1353, 1330, 1317, 1309, 1303, 1281, 1274, 1261, 1253, 1245, 1236, 1226, 1220, 1214, 1205, 1191, 1180, 1135, 1126, 1117, 1108, 1082, 1064, 1058, 1050, 1041, 1036, 1026, 1017, 995, 987, 951, 928, 920, 914, 879, 854, 829, 818, 789, 762, 756, 748, 738, 722, 674, 665, 594, 570, 547, 535, 526. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NS}^+$ 266.0998; Найдено 266.1002. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.56.

1-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)индолин (2u). Выход: 94 мг (75%). Твердое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ (EtOAc – n -гексан): 78 – 80 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.69 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.38 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.28 – 7.33 (м, 1H), 7.13 – 7.22 (м, 3H), 6.83 – 6.89 (м, 1H), 6.57 (с, 1H), 4.09 (т, J = 8.6 Гц, 2H), 3.25 (т, J = 8.6 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 147.3, 146.0, 139.6, 132.8, 131.0, 127.6, 125.2, 124.8, 121.9, 121.8, 121.2, 120.2, 109.2, 103.3, 53.5, 28.2. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3054, 2985, 2926, 2891, 2872, 1619, 1602, 1578, 1562, 1551, 1525, 1492, 1483, 1476, 1472, 1464, 1456, 1448, 1439, 1399, 1385, 1349, 1343, 1334, 1313, 1295, 1281, 1271, 1260, 1241, 1234, 1224, 1216, 1197, 1189, 1176, 1165, 1106, 1095, 1068, 1050, 1033, 1025, 1018, 1013, 942, 925, 909, 903, 880, 839, 783, 761, 750, 735, 717, 711, 628, 618, 594, 579, 569, 559, 530, 525. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NS}^+$ 252.0841; Найдено 252.0846 (2 ppm). R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.56.

1-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)-4-этилпиперазин (2v). Выход: 79 мг (64%). Твердое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ (EtOAc – n -гексан): 96 – 98 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.59 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.20 – 7.25 (м, 1H), 7.05 – 7.11 (м, 1H), 6.19 (с, 1H), 3.28 – 3.34 (м, 4H), 2.60 – 2.66 (м, 4H), 2.50 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.14 (т, J = 7.2 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 157.8, 140.7, 132.9, 124.6, 121.7, 121.4, 121.0, 99.4, 52.4, 52.2, 50.9, 12.1. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3054, 2996, 2966, 2951, 2932, 2860, 2814, 1646, 1606, 1562, 1552, 1537, 1477, 1439, 1407, 1401, 1392, 1379, 1357, 1340, 1328, 1319, 1313, 1303, 1292, 1285, 1274, 1252, 1240, 1231, 1218, 1207, 1193, 1186, 1171, 1146, 1135, 1125, 1097, 1090, 1080, 1066, 1027, 1012, 972, 944, 909, 896, 879, 833, 820, 810, 795, 764, 744, 731, 727, 721,

670, 656, 603, 593, 581, 564, 544, 533, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{19}N_2S^+$ 247.1263; Найдено 247.1266. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.14.

***N*-(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)-4-гидроксиметилпиперидин (2w)** Выход: 79 мг (64%). Белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 118 – 120 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.58 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.19 – 7.24 (м, 1H), 7.02 – 7.10 (м, 1H), 6.18 (с, 1H), 3.66 – 3.73 (м, 2H), 3.56 (д, J = 6.4 Гц, 2H), 2.92 (тд, J = 12.3, 2.8 Гц, 2H), 1.82 – 1.90 (м, 2H), 1.63 – 1.76 (м, 1H), 1.40 – 1.52 (м, 2H), 1.35 (уш, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 158.1, 140.9, 132.7, 124.5, 121.6, 121.1, 120.7, 98.9, 67.6, 51.2, 38.3, 28.1. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3196, 2977, 2914, 2869, 2826, 1604, 1563, 1549, 1536, 1473, 1456, 1448, 1439, 1395, 1381, 1328, 1302, 1289, 1260, 1253, 1246, 1235, 1227, 1195, 1180, 1157, 1146, 1135, 1115, 1103, 1092, 1074, 1067, 1059, 1045, 1037, 1025, 1019, 1014, 998, 991, 972, 955, 937, 928, 903, 893, 862, 841, 817, 776, 749, 733, 728, 722, 662, 655, 601, 593, 580. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{14}H_{18}NOS^+$ 248.1104; Найдено 248.1108. R_f (n -гексан – EtOAc = 4:1) = 0.69.

Метил 1-(6-метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (2l). Выход: 116 мг (80%). Белое твердое соединение. $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): 142 – 144 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.40 (с, 1H), 7.34 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.04 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.15 (с, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.58 – 3.65 (м, 2H), 2.89 – 2.99 (м, 2H), 2.41 – 2.53 (м, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.98 – 2.08 (м, 2H), 1.83 – 1.98 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 175.0, 156.9, 138.2, 133.2, 131.1, 126.0, 121.7, 120.7, 99.6, 52.0, 50.8, 40.6, 27.5, 21.5. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 2950, 2864, 2826, 1834, 1726, 1585, 1560, 1548, 1537, 1493, 1474, 1466, 1457, 1442, 1435, 1393, 1385, 1338, 1324, 1314, 1304, 1295, 1289, 1273, 1260, 1254, 1250, 1228, 1179, 1172, 1166, 1154, 1146, 1119, 1104, 1069, 1029, 999, 993, 985, 979, 964, 951, 927, 912, 907, 902, 883, 868, 851, 822, 781, 765, 729, 723, 697, 687, 649, 633, 587. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{16}H_{20}NO_2S^+$ 290.1209; Найдено 290.1214.

R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.31.

1-(6-Метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (2y) Выход: 114 мг (83%). $T_{пл}$ (EtOAc – n -гексан): ~ 220 °C. Белое кристаллическое соединение. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ = 7.45 (с, 1H), 7.43 (уш, 1H), 7.31 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.01 (дд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 6.83 (уш, 1H), 6.22 (с, 1H), 3.53 – 3.61 (м, 2H), 2.85 (тд, J = 12.3, 2.9 Гц, 2H), 2.31 (с, 3H), 2.21 – 2.34 (м, 1H), 1.75 – 1.83 (м, 2H), 1.59 – 1.72 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ = 176.1, 156.5, 138.3, 132.1, 130.1, 125.9, 121.4, 120.3, 98.5, 50.3, 40.9, 27.6, 21.0. ИК

(чистое) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3370, 3254, 3181, 2993, 2818, 1645, 1578, 1559, 1545, 1531, 1483, 1471, 1464, 1448, 1392, 1383, 1323, 1311, 1302, 1266, 1259, 1252, 1224, 1207, 1193, 1179, 1157, 1146, 1137, 1099, 1066, 1020, 961, 926, 882, 818, 751, 722, 696, 627, 582, 570, 532. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{15}H_{19}N_2OS^+$ 275.1213; Найдено 275.1219.

4-(6-Изобутил-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)морфолин (66y) был получен в соответствии с общей процедурой из 2-(4-изобутилфенил)-1-морфолинопропан-1-тиона (2,93 г, 10 ммоль) с некоторыми модификациями: НТІВ добавляли к охлажденному до 15–20 °С раствору в течение 5 мин. После окончания реакции HFIP отгоняли из реакционной смеси (~ 90 мл). иодбензол также выделяли методом колоночной хроматографии с выходом 78% (1,61 г).

Выход: 2,46 г (85%). Белое твердое вещество. Тпл (EtOAc – *n*-гексан): 57 – 59 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.47 – 7.53 (м, 2H), 7.14 (дд, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 3.84 – 3.91 (м, 4H), 2.95 – 3.02 (м, 4H), 2.56 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 2.29 (с, 3H), 1.83 – 1.96 (м, 1H), 0.91 (д, J = 6.6 Гц, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 150.9, 137.6, 137.4, 135.4, 125.8, 122.8, 120.9, 120.6, 67.2, 54.2, 45.6, 30.6, 22.5, 11.3. ИК (чистое) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2954, 2933, 2915, 2879, 2861, 2835, 2820, 1625, 1582, 1552, 1541, 1501, 1472, 1456, 1439, 1420, 1405, 1393, 1382, 1376, 1366, 1354, 1348, 1332, 1321, 1303, 1293, 1274, 1258, 1229, 1193, 1147, 1138, 1131, 1113, 1095, 1084, 1075, 1069, 1051, 1034, 1004, 985, 936, 923, 897, 879, 845, 836, 814, 799, 784, 777, 746, 741, 715, 707, 693, 682, 653. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{17}H_{24}NOS^+$ 290.1573; Найдено 290.1578. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 20:1) = 0.44.

2-Бензил-4,5-дигидробензо[*f*][1,3]тиазепин (64)

Выход: 58 мг (46%). Светло-желтое вязкое масло. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7.29 – 7.39 (м, 4H), 7.24 – 7.28 (м, 1H), 7.00 – 7.21 (м, 4H), 4.06 – 4.13 (м, 2H), 3.73 (с, 2H), 3.14 – 3.21 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.7, 143.4, 136.9, 132.8, 129.3, 129.2, 128.6, 128.6, 127.3, 127.0, 126.2, 52.1, 49.2, 35.6. ИК (чистое) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3026, 2985, 2912, 1641, 1503, 1494, 1485, 1476, 1460, 1453, 1448, 1442, 1376, 1356, 1314, 1275, 1225, 1189, 1135, 1078, 1055, 1030, 1015, 998, 881, 836, 795, 747, 715, 697, 686, 679, 669, 658, 629, 572, 544, 525. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{16}H_{16}NS^+$ 254.0998; Найдено 254.1002. R_f (*n*-гексан – EtOAc = 20:1) = 0.22.

2-Бензил-6-метоксибензо[*d*]тиазол (65). Выход: 43 мг (34%). Желтое вязкое масло.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.87 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.28 – 7.43 (м, 5H), 7.25 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.05 (дд, J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 4.40 (с, 2H), 3.85 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ = 168.6, 157.5, 147.8, 137.5, 137.1, 129.2, 129.0, 127.4, 123.3, 115.2, 104.3, 55.9, 40.6. ИК (чистое) ν_{max} (cm^{-1}) 3061, 3042, 3027, 2979, 2935, 2862, 2831, 1658, 1602, 1572, 1558, 1541, 1518, 1502, 1494, 1480, 1464, 1456, 1453, 1443, 1433, 1349, 1316, 1290, 1256, 1243, 1226, 1189, 1180, 1143, 1099, 1080, 1052, 1037, 1025, 957, 895, 877, 827, 778, 757, 726, 700, 682, 674, 652, 635, 621, 608, 597, 589, 563, 552, 541, 533, 525. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Расчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NOS}^+$ 256.0791; Найдено 256.0796. R_f (n -гексан – EtOAc = 20:1) = 0.22.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://www.thieme-connect.de/media/synthesis/202505/supmat/sup_ss-2024-j0447-op_10-1055_a-2500-6460.pdf

6.3. Экспериментальная часть к главе 4

Общая методика алкилирования сульфонов **69a** и **69b** в условиях реакции Мицунобу
Трифенилфосфин (0,76 г, 3 ммоль) и спирт (3 ммоль) последовательно добавляли в атмосфере аргона к раствору сульфона **69a** или **69b** (0,51 г, 2 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Затем по каплям добавляли раствор диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (0,6 г, 3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при перемешивании и охлаждении до 0°C и перемешивали в течение 24 ч при 25°C. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток подвергали хроматографической очистке.

1-(2-Фенилоксиэтил)-2-фенилсульфонилиндол (72a), $T_{пл}$ 155 - 157°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1100-1300 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 4,02 (2H, т, J = 5,2 Гц, CH₂); 4,75 (2H, т, J = 5,4 Гц, CH₂); 6,64 (2H, д, J = 7,8 Гц, *o*-C₆H₅O); 6,88 (1H, т, J = 7,4 Гц, *m*-C₆H₅O); 7,19 (1H, т, J = 7,5 Гц, H-5); 7,34-7,50 (2H, м); 7,61-7,78 (7H, м); 8,00 (2H, д, J = 7,8 Гц, *o*-C₆H₅SO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 377 [M]⁺ (81), 284 [M⁺ - OPh] (79), [270 [M⁺ - CH₂OPh] (67), 236 (47), 204 (43), 143 (100), 91 (52), 77 (8). Найдено, %: C 69,99; H 5,09; N 3,69. C₂₂H₁₉NO₃S. Вычислено, %: C 70,00; H 5,07; N 3,71.

1-Гексил-2-фенилсульфонилиндол (72b), $T_{пл}$ 58-60°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1100-1300 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0,81 (3H, т, J = 6,9, CH₃); 1,34-1,38 (8H, м, (CH₂)₄); 4,28 (2H, т, J = 7,4, CH₂); 7,18 (1H, т, J = 7,5, H-5); 7,37 (1H, т, J = 7,8, H-6); 7,42 (1H, с, H-3); 7,56 (2H, д, J = 8,6, *o*-C₆H₅SO₂); 7,66-7,96 (5H, м). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 341 [M]⁺ (30), 270 (13), 200 [M⁺ - SO₂Ph] (100), 130 (48), 91 (20), 77 (13). Найдено, %: C 70,40; H 6,71; N 4,14. C₂₀H₂₁NO₂S. Вычислено, %: C 70,35; H 6,79; N 4,10.

1-(1-Фенилэт-2-ил)-2-фенилсульфонил)индол (72c), аморфное соединение. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1100-1300 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 1,57 (3H, д, J = 7,1, CH₃); 6,17 (1H, к, J = 7,1, CH); 6,88-7,01 (2H, м); 7,06-7,11 (2H, м); 7,19-7,27 (3H, м); 7,51 (1H, с, H-3); 7,64 (2H, т, J = 7,8, C₆H₅SO₂); 7,71-7,79 (3H, м); 8,01 (2H, д, J = 8,1, C₆H₅SO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 361 [M]⁺ (21), 257 [M⁺ - PhCH=CH₂] (90), 219 (23), 132 (45), 105 (PhCH=CH₂] (100), 77 (23). Найдено, %: C 73,10; H 5,26; N 3,90. C₂₂H₁₉NO₂S. Вычислено, %: C 73,10; H 5,30; N 3,88.

1-(1-Фенилбут-2-ил)-2-фенилсульфонилиндол (72d) получен в виде аморфного соединения. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1100-1300 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0,10 (3H, t, $J = 7,4$, CH₃); 1,56 (1H, м); 2,11 (1H, м); 2,95 (1H, м); 3,25 (1H, м); 4,85 (1H, м); 7,06 (2H, d, $J = 6,8$, o-C₆H₅); 7,15-7,27 (4H, м); 7,38 (1H, t, $J = 7,8$, H-5); 7,43 (1H, s, H-2); 7,62-7,68 (2H, м); 7,74 (1H, м); 7,81 (1H, d, $J = 7,8$, H-7); 7,86-7,95 (3H, м). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 [M]⁺ (15), 298 [M⁺ - PhCH₂] (85), 157 [M⁺ - PhCH₂ - SO₂Ph] (100), 92 (32), 77 (8). Найдено, %: C 74,00; H 5,88; N 3,59. C₂₄H₂₃NO₂S. Вычислено, %: C 74,00; H 5,95; N 3,60.

Этиловый эфир (R,S)-2-(2-фенилсульфонилиндол-1-ил)пропионовой кислоты (R,S)-72e получен в виде аморфного соединения. ИК-спектр, α , см⁻¹: 1100-1300 (SO₂), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0,9 (3H, т, $J = 7,1$, CH₂CH₃); 1,48 (3H, д, $J = \text{CHCH}_3$); 3,93-3,99 (2H, м, OCH₂); 5,65 (1H, м, CH); 7,20 (1H, т, $J = 7,8$, H-5); 7,27 (1H, д, $J = 7,7$, H-4); 7,36 (1H, т, $J = 7,5$, H-6); 7,50 (1H, с, H-3); 7,64 (2H, т, $J = 7,1$, M-C₆H₅SO₄); 7,73 (3H, м); 7,79 (1H, д, $J = 7,8$, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [M]⁺ (30), 284 (M⁺ - CO₂Et) (84), 216 (12), 143 [M⁺ - SO₂Ph⁺ - CO₂Et] (100), 115 [M⁺ - SO₂Ph⁺ - MeCHCO₂Et] (12), 77 (12). Найдено, %: C 63,89; H 5,29; N 3,89. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 63,85; H 5,36; N 3,92.

Этиловый эфир (R)-2-(3-фенилсульфонилиндол-1-ил)пропионовой кислоты (R)-72e был получен в виде аморфного соединения из этилового эфира (S)-молочной кислоты, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 17^\circ$ (чистый), >98% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 2,5^\circ$ ($c = 1,2$, этанол). Найдено, %: C 63,91; H 5,33; N 3,94. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: 63,85; H 5,36; N 3,92.

Общая методика алкилирование 2-цианоиндола (70) в условиях реакции Мицунобу
К раствору 2.5 г (17.5 ммоль) 2-цианоиндола (70) и 6.8 г (26 ммоль) трифенилфосфина в 50 мл ТГФ при 0 – 5 °С добавляют 26 ммоль спирта и затем по каплям раствор 5.1 мл (26 ммоль) диизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты в 10 мл ТГФ. Смесь перемешивают при той же температуре 1 ч и оставляют на 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат.

1-(1-Фенилэтил)индол-2-карбонитрил (74a). Получен из 1-фенилэтанола. Выход 95%. Вязкая жидкость. ИК спектр, ν , см⁻¹: 710 (Ph), 750, 760, 2235 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., J (Гц): 2.02 (3H, д, $J=7.1$, CH₃), 6.15 (1H, к, $J=7.1$, CHCH₃), 7.16 – 7.23 (3H, м, H

аром.), 7.27 – 7.39 (4H, м, Н аром.), 7.52 (1H, с, C(3)H), [7.60 (1H, д, $J=8.5$), 7.71 (1H, д, $J=7.9$), 4-Н и 7-Н]. Масс-спектр, m/z (I , %): 246 [M^+] (22), 142 (35), 105 (100), 77 (17). Найдено, %: С 82.62; Н 5.70; N 11.18. $C_{17}H_{14}N_2$. Вычислено, %: С 82.90; Н 5.73; N 11.37.

(S)-1-(2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-карбонитрил (S-74b). Получен из (R)-2-метокси-1-фенилэтанола. Выход 91%. $[\alpha]_D^{25}$ 34.8 (с 5.3, CH_2Cl_2). Т. пл. 76-78°C (из смеси этилацетат-гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 705 (Ph), 720, 755, 770, 2230 (CN). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 3.43 (3H, с, OCH_3), 4.34 (1H, д.д, $J=10.1$, $J=5.6$, CH_aH_b), 4.42 (1H, т, $J=10.1$, CH_aH_b), 6.03 (1H, д.д, $J=10.1$, $J=5.6$, $CHPh$), 7.30-7.85 (9H, м, Н аром.), 7.69 (1H, д, $J=8.0$, Н аром.). Найдено, %: С 77.99; Н 5.76; N 10.22. $C_{18}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14.

(R)-1-(2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-карбонитрил (S-74b). Получен из (R)-2-метокси-1-фенилэтанола. Выход 91%, вязкая жидкость $[\alpha]_D^{25}$ - 54.8 (с 5.0, CH_2Cl_2). Спектральные характеристики соответствуют данным для (S)-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-2-цианоиндола.

Аналогично был получен рацемический 1-(2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-карбонитрил (*R,S*-74b). Спектральные характеристики соответствуют данным для (S)-1-(2-метокси-1-фенилэтил)-2-цианоиндола.

Этиловый эфир (R)-2-(2-цианоиндол-1-ил)пропионовой кислоты (R-74c). Получен из этилового эфира (S)-молочной кислоты ($[\alpha]_D^{20}$ 11.2 (без растворителя), $ee > 99$ %). Выход 71 %, вязкое масло. $[\alpha]_D^{20}$ -18.0 (с 2.0, $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (C=O), 2240 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., J /Гц): 1.15 (т, 3H, CH_3CH_2 , $J=7.1$), 1.76 (д, 3H, CH_3CH , $J=7.4$), 4.40 (м, 2H, CH_2CH), 5.80 (к, 1H, CH_3CH , $J=7.4$), 7.20 (т, 1H, $J=7.65$), 7.41 (т, 1H, $J=7.8$), 7.47 (с, 1H, C(3)H), 7.62 (д, 1H, $J=8.5$), 7.66 (д, 1H, $J=8.1$). Масс-спектр, m/z (I , %): 242 [M^+] (23), 169 [$M-CO_2Et$] $^+$ (100), 142 (6), 115 (8). Найдено, %: С, 68.96; Н, 5.89; N, 11.12. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 69.41; Н, 5.82; N, 11.56.

(R)-2-(2-Цианоиндол-1-ил)-2-фенилэтиловый эфир бензойной кислоты (R-74d)

Получен из (S)-2-(бензоилокси)-1-фенилэтанола. Выход 76 %, белые кристаллы, т. пл. 77-78°C (этилацетат – петролейный эфир). $[\alpha]_D^{25}$ -75.5 (с 3.71, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 725, 770, 815, 1725 (C=O) 2235 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. , J (Гц): 5.25

(1H, д.д, $J=9.8$, $J=11.5$, CH_aH_b), 5.37 (1H, д.д, $J=4.9$, $J=11.5$, CH_aH_b), 6.31 (1H, д.д, $J=4.9$, $J=9.8$, PhCH), 7.17 – 7.33 (4H, м, H аром.), 7.35 – 7.48 (7H, м, H аром.), 7.55 (1H, т, $J=7.4$, H аром.), 7.70 (1H, д, $J=8.0$, H аром.), 7.90 (2H, д, $J=7.2$, H аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 58.68 (PhCH), 63.80 (CH_2), [110.34 (C), 111.80 (CH), 113.90 (C), 114.76 (CH), 121.73 (CH), 122.68 (CH), 125.97 (CH), 126.85 (2CH), 127.00 (C), 128.45 (2CH), 128.78 (CH), 129.20 (2CH) 129.50 (C), 129.72 (2CH), 133.35 (CH), 135.33 (C), 137.06 (C), C аром. + $\text{C}\equiv\text{N}$], 166.06 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 78.77; H 5.01; N 7.54. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.67; H 4.95; N 7.65.

Аналогично был получен рацемический **2-(2-цианоиндол-1-ил)-2-фенилэтиловый эфир бензойной кислоты (74e)**, т. пл. 94-95°C (этилацетат – петролейный эфир). Спектральные характеристики соответствуют данным для (R)-2-(2-цианоиндол-1-ил)-2-фенилэтиловый эфир бензойной кислоты.

Общая метода восстановительное десульфонилирование N-алкил-2-фенилсульфонилиндов. Свежеприготовленный никель Ренея (3,5 г) добавляли к раствору N-алкил-2-фенилсульфонилиндола (1 ммоль) в этаноле или ТГФ (25 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении до полного израсходования исходного сульфона. Катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 20 мл этилацетата, промывали двумя порциями воды по 30 мл, сушили Na_2SO_4 , концентрировали и подвергали хроматографии.

1-Гексилиндол (76a) был получен с выходом 96% (0,20 г) в виде светло-желтой вязкой жидкости. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 0,85-1,24 (9H, м); 1,74 (2H, м); 4,13 (2H, м); 6,41 (1H, д, $J = 2,8$, H-3); 7,00 (1H, т, $J = 7,8$, H-5); 7,11 (1H, т, $J = 7,2$, H-6); 7,35 (1H, д, $J = 3,2$, H-2); 7,45 (1H, д, $J = 7,1$, H-7); 7,53 (1H, д, $J = 7,15$, H-4). Масс-спектр, m/z (Ютн, %): 201 $[\text{M}]^+$ (38), 130 $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}]$ (100), 117 $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}]$ (10). Найдено, %: C 83,57; H 9,48; N 6,91. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$. Вычислено, %: C 83,53; H 9,51; N 6,96.

1-(1-Фенилэтил)индол (76b) был получен с выходом 77% (0,17 г) в виде светло-желтой вязкой жидкости. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1,95 (3H, d, $J = 7,1$, CH_3); 5,70 (1H, q, $J = 7,1$, CH); 6,59 (1H, d, $J = 3,2$, H-3); 7,08-7,18 (4H, m); 7,22-7,34 (5H, m); 7,66 (1H, d, $J = 7,1$, H-7). Масс-спектр, m/z (Ютн, %): 221 $[\text{M}]^+$ (79), 117 $[\text{M}^+ - \text{PhCH}=\text{CH}_2]$ (100), 105 $[\text{CH}_2=\text{CHPh}]$ (96), 89 (35). Найдено, %: C 86,80; H 6,88; N 6,35. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$. Вычислено, %: C 86,84; H 6,83; N 6,33.

1-(1-Фенилбут-2-ил)индол (76с) был получен с выходом 81% (0,20 г) в виде светло-желтой вязкой жидкости. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 0,79 (3H, т, J = 7,1, CH_3); 1,97 (2H, м); 3,16 (2H, м); 4,45 (1H, м, CH); 6,53 (1H, д, J = 3,2, H-3); 7,00 (2H, д, J = 6,3, H-7); 7,06-7,35 (7H, м); 7,63 (1H, д, J = 7,8, H-4). Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 249 $[\text{M}]^+$ (12), 158 $[\text{M}^+ - \text{PhCH}_2]$ (100), 117 $[\text{M}^+ - \text{MeCH}_2\text{CH-CHPh}]$ (17), 91 $[\text{PhCH}_2]$ (12). Найдено, %: C 86,71; H 7,57; N 5,68. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$. Вычислено, %: C 86,75; H 7,63; N 5,62.

Этиловый эфир (R,S)-2-(индол-2-ил)пропионовой кислоты (R,S)-76d был получен с выходом 74% (0,16 г). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1740 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1,15 (3H, т, J = 7,7, OCH_2CH_3); 1,73 (3H, д, J = 7,9, CHCH_3); 4,12 (2H, м, OCH_2CH_3); 5,76 (1H, м, CHCH_3); 6,49 (1H, д, J = 3,1, H-3); 7,08 (2H, м); 7,42 (2H, м); 7,55 (1H, д, J = 7,8, H-4). Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 217 $[\text{M}]^+$ (18), 144 $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}]$ (100), 117 (10), 89 (10), 43 (58). Найдено, %: C 71,93; H 6,88; N 6,48. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71,87; H 6,96; N 6,45.

Этиловый эфир (R)-2-(индол-1-ил)пропионовой кислоты (R)-76d был получен с выходом 74% (0,16 г) в виде светло-желтой вязкой жидкости, $[\alpha]_{25}^{\text{D}} -13,5^\circ$ (этанол, с 3,2). Найдено, %: C 71,91; H 6,93; N 6,42. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71,87; H 6,96; N 6,45.

Синтез N-Вос-защищённых 2-аминометилиндолов 77 (общая методика)

К раствору 13.5 ммоль нитрила в 100 мл метанола при 0 – 5°C добавляют 5.9 г (27 ммоль) Wos_2O , 0.33 г (1.4 ммоль) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и затем 3.6 г (94.5 ммоль) боргидрида натрия в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, после чего растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 150 мл эфира. Экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2 $\times$ 100 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл) и сушат безводным Na_2SO_4 . Отгоняют растворитель в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат, 10:1.

Этиловый эфир 2-{2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]индол-1-ил}-пропионовой кислоты (77с) Выход 74 %, вязкое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1710 (NHC=O), 1735 (C=O), 3390 (N-H). Масс-спектр, m/z (I, %): 346 $[\text{M}^+]$ (36), 290 $[\text{M-H}_2\text{C=C}(\text{CH}_3)_2]^+$ (68), 245 (23), 230 (15), 200 (27), 171 (32), 156 (100), 144 (38), 130 (54), 57 (83). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 1.09 (3H, т, J=7.1, CH_3CH_2), 1.39 (9H, с, CMe_3), 1.62 (3H, д, J=7.4, CH_3CH), 4.11 (2H, м, CH_3CH_2), 4.30 (2H, м, CH_2NH), 5.80 (1H, к,

$J=7.4$, CH_3CH), 6.31 (1H, с, 3'-H), 6.99 (1H, м, Н аром.), 7.06 (1H, м, Н аром), 7.17 (1H, д, $J=8.3$, Н аром), 7.38 (1H, уш. с, NH), 7.49 (1H, д, $J=7.5$, Н аром). Найдено, %: С, 65.26; Н, 7.54; N, 7.79. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 65.87; Н, 7.56; N, 8.09.

(R)-2-{2-[(*трет*-Бутоксикарбониламино)метил]индол-1-ил}-2-фенилэтиловый эфир бензойной кислоты (R-77e). Выход 64 %, стеклообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -81.7 (с 3.33, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 720, 750, 760, 1700 (NHC=O), 1720 (PhC=O) 3380 (N-H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. J (Гц): 1.35 (9H, с, CMe_3), 4.40 – 4.50 (1H, м, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{NH}$), 4.70 – 4.83 (1H, м, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{NH}$), 4.84 – 4.99 (1H, м, NH), 5.12 (1H, д.д, $J=8.6$, $J=11.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBz}$), 5.33 (1H, д.д, $J=5.4$, $J=11.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBz}$), 6.20 (1H, д.д, $J=5.4$, $J=8.6$, PhCH), 6.55 (1H, с, 3'-H) 7.00 – 7.12 (2H, м, Н аром.), 7.30 – 7.45 (8H, м, Н аром.), 7.54 (1H, т, $J=7.4$, Н аром.), 7.60 (1H, д, $J=7.7$, Н аром.), 7.86 (2H, д, $J=7.2$, Н аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.27 (3C , $\text{C}(\text{CH})_3$), 37.51 (CH_2NH), 56.22 (PhCH), 64.33 (CH_2OBz), 79.82 ($\text{C}(\text{CH})_3$), [102.83, 112.07, 119.88, 120.84, 121.78, 126.55 (2C), 126.83, 127.94, 128.41 (2C), 128.96 (2C), 129.20, 129.67 (2C), 133.19, 136.37, 136.98, 138. 11, С аром.], 155.36 (NHC=O), 166.06 (PhC=O). Найдено, %: С 74.20; Н 6.41; N 5.88. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %:С 74.02; Н 6.43; N 5.95.

Аналогично был получен рацемический **2-{2-[(*трет*-бутоксикарбониламино)метил]индол-1-ил}-2-фенилэтиловый эфир бензойной кислоты (77e).** Спектральные характеристики соответствуют данным для (R)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбониламино)метил]индол-1-ил}-2-фенилэтилового эфира бензойной кислоты.

(R)-4-Метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-3-он (R-76с). К раствору 2.5 г (10.3 ммоль) этилового эфира (R)-2-(2-цианоиндол-1-ил)пропионовой кислоты (**R-2**) в 75 мл абсолютного метанола добавляют 0.25 г (1 ммоль) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и затем при 0-5°C порциями 2.74 г (72 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, после чего отгоняют растворитель в вакууме, остаток растворяют в 200 мл этилацетата, промывают раствором NaHCO_3 (2×100), насыщенным раствором NaCl , сушат безводным Na_2SO_4 . Экстракт упаривают в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из EtOH . Выход 1.45 г (65 %). Т. пл. 221-222°C (из этанола). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -91.5 (с 1.3, MeOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=O), 3200 (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 1.52 (3H, д, $J=6.8$, CH_3), 4.53 (1H, д.д., $J=16.3$, $J=4.4$, 1- H_a), 4.69 (1H, д, $J=16.3$, 1- H_b), 5.02 (1H, к, $J=6.8$, CH_3CH), 6.33 (1H, с, 10-H), [7.04 (1H, м), 7.11 (1H,

м), 5-Н и 6-Н], 7.51 (2Н, м, 4-Н + 5-Н), 8.39 (1Н, уш. д, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 200 [M^+] (82), 185 [$M-Me$] $^+$ (60), 156 (58), 130 (100), 115 (71), 77 (91), 63 (72). Найдено, %: С, 71.46; Н, 5.92; N, 13.55. $C_{12}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: С, 71.98; Н, 6.04; N, 13.99.

Гидрохлорид (*R*)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индола (*R*-78с)

А. К суспензии 0.45 г (11.9 ммоль) $LiAlH_4$ в 12 мл абсолютного ТГФ добавляют порциями 0.95 г (4.75 ммоль) 4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-3-он. Реакционную смесь кипятят 10 ч, охлаждают до комнатной температуры, осторожно добавляют 0.5 мл воды, затем 0.5 мл 15% раствора КОН и еще 0.5 мл воды, после чего перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают 50 мл ТГФ, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл хлористого метилена, промывают насыщенным раствором NaCl, сушат безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в небольшом количестве абсолютного эфира, и при охлаждении приливают 1,2 мл (~ 4,75 ммоль) 4 моль/л раствора хлороводорода в диоксане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.76 г (72 %).

Б. К раствору 0.11 мл (1.1 ммоль) комплекса боран- Me_2S в 2 мл ТГФ прибавляют 0.1 г (5 ммоль) (*R*)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-3-она. Реакционную смесь оставляют на 24 ч, после чего прибавляют по каплям 1 мл метанола, упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 2 мл разбавленной соляной кислоты (1:1) и перемешивают при нагревании 1 ч, после чего охлаждают до 0°C, добавляют 30% раствор КОН до $pH \sim 12$ и экстрагируют $CHCl_3$ (5 × 10 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl, сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в абсолютном эфире, и при охлаждении добавляют 0.13 мл (~ 5 ммоль) 4 моль/л раствора хлороводорода в диоксане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и сушат. Выход 87 мг (78%).

Т. пл. 249-251°C (из этанола). $[\alpha]_D^{20}$ -40.2 (c 0.8, MeOH), $ee > 99$ %. ИК спектр, ν , cm^{-1} (для свободного основания): 760, 780, 3060, 3390 (N-H). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 1.52 (3Н, д, $J=6.6$, CH_3), 3.57 (1Н, д,д, $J=13.2$, $J=3.5$, 3- H_a), 3.69 (1Н, д,д, $J=16.3$, $J=4.9$, 3- H_b), 4.44 (1Н, д, $J=15.7$, 1- H_a), 4.52 (1Н, д, $J=15.7$, 1- H_b), 4.81 – 4.90 (1Н, м, CH_3CH), 6.40 (1Н, с, 10-Н), [7.06 (1Н, д,д, $J=7.1$, $J=7.8$), 7.15 (1Н, д,д, $J=7.1$, $J=8.0$), 5-Н и 6-Н], [7.49(1Н, д, $J=8.0$), 7.54 (1Н, д, $J=7.8$), 4-Н и 7-Н], 10.00 (2Н, уш. с, NH_2^+). Масс-спектр (для свободного основания), m/z (I , %): 186 [M^+] (47), 157 (62), 130 (100), 117 (49), 102 (30),

89 (48), 63 (55). Найдено, %: С, 64.42; Н, 6.83; N, 12.44. $C_{12}H_{14}N_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: С, 64.71; Н, 6.79; N, 12.58.

(R)-4-Фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол ((R)-78e)

Гидрохлорид (R)-2-[2-(аминометил)индол-1-ил]-2-фенилэтилового эфира бензойной кислоты. К раствору 1.26 г (2.7 ммоль) (R)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбониламино)-метил]индол-1-ил}-2-фенилэтилового эфира бензойной кислоты (**(R)-77e**) в 18 мл CH_2Cl_2 при 0 – 5°C добавляют 18 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают при той же температуре 3 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 × 25 мл), насыщенным раствором $NaCl$, сушат безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 10 мл этанола, при 0 – 5°C добавляют 1 мл раствора HCl в диоксане (4 моль/л) и снова упаривают. Полученный сырой гидрохлорид растворяют в 3 мл этанола и медленно добавляют 5 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0.81 г (74 %), розоватые кристаллы, т. пл. 160-162°C (из смеси этанол-эфир). Для выделения свободного основания гидрохлорид добавляют к раствору KOH , экстрагируют CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат безводным Na_2SO_4 , после чего упаривают досуха в вакууме. Для свободного основания: $[\alpha]_D^{25} -63.2$ (с 2.3, $CHCl_3$). Для гидрохлорида: ИК спектр, ν , cm^{-1} : 730, 755, 1720 ($PhC=O$) 3380 и 3550 (N-H). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 4.07 – 4.26 (1H, м, CH_aCH_bNH), 4.35 – 4.55 (1H, д, $J=15.5$, CH_aCH_bNH), 5.13 (1H, д.д., $J=8.4$, $J=11.3$, CH_aH_bOBz), 5.29 (1H, д.д., $J=5.3$, $J=11.3$, CH_aH_bOBz), 6.31 (1H, д.д., $J=5.3$, $J=8.4$, $PhCH$), 6.77 (1H, с, 3'-H), 6.95 – 7.04 (2H, м, H аром.), 7.14 – 7.20 (1H, м, H аром.), 7.32 – 7.44 (5H, м, H аром.), 7.48 (2H, т, $J=7.8$, H аром.), 7.54 – 7.59 (1H, м, H аром.), 7.63 (1H, т, $J=7.5$, H аром.), 7.77 (2H, д, $J=7.2$, H аром.) 8.9 (3H, уш. с., NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 35.81 ($CH_2NH_3^+$), 56.09 ($PhCH$), 64.49 (CH_2OBz), [102.76, 112.31, 120.22, 120.98, 122.11, 127.41 (2C) 128.10, 128.38, 129.23 (2C), 129.32 (2C), 129.56, 129.61 (2C), 134.01, 134.69, 136.58, 137.29 C аром.], 165.84 ($PhC=O$). Найдено, %: С 70.79; Н 5.70; N 6.81. $C_{24}H_{23}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 70.84; Н 5.70; N 6.88.

(R)-2-[2-(Аминометил)индол-1-ил]-2-фенилэтанол ((R)-80e).

К суспензии 0.2 г (0.5 ммоль) гидрохлорида (R)-2-[2-(аминометил)индол-1-ил]-2-фенилэтилового эфира бензойной кислоты в 1 мл этанола добавляют раствор 90 мг KOH в 4 мл этанола. Перемешивают при комнатной температуре 3 ч, добавляют 25 мл воды,

экстрагируют CH_2Cl_2 (3×15 мл). Экстракт промывают 20 мл насыщенного раствора NaCl , сушат Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью хлороформ – метанол (15:1). Получают 0.12 г (92 %) вязкого маслообразного вещества, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -27.7$ (с 4.03, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 2.97 (3H, уш. с., $\text{OH} + \text{NH}_2$), 3.99 (2H, м, CH_2NH_2), 4.49 – 4.51 (2H, м, CH_2OH), 5.56 – 5.58 (1H, м, CHPh), 6.48 (1H, с, 3'-H), 6.98 – 7.09 (3H, м, H аром.), 7.13 (2H, д, $J=7.4$, H аром.), 7.26 (3H, м, H аром.), 7.60 (1H, д, $J=7.8$, H аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: [38.43, 59.70, 62.25, 2CH_2 , PhCH], [102.13, 111.88, 119.65, 120.66, 121.51, 126.46 (2C), 127.56, 128.21, 128.76 (2C), 132.88, 138.05, 140.47, Саром.]. Найдено, %: C 76.85; H 6.78; N 10.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.66; H 6.81; N 10.52.

(R)-4-Фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол ((R)-78e)

К раствору 0.96 г (3.6 ммоль) (R)-2-[2-(аминометил)индол-1-ил]-2-фенилэтанола в 60 мл ацетонитрила добавляют 0.7 мл (7.2 ммоль) CCl_4 , 0.6 мл (4.3 ммоль) Et_3N и 1.13 г PPh_3 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч, растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл 5 % раствора NaOH , экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Экстракт промывают 10 мл насыщенного раствора NaCl , сушат Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя хлороформом. Получают 0.61 г (68 %), т. пл. 134°C (из смеси бензол – гексан), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -117.7$ (с 4.57, CHCl_3), ee 98 %. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 710 (Ph), 1775 ($\text{C}=\text{O}$), 3330 (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 4.64 – 4.75 (2H, м, CH_2), 6.18 (1H, с, PhCH), 6.47 (1H, с, 10-H), 6.98 – 7.06 (2H, м, H аром.), 7.11 (2H, д, $J=6.3$, H аром.), 7.25 – 7.35 (4H м, H аром.), 7.55 (1H, д, $J=6.6$, H аром.), 8.51 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 262 [M^+] (27), 218 (62), 128 (21), 115 (28), 103 (28), 89 (90), 77 (100), 62 (47), 51 (56), 44 (55), 39 (81). Найдено, %: C, 77.50; H, 5.18; N, 10.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68.

Стереоселективный синтез 4-замещенных 1,2,3,4,10,10a-гексагидропиразино-[1,2-*a*]индолов

(4R,10aR)-4-Метил-1,2,3,4,10,10a-гексагидропиразино[1,2-*a*]индол ((4R,10aR)-83c)

К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) гидрохлорида 4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индола (78с) в 5 мл абсолютного MeOH добавляют 1 мл 4 моль/л раствора HCl в диоксане, реакционную смесь охлаждают до -20°C , добавляют 0.2 г (3.1 ммоль) NaBH_3CN и перемешивают при температуре -10 – -5°C 9 ч, после чего к

реакционной смеси добавляют 10 мл воды, перемешивают еще 30 мин, добавляют 30 % раствор КОН до $pH \sim 12$, экстрагируют $CHCl_3$ (5×15 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl и сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме. По данным спектроскопии ЯМР 1H конверсия составляет 82% и примесь минорного диастеремера не более 3 %. Примесь исходного отделяют колоночной хроматографией (силикагель, элюент – $CHCl_3$ – MeOH, 100: 1), перекристаллизация полученного соединения в виде дигидрохлорида из смеси спирт - эфир дает чистый мажорный диастереомер, выход 76 %, $[\alpha]_D^{20} -35.0$ (с 2.0, MeOH), $ee \sim 100$ %. ИК спектр, ν , cm^{-1} (для свободного основания): 755 (Ar), 1610 (Ar), 3320 (N-H). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 1.23 (3H, д, $J=6.8$, CH_3), 2.16 (1H, уш. с, NH), 2.50 (1H, д.д, $J=14.9$, $J=9.5$, 10- H_a), 2.71 (1H, д.д, $J=10.7$, $J=11.9$, 1- H_a), 2.80 (1H, д, $J=12.2$, 3- H_a), 2.91 (1H, д.д, $J=14.9$, $J=7.9$, 10- H_b), 3.00 – 3.10 (2H, м, 1- H_e + 3- H_e), 3.69 – 3.75 (2H, м, 4-Н + 10 α -H), 6.36 (1H, д, $J=8.0$, 6-Н), 6.59 (1H, м, 8-Н), 7.03 – 7.06 (2H, м, 7-Н + 9-Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 11.98 (CH_3), 32.81 (10-С), 46.52 (4-С), 49.34 (3-С), 50.84 (1-С), 57.31 (10 α -С), 105.36 (6-С), 116.88 (8-С), 124.57 (9-С), 127.34 (7-С), 128.56 (9 α -С), 150.02 (5 α -С). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C сделано на основе экспериментов COSY, HSQC и HMBC. Масс-спектр, m/z (I , %): 188 [M^+] (6), 144 (35), 130 (14), 117 (29), 89 (37), 77 (16), 43 (100). Найдено, %: С, 76.08; Н, 8.52; N, 14.57. $C_{12}H_{16}N_2$. Вычислено, %: С, 76.55; Н, 8.57; N, 14.88.

((4R,10aS)-4-Фенил-1,2,3,4,10,10a-гексагидропиразино[1,2-*a*]индол ((4R,10aS)-83e)

Получают аналогично 4-метил-1,2,3,4,10,10a-гексагидропиразино[1,2-*a*]индолу: выход 69%, $[\alpha]_D^{20} -98.0$ (с 2.0, $CHCl_3$), ee 99 %. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 715 (Ph), 765, 1610, 3320 (N-H). Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м. д., J (Гц): 2.43 – 2.57 (2H, м), 2.61 – 2.75 (2H, м), 2.78 – 2.88 (2H, м), 3.01 – 3.13 (1H, м), 3.73 (1H, д.д, $J=10.01$, $J=3.5$, 10 α -H), 5.88 (1H, д, $J=7.3$, PhCH), 6.67 – 6.75 (2H, м, Н аром.), 6.95 – 7.24 (м, Н аром. + C_5D_5H), 7.35 (2H, д, $J=6.6$, Н аром.). Масс-спектр, m/z (I , %): 250 [M^+] (4), 206 (42), 118 (22), 104 (30), 89 (37), 77 (35), 44 (100). Найдено, %: С, 81.29; Н, 6.93; N, 11.02. $C_{17}H_{18}N_2$. Вычислено, %: С, 81.56; Н, 7.25; N, 11.19.

1-(1-Фенилэтил)индол-2-карбальдегид (75a)

К суспензии 0.3 г (8 ммоль) алюмогидрида лития в 2.5 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляют смесь 1.2 мл (12 ммоль) этилацетата и 1 мл ТГФ при 0-10°C. Смесь охлаждают

до 0°C, перемешивают при этой температуре 30 мин и добавляют раствор 1 г (4 ммоль) 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила (7) в 1.5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 0-5°C, добавляют 20 мл 5 н. H₂SO₄, перемешивают 5 мин и экстрагируют эфиром (3 x 30 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат, 100:6. Выход 0.76 г (75%). Т. пл. 48-49°C (из смеси этилацетат – гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 720 (Ph), 750, 765, 780, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., J (Гц): 1.92 (3H, д, $J=7.1$, CH₃), 6.92 (1H, к, $J=7.1$, CHCH₃), 7.10 (1H, д.д, $J=8.1$, $J=6.1$, H аром.) 7.16 – 7.39 (7H, м, H аром.), 7.57 (1H, с, 3-H), 7.60 (1H, д, $J=8.1$, H аром.), 9.94 (1H, с, CHO). Найдено, %: C 82.20; H 6.16; N 5.47. C₁₇H₁₅NO. Вычислено, %: C 81.90; H 6.06; N 5.62.

(S)-1-(2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-карбальдегид ((S)-75b)

К раствору 0.9 г (S)-1-(2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-карбонитрил (7) в смеси 15 мл гексана и 15 мл ТГФ при -70°C в атмосфере аргона добавляют 6.6 мл 1 моль/л раствора DIBAL-H в гексане (~ 6.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 1 ч, позволяют нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще 1 ч, после чего вливают в 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl, перемешивают 20 мин, добавляют 15 мл разбавленной H₂SO₄ (1:5) и экстрагируют этилацетатом (3 x 30 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат, 100:6. Выход 0.78 г (85%). Вязкая жидкость. $[\alpha]_D^{25}$ 28.2 (с 5.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 710 (Ph), 750, 770, 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., J (Гц): 3.24 (3H, с, CH₃), 4.27 – 4.37 (2H, м, CH₂), 6.96 (1H, т, $J=6.6$, CHPh), 7.12 (1H, д.д, $J=7.9$, $J=6.9$, H аром.) 7.20 – 7.35 (7H, м, H аром.), 7.58 (1H, с, 3-H), 7.79 (1H, д, $J=8.0$, H аром.), 9.91 (1H, с, CHO). Найдено, %: C 77.56; H 5.95; N 5.30. C₁₈H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 77.40; H 6.13; N 5.01.

Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера

Синтез иминов (общая методика)

К раствору 6.8 ммоль индол-2-карбальдегида и 7.1 ммоль амина в 7 мл бензола добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфонокислоты и кипятят 2 ч с насадкой Дина-Старка, заполненной молекулярными ситами 4 Å. Ход реакции контролируют по

ТСХ. Растворитель удаляют в вакууме. Вещество используют без дополнительной очистки.

Аза-реакция Дильса-Альдера иминов с диеном Данишевского (общая методика)

К раствору ими́на (6.8 ммоль) в 7 мл CH_2Cl_2 при -60°C добавляют 0.1 г (7.5 ммоль) безводного ZnCl_2 , перемешивают 10 мин, добавляют 0.2 мл (10.2 ммоль) диена Данишевского [248-250] и перемешивают при той же температуре 6 ч. Для разложения к реакционной смеси добавляют 10 мл 1 моль/л HCl , дают нагреться до комнатной температуры, органический слой отделяют, а водный экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 10 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором NaCl и высушивают безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат.

Следующие соединения получены из ими́на **88a**

(2R')-1-Фенил-2-(1-((1S')-1-фенилэтил)индол-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он (89a)

Минорный диастереомер. Выход 18%. Т. пл. $228-229^\circ\text{C}$ (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 710 (Ph), 780, 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 1.93 (3H, д, $J=7.1$, CH_3), 2.85 (1H, д.д, $J=16.4$, $J=2.9$, CH_aH_b), 3.31 (1H, д.д, $J=16.4$, $J=7.1$, CH_aH_b), 5.38 (1H, д, $J=7.8$, $\text{NCH}=\text{CHCO}$), 5.53 (1H, д.д, $J=7.1$, $J=2.9$, CHCH_aH_b), 5.67 (1H, к, $J=7.1$, CHCH_3), 6.64 (1H, с, 3-Н), 6.86 (1H, д, $J=8.4$, Н аром.), 6,98 (1H, т, $J=7.6$, Н аром.), [7.03 – 7.10 (3H, м), 7.13 – 7.23 (3H, м), 7.26-7.40 (5H, м), 7.55 (1H, д, $J=7.8$), 7.66 (1H, д, $J=8.0$), Н аром. и $\text{NCH}=\text{CHCO}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.35 (CH_3), 42.55 (CH_2), 52.77 (CH), 54.80 (CH), 101.26 (CH), 101.52 (CH), 113.02 (CH), 118.89 (2CH), 119.81 (CH), 120.90 (CH), 121.35 (CH), 124.40 (CH), 126.39 (2CH), 127.70 (CH), 128.45 (C), 129.17 (2CH), 129.93 (2CH), 135.97 (C), 136.95 (C), 141.18 (C), 144.53 (C), 149.38 (CH), 189.45 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 82.47; H 6.08; N 7.18. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 82.62; H 6.16; N 7.14.

(2R')-1-Фенил-2-(1-((1R')-1-фенилэтил)индол-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он (90a)

Мажорный диастереомер. Выход 54%. Т. пл. $219-220^\circ\text{C}$ (из смеси этилацетат–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 710 (Ph), 770, 1660 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 1.96 (3H, д, $J=7.1$, CH_3), 2.69 (1H, д.д, $J=16.4$, $J=4.0$, CH_aH_b), 3.20 (1H, д.д, $J=16.4$, $J=7.1$, CH_aH_b), 5.36 (1H, д, $J=7.6$, $\text{NCH}=\text{CHCO}$), 5.51 (1H, д.д, $J=7.1$, $J=4.0$, CHCH_aH_b),

5.64 (1H, к, $J=7.1$, CHCH_3), 6.63 (1H, с, 3-H), [6.97 – 7.13 (8H, м), 7.20 – 7.34 (5H, м), 7.51 (1H, д, $J=8.0$), 7.63 (1H, д, $J=7.8$), H аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.44 (CH_3), 42.16 (CH_2), 53.48 (CH), 56.25 (CH), 102.04 (CH), 102.65 (CH), 112.61 (CH), 119.84 (3CH), 120.92 (CH), 121.60 (CH), 125.07 (CH), 126.09 (2CH), 127.56 (CH), 128.31 (C), 128.86 (2CH), 129.53 (2CH), 135.60 (C), 136.14 (C), 140.72 (C), 144.63 (C), 149.60 (CH), 189.62 (C=O). Найдено, %: C 82.50; H 6.10; N 7.25. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 82.62; H 6.16; N 7.14.

Следующие соединения получены из имина **88b**.

(2S)-2-(1-((1S)-2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он ((2S,1'S)-89b)

Минорный диастереомер. Выход 20%. $[\alpha]_D^{25}$ 24.0 (с 2.0, CH_2Cl_2). Т. пл. 181-182°C (из смеси этилацетат – гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 710 (Ph), 770, 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 2.77 (1H, д, $J=16.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 3.28 – 3.42 (4H, м, $J=16.3$, $J=7.1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O} + \text{OCH}_3$), 4.26 (1H, т, $J=9.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 4.41 (1H, д.д, $J=9.3$, $J=3.9$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$) 5.38 (1H, д, $J=7.9$, NCH=CHCO), 5.67 (1H, д.д, $J=9.3$, $J=3.9$, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 5.78 (1H, д, $J=7.1$, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 6.50 (1H, с, 3-H), 6.72 (1H, д, $J=8.4$), 6.93 (1H, т, $J=7.8$), 7.04 (1H, т, $J=7.4$), 7.14 (1H, т, $J=6.8$), [7.22-7.44 (9H, м), 7.52 (1H, д, $J=7.6$), 7.79 (1H, д, $J=8.0$), H аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.40 (CH_2), [55.31, 57.28, 59.16, 2CH + CH_3], 71.59 (CH_2), 100.98 (CH), 101.82 (CH), 112.85 (CH), 117.89 (2CH), 119.81 (CH), 120.86 (CH), 121.19 (CH), 123.90 (CH), 126.48 (2CH), 128.12 (CH), 128.46 (C), 129.32 (2CH), 129.68 (2CH), 136.12 (C), 137.52 (C), 137.90 (C), 144.41 (C), 148.93 (CH), 189.56 (C=O). Найдено, %: C 79.74; H 6.14; N 6.26. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 79.59; H 6.20; N 6.63.

(2R)-2-(1-((1S)-2-Метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он ((2R,1'S)-90b)

Мажорный диастереомер. Выход 70%. Стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25}$ –94.1 (с 4.8, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 705 (Ph), 745, 760, 1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 2.97 (1H, д, $J=16.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 3.25 (1H, д.д, $J=16.3$, $J=7.1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 3.34 (3H, с, OCH_3), 4.10 (1H, д.д, $J=9.6$, $J=7.1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 4.40 (1H, д.д, $J=9.6$, $J=5.9$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$) 5.37 (1H, д, $J=8.1$, NCH=CHCO), 5.54 (1H, д.д, $J=7.1$, $J=5.9$, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{OCH}_3$), 5.65 (1H, т, $J=7.1$, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 6.72 (1H, с, 3-H), [6.94 – 7.12 (8H, м), 7.21 (2H, т, $J=8.0$), 7.27 – 7.34 (3H, м), 7.54 (1H, д, $J=7.8$), 7.62 (1H, д, $J=7.8$), H аром. и NCH=CHCO]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.04 (CH_2), [54.68, 57.69, 59.00, 2CH + CH_3], 72.24 (CH_2), 101.08 (CH), 101.25 (CH), 112.97 (CH), 119.51 (2CH), 119.87 (CH), 120.79 (CH), 121.49 (CH), 124.51

(CH), 127.10 (2CH), 127.99 (CH), 128.30 (C), 128.95 (2CH), 129.71 (2CH), 136.09 (C), 138.31 (C), 138.37 (C), 144.55 (C), 149.59 (CH), 189.70 (C=O). Найдено, %: C 82.50, H 6.10, N 7.25.
 $C_{27}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: C 82.62; H 6.16; N 7.14.

6.4. Экспериментальная часть к главе 5

Общая методика получения гетарилпиперазинов 94a – x

К раствору гетероциклического *N*-оксида **92** (1 ммоль, 1 экв) в 20 мл (0.05 М) CH₃CN (или ДМФА для *N*-оксидов плохо растворяющихся в MeCN: **92f**, **92h**, **92p**, **92s**, **92t**, **92u**, **92w**), 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан (DABCO, 784 мг, 7 ммоль, 7 экв) добавляли в одну порцию. Далее раствор трифторуксусного ангидрида (525 мг, 350 мкл, 2.5 ммоль, 2.5 экв) в CH₃CN (5 мл) добавляли по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Раствор тиюксусной кислоты (304 мг, 4 ммоль, 4 экв) в CH₃CN (5 мл) медленно добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂ и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 × 20 мл), водные слои объединяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (4 × 20 мл), все органические слои объединяли и сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, при использовании градиента растворителей EtOAc – *n*-гексан (от 1:4 до 1:0) или CH₂Cl₂ – MeOH (от 20:1 до 2:1) в качестве элюентов.

S-[2-(4-Хинолин-2-илпиперазин-1-ил)этил] этантиоат (94a) Выход 4.17 г (96%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.88 (д, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.70 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.59 (дд, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.53 (т, *J* = 7.7, 1H), 7.22 (т, *J* = 7.5, 1H), 6.97 (д, *J* = 9.1 Гц, 1H), 3.75 – 3.79 (м, 4H), 3.06 – 3.10 (м, 2H), 2.60 – 2.66 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.7, 157.3, 147.8, 137.6, 129.6, 127.3, 126.7, 123.2, 122.5, 109.6, 57.6, 52.9, 45.0, 30.7, 26.2. ИК (KBr) ν_{max} (см⁻¹): 1691 (C=O). MS, *m/z* (I, %): 315 (M⁺, 8), 240 (99), 171 (52), 157 (100), 128 (33). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₂N₃OS⁺ 316.1478; найдено 316.1480. Т.пл. (EtOAc – *n*-гексан): 98 – 101 °С. *R_f* = 0.33 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-[2-(4-Пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил] этантиоат (94b) Выход 142 мг (54%). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.17 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H), 7.45 – 7.49 (м, 1H), 6.60 – 6.65 (м, 2H), 3.54 – 3.57 (м, 4H), 3.04 – 3.08 (м, 2H), 2.59 – 2.64 (м, 6H), 2.34 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.7, 159.4, 147.9, 137.5, 113.4, 107.1, 57.5, 52.7, 45.1, 30.6, 26.3. ИК (тонкая пленка): ν_{max} (см⁻¹): 1690 (C=O). MS, *m/z* (I, %): 265 (M⁺, 6), 190 (100), 147 (36), 121 (56), 107 (78). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₃H₂₀N₃OS⁺ 266.1322; найдено 266.1332. *R_f* = 0.17 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(5-Метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94c) Выход 175 мг (63%). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.97 (с, 1H), 7.26 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.54 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.43 – 3.46 (м, 4H), 2.99 – 3.03 (м, 2H), 2.53 – 2.58 (м, 6H), 2.29 (с, 3H), 2.14 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.7, 158.0, 147.6, 138.4, 122.3, 107.0, 57.5, 52.7, 45.6, 30.6, 26.3, 17.3. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (cm^{-1}): 1690 (C=O). MS, m/z (I, %): 279 (M^+ , 16), 204 (92), 190 (30), 135 (40), 121 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OS}^+$ 280.1478; найдено 280.1483. $R_f = 0.19$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(5-Фенилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94d) Выход 276 мг (81%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.44 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.73 (дд, $J = 8.8, 2.3$ Гц, 1H), 7.52 – 7.53 (м, 2H), 7.40 – 7.44 (м, 2H), 7.30 – 7.33 (м, 1H), 6.72 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.62 – 3.70 (м, 4H), 3.09 – 3.11 (м, 2H), 2.64 – 2.72 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.6, 158.6, 146.1, 138.3, 136.1, 128.9, 126.8, 126.3, 126.2, 106.8, 57.5, 52.6, 45.1, 30.6, 26.2. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1686 (C=O). MS, m/z (I, %): 341 (M^+ , 18), 266 (63), 197 (36), 183 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OS}^+$ 342.1635; найдено 342.1641. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 107 – 110 °C; $R_f = 0.27$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

Метилловый эфир (6-{4-[2-(ацетилтио)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)уксусной кислоты (94e) Выход 152 мг (45%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.05 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 8.8, 2.3$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.52 – 3.57 (м, 4H), 3.48 (с, 2H), 3.04 – 3.08 (м, 2H), 2.59 – 2.64 (м, 6H), 2.34 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.7, 172.1, 158.7, 148.2, 138.5, 118.8, 107.0, 57.6, 52.7, 52.1, 45.2, 37.5, 30.7, 26.3. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1739 (C=O), 1680 (C=O). MS, m/z (I, %): 337 (M^+ , 2), 193 (52), 179 (100), 162 (67). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ 338.1533; найдено 338.1531. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 77 – 80 °C. $R_f = 0.13$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-(2-{4-[5-(1-Метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил) этантиоат (94f) Выход 197 мг (50%). Физическое состояние: светло-бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 8.55 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.99 (дд, $J = 8.9, 2.3$ Гц, 1H), 7.80 – 7.81 (м, 1H), 7.37 – 7.39 (м, 1H), 7.30 – 7.32 (м, 2H), 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.72 – 3.75 (м, 4H), 3.10 – 3.12 (м, 2H), 2.66 – 2.70 (м, 6H), 2.36 (с, 3H). ЯМР

^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.6, 159.1, 151.9, 148.3, 142.8, 138.5, 136.5, 122.5, 122.3, 119.2, 115.0, 109.5, 106.4, 57.4, 52.5, 44.7, 31.7, 30.6, 26.2. ИК (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1689 (C=O). MS, m/z (I, %): 395 (M^+ , 28), 320 (100), 237 (90). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{OS}^+$ 396.1853; найдено 396.1840. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 118 – 120 °C. R_f = 0.15 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-[2-(4-{5-[(2,2-Трифторацетил)амино]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этил]этантоат (94g) Выход 266 мг (71%). Физическое состояние: светло-бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (с, 1H), 7.81 – 7.85 (м, 2H), 6.66 (д, J = 9.3, 1H), 3.56 – 3.66 (м, 4H), 3.08 – 3.12 (м, 2H), 2.66 – 2.74 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 196.4, 156.5 (к, $J_{\text{C-F}}$ = 36.9 Гц), 155.2, 140.9, 131.4, 123.0, 115.9 (к, $J_{\text{C-F}}$ = 288.3 Гц), 106.8, 57.3, 52.4, 45.0, 30.5, 26.1. ИК (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3295 (NH), 1713 (C=O), 1668 (C=O), 1141 (CF_3). MS, m/z (I, %): 376 (M^+ , 6), 301 (100), 287 (50), 258 (46), 232 (96), 218 (80), 116 (55). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ 377.1254; найдено 377.1242. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 149 – 152 °C. R_f = 0.13 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-(2-{4-[5-(Ацетиламино)пирдин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил) этантиоат (94h) Выход 40 мг (12%). Физическое состояние: светло-бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (д, J = 2.3, 1H), 7.83 (дд, J = 9.2, 2.3 Гц, 1H), 7.18 (уш, 1H), 6.63 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 3.51 – 3.58 (м, 4H), 3.06 – 3.09 (м, 2H), 2.60 – 2.66 (м, 6H), 2.34 (с, 3H), 2.15 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): δ 195.8, 168.8, 157.0, 140.5, 131.7, 125.7, 107.2, 57.6, 52.7, 45.6, 30.7, 26.3, 24.2. ИК (KBr): $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3304 (NH), 1683 (C=O), 1655 (C=O). MS, m/z (I, %): 322 (M^+ , 4), 247 (68), 207 (34), 178 (56), 164 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ 323.1536; найдено 323.1527. Т.пл. ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 129 – 132 °C. R_f = 0.38 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ = 10/1).

S-{2-[4-(5-{[1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил]оксо}пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (13i), и S-{2-[4-(3-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]оксо}пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94i') Выход 328 мг (74% общий выход). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.83 – 7.87 (м, 1H), 7.10 (дд, J = 9.1, 2.9, 0.76H), 7.02 (дд, J = 7.8, 1.1 Гц, 0.24H), 6.75 (дд, J = 7.8, 4.9 Гц, 0.24H), 6.57 (д, J = 9.1 Гц, 0.76H), 4.45 – 4.51 (м, 0.24H), 4.23 – 4.39 (м, 0.76H), 3.36 – 3.43 (м, 4H), 3.19 – 3.33 (м, 4H), 2.97 – 3.03, м, 2H), 2.76 (с, 0.72H), 2.74 (с, 2.28H), 2.53 – 2.65 (м, 6H), 2.27 (с, 3H), 1.83 – 1.84 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.6,

195.5, 155.4, 153.2, 145.9, 143.5, 140.3, 137.1, 127.6, 123.1, 116.7, 108.0, 72.4, 71.2, 57.5, 57.4, 53.5, 53.0, 52.6, 47.8, 45.9, 42.3, 42.2, 34.8, 34.7, 30.6, 29.89, 29.86, 26.1, 25.9. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (см⁻¹): 1689 (C=O); 1326, 1158 (SO₂). MS, m/z (I, %): 442 (M⁺, 15), 367 (100), 284 (44), 123 (30). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₉H₃₁N₄O₄S₂⁺ 443.1781; найдено 443.1785. R_f = 0.32 (CHCl₃/C₂H₅OH = 10/1).

S-{2-[4-(5-Пропоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94j) и **S-{2-[4-(3-пропоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94j')** Выход 207 мг (64% общий выход). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (д, J = 3.0 Гц, 0.84H), 7.84 (дд, J = 4.9, 1.5 Гц, 0.16H), 7.13 (дд, J = 9.1, 3.0 Гц, 0.84H), 7.00 (дд, J = 8.1, 1.5 Гц, 0.16H), 6.79 (дд, J = 8.1, 4.9 Гц, 0.16H), 6.61 (д, J = 9.1 Гц, 0.84H), 3.86 – 3.93 (м, 2H), 3.41 – 3.48 (м, 4H), 3.03 – 3.09 (м, 2H), 2.57 – 2.69 (м, 6H), 2.33 (с, 3H), 1.71 – 1.88 (м, 2H), 0.98 – 1.07 (м, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.1, 174.1, 154.5, 148.4, 145.9, 138.4, 134.1, 125.3, 118.1, 116.6, 108.0, 70.4, 69.4, 57.3, 57.1, 52.6, 52.4, 52.3, 45.8, 30.3, 25.6, 22.4, 22.3, 21.4, 10.6, 10.2. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (см⁻¹): 1692 (C=O). MS, m/z (I, %): 323 (M⁺, 28), 248 (76), 179 (32), 165 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₆N₃O₂S⁺ 324.1740; найдено 324.1742. R_f = 0.23 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(6-Морфолин-4-илпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94k) Выход 201 мг (57%). Физическое состояние: желтоватое вязко-жидкое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.30 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 5.99 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.94 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 3.74 – 3.77 (м, 4H), 3.46 – 3.48 (м, 4H), 3.39 – 3.42 (м, 4H), 3.00 – 3.03 (м, 2H), 2.53 – 2.55 (м, 6H), 2.30 (с, 3H). ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃): δ 195.4, 158.3, 158.0, 139.1, 96.3, 95.8, 66.7, 57.2, 52.3, 45.5, 44.5, 30.5, 25.5. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (см⁻¹): 1697 (C=O). MS, m/z (I, %): 350 (M⁺, 19), 192 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₇N₄O₂S⁺ 351.1849; найдено 351.1847. R_f = 0.15 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(2,2'-Бипиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94l) Выход 302 мг (88%). Физическое состояние: желтоватое вязко-жидкое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.64 (д, J = 4.2 Гц, 1H), 8.35 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.76 – 7.79 (м, 2H), 7.62 (т, J = 8.0 Гц, 1H), 7.24 – 7.27 (м, 1H), 6.68 – 6.70 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.63 – 3.73 (м, 4H), 3.08 – 3.12 (м, 2H), 2.62 – 2.69 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.8, 158.9, 156.9, 154.1, 149.1, 138.6, 136.8, 123.4, 121.1, 110.8, 107.5, 57.6, 52.8, 45.2, 30.7, 26.3. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (см⁻¹): 1690 (C=O). MS m/z (I, %): 342 (M⁺, 1), 267 (41), 198 (29), 184 (100). HRMS (ESI)

m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{23}N_4OS^+$ 343.1587; найдено 343.1584. $R_f = 0.21$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

Этиловый эфир 6-{4-[2-(ацетилтио)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-карбоновой кислоты (94m) Выход 142 мг (42%). Физическое состояние: желтоватое вязко-жидкое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.53 – 7.57 (м, 1H), 7.39 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.37 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.61 – 3.64 (м, 4H), 3.03 – 3.07 (м, 2H), 2.57 – 2.62 (м, 6H), 2.33 (с, 3H), 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 195.3, 165.5, 158.5, 164.1, 138.0, 114.6, 110.3, 61.2, 56.9, 52.0, 44.0, 30.4, 25.1, 14.1. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (cm^{-1}): 1740 (C=O), 1678 (C=O). MS, m/z (I, %): 337 (M^+ , 6), 262 (79), 193 (32), 179 (100). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{24}N_3O_3S^+$ 338.1533; найдено 338.1526. $R_f = 0.27$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

Этиловый эфир 2-{4-[2-(ацетилтио)этил]пиперазин-1-ил}изоникотиновой кислоты (94n) Выход 51 мг (15%). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.26 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.12 (дд, $J = 5.0, 1.1$ Гц, 1H), 4.37 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.62 – 3.64 (м, 4H), 3.05 – 3.09 (м, 2H), 2.61 – 2.65 (м, 6H), 2.34 (с, 3H), 1.38 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 195.7, 165.9, 159.8, 148.8, 139.4, 112.3, 106.9, 61.7, 57.5, 52.6, 44.8, 30.7, 25.9, 14.3. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (cm^{-1}): 1743 (C=O), 1679 (C=O). MS, m/z (I, %): 337 (M^+ , 4), 262 (51), 179 (59). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{24}N_3O_3S^+$ 338.1533; найдено 338.1530. $R_f = 0.27$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(6-Бромхинолин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94s) Выход 371 мг (94%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.71 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.65 – 7.69 (м, 1H), 7.51 – 7.56 (м, 2H), 6.90 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.69 – 3.72 (м, 4H), 3.01 – 3.05 (м, 2H), 2.55 – 2.59 (м, 6H), 2.32 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 195.6, 157.3, 146.6, 136.4, 132.6, 129.2, 128.4, 124.2, 115.1, 110.2, 57.5, 52.8, 44.9, 30.7, 26.3. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1685 (C=O). MS, m/z (I, %): 395, 393 (M^+ , 10, 11); 320, 318 (95, 100); 237, 235 (88, 96); 251(37), 249 (56). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{21}BrN_3OS^+$ 396.0563 и 394.0583; найдено 396.0564 и 394.0584. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 139 – 142 °C. $R_f = 0.17$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(5-Хлор-8-метоксихинолин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94t) Выход 348 мг (92%). Физическое состояние: светло-бежевое кристаллическое. ЯМР 1H

(400 МГц, CDCl₃): δ 8.16 (д, J = 9.4 Гц, 1H), 7.11 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 9.4 Гц, 1H), 6.77 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.71 – 3.74 (м, 4H), 2.99 – 3.02 (м, 2H), 2.52 – 2.57 (м, 6H), 2.29 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.5, 156.6, 152.6, 140.0, 134.4, 122.3, 121.6, 121.2, 110.0, 108.5, 57.4, 56.2, 52.7, 44.7, 30.6, 26.2. ИК (KBr) ν_{max} (см⁻¹): 1696 (C=O). MS, m/z (I, %): 381, 379 (M⁺, 1, 3); 223, 221 (30, 100,). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₈H₂₃ClN₃O₂S⁺ 382.1165 и 380.1194; найдено 382.1172 и 380.1205. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 95 – 97 °C. R_f = 0.15 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(4-Цианохинолин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94u) Выход 160 мг (47%). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.72 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.60 – 7.64 (м, 1H), 7.34 – 7.37 (м, 1H), 7.29 (с, 1H), 3.74 – 3.76 (м, 4H), 3.04 – 3.08 (м, 2H), 2.59 – 2.64 (м, 6H), 2.34 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.7, 155.7, 148.0, 131.3, 127.4, 124.6, 124.3, 120.3, 120.2, 116.2, 114.4, 57.5, 52.7, 45.0, 30.7, 26.3. ИК (KBr) ν_{max} (см⁻¹): 2231 (C≡N), 1681 (C=O). MS, m/z (I, %): 340 (M⁺, 2), 265 (100), 222 (40), 196 (83), 116 (94), 158 (41). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₈H₂₁N₄OS⁺ 341.1431; найдено 341.1435. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 77 – 80 °C. R_f = 0.40 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

Метилловый эфир 2-{4-[2-(ацетилтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин-4-карбоновой кислоты (94v) Выход 310 мг (83%). Физическое состояние: желтоватая вязкая жидкость. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.43 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.74 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.31 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.78 - 3.83 (м, 4H), 3.07 – 3.11 (м, 2H), 2.62 – 2.67 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.8, 167.2, 156.5, 149.0, 136.8, 130.0, 127. 3, 125.4, 123.7, 119.9, 111.7, 57.6, 52.9, 52.7, 45.0, 30.7, 26.3. ИК (тонкая пленка) ν_{max} (см⁻¹): 1727 (C=O), 1690 (C=O). MS, m/z (I, %): 373 (M⁺, 1), 298 (71), 229 (42), 215 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₉H₂₄N₃O₃S⁺ 374.1533; найдено 374.1537. R_f = 0.27 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(6-Хлор-4-метоксихинолин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94w) Выход 286 мг (75%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.55 – 7.62 (м, 1H) , 7.44 (дд, J = 8.9, 2.2 Гц, 1H), 6.24 (с, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.77 – 3.83 (м, 4H), 3.08 – 3.11 (м, 2H), 2.63 – 2.68 (м, 6H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 195.4, 162.1, 158.5, 146.7, 130.1, 127.6, 126.6, 120.7, 117.7, 88.0, 57.3, 55.6, 52.2, 44.9, 30.4, 26.0. ИК (KBr) ν_{max} (см⁻¹): 1684 (C=O). MS, m/z (I, %): 381,

379 (M^+ , 2, 6); 306, 304 (26, 83); 223, 221 (31,100). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{23}ClN_3O_2S^+$ 382.1165 и 380.1194; найдено 382.1169 и 380.1200. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 89 – 91 °C. R_f = 0.13 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-{2-[4-(1,10-Фенантролин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил} этантиоат (94x) Выход 289 мг (79%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР (1H 400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.18 – 8.20 (м, 1H), 8.25 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 8.02 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.67 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.58 – 7.61 (м, 1H), 7.52 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.13 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 3.95 – 4.01 (м, 4H), 3.11 – 3.17 (м, 2H), 2.71 – 2.84 (м, 6H), 2.36 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 195.5, 157.7, 149.0, 145.1, 144.7, 137.6, 136.3, 129.3, 126.4, 122.13, 122.05, 121.4, 109.5, 57.5, 52.8, 44.7, 30.5, 26.1. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1687 (C=O). MS, m/z (I, %): 366 (M^+ , 8), 291 (84), 208 (100). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{23}N_4OS^+$ 367.1587; найдено 367.1591. Т.пл. ($CHCl_3/C_2H_5OH$): 77 – 80 °C. R_f = 0.68 ($CHCl_3/C_2H_5OH$ = 5/1).

Общая методика получения соединений типа 94

Соединения **94** были получены по *Общей методике 5* с некоторыми изменениями: (а) вместо тиюксусной кислоты были использованы различные *S*-нуклеофилы; реакцию смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре (или при 90 °C для получения соединения **94s**) после добавления нуклеофила; (б) для получения соединений **94q** и **94r** дополнительно в качестве основания использовали K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль, 5 экв), реакцию смесь перемешивали 30 мин перед добавлением нуклеофила; в качестве нуклеофилов были использованы соответствующие натриевые соли SH-соединений, полученные при действии NaN на SH-соединения.

2-{4-[2-(Фенилтил)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94aa): Выход 300 мг (86%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.73 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.59 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.52 – 7.56 (м, 1H), 7.38 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.28 – 7.32 (м, 2H), 7.17 – 7.35 (м, 2H), 7.94 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 3.74 – 3.77 (м, 4H), 3.09 – 3.13 (м, 2H), 2.68 – 2.72 (м, 2H), 2.60 – 2.62 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.3, 147.9, 137.5, 136.4, 129.6, 129.1, 129.0, 127.2, 126.7, 126.0, 123.1, 122.4, 109.5, 57.8, 53.0, 45.0, 30.8. MS, m/z (I, %): 349 (M^+ , 6) 240 (100), 171 (51), 157 (91), 128 (36). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3S^+$ 350.1685; найдено 350.1691. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 91 – 93 °C. R_f = 0.70 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

6-Бром-2-{4-[2-(фенилтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94bb): Выход 381 мг (89%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.71 – 7.72 (м, 1H), 7.53 – 7.59 (м, 2H), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.27 – 7.31 (м, 2H), 7.17 – 7.20 (м, 1H), 6.96 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.73 – 3.76 (м, 4H), 3.09 – 3.12 (м, 2H), 2.68 – 2.71 (м, 2H), 2.59 – 2.62 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.4, 146.7, 136.5, 136.4, 132.8, 129.3, 129.1, 128.5, 126.2, 124.3, 115.2, 110.3, 57.8, 53.1, 45.0, 31.0. MS, m/z (I, %): 429, 427 (M^+ , 6, 6); 320, 318 (98, 100); 251, 249 (56, 69), 306, 304 (47, 48), 237, 235 (43, 46). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{S}^+$ 430.0770 и 428.0791; найдено 430.0772 и 428.0793. Т.пл. (EtOAc/n -гексан): 103 – 106°C. $R_f = 0.73$ (EtOAc/n -гексан = 2/1).

5-Хлор-8-метокси-2-{4-[2-(фенилтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94cc): Выход 335 мг (81%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 7.3$, 2H), 7.30 – 7.33 (м, 2H), 7.23 – 7.24 (м, 1H), 7.07 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.80 – 3.90 (м, 4H), 3.13 – 3.20 (м, 2H), 2.64 – 2.80 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 156.6, 152.6, 140.0, 136.3, 134.4, 129.0, 128.9, 125.9, 122.3, 121.6, 121.2, 110.0, 108.5, 57.6, 56.1, 52.9, 44.7, 30.7. MS, m/z (I, %): 415, 413 (M^+ , 2, 4); 306, 304 (33, 100), 223, 221 (19, 60). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{OS}^+$ и 414.1401 416.1372; найдено 414.1403 и 416.1377. Т.пл. (EtOAc/n -гексан): 105 – 108 °C. $R_f = 0.51$ (EtOAc/n -гексан = 2/1).

2-{4-[2-(Фенилтио)этил]пиперазин-1-ил}-1,10-фенантролин (94dd): Выход 293 мг (73%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 9.12 – 9.13 (м, 1H), 8.20 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.65 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.54 – 7.56 (м, 1H), 7.51 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.31 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.20 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.12 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.95 – 4.05 (м, 4H), 3.16 – 3.23 (м, 2H), 2.71 – 2.81 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.5, 149.0, 145.1, 144.9, 137.4, 136.1, 135.7, 129.1, 128.70, 128.65, 126.1, 125.7, 121.9, 121.8, 121.3, 109.1, 57.4, 52.7, 44.6, 30.4. MS, m/z (I, %): 400 (M^+ , 1), 240 (100), 226 (44), 171 (45), 157 (87). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}^+$ 401.1794; найдено 401.1789. Т.пл. ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 130 – 133 °C. $R_f = 0.45$ ($\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 10/1$).

1-(5-Фенилпиридин-2-ил)-4-[2-(фенилтио)этил]пиперазине (94ee): Выход 294 мг (78%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.46

(д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.74 (дд, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.51 – 7.55 (м, 2H), 7.37 – 7.46 (м, 4H), 7.30 – 7.33 (м, 3H), 7.19 – 7.23 (м, 1H), 6.73 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.63 – 3.72 (м, 4H), 3.14 – 3.20 (м, 2H), 2.66 – 2.79 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 158.3, 145.9, 138.0, 136.2, 135.8, 128.8, 128.7, 126.5, 125.9, 125.8, 57.4, 52.5, 44.8, 30.4. MS, m/z (I, %): 375 (M^+ , 13), 266 (100), 252 (81), 223 (34), 197 (60), 183 (65). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}^+$ 376.1842; найдено 376.1840. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 82 – 85 °C. $R_f = 0.72$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-(4-{2-[(4-Метилфенил)тио]этил}пиперазин-1-ил)хинолин (94ff): Выход 305 мг (84%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (д, $J = 9.1$, 1H), 7.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.55 – 7.62 (м, 2H), 7.34 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.24 – 7.27 (м, 1H), 7.14 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.75 – 3.77 (м, 4H), 3.06 – 3.10 (м, 2H), 2.67 – 2.71 (м, 2H), 2.58 – 2.60 (м, 4H), 2.35 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.2, 147.8, 137.3, 136.0, 132.4, 129.8, 129.6, 129.4, 127.1, 126.6, 123.0, 122.3, 109.4, 57.7, 52.4, 52.8, 44.8, 31.3, 20.9. MS, m/z (I, %): 363 (M^+ , 7), 240 (100), 226 (44), 171 (45), 157 (87). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}^+$ 364.1842; найдено 364.1840. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 100 – 102 °C. $R_f = 0.76$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-(4-{2-[(4-Хлорфенил)тио]этил}пиперазин-1-ил)хинолин (94gg): Выход 292 мг (76%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.90 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.70 – 7.73 (м, 1H), 7.60 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.52 – 7.56 (м, 1H), 7.22 – 7.32 (м, 5H), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.77 – 3.85 (м, 4H), 3.09 – 3.13 (м, 2H), 2.65 – 2.72 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.3, 147.8, 137.4, 134.9, 131.9, 130.4, 129.5, 129.0, 127.2, 126.6, 123.1, 122.4, 109.5, 57.5, 52.9, 44.9, 31.1. MS, m/z (I, %): 385, 383 (M^+ , 2, 5); 240 (72); 171 (42); 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{S}^+$ 386.1266 и 384.1296; найдено 386.1263 и 384.1290. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 109 – 111 °C. $R_f = 0.68$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

6-Бром-2-(4-{2-[(4-хлорфенил)тио]этил}пиперазин-1-ил)хинолин (94hh): Выход 329 мг (71%). Физическое состояние: светло-бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.80 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.54 – 7.62 (м, 2H), 7.26 – 7.32 (м, 4H), 6.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.75 – 3.83 (м, 4H), 3.08 – 3.17 (м, 2H), 2.60 – 2.76 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.1, 146.6, 136.3, 134.9, 132.5, 131.8, 130.3, 129.1, 128.9, 128.3, 124.1, 115.0, 110.1, 57.3, 52.8, 44.7, 31.0. MS, m/z (I, %): 465, 463, 461 (M^+ , 7, 8, 7); 320, 318 (100,

98). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{22}BrClN_3S^+$ 466.0351, 464.0380 и 462.0401; найдено 466.0361, 464.0385 и 462.0407. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 90 – 93 °C. R_f = 0.73 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

(2-{[2-(4-Хинолин-2-илпиперазин-1-ил)этил]тио}фенил)амин (94ii): Выход 270 мг (74%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.70 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.59 (дд, J = 8.0, 0.8 Гц, 1H), 7.53 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 7.41 (дд, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 7.22 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 7.12 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 6.67 – 6.73 (м, 2H), 4.49 (уш, 2H), 3.73 – 3.75 (м, 4H), 2.90 – 2.94 (м, 2H), 2.57 – 2.63 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 157.0, 148.6, 147.5, 137.1, 135.8, 129.5, 129.2, 127.0, 126.3, 122.8, 122.1, 117.9, 117.0, 114.6, 109.3, 57.3, 52.4, 44.7, 31.8. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3423, 3324 (NH_2); 1234 (C – N). MS, m/z (I, %): 364 (M^+ , 8); 240 (100), 171 (43), 157 (54). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{25}N_4S^+$ 365.1794; найдено 365.1798. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 88 – 91 °C. R_f = 0.35 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-{4-[2-(Пиридин-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94jj): Выход 277 мг (79%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.41 (д, J = 4.0 Гц, 1H), 7.85 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.70 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.50 – 7.53 (м, 1H), 7.42 – 7.45 (м, 1H), 7.16 – 7.22 (м, 2H), 6.94 (д, J = 9.1 Гц, 2H), 3.75 – 3.79 (м, 4H), 3.36 – 3.40 (м, 2H), 2.67 – 2.78 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 158.6, 157.3, 149.5, 147.8, 137.5, 135.9, 129.5, 127.2, 126.6, 123.1, 122.3, 119.4, 109.5, 57.9, 52.9, 45.0, 26.9. MS, m/z (I, %): 350 (M^+ , 2), 240 (86), 171 (37), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{23}N_4S^+$ 351.1638; найдено 351.1643. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 79 – 82 °C. R_f = 0.38 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-{4-[2-(1,3-Бензотиазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94kk): Выход 241 мг (59%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 – 7.90 (м, 2H), 7.73 – 7.76 (м, 2H), 7.53 – 7.61 (м, 2H), 7.41 – 7.44 (м, 1H), 7.22 – 7.32 (м, 2H), 6.95 – 6.97 (м, 1H), 3.76 – 3.38 (м, 4H), 3.56 – 3.60 (м, 2H), 2.86 – 2.89 (м, 2H), 2.67 – 2.69 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 167.0, 157.3, 153.3, 147.9, 137.5, 135.3, 129.6, 127.3, 126.7, 126.1, 124.3, 123.1, 122.5, 121.5, 121.1, 109.6, 57.2, 52.9, 45.1, 30.9. MS, m/z (I, %): 406 (M^+ , 8), 240 (63), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{23}N_4S_2^+$ 407.1359; найдено 407.1359 Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 103 – 105 °C. R_f = 0.71 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-{4-[2-(1,3-Бензотиазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}-6-бромхинолин (94ll):

Выход 306 мг (63%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.86 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.81 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.74 – 7.77 (м, 2H), 7.54 – 7.61 (м, 2H), 7.42 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.98 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.55 – 4.00 (м, 6H), 2.65 – 3.03 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 167.0, 157.3, 153.3, 146.6, 136.5, 135.3, 132.7, 129.2, 128.4, 126.1, 124.3, 124.2, 121.5, 121.1, 115.1, 110.3, 57.1, 52.9, 44.9, 30.9. MS, m/z (I, %): 486, 484 (M^+ , 34, 30); 320, 318 (78, 80); 237, 235 (100, 99). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{S}_2^+$ 487.0443 и 485.0464; найдено 487.0442 и 485.0463. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 106 – 109 °C. $R_f = 0.75$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-({2-[4-(5-Фенилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил}тио)-1,3-бензотиазол

(94mm): Выход 217 мг (50%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.45 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.72 – 7.77 (м, 2H), 7.52 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.40 – 7.44 (м, 3H), 7.28 – 7.33 (м, 2H), 6.73 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.58 – 3.72 (м, 6H), 2.67 – 3.00 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 167.0, 158.6, 153.3, 146.2, 138.4, 136.2, 135.3, 129.0, 126.8, 126.3, 126.2, 126.1, 124.3, 121.5, 121.1, 106.9, 57.1, 52.8, 45.2, 30.8. MS, m/z (I, %): 432 (M^+ , 41), 266 (63), 265 (38), 197 (50), 183 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}_2^+$ 433.1515; найдено 433.1518. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 110 – 113 °C. $R_f = 0.72$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-{4-[2-(1,3,4-Тиадиазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94nn): Выход 275 мг (77%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.99 (с, 1H), 7.88 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 – 7.55 (м, 1H), 7.20 – 7.24 (м, 1H), 6.96 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.74 – 3.77 (м, 4H), 3.59 – 3.63 (м, 2H), 2.86 – 2.89 (м, 2H), 2.66 – 2.68 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.0, 157.1, 151.3, 147.6, 137.3, 129.4, 127.1, 126.4, 122.9, 122.3, 109.4, 56.5, 52.6, 44.8, 31.5. MS, m/z (I, %): 357 (M^+ , 10), 240 (57), 171 (30), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{S}_2^+$ 358.1155; найдено 358.1147. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 88 – 91 °C. $R_f = 0.43$ (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

6-Хлор-4-метокси-2-{4-[2-(1,3,4-тиадиазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94oo):

Выход 232 мг (55%). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.96 (с, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.52 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.17 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.66 – 3.70 (м, 4H), 3.53 – 3.56 (м,

2H), 2.81 – 2.84 (м, 2H), 2.60 – 2.64 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.1, 162.4, 158.6, 151.4, 146.8, 130.4, 127.6, 127.0, 120.9, 117.9, 88.2, 56.7, 55.4, 52.7, 45.1, 31.5. MS, m/z (I, %): 423, 421 (M^+ , 1, 2); 223, 221 (100, 33). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{OS}_2^+$ 424.0841 и 422.0871; найдено 424.0835 и 422.0867. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 74 – 77 °C. R_f = 0.19 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-[4-(2-{[5-(2-Фурил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тио}этил)пиперазин-1-ил]хинолин (94pp): Выход 213 мг (52%). Физическое состояние: светло-бежевое твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.70 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.57 – 7.61 (м, 2H), 7.51 – 7.54 (м, 1H), 7.20 – 7.23 (м, 1H), 7.10 (д, J = 3.4 Гц, 1H), 6.95 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 6.56 – 6.57 (м, 1H), 3.73 – 3.75 (м, 4H), 3.49 – 3.52 (м, 2H), 2.84 – 2.88 (м, 2H), 2.64 – 2.67 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164.0, 158.1, 156.9, 147.5, 145.4, 138.7, 137.1, 129.2, 127.0, 126.3, 122.8, 122.1, 113.6, 111.9, 109.3, 56.2, 52.4, 44.7, 30.2. MS, m/z (I, %): 407 (M^+ , 10), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$ 408.1489; найдено 408.1492. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 77 – 80 °C. R_f = 0.19 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1)

6-Бром-2-{4-[2-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (94qq): Выход 214 мг (49%). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.50 – 7.57 (м, 2H), 6.93 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 4.19 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 3.70 – 3.75 (м, 4H), 3.37 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 3.25 – 3.30 (м, 2H), 2.71 – 2.41 (м, 2H), 2.58 – 2.65 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 157.4, 146.6, 136.5, 132.7, 129.2, 128.4, 124.2, 115.1, 110.4, 110.3, 64.3, 57.2, 52.8, 44.9, 35.6, 30.0. MS, m/z (I, %): 438, 436 (M^+ , 20, 19); 319, 317 (100, 97); 237, 235 (87, 87). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{S}_2^+$ 439.0443 и 437.0464; найдено 439.0440 и 437.0461. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 83 – 86 °C. R_f = 0.32 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

1-{2-[(4-Метоксибензил)тио]этил}-4-(5-фенилпиридин-2-ил)пиперазине (94rr): Выход 317 мг (76%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.44 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.72 (дд, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.52 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.42 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.31 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 7.24 – 7.27 (м, 2H), 6.86 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.71 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.72 (с, 2H), 3.59 – 3.69 (м, 4H), 2.58 – 2.68 (м, 8H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 158.6, 158.5, 146.0, 138.2, 136.0, 130.4, 130.2, 129.9, 128.8, 126.7, 126.1, 113.8, 106.7, 58.1, 55.2, 52.7, 45.0, 35.9, 28.1. MS, m/z (I, %): 419 (M^+ , 6), 266 (100), 252 (96), 223 (34), 197 (62), 183 (62). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{OS}^+$

420.2104; найдено 420.2101. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан) = 96 – 99 °С. R_f = 0.54 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

2-(4-{2-[(4-Метилфенил)сульфонил]этил}пиперазин-1-ил)хинолин (94ss): Выход 88 мг (22%). Физическое состояние: белое с оттенком аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (д, J = 9.1, 1H), 7.81 (д, J = 8.2, 2H), 7.68 (д, J = 8.6, 1H), 7.58 (д, J = 8.1, 1H), 7.50 – 7.54 (м, 1H), 7.35 (д, J = 8.2, 2H), 7.20 – 7.24 (м, 1H), 6.92 (д, J = 9.1, 1H), 3.61 – 3.63 (м, 4H), 3.32 – 3.35 (м, 2H), 2.81 – 2.84 (м, 2H), 2.49 – 2.51 (м, 4H), 2.44 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.1, 144.9, 141.1, 137.9, 136.8, 130.0, 129.9, 128.2, 127.4, 126.4, 123.1, 122.8, 109.6, 53.7, 52.8, 45.1, 21.8. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 1330, 1145 (SO_2). MS, m/z (I, %): 395 (M^+ , 4), 157 (100), 240 (70), 139 (37). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ 396.1740; найдено 396.1740. R_f = 0.42 (EtOAc/*n*-гексан = 2/1).

1-{2-[4-(6-Бромхинолин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил}-4-аза-1-азониабисцикло[2.2.2]-октан тиоцианат (95a) был получен по *общей методике* с некоторыми изменениями: (а) был использован тиоцианат натрия (324 мг, 4 ммоль, 4 экв), реакционную смесь после добавления нуклеофила перемешивали 12 ч при 90 °С (б) по окончании реакции растворитель удаляли и к полученному твердому остатку добавляли воду (20 мл), раствор выдерживали 24 ч при 0 – 4 °С, осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и высушивали при пониженном давлении. Выход 450 мг (92%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.00 – 8.01 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.92 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.59 (дд, J = 8.8, 2.0, 1H), 7.47 (д, J = 8.8, 1H), 7.29 – 7.30 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 3.68 – 3.72 (м, 4H), 3.37 – 3.52 (м, 8H), 3.04 – 3.06 (м, 6H), 2.78 – 2.79 (м, 2H), 2.57 – 2.59 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157.2, 146.0, 136.6, 132.2, 129.6, 129.3, 128.1, 124.2, 114.0, 111.2, 59.5, 52.3, 52.2, 50.3, 44.8, 44.4. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 2055 ($\text{SC}\equiv\text{N}$). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} - \text{SCN}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{Br}^+$ 432.1580 и 430.1601; найдено 432.1581 и 430.1603. Т.пл. (H_2O) = 190 – 193 °С.

Общая методика получения соединений типа 96

Соединения **16** были получены при использовании *общей процедуры* с несколькими изменениями: (а) ДМФА был использован как растворитель во всех примерах; (б) реакционную смесь перемешивали 8 ч при 90 °С перед добавлением нуклеофила; (в) после добавления нуклеофила, полученную смесь перемешивали 8–12 ч при 90 °С.

S-(2-{4-[2-(4-Хинолин-2-илпиперазин-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}этил) этантиоат (96a): Выход 355 мг (83%). Также соединение было получено по общей методике из 2 г (13.8 ммоль) 12a с выходом 85% (5.01 г). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 7.88 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.52 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.74 – 3.77 (м, 4H), 3.00 – 3.03 (м, 2H), 2.53 – 2.66 (м, 18H), 2.33 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.2, 157.1, 147.6, 137.1, 129.2, 126.9, 126.4, 122.8, 122.1, 109.3, 57.1, 55.7, 55.6, 53.3, 53.2, 52.5, 44.8, 30.4, 26.1. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 1690 (C=O). MS, m/z (I, %): 427 (M^+ , 14), 226 (85), 201 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{OS}^+$ 428.2479; найдено 428.2485. $R_f = 0.51$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

6-Бром-2-[4-(2-{4-[2-(фенилтио)этил]пиперазин-1-ил}этил)пиперазин-1-ил]хинолин (96b) Выход 411 мг (76%). Физическое состояние: белое аморфное. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.53 – 7.58 (м, 2H), 7.33 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.26 – 7.34 (м, 2H), 7.16 – 7.18 (м, 1H), 6.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.73 – 3.75 (м, 4H), 3.03 – 3.06 (м, 4H), 2.87 – 2.89 (м, 4H), 2.56 – 2.63 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.4, 146.7, 136.5, 136.4, 132.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.4, 126.0, 124.3, 115.2, 110.3, 57.7, 56.0, 55.9, 53.6, 53.1, 45.0, 30.8. MS, m/z (I, %): 539, 541 (M^+ , 4, 4); 235 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrN}_5\text{S}^+$ 542.1771 и 540.1791; найдено 542.1766 и 540.1787. $R_f = 0.59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

6-Бром-2-[4-[2-(4-{2-[(4-метоксибензил)тио]этил}пиперазин-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}хинолин (96c) Выход 461 мг (79%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.53 – 7.56 (м, 2H), 7.22 (д, $J = 8.6$, 2H), 6.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 6.83 (д, $J = 8.6$, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.72 – 3.76 (м, 4H), 3.68 (с, 2H), 2.42 – 2.61 (м, 20H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 158.6, 157.4, 146.6, 136.5, 132.7, 130.3, 129.9, 129.2, 128.3, 124.2, 115.1, 113.9, 110.3, 58.01, 55.8, 55.7, 55.3, 53.5, 53.4, 52.8, 44.9, 35.9, 28.1. MS, m/z (I, %): 585, 583 (M^+ , 1, 2), 279 (65), 121 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{BrN}_5\text{OS}^+$ 586.2033 и 584.2053; найдено 586.2031 и 584.2050. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$): 55 – 58 °C. $R_f = 0.56$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

2-(4-{2-[4-(2-Азидоэтил)пиперазин-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)хинолин (96d): Выход 240 мг (61%). Физическое состояние: желтое аморфное. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3):

δ 7.89 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.52 – 7.54 (м, 1H), 7.21 – 7.23 (м, 1H), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.74 – 3.78 (м, 4H), 3.34 – 3.36 (м, 2H), 2.51 – 2.72 (м, 18H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): δ 157.4, 147.9, 137.6, 129.7, 127.3, 126.7, 123.1, 122.6, 109.6, 57.1, 55.42, 55.39, 53.54, 53.49, 52.6, 48.2, 45.1. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 2104, 2066 (N_3). MS, m/z (I, %): 394 (M^+ , 5), 226 (100), 171 (50), 157 (58), 128 (49). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_8^+$ 395.2666; найдено 395.2670. $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

Общая методика получения соединений типа 97 и 98

К раствору хинолин *N*-оксида **92a** (145 мг, 1 ммоль, 1 экв) или 6-бромхинолин *N*-оксида **92s** (224 мг) в ДМФА (20 мл, 0.05 М) в одну порцию добавляли 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан (DABCO, 784 мг, 7 ммоль, 7 экв). К смеси, охлажденной до 0 °С, по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (525 мг, 350 мкл, 2.5 ммоль, 2.5 экв). Полученную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Раствор нуклеофильного агента (4 ммоль, 4 экв) в ДМФА (5 мл) медленно добавляли и полученную смесь перемешивали 12 ч при 60 °С. Растворитель и удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 $\times$ 20 мл), водные слои и объединяли и экстрагировали CH_2Cl_2 (4 $\times$ 20 мл), все органические слои объединяли и сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле в градиенте растворителей EtOAc – *n*-гексан (от 1:4 до 1:0) или CH_2Cl_2 – MeOH (от 20:1 до 2:1).

2-[2-(4-Хинолин-2-илпиперазин-1-ил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион (97a)

Выход 208 мг (54%). Физическое состояние: белое твердое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.83 – 7.88 (м, 3H), 7.68 – 7.73 (м, 3H), 7.58 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.50 – 7.54 (м, 1H), 7.19 – 7.23 (м, 1H), 6.94 – 6.97 (д, $J = 9.2$, 1H), 3.87 – 3.90 (м, 2H), 3.67 – 3.71 (м, 4H), 2.67 – 2.73 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 167.6, 156.9, 147.1, 137.0, 134.1, 131.5, 129.1, 127.1, 126.9, 122.8, 122.6, 121.8, 109.8, 54.9, 52.3, 44.5, 34.9. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 1712 (C=O). MS, m/z (I, %): 386 (M^+ , 7), 242 (37), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 387.1816; найдено 387.1818. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 145 – 147 °С. $R_f = 0.58$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

2-[4-[2-(1-Метилгидразин)этил]пиперазин-1-ил]хинолин (97b) Выход 214 мг (75%). Физическое состояние: аморфное желтое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.86 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.49 – 7.53 (м, 1H), 7.18 – 7.22 (м, 1H), 6.95 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.73 – 3.76 (м, 4H), 2.98 (с, 3H), 2.56 – 2.63 (м, 6H), 2.47 – 2.50 (м, 2H), 1.94 (уш, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.3, 147.9, 137.5, 129.6, 127.3, 126.7, 123.2, 122.5, 109.6, 55.9, 53.5, 45.2, 39.3, 15.2. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3255 (NH_2). MS, m/z (I, %): 285 (M^+ , 18), 226 (100), 200 (55), 197 (48), 171 (89), 157 (58), 128 (55). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5^+$ 286.2026; найдено 286.2016. $R_f = 0.54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

6-Бром-2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]хинолин (97c) Выход 340 мг (84%). Физическое состояние: желтое твердое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.74 – 7.77 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.52 – 7.57 (м, 2H), 6.93 – 6.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.64 – 3.77 (м, 8H), 2.61 – 2.64 (м, 4H), 2.56 – 2.60 (м, 4H), 2.50 – 2.52 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.4, 146.7, 136.5, 132.7, 129.3, 128.4, 124.3, 115.2, 110.3, 66.9, 56.3, 55.6, 54.2, 53.6, 44.9. MS, m/z (I, %): 406, 404 (M^+ , 3, 4), 306, 304 (89, 92); 251, 249 (39, 46); 100 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}^+$ 407.1264 и 405.1285; найдено 407.1265 и 405.1286. Т.пл. (EtOAc/n -гексан): 113 – 116 °C. $R_f = 0.41$ (EtOAc/n -гексан = 5/1).

3-(4-Хинолин-2-илпиперазин-1-ил)пропаннитрил (97d) Выход 0.166г (62%). Физическое состояние: бежевое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.90 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.52 – 7.56 (м, 1H), 7.21 – 7.25 (м, 1H), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.76 – 3.79 (м, 4H), 2.74 – 2.78 (м, 2H), 2.63 – 2.67 (м, 4H), 2.57 – 2.59 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.3, 147.8, 137.6, 129.6, 127.3, 126.6, 123.1, 122.5, 118.8, 109.5, 53.4, 52.6, 45.0, 15.9. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$). MS, m/z (I, %): 266 (M^+ , 11), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ 267.1604; найдено 267.1605. Т.пл. (EtOAc/n -гексан): 68 – 70 °C. $R_f = 0.42$ (EtOAc/n -гексан = 1/1).

2-[4-(2-Азидоэтил)пиперазин-1-ил]хинолин (17e), и тетразол[1.5-а]хинолин (98e) Выход 237 мг. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.71 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.95 – 8.00 (м, 2H), 7.86 – 7.92 (м, 3H), 7.71 – 7.79 (м, 2H), 7.60 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.53 – 7.56 (м, 1H), 7.22 – 7.26 (м, 1H), 6.98 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.79 – 3.86 (м, 4H), 3.44 – 3.47 (м, 2H), 2.69 – 2.73 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 156.8, 147.2, 137.6, 133.3, 131.0, 130.5, 129.5, 128.9, 127.9, 127.1,

126.2, 123.6, 122.9, 122.4, 116.5, 112.3, 109.4, 56.9, 52.8, 47.8, 44.8. ИК (KBr): $\nu_{\max}$ (см⁻¹): 2105, 2060 (N₃). MS, m/z (I, %): 282 (17e: M⁺, 7), 170 (18e: M⁺, 18), 240 (49), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₉N₆⁺ 283.1666; найдено 283.1666; рассчитано для C₉H₇N₄⁺ 171.0665; найдено 171.0666.

6-Бром-2-(4-фторфенокси)хинолин (98f) Выход 54 мг (19%). Физическое состояние: белое с серым оттенком кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.02 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.90 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 5.67 (дд, J = 8.9, 2.2, 1H), 7.61 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.09 – 7.22 (м, 5H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 160.4 (J_{C-F} = 245.5 Гц), 159.0, 149.3 (J_{C-F} = 2.0 Гц), 145.0, 138.9, 133.2, 129.6, 129.5, 124.4, 123.2 (J_{CF} = 8.3 Гц), 118.4, 116.2 (J_{C-F} = 23.2 Гц), 113.7. MS, m/z (I, %): 318, 316 (M⁺, 78, 70), 127 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₀BrFNO⁺ 319.9904 и 317.9924; найдено 319.9903 и 317.9929. Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 91 – 94 °C. R_f = 0.82 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

S-(2-{4-[5,7-Дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)этанттиоат (99) получен из *N*-оксида *Хиноксифена* **92y** (324 мг) по *Общей методике* с некоторым изменениями: а) после окончания реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, полученную массу растворяли в 20 мл CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 × 20 мл), водные слои объединяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл), все объединённые органические слои промывали 10% водным раствором щавелевой кислоты (4 × 20 мл), водные слои объединяли и нейтрализовали 15% водным раствором NaOH, щелочную воду экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 335 мг (68%). Физическое состояние: желтое аморфное. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.57 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.21 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.10 – 7.13 (м, 2H), 7.05 – 7.07 (м, 2H), 6.12 (с, 1H), 3.59 – 3.61 (м, 4H), 3.02 – 3.05 (м, 2H), 2.59 – 2.62 (м, 6H), 2.33 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 195.1, 161.5, 158.78 (J_{C-F} = 240.0 Гц), 158.0, 151.2 (J_{C-F} = 2.0 Гц), 151.0, 134.1, 129.0, 124.7, 124.4, 121.0 (J_{C-F} = 8.4 Гц), 116.9 (J_{C-F} = 23.4 Гц), 113.3, 97.5, 56.1, 51.6, 43.3, 30.5, 21.1. ИК (KBr): $\nu_{\max}$ (см⁻¹): 1685 (C=O). MS, m/z (I, %): 497, 495, 493 (M⁺, 2, 3, 4), 422, 420 418 (14, 40, 42), 339, 337, 335 (21, 88, 100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₃Cl₂FN₃O₂S⁺ 498.0808, 496.0837, 494.0867; найдено 498.0802, 496.0838, 494.0867. R_f = 0.13 (EtOAc/*n*-гексан = 1/1).

2-{{2-(4-Пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил}тио}хинолин-4(3H)-он (100) Выход 239 г (65%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 13.41 (уш, 1H), 8.14 – 8.20 (м, 2H), 7.68 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.47 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.34 – 7.38 (м, 1H), 6.60 – 6.68 (м, 2H), 3.81 – 3.85 (м, 4H), 3.25 – 3.30 (м, 2H), 2.92 – 2.97 (м, 2H), 2.81 – 2.85 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 163.2, 159.4, 155.5, 149.2, 148.1, 137.7, 134.8, 126.6, 126.5, 126.1, 120.5, 113.6, 107.3, 60.4, 53.7, 44.4, 29.4. ИК (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3220, 3196 (NH); 1695 (C=O). MS, m/z (I, %): 367 (M^+ , 2), 189 (51), 121 (42), 107 (100). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OS}^+$ 368.1540; найдено 368.1544. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$): 190 – 193 °C. $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$).

2-(6-{4-[2-(Фенилтио)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)-1-пиридин-2-илэтанол (101). К раствору *N*-оксида **92z** (216 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (20 мл) 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан (DABCO, 1.12 г, 10 ммоль, 10 экв.) был добавлен в одну порцию. К охлажденной до 0 °C смеси по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (1.05 г, 700 мкл, 5 ммоль, 5 экв.) в CH_3CN (5 мл). Полученную смесь перемешивали и 10 ч при комнатной температуре. Раствор тиофенола (661 мг, 6 ммоль, 6 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли медленно и смесь перемешивали еще 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток смешивали с водным раствором Na_2CO_3 (20 мл, 2 М) полученную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, добавляли CH_2Cl_2 (20 мл), органический слой отделяли. Водный слой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл) и все органические слои объединяли и высушивали Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента градиентной смеси растворителей CH_2Cl_2 – MeOH (20:1 до 2:1). Выход 0.321 г (76%). Физическое состояние: желтое аморфное вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.53 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J = 2.0$, 1H), 7.65 (тд, $J = 7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.26 – 7.39 (м, 6H), 7.17 – 7.21 (м, 2H), 6.57 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.87 – 4.93 (м, 1H), 4.05 (уш, 1H), 3.44 – 3.71 (м, 4H), 3.09 – 3.24 (м, 2H), 3.01(дд, $J = 13.9$, 5.1 Гц, 1H), 2.89 (дд, $J = 13.9$, 7.0, 1H), 2.55 – 2.80 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 161.4, 158.3, 148.4, 148.3, 139.0, 136.6, 129.0, 128.9, 126.0, 122.5, 122.4, 120.7, 160.8, 73.8, 57.7, 52.8, 45.2, 41.0, 30.6. ИК (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3650 (OH). MS, m/z (I, %): 420 (M^+ , 3), 311 (100), 228 (77), 108 (44). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{OS}^+$ 421.2057; найдено 421.2061. $R_f = 0.58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$).

Методика получения тиолов 102 и 103

Ацетилхлорид добавляли порциями к 80 мл MeOH при интенсивном перемешивании и охлаждении ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$). После 1 ч перемешивания, добавили при комнатной температуре по каплям раствор соединения **93a** или **96a** в 20 мл MeOH. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали Et₂O и высушивали при пониженном давлении.

2-(4-Пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этантиол дигидрохлорид (102) Выход 4.54 г (99%). Физическое состояние: бежевое твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 8.43 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.80 – 7.86 (м, 2H), 7.57 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.38 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 4.14 – 4.34 (м, 4H), 3.58 – 3.72 (м, 4H), 3.48 – 3.52 (м, 2H), 2.94 – 2.96 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, D₂O): δ 151.6, 144.5, 135.6, 133.3, 128.5, 126.2, 121.2, 117.5, 111.1, 58.7, 50.4, 43.4, 17.7. MS, m/z (I, %): 273 (M⁺, 8), 240 (46), 157 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₂₀N₃S⁺ 274.1372; найдено 274.1374. Т.пл.: 197 – 199 $^{\circ}\text{C}$ (разложение)

2-{4-[2-(4-Пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}этантиол тетрагидрохлорид (103) Выход 6.04 г (97%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 8.50 ($J = 9.7$ Гц, 1H), 7.84 – 7.97 (м, 3H), 7.60 – 7.64 (м, 1H), 7.44 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.26 – 4.32 (м, 4H), 3.67 – 3.72 (м, 4H), 3.50 – 3.63 (м, 6H), 3.40 – 3.45 (м, 2H), 3.02 – 3.20 (м, 6H), 2.90 – 2.94 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, D₂O): δ 151.9, 144.8, 135.8, 133.4, 128.6, 126.4, 121.5, 117.6, 111.3, 58.5, 51.6, 51.1, 50.2, 50.1, 49.2, 43.6, 17.6. MS, m/z (I, %): 385 (M⁺, 8), 226 (82), 171 (42), 159 (100). HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₃₂N₅S⁺ 386.2373; найдено 386.2376. Т.пл.: 217 – 220 $^{\circ}\text{C}$ (разложение).

Общая методика получения N-(пиридин-2-ил)азолиевых солей 105

К перемешиваемому раствору гетероциклического N-оксида **92** (0.5 ммоль, 1 экв) в 2.5 мл [0.2 M] MeCN в одну порцию добавляли азол **104** или **пиридин** (1 ммоль, 2 экв). Затем смесь охлаждали (0 $^{\circ}\text{C}$) и по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (212 мг, 126 мкл, 0.75 ммоль, 1.5 экв). Полученную смесь перемешивали 15 мин при 0 $^{\circ}\text{C}$, затем 8 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли 15 мл CH₂Cl₂. Органический раствор промывали водой (2 $\times$ 5 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл). Все органически слои

объединяли и сушили Na_2SO_4 , затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 ($\approx 0.5 - 3$ мл), к раствору медленно добавляли диэтиловый эфир ($\approx 0.5-2$ мл) с одновременным растиранием выпадающего осадка шпателем. Колбу помещали в морозильную камеру на 10 ч для более полного выпадения осадка. Продукт реакции отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре и промывали диэтиловым эфиром (2 мл).

Примечания:

- 1) Соли могут храниться в атмосфере воздуха без значительных видимых изменений;
- 2) Соли негигроскопичны и не требуют дополнительной сушки;
- 3) Чистые кристаллические соли, полученные после перекристаллизации плохо растворимы в некоторых органических растворителях (за исключением солей имидазолия) (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , ацетон, MeOH , EtOAc).

Методика получения граммовых количеств трифторметансульфоната 3-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105a)

К охлажденному перемешиваемому раствору ($-5\text{ }^\circ\text{C}$) [2,2'-бипиридин]-1-оксида (92I) (0,689 г, 4 ммоль, 1 экв) и 1-метил-1H-имидазола (104a) (0,657 г, 0,64 мл, 8 ммоль, 2 экв) в 20 мл MeCN [0.2 M] (1.69 г, 1.01 мл, 6 ммоль, 1.5 экв) в течение 10 мин добавляли трифторметансульфоновый ангидрид. Полученный раствор перемешивали 30 мин при $-5 - 0\text{ }^\circ\text{C}$, затем 8 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в 100 мл CH_2Cl_2 . Органический раствор промывали водой (2×40 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×40 мл). Все органические слои объединяли и сушили Na_2SO_4 , затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (≈ 5 мл) и целевой продукт реакции получали добавлением диэтилового эфира (≈ 5 мл) с одновременным растиранием осадка шпателем. Колбу перемещали в морозильную камеру на ночь. Соединение отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (10 мл). Выход 1.25 г (81%). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое.

Трифторметансульфонат 3-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105a) Выход 178 мг (92 %). Физическое состояние: белые кристаллическое. ЯМР ^1H (400

МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.23 (с, 1H), 8.76 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 8.67 (с, 1H), 8.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.55 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.34 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.98 – 8.10 (м, 3H), 7.50 – 7.60 (м, 1H), 4.02 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 154.9, 153.3, 149.6, 146.0, 141.8, 137.6, 135.7, 125.2, 124.9, 121.3, 121.1, 119.1, 113.8, 36.4. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4^+$ 237.1135, найдено 237.1137; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 143 – 145 °C.

Трифторметансульфонат 1-мзитил-3-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105b)

Выход 136 мг (66 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.98 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.56 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 8.44 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.12 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.50 – 7.56 (м, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.08 (с, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.14 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 149.2, 145.9, 141.9, 141.1, 134.8, 134.1, 130.6, 130.1, 125.9, 124.8, 120.7, 115.2, 21.3, 17.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -77.53 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3^+$ 264.1495, найдено 264.1498; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 145 – 147 °C.

Трифторметансульфонат 1-мезитил-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105c)

Выход 154 мг (72 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.89 – 8.90 (м, 1H), 7.72 – 7.73 (м, 1H), 8.17 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.97 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.39 – 7.40 (м, 1H), 7.35 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.06 (с, 2H), 2.61 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.13 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 159.3, 145.1, 141.8, 141.0, 134.4, 134.1, 130.6, 130.0, 125.4, 124.8, 120.7, 111.8, 24.2, 21.22, 17.5. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -77.51 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3^+$ 278.1652, найдено 278.1653; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 160 – 162 °C.

Трифторметансульфонат 1-мезитил-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105d)

Выход 152 мг (68 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.15 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.55 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.08 (с, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.14 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 153.1, 143.7, 142.2, 135.5, 134.1, 132.3, 130.4, 130.2, 126.5, 124.7, 120.7, 114.2, 21.3, 17.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -77.53 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_3^+$ 298.1106 и 300.1076, найдено 298.1107 и 300.1078; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 156 – 158 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-ацетилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105d) Выход 105 мг (60 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.07 (с, 1H), 7.96 – 8.47 (м, 4H), 7.62 (с, 1H), 4.17 (с, 3H), 2.74 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 196.7, 151.7, 144.3, 141.0, 134.6, 123.7, 122.0, 118.4, 116.8, 36.4, 24.9. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.57 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}^+$ 202.0975, найдено 202.0977; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 114 – 116 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-(метоксикарбонил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105e) Выход 166 мг (87 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.02 (с, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.15 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 4.16 (с, 3H), 3.99 (с, 3H), 2.62 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.2, 146.7, 144.4, 143.3, 136.8, 134.8, 124.7, 119.5, 116.4, 52.9, 37.1, 19.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.63 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 232.1081, найдено 232.1082; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 113 – 115 °C.

Смесь трифторметансульфоната 3-(3-(этоксикарбонил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (основной продукт) и трифторметансульфонат 3-(5-(этоксикарбонил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (минорный продукт) (105f) Выход: 180 мг (74 %). Физическое состояние: бежевое аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.44 (с, 0.7H, минорный), 10.02 (с, 1H, основной), 9.14 (с, 0.7H, минорный), 8.95 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, основной), 8.87 (с, 0.7H, минорный), 8.71 – 8.77 (м, 0.7H, минорный), 8.68 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, основной), 8.52 (с, 1H, основной), 8.12 – 8.31 (м, 2.47H), 7.95 (дд, $J = 7.9, 4.8$ Гц, 1H, основной), 7.16 – 7.25 (м, 3.42H, Mes), 4.41 (к, $J = 6.9$ Гц, 1.46H, минорный), 4.30 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H, основной), 2.35 (с, 5.92H), 2.12 (с, 10.91H), 1.38 (т, $J = 7.0$ Гц, 2.15H, минорный), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, основной). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 172.7, 162.7, 152.5, 150.7, 148.3, 148.2, 145.8, 145.7, 142.0, 141.5, 139.1, 135.4, 134.5, 134.0, 130.7, 130.5, 130.0, 129.9, 126.4, 125.2, 123.4, 121.8, 120.8, 114.8, 62.8, 62.2, 21.2, 17.5, 14.3, 14.0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 336.1707, найдено 336.1713; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526.

Смесь трифторметансульфоната **3-(3,4-диметилпиридин-2-ил)-1-мезитил-1H-имидазол-3-ия** и трифторметансульфоната **3-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-мезитил-1H-имидазол-3-ия (105g)** Выход 139 мг (63 %). Физическое состояние: белое аморфное. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.90 – 9.91 (м, 0.27Н, минорный), 9.55 – 9.56 (м, 1Н, основной), 8.64 – 8.65 (м, 0.25Н, минорный), 8.30 (д, $J = 4.8$ Гц, 1Н, основной), 8.22 (с, 0.24Н, минорный), 8.19 (с, 0.25Н, минорный), 8.01 – 8.02 (м, 1Н, основной), 7.44 – 7.45 (м, 1Н, основной), 7.34 – 7.38 (м, 1.26Н), 7.06 (с, 2.5Н, Mes), 2.48 (с, 0.76Н, минорный), 2.47 (с, 3Н, основной), 2.40 (с, 3Н, основной), 2.37 (с, 3.78Н), 2.34 (с, 0.76Н), 2.15 (с, 6Н, основной), 2.13 (с, 1.58Н, минорный). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 151.8, 151.7, 148.8, 146.6, 145.7, 144.2, 141.8, 141.7, 137.5, 135.4, 135.2, 134.4, 134.2, 134.1, 130.5, 130.0, 129.1, 127.8, 127.6, 124.6, 124.0, 124.0, 122.2, 120.6, 115.3, 21.2, 21.1, 19.5, 17.5, 17.4, 16.4, 14.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.66 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3^+$ 292.1808, найдено 292.1810; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526.

Трифторметансульфонат **1-метил-3-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105h)** Выход 121 мг (75 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.87 (с, 1Н), 8.34 (д, $J = 4.2$ Гц, 1Н), 8.21 (с, 1Н), 7.82 (с, 1Н), 7.59 (с, 1Н), 7.22 – 7.28 (м, 1Н), 4.12 (с, 3Н), 2.48 (с, 3Н). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 152.8, 148.8, 146.0, 134.5, 126.2, 124.6, 119.3, 114.5, 36.9, 21.0. ^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3): δ -78.60 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3^+$ 174.1026, найдено 174.1027; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 124 – 126 °С.

Трифторметансульфонат **3-(4-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105i)** Выход 120 мг (71 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.79 (с, 1Н), 8.16 – 8.22 (м, 2Н), 7.60 (с, 1Н), 7.44 (д, $J = 1.7$ Гц, 1Н), 6.88 (дд, $J = 5.8, 1.9$ Гц, 1Н), 4.08 (с, 3Н), 3.92 (с, 3Н). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.9, 149.8, 147.6, 134.6, 124.4, 119.5, 112.9, 99.2, 56.6, 37.0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.63 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}^+$ 190.0975, найдено 190.0975; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 133 – 135 °С.

Трифторметансульфонат **3-(4-(этоксикарбонил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105j)** Выход 160 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.14 (с, 1Н), 8.69 (д, $J = 4.9$ Гц, 1Н), 8.51 (с, 1Н), 8.23 (т, $J = 1.7$ Гц, 1Н), 8.04 (дд, $J = 4.9, 0.9$ Гц, 1Н), 7.54 (т, $J = 1.6$ Гц, 1Н), 4.47 (к,

$J = 7.1$ Гц, 2H), 1.45 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 162.4, 149.3, 145.9, 141.4, 134.3, 124.0, 123.6, 118.3, 112.5, 61.9, 36.3, 13.1. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.57 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 232.1081, найдено 232.1080; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 110 – 112 °С.

Трифторметансульфонат 1-мезитил-3-(хинолин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105k)

Выход 204 мг (88 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.17 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.60 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.85 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.69 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.09 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.17 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 146.3, 144.5, 142.1, 141.9, 135.4, 134.1, 131.8, 130.6, 130.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 124.9, 120.8, 112.7, 21.3, 17.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -78.47 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3^+$ 314.1652, найдено 314.1651; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 217 – 219 °С.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхинолин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105l)

Выход 203 мг (93 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.19 (с, 1H), 8.78 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 8.18 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.94 -8.10 (м, 3H), 4.02 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 145.7, 144.2, 140.5, 136.1, 134.8, 130.29, 130.26, 128.9, 124.9, 120.8, 119.2, 113.5, 36.46. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3^+$ 288.0131 и 290.0110 найдено 288.0133 и 290.0113; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 218 – 220 °С.

Трифторметансульфонат 3-(4-цианохинолин-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (105m)

Выход 163 мг (85 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.24 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 8.26 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.12 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 8.00 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.04 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 145.3, 145.0, 136.3, 133.4, 130.6, 129.2, 125.1, 124.9, 121.5, 119.4, 118.2, 114.9, 109.5, 36.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4^+$ 235.0978, найдено 235.0980; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et $_2\text{O}$): 211 – 213 °С.

Трифторметансульфонат 3-(3-бромхинолин-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия (105n) Выход 177 мг (81 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9.81 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 8.34 (с, 1H), 8.18 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.10 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.96 – 8.04 (м, 2H), 7.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.06 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 144.5, 143.7, 143.6, 137.8, 132.2, 129.7, 129.4, 128.5, 127.5, 123.8, 123.3, 110.9, 36.5. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3^+$ 288.0131 и 290.0110, найдено 288.0133 и 290.0112; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 128 – 130 °C.

Трифторметансульфонат 3-(4,6-дихлорхинолин-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-ия (105o) Выход 226 мг (85 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.49 (с, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.36 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.19 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.09 (дд, $J = 9.0, 2.2$ Гц, 1H), 7.21 (с, 2H), 2.37 (с, 3H), 2.14 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 145.69, 144.45, 143.84, 140.69, 137.46, 134.42, 134.20, 133.42, 131.28, 131.07, 129.35, 126.32, 125.08, 123.02, 120.11, 114.95, 20.67, 17.06. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3^+$ 382.0872 и 384.0843 и 386.0813, найдено 382.0877 и 384.0846 и 386.0817; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 128 – 130 °C.

Трифторметансульфонат 1-метил-3-(1,10-фенантролин-2-ил)-1*H*-имидазол-3-ия (105p) Выход 150 мг (73 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.27 (с, 1H), 9.20 (с, 1H), 8.91 – 9.04 (м, 1H), 7.71 – 8.80 (м, 1H), 8.59 – 8.68 (м, 1H), 8.33 – 8.43 (м, 1H), 8.03 – 8.23 (м, 3H), 7.86 – 7.96 (м, 1H), 4.07 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 150.5, 145.4, 144.4, 144.0, 141.3, 136.7, 135.9, 129.4, 128.8, 128.1, 126.0, 125.0, 124.3, 119.4, 114.0, 36.5. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4^+$ 261.1135, найдено 261.1134; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 -Et₂O): 143 – 145 °C.

Трифторметансульфонат 1-метил-3-(хиноксалин-2-ил)-1*H*-имидазол-3-ия (105q) Выход 155 мг (86 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.29 (с, 1H), 9.59 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.27 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.99 – 8.09 (м, 3H), 4.05 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 141.7, 141.3, 138.9, 138.5, 136.5, 132.4, 131.4, 129.1, 128.4, 124.9, 119.5, 36.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4^+$ 211.0978, найдено

211.0979; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. ($CH_2Cl_2-Et_2O$): 165 – 167 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхинолин-2-ил)-1-(2-(изопентилокси)-2-оксоэтил)-2-метил-1H-имидазол-3-ия (105r) Выход 209 мг (74 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.43 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.15 (с, 1H), 7.84– 8.01 (м, 3H), 7.73 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 5.24 (с, 2H), 4.22 – 4.38 (м, 2H), 2.85 (с, 3H), 1.56 – 1.76 (м, 3H), 0.94 (д, $J = 5.5$ Гц, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 165.1, 145.7, 145.6, 144.1, 139.3, 134.2, 129.8, 129.1, 128.2, 122.9, 122.0, 119.9, 116.6, 64.8, 48.8, 36.1, 24.0, 21.5, 11.2. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.84 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{23}BrN_3O_2^+$ 416.0968 и 418.0948, найдено 416.0970 и 418.0951; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. ($CH_2Cl_2-Et_2O$): 103 – 105 °C.

Трифторметансульфонат (S)-4-(3-метокси-2-((метоксикарбонил)амино)-3-оксопропил)-1-метил-3-(хинолин-2-ил)-1H-имидазол-3-ия (105s) Выход 210 мг (81 %). Физическое состояние: белое аморфное. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9.59 (с, 1H), 8.54 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.13 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.88 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.72 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.32 (с, 1H), 6.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.70 – 4.80 (м, 1H), 4.12 (с, 3H), 3.82 (дд, $J = 15.3, 4.5$ Гц, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.41 – 3.51 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 171.2, 156.8, 146.4, 145.8, 141.7, 137.2, 132.1, 131.8, 129.1, 128.8, 128.1, 123.5, 115.9, 110.1, 53.5, 53.0, 52.4, 37.0, 27.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$): δ -78.51 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{21}N_4O_4^+$ 369.1557, найдено 369.1559; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526.

Трифторметансульфонат 2-(6-бромхинолин-2-ил)-7-(метоксикарбонил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1.5-с]пиримидин-2-ия (105t) Выход 176 мг (64 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10.79 (с, 1H), 9.78 – 9.83 (м, 1H), 8.78 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.40 – 8.52 (м, 1H), 8.00 – 8.17 (м, 2H), 4.74 – 4.84 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.15 – 3.55 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 170.2, 151.9, 145.3, 144.2, 144.1, 144.0, 140.4, 134.9, 130.5, 130.3, 129.2, 121.3, 116.0, 114.1, 53.2, 51.3, 21.5. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.82 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{14}BrN_4O_3^+$ 401.0244 и 403.0223, найдено 401.0242 и 403.0224; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. ($CH_2Cl_2-Et_2O$): 207 – 209 °C.

Трифторметансульфонат 1-пропил-3-(хинолин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-3-ия (105u) Выход 192 мг (88 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.70 (с, 1H), 8.86 – 8.96 (м, 2H), 8.24 – 8.36 (м, 2H), 8.17 – 8.23 (м, 2H), 7.98 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.77 – 7.90 (м, 3H), 4.61 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.01 – 2.14 (м, 2H), 1.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 146.9, 145.8, 145.7, 142.7, 140.9, 131.8, 131.6, 129.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 117.1, 114.5, 114.0, 48.8, 22.1, 10.8. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3^+$ 288.1495, найдено 288.1497; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$): 154 – 156 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхинолин-2-ил)-1-пропил-1H-бензо[d]имидазол-3-ия (105v) Выход 217 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.70 (с, 1H), 8.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.84 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.18 – 8.33 (м, 3H), 8.10 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.78 – 7.91 (м, 2H), 4.61 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.00 – 2.12 (м, 2H), 1.03 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 147.4, 144.3, 142.8, 140.1, 134.6, 131.7, 130.6, 130.2, 129.6, 128.5, 128.0, 127.4, 120.9, 117.2, 115.4, 114.0, 48.8, 22.0, 10.8. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.75 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_3^+$ 366.0600, и 368.0580 найдено 366.0603 и 368.0577; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$): 186 – 188 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхинолин-2-ил)-5-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-3-ия (105w) Выход 192 мг (74 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10.54 (с, 1H), 8.82 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.34 – 8.29 (м, 1H), 8.20 (дд, $J = 8.6, 3.2$ Гц, 2H), 8.02 – 8.15 (м, 2H), 7.37 – 7.49 (м, 1H), 4.20 (с, 3H), 3.98 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 159.4, 147.3, 144.3, 142.3, 140.3, 134.6, 130.7, 130.5, 130.2, 128.5, 126.6, 120.9, 116.7, 115.2, 114.8, 99.3, 56.2, 33.94. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.80 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}^+$ 368.0393 и 370.0373, найдено 368.0395 и 370.0374; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$): 241 – 243 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхинолин-2-ил)-1-фенил-1H-бензо[d]имидазол-3-ия (105mh) Выход 190 мг (69 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 11.07 (с, 1H), 9.08 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H),

8.87 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 8.52 (с, 1H), 8.38 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.27 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.13 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 7.77 – 8.01 (м, 8H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 144.3, 143.3, 140.3, 134.7, 132.8, 131.8, 131.1, 131.0, 130.8, 130.5, 130.3, 129.7, 128.7, 128.4, 128.2, 125.62, 121.2, 117.7, 115.5, 113.8. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -77.80 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_3^+$ 400.0444 и 402.0423, найдено 400.0442 и 402.0425; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 229 – 231 °C.

Трифторметансульфонат 1-(6-бромхиолин-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ия (105y) Выход 161 мг (66 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.06 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 8.83 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.00 – 8.16 (м, 5H), 7.66 – 7.72 (м, 1H), 2.57 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 145.6, 145.3, 140.4, 139.4, 135.2, 134.5, 134.2, 130.9, 130.3, 129.8, 129.2, 121.5, 120.0, 118.6, 113.7, 111.8, 10.4. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -77.78 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_3^+$ 338.0287 и 340.0267, найдено 338.0289 и 340.0270; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 174 – 176 °C.

Трифторметансульфонат 3-(6-бромхиолин-2-ил)тиазол-3-ия (105z) был получен Выход 172 мг (78 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.01 (с, 1H), 9.37 (с, 1H), 8.85 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 8.50 – 8.61 (м, 2H), 8.40 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.07 – 8.16 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 159.2, 147.3, 144.0, 140.7, 135.1, 134.5, 130.8, 130.4, 129.5, 127.1, 121.8, 115.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -77.79 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}_2\text{S}^+$ 290.9586 и 292.9566, найдено 290.9587 и 292.9568; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 263 – 265 °C.

Трифторметансульфонат 4-((3-метоксифенокс)метил)-3-(хиолин-2-ил)тиазол-3-ия (105aa) Выход 187 мг (75 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.79 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 8.85 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.64 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 8.20 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.94 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.82 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.06 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 6.46 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.34 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.23 (с, 1H), 5.58 (с, 2H), 3.59 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 163.7, 160.3, 158.0, 147.9, 145.6, 144.0, 141.2, 131.8, 130.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 126.4, 117.3, 107.4, 106.8, 101.0, 61.6, 55.0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z :

$[M]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{17}N_2O_2S^+$ 349.1005, найдено 349.1008; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 130 – 132 °С.

Трифторметансульфонат 4'-метил-[1,2'-бипиридин]-1-ия (106a) Выход 107 мг (67 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.63 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 8.85 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.65 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.35 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 8.12 (с, 1H), 7.68 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 2.54 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 152.5, 152.0, 149.1, 148.2, 142.8, 128.0, 127.5, 118.7, 20.8. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{11}N_2^+$ 171.0917, найдено 171.0918; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 99 – 101 °С.

Трифторметансульфонат 4'-(этоксикарбонил)-[1,2'-бипиридин]-1-ия (106b) Выход 131 мг (69 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.69 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 9.00 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 8.88 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.66 (с, 1H), 8.37 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 8.25 (дд, $J = 5.0, 1.1$ Гц, 1H), 4.46 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 163.3, 152.9, 150.9, 143.3, 141.5, 139.5, 128.0, 126.4, 117.9, 62.4, 14.0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{13}N_2O_2^+$ 229.0972, найдено 229.0973; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 74 – 76 °С.

Трифторметансульфонат 4'-бензоил-[1,2'-бипиридин]-1-ия (106c) Выход 150 мг (73 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.69 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 9.01 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.88 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.50 (с, 2H), 8.37 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 8.07 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.80 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.64 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 193.2, 152.3, 150.3, 148.7, 148.5, 143.2, 134.7, 134.4, 130.3, 129.1, 128.0, 125.7, 117.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.75 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{13}N_2O^+$ 261.1022, найдено 261.1023; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 137 – 139 °С.

Трифторметансульфонат 3',5'-дибром-[1,2'-бипиридин]-1-ия (106d) Выход 165 мг (71 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.44 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 9.07 (с, 1H), 8.94 – 9.01 (м, 2H), 8.47 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 149.7, 149.4, 149.2, 145.8, 145.1, 128.5, 123.6, 116.6. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.76 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{10}H_7Br_2N_2^+$ 312.8971 и

314.8950 и 316.8930, найдено 312.8968 и 314.8952 и 316.8928; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 149 – 151 °С.

Трифторметансульфонат 6'-(метоксикарбонил)-5'-метил-[1,2'-бипиридин]-1-ия (106e) Выход 128 мг (68 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.60 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 8.86 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.30 – 8.43 (м, 4H), 3.94 (с, 3H), 2.63 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 164.8, 149.2, 148.4, 146.5, 144.5, 142.9, 137.5, 128.1, 120.4, 52.8, 18.4. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{13}N_2O_2^+$ 229.0972, найдено 229.0973; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 78 – 80 °С.

Трифторметансульфонат 1-(хинолин-2-ил)пиридин-1-ия (106f) был получен по Выход 164 мг (92 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.81 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 8.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.91 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.41 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 8.34 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.21 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.03 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.87 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 150.8, 148.5, 145.5, 143.2, 141.7, 132.1, 129.1, 128.8, 128.4, 128.3, 128.0, 115.4. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.76 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{11}N_2^+$ 207.0917, найдено 207.0916; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 152 – 154 °С.

Трифторметансульфонат 1-(6-бромхинолин-2-ил)пиридин-1-ия (106g) Выход 196 мг (90 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.79 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 8.84 – 9.01 (м, 2H), 8.55 – 8.57 (м, 1H), 8.35 – 8.49 (м, 3H), 8.14 – 8.16 (с, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$): δ 151.1, 148.7, 144.2, 143.2, 140.9, 135.1, 130.9, 130.3, 129.6, 128.1, 122.2, 116.5. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -77.75 (с). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{10}BrN_2^+$ 285.0022 и 287.0001, найдено 285.0024 и 287.0004; $[M]^-$ рассчитано для $CF_3O_3S^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 166 – 168 °С.

Трифторметансульфонат 1-(6-хлор-4-метоксихинолин-2-ил)пиридин-1-ия (106h) Выход 177 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9.8 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 8.93 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 8.44 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 8.23 (с, 1H), 8.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.91 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц,

ДМСО-*d*6): δ 164.5, 152.8, 148.8, 144.6, 143.2, 132.8, 132.7, 130.9, 128.0, 121.6, 121.0, 97.0, 57.8. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}^+$ 271.0633 и 273.0603, найдено 271.0635 и 273.0606; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9525. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 189 – 191 °С.

Трифторметансульфонат 1-(4,6-дихлорхинолин-2-ил)пипридин-1-ия (106i)

Выход 164 мг (77 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9.80 (дд, $J = 6.7, 1.1$ Гц, 2H), 8.94 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.40 – 8.46 (м, 3H), 8.31 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.14 (дд, $J = 9.0, 2.3$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 150.8, 149.2, 144.41, 144.36, 143.3, 135.3, 133.7, 131.8, 128.0, 126.9, 122.9, 117.29. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.76 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2^+$ 275.0137 и 277.0108 и 279.0078, найдено 275.0137 и 277.0110 и 279.0081; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 184 – 186 °С.

Трифторметансульфонат 1-(4,5,7-трихлорхинолин-2-ил)пиридин-1-ия (106j) был

Выход 188 мг (82 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9.79 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 8.95 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.76 (с, 1H), 8.44 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 8.38 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 8.26 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 157.2, 149.6, 148.2, 144.7, 143.2, 137.3, 136.6, 133.2, 130.7, 128.8, 128.1, 119.9. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.77 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_2^+$ 308.9748 и 310.9718 и 312.9689 и 314.9659, найдено 308.9750 и 310.9717 и 312.9686 и 314.9660; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 196 – 198 °С.

Трифторметансульфонат 1-(5,7-дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-ил)пиридин-1-ия (106k)

Выход 230 мг (86 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9.54 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 8.87 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.34 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 8.28 (с, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.36 – 7.49 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*6): δ 165.0, 159.8 (д, $J = 241.7$ Гц), 153.3, 149.3 (д, $J = 2.2$ Гц), 149.0, 148.9, 143.4, 136.4, 131.3, 130.1, 127.9, 127.6, 122.48 (д, $J = 8.9$ Гц), 118.0, 117.4 (д, $J = 23.6$ Гц), 102.3. ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6): δ -77.77 (с), -116.55 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}^+$ 385.0305 и 387.0276 и 389.0246, найдено 385.0307 и 387.0279 и 389.0248; $[\text{M}]^-$ рассчитано для $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ 148.9526, найдено 148.9526. Т.пл. (CH_2Cl_2 - Et_2O): 189 – 191 °С.

Методика получения 1-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тиона (107)

1-([2,2'-Бипиридин]-6-ил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион (106) был получен по ранее описанной методике [612] с некоторыми модификациями. В хорошо просушенную пистолетом горячего воздуха реакционную колбу в атмосфере аргона добавляли DME (5.2 мл, 0.25 М), трифторметансульфонат 3-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (0.5 г, 1.3 ммоль, 1 экв) и DBU (297 мг, 0.292 мл, 1.95 ммоль, 1.5 экв), полученную смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре. В колбу добавляли элементную серу (62 мг, 1.95 ммоль, 1.5 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем и в EtOAc. Выход 326 мг (94 %). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.02 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.69 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 8.39 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 8.35 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.99 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.81 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.29 – 7.37 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 3.70 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 162.5, 155.2, 155.0, 149.5, 149.3, 139.0, 137.0, 124.1, 121.1, 119.7, 118.4, 118.0, 116.2, 35.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{S}^+$ 269.0855, найдено 269.0856. Т.пл. (EtOAc): 167 – 169 °C. $R_f = 0.65$ (EtOAc).

Общая методика получения 2-аминопиридинов и 2-аминохинолинов 109

2-Аминопиридины были получены по одnoreакторной методике, комбинирующей разработанный нами метод получения трифторметансульфонатов 1-(пиридин-2-ил)пиридин-1-ия и реакцию Цинке [266].

К перемешиваемому раствору *N*-оксида азина **92** (0.5 ммоль, 1 экв, в 2.5 мл [0.2 М] MeCN) добавляли пиридин (79 мг, 80 мкл, 1 ммоль, 2 экв). К охлажденной смеси при 0°C добавляли трифторметансульфоноый ангидрид (212 мг, 126 мкл, 0.75 ммоль, 1.5 экв). Полученный раствор перемешивали 15 мин при 0°C, а затем 8 ч при комнатной температуре. Пиперидин добавляли по каплям при комнатной температуре (426 мг, 0.5 мл, 5 ммоль, 10 экв) и полученную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевое соединение было получено очисткой с использованием колоночной хроматографии (силикагель, элюент CH_2Cl_2 –MeOH (50:1 до 10:1)).

(2-Аминопиридин-4-ил)(фенил)метанон (109a) Выход 62 мг (63 %). Физическое состояние: светло-желтое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.22 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.83 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.62 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.49 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.89 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 6.76 (с, 1H), 4.64 (ушс, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 195.8, 158.9, 148.7, 146.5, 136.2, 133.4, 130.2, 128.6, 113.2, 108.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$ 199.0866, найдено 199.0867. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$): 126 – 128 °C. $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$).

Хинолин-2-амин (109b) Выход 61 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.56 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.23 – 7.30 (м, 1H), 6.72 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 4.77 (уш.с, 2H). ЯМР ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl_3): δ 157.3, 147.7, 138.1, 129.8, 127.6, 125.9, 123.6, 122.6, 111.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2^+$ 145.0760, найдено 145.0760. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$): 132 – 134 °C. $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$).

6-Бромхинолин-2-амин (109c) Выход 86 мг (77 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.82 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.64 (дд, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.85 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 5.62 (уш.с, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 157.2, 146.0, 137.3, 133.0, 129.6, 127.4, 124.7, 115.7, 112.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2^+$ 222.9865 и 224.9845, найдено 222.9866 и 224.9847. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$): 140 – 142 °C. $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$).

5,7-Дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-амин (109d) Выход 123 мг (76 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.52 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.07 – 7.19 (м, 4H), 5.85 (с, 1H), 4.76 (уш.с, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 163.7, 160.1 (д, $J = 245$ Гц), 158.6, 151.8, 150.1, 135.4, 130.4, 125.8, 124.7, 122.5 (д, $J = 8.8$ Гц), 117.1 (д, $J = 23.4$ Гц), 114.1, 96.0. ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -117.05 (с). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}^+$ 323.0149 и 325.0119 и 327.0090, найдено 323.0150 и 325.0123 и 327.0091. Т.пл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$): 182 – 184 °C. $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$).

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.202001063&file=adsc202001063-sup-0001-misc_information.pdf

Общая методика синтез хинолин-2-тионов **110** из *N*-оксидов хинолина

К охлажденной до 0 °С суспензии гетероциклического *N*-оксида **92** (0,5 ммоль, 1 экв.) и тиомочевины (57 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в 5 мл [0,1 М] MeCN добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (282 мг, 168 мкл, 1 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли 10 мл воды [0,05 М] и NaHCO₃ (420 мг, 5 ммоль, 10 экв.), смесь перемешивали в течение 5 минут при 60 °С (температура масляной бани). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Полученный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиентных смесей EtOAc/н-гексана (от 1:5 до 1:1) в качестве элюента (см. Замечание).

Тионы **110a-d**, **110i**, **110j**, **110m**, **110r**, **110s** были получены с высокой степенью чистоты без необходимости флэш-хроматографии. В этих случаях продукт фильтровали и тщательно промывали водой (3-5 мл) и эфиром (2 мл). Продукт сушили выпариванием CCl₄ под пониженным давлением.

Методика получения хинолин-2-тионов **110b** и **110s** с увеличенной загрузкой

К охлажденной до 0 °С суспензии 6-бромхинолин-1-оксида (**92b**) (1,45 г, 6,5 ммоль, 1 экв.) и тиомочевины (739 мг, 9,8 ммоль, 1,5 экв.) в 65 мл [0,1 М] MeCN по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (3,65 г, 2,17 мл, 13 ммоль, 2 экв.) (температуре не позволяли подниматься выше 10 °С). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли 130 мл воды [0,05 М] и NaHCO₃ (5,5 г, 65 ммоль, 10 экв.), смесь перемешивали в течение 5 минут при 60 °С (температура масляной бани). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, продукт фильтровали и тщательно промывали водой (5 × 30 мл) и эфиром (2 × 10 мл). Продукт сушили

выпариванием CCl_4 под пониженным давлением. 6-Бромхинолин-2(1H)-тион (**110b**) был получен с высокой степенью чистоты с выходом 74% (1,15 г).

4,7-Дихлорхинолин-2(1H)-тион (**110s**) был получен аналогично из 4,7-дихлорхинолин-1-оксида (**92s**) (1,37 г, 6,4 ммоль) с выходом 72% (1,06 г).

Однореакторный синтез хинолин-2-тионов из хинолинов

К охлажденному до 0 °С раствору хинолина (0,5 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (1,3 мл, 0,375 М) медленно при перемешивании добавляли *m*-CPBA (75%, 138 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв., см. Замечание), перемешивание продолжали 24 ч при комнатной температуре. Перед использованием *m*-CPBA высушивали от воды под вакуумом в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее растворитель удаляли под пониженным давлением при комнатной температуре. К остатку добавляли 5 мл [0,1 М] MeCN и тиомочевину (103 мг, 1,35 ммоль, 2,7 экв.). Затем к охлажденной до 0 °С смеси по каплям при перемешивании добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (451 мг, 269 мкл, 1 ммоль, 3,2 экв.). Полученную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли 10 мл воды [0,05 М] и NaHCO_3 (420 мг, 5 ммоль, 10 экв.), полученную смесь перемешивали 5 мин при 60 °С (температура масляной бани). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиентных смесей EtOAc/н-гексана (от 1:1 до 1:5) в качестве элюента.

Хинолин-2(1H)-тион (110a) Выход: 56 мг (70%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (H_2O): 172 – 174 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 12.50 (уш. с, 1H), 7.57 – 7.68 (м, 4H), 7.47 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.35 (ддд, $J = 8.1, 6.6, 1.6$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 МГц, CDCl_3): δ 180.8, 139.1, 135.8, 131.6, 131.4, 127.9, 125.0, 123.1, 116.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{NS}^+$ 162.0372, найдено 162.0374. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.52.

Физико-химические данные соединения **110a** совпадают с ранее описанными в литературе [613].

6-Бромхинолин-2(1H)-тион (110b) Выход: 86 мг (72%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (H_2O): 208 – 210 °С (сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц,

DMSO-*d*₆): δ 13.77 (уш. с, 1H), 8.06 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.76 – 7.80 (м, 2H), 7.53 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.28 (дд, J = 9.1, 1.6 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 181.6, 138.1, 133.8, 133.5, 132.6, 129.9, 123.9, 118.1, 116.1. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₇BrNS⁺ 239.9477, найдено 239.9480. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.54.

6-Метоксихинолин-2(1H)-тион (110с) Выход: 78 мг (82%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (H₂O): 184 – 186 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.71 (уш. с, 1H), 7.61 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.47 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.23 (дд, J = 9.1, 2.7 Гц, 1H), 7.01 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 3.88 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 178.3, 156.9, 135.4, 134.4, 131.8, 124.2, 122.0, 117.8, 108.0, 55.8. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₀NOS⁺ 192.0478, найдено 192.0479. R_f (н-гексан: EtOAc = 2:1) = 0.32.

2-Тиоксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбонитрил (110d) Выход: 59 мг (63%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (H₂O): 229 – 231 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13.92 (уш. с, 1H), 8.35 (с, 1H), 7.97 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 7.66 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.33 (д, J = 9.1 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 183.6, 141.1, 133.6, 133.3, 133.20, 133.17, 122.1, 118.5, 117.1, 106.0. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₇N₂S⁺ 187.0324, найдено 187.0323. R_f (н-гексан: EtOAc = 2:1) = 0.40.

6-Нитрохинолин-2(1H)-тион (110е) Выход: 63 мг (61%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (H₂O): 192 – 194 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 14.02 (уш. с, 1H), 8.78 (с, 1H), 8.42 (д, J = 17.9 Гц, 1H), 8.00 – 8.03 (м, 1H), 7.69 – 7.71 (м, 1H), 7.37 (с, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 184.1, 142.8, 142.4, 134.4, 133.5, 125.7, 124.2, 121.8, 117.1. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₇N₂O₂S⁺ 207.0223, найдено 207.0223. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.32.

6-(Пент-1-ин-1-ил)хинолин-2(1H)-тион (110f) Выход: 114 мг (69%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (EtOAc/н-гексан): 174 – 176 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 11.66 (уш. с, 1H), 7.66 (с, J = 1.7 Гц, 1H), 7.55 – 7.58 (с, 2H), 7.43 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 7.33 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 2.40 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 1.65 (кв, J = 7.2 Гц, 2H), 1.06 (т, J = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 181.2, 138.1, 135.0, 134.7, 132.1, 130.7, 122.9, 121.1, 116.1, 92.1, 79.6, 22.2, 21.5, 13.7. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₄NS⁺ 228.0841, найдено 228.0844. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.52.

8-Метоксихинолин-2(1H)-тион (110g) Выход: 40 мг (42%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (EtOAc/н-гексан): 185 – 187 °C (сублимация). ЯМР ¹H (400

МГц, CDCl₃): δ 10.90 (уш. с, 1H), 7.57 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.45 (дд, $J = 9.1, 1.5$ Гц, 1H), 7.19 – 7.24 (м, 2H), 7.01 (дд, $J = 7.6, 1.4$ Гц, 1H), 4.00 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 181.3, 145.5, 134.8, 132.5, 129.6, 124.6, 123.2, 119.5, 110.6, 56.2. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₀NOS⁺ 192.0478, найдено 192.0481. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.32.

3,6-Диметоксихинолин-2(1H)-тион (110h) Выход: 84 мг (76%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (EtOAc/н-гексан): 194 – 196 °C (сублимация). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13.76 (уш. с, 1H), 7.54 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.33 (с, 1H), 7.23 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.10 (дд, $J = 9.1, 2.7$ Гц, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.81 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 173.1, 155.9, 154.5, 129.6, 124.3, 117.8, 117.1, 108.8, 107.1, 56.2, 55.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₂NO₂S⁺ 222.0583, найдено 222.0586. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.32.

3-Бромхинолин-2(1H)-тион (110i) Выход: 89 мг (74%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (H₂O): 215 – 217 °C (сублимация). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 14.14 (уш. с, 1H), 8.64 (с, 1H), 7.79 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.62 – 7.69 (м, 2H), 7.38 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 178.8, 138.9, 138.0, 131.8, 130.9, 127.4, 124.6, 122.5, 116.0. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₇BrNS⁺ 239.9477, найдено 239.9478. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.48.

3,6-Дибромхинолин-2(1H)-тион (110j) Выход: 123 мг (77%). Соединение **2j** также было получено по согласно общей методике из 3,6-дибромхинолина (144 мг, 0,5 ммоль), выход: 99 мг (62%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (H₂O): 204 – 206 °C (сублимация). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 14.22 (уш. с, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 179.1, 137.8, 136.6, 134.3, 129.2, 128.1, 123.8, 118.0, 116.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₆Br₂NS⁺ 317.8582, найдено 317.8586. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.57.

Этил 3-(2-тиоксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (110k) Выход: 89 мг (68%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. T_{пл} (EtOAc/н-гексан): 137 – 139 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.45 (уш. с, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.59 (м, 3H), 7.33 (т, $J = 6.2$ Гц, 1H), 4.12 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.87 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.23 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 181.1, 173.3, 139.4, 138.4, 134.8, 130.9, 127.6, 124.8, 123.3, 115.7, 60.6, 32.7, 30.0, 14.3. HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₆NO₂S⁺ 262.0896, найдено 262.0897. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.50.

(Е)-Этил-3-(2-тиоксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)акрилат (110l) Выход: 83 мг (64%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 146 – 148 °C (сублимация). ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13.93 (уш. с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.40 (д, J = 16.2 Гц, 1H), 7.81 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.62 – 7.67 (м, 2H), 7.39 (с, 1H), 6.67 (д, J = 16.2 Гц, 1H), 4.21 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 1.27 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 180.6, 166.0, 141.6, 139.4, 133.6, 133.0, 132.4, 128.8, 124.7, 122.3, 120.0, 116.0, 60.2, 14.2. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{14}NO_2S^+$ 260.0740, найдено 260.0742. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.38.

6-Метил-3-фенилхинолин-2(1H)-тион (110m) Выход: 102 мг (81%). Соединение 110m также было получено согласно общей методике из 6-метил-3-фенилхинолина (110 мг, 0,5 ммоль), выход: 88 мг (70%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 256 – 258 °C. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13.76 (уш. с, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.55 – 7.60 (м, 4H), 7.47 – 7.49 (м, 1H), 7.39 (дт, J = 12.7, 7.0 Гц, 3H), 2.38 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 179.9, 146.3, 140.4, 139.5, 137.2, 134.3, 133.6, 132.7, 129.6, 127.6, 127.2, 122.8, 115.6, 20.7. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{14}NS^+$ 252.0841, найдено 252.0841. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.54.

4-(Метоксиметил)хинолин-2(1H)-тион (110n) Выход: 95 мг (77%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 218 – 220 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11.72 (уш. с, 1H), 7.77 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.55 – 7.60 (м, 2H), 7.46 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.35 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 4.70 (с, 2H), 3.48 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 180.7, 143.0, 139.0, 131.4, 129.6, 124.9, 124.2, 121.5, 116.7, 71.1, 59.0. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{12}NOS^+$ 206.0634, найдено 206.0634. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.39.

(2-Тиоксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)метилацетат (110o) Выход: 79 мг (68%). Физическое состояние: желтое аморфное твердое вещество. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12.19 (уш. с, 1H), 7.55 – 7.69 (м, 4H), 7.36 – 7.39 (м, 1H), 5.39 (с, 2H), 2.22 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 180.4, 170.5, 140.9, 139.1, 131.6, 129.4, 125.2, 123.5, 120.9, 117.0, 61.8, 20.9. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{12}H_{12}NO_2S^+$ 234.0583, найдено 234.0584. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.52.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)хинолин-2(1H)-тион (110p) Выход: 83 мг (71%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 142 – 144 °C

(сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 11.90 (уш. с, 1H), 7.98 (дд, $J = 8.2, 1.3$ Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.58 (ддд, $J = 8.4, 7.0, 1.3$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.36 (ддд, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Гц, 1H), 6.26 (д, $J = 0.9$ Гц, 1H), 4.11 – 4.13 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 180.8, 142.0, 139.5, 131.4, 127.9, 125.3, 125.0, 121.1, 116.6, 100.2, 65.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}^+$ 234.0583, найдено 234.0583. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.31.

Этил-6-хлор-4-фенил-2-тиоксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (110q) Выход: 134 мг (80%). Соединение 110q также было получено согласно общей методике из этил-6-хлор-4-фенилхинолин-3-карбоксилата (156 мг, 0,5 ммоль), выход: 114 мг (66%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (EtOAc/н-гексан): 218 – 220 °C (сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 12.34 (уш. с, 1H), 7.50 – 7.56 (м, 5H), 7.37 (дд, $J = 6.5, 3.0$ Гц, 2H), 7.28 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 4.13 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.01 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 176.9, 165.6, 144.4, 137.6, 136.3, 133.3, 132.7, 130.9, 129.7, 129.0, 128.8, 126.8, 124.0, 117.8, 61.9, 13.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{S}^+$ 344.0507, найдено 344.0510. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.54.

4,6-Дихлорохинолин-2(1H)-тион (110r) Выход: 95 мг (83%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (H_2O): 215 – 217 °C (сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.95 (уш. с, 1H), 7.89 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.79 (дд, $J = 8.9, 2.3$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 180.4, 139.3, 138.4, 132.7, 131.6, 129.1, 123.4, 121.7, 118.7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NS}^+$ 229.9593, найдено 229.9593. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.58.

4,7-Дихлорохинолин-2(1H)-тион (110s) Выход: 89 мг (77%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (H_2O): 228 – 230 °C (сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.86 (уш. с, 1H), 7.92 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.44 – 7.56 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 181.0, 140.2, 137.1, 130.9, 126.5 (2C), 125.1, 119.4, 115.8, 39.94, 39.73, 39.31, 39.10. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NS}^+$ 229.9593, найдено 229.9596. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.72.

6-Хлор-4-метоксихинолин-2(1H)-тион (110t) Выход: 105 мг (71%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{\text{пл}}$ (EtOAc/н-гексан): 192 – 194 °C (сублимация). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.26 (уш. с, 1H), 7.80 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.69 (дд, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.82 (с, 1H), 4.00 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-$

d6): δ 182.1, 158.4, 138.4, 131.8, 121.2, 118.3, 118.0, 111.9, 109.1, 56.9. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_9ClNOS^+$ 226.0088, найдено 226.0089. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.37.

2-Тиоксо-1,2-дигидрохиолин-4-карбонитрил (110u) Выход: 52 мг (56%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 180 – 182 °C (сублимация). ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 14.19 (уш. с, 1H), 7.74 – 7.83 (м, 3H), 7.66 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.49 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d6*): δ 179.9, 139.3, 137.8, 132.9, 125.4, 124.9, 119.1, 116.8, 116.7, 114.8. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_7N_2S^+$ 187.0324, найдено 187.0326. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.44.

Метил-2-тиоксо-1,2-дигидрохиолин-4-карбоксилат (110v) Выход: 67 мг (61%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 186 – 188 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11.80 (уш. с, 1H), 8.47 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.62 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.38 – 7.46 (м, 2H), 4.00 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 180.5, 165.6, 139.8, 133.9 (2C), 131.9, 126.7, 125.7, 120.1, 116.4, 53.2. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{10}NO_2S^+$ 220.0427, найдено 220.0429. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.44.

Морфолино(2-тиоксо-1,2-дигидрохиолин-4-ил)метанон (110w) Выход: 88 мг (64%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 164 – 166 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12.25 (уш. с, 1H), 7.51 – 7.66 (м, 3H), 7.37 (ддд, $J = 7.8, 6.7, 1.5$ Гц, 1H), 7.34 (с, 1H), 3.74 – 4.02 (м, 4H), 3.48 – 3.71 (м, 2H), 3.24 – 3.44 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 181.0, 165.3, 140.8, 139.5, 132.5, 128.4, 125.7, 125.6, 119.8, 116.6, 67.1, 67.0, 47.6, 42.4. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{15}N_2O_2S^+$ 275.0849, найдено 275.0852. R_f (н-гексан : EtOAc = 2:1) = 0.26.

((S)-((1S,3R,4R,5R)-5-метилхинуклидин-3-ил)(6-метокси-2-тиоксо-1,2-дигидрохиолин-4-ил)метилбензоат (2x) Выход: 66 мг (57%). Физическое состояние: желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 164 – 166 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12.16 (уш. с, 1H), 8.08 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.62 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.36 – 7.51 (м, 4H), 7.19 (дд, $J = 9.1, 2.6$ Гц, 1H), 6.51 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.37 – 3.47 (м, 1H), 3.00 – 3.27 (м, 2H), 2.67 – 2.82 (м, 1H), 2.43 – 2.54 (м, 1H), 1.87 – 1.98 (м, 2H), 1.66 – 1.86 (м, 2H), 1.45 – 1.60 (м, 2H), 1.30 – 1.42 (м, 2H), 0.87 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 177.7, 165.5, 157.1, 144.9, 134.4, 133.9, 129.9, 129.4, 128.9 (2C), 122.4, 121.8,

118.2, 104.9, 77.4, 59.7, 58.3, 56.1, 43.1, 37.4, 28.3, 27.8, 25.3, 23.8, 12.2. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{31}N_2O_3S^+$ 463.2050, найдено 463.2055. R_f (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) = 0.34.

Синтез изотиуруриновых солей 111a и 111b

К охлажденной до 0 °С суспензии гетероциклического *N*-оксида **1** (0,5 ммоль, 1 экв.) и тиомочевины (57 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в 5 мл [0,1 М] MeCN по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (282 мг, 168 мкл, 1 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем растворитель (примерно половину объема) удаляли под пониженным давлением. Смесь охлаждали до 0 °С, продукт отфильтровывали и тщательно промывали эфиром (2 × 2 мл) и CH_2Cl_2 (1 × 2 мл).

2-(6-Бромхинолин-2-ил)изотиурунийтрифторметансульфонат (111a) Выход: 147 мг (68%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (MeCN): 203 – 205 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.83 (уш. с, 1H), 9.32 (уш. с, 1H), 8.47 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 8.37 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94 – 8.07 (м, 2H), 7.80 (д, J = 8.7 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 166.0, 151.8, 146.0, 138.0, 134.1, 130.3, 128.4, 124.5, 122.4, 120.9. ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO- d_6): δ -77.75. HRMS (ESI) m/z : $[M - OTf]^+$ рассчитано для $C_{10}H_9BrN_3S^+$ 281.9695, найдено 281.9698.

2-(4,6-Дихлорхинолин-2-ил)изотиурунийтрифторметансульфонат (111b) Выход: 160 мг (76%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (MeCN): 204 – 206 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.67 (уш. с, 2H), 9.36 (уш. с, 2H), 8.26 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 8.23 (с, 1H), 8.19 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 8.01 (дд, J = 9.0, 2.3 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 165.8, 151.4, 146.5, 142.1, 134.1, 132.7, 131.3, 125.9, 124.9, 122.7. ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO- d_6): δ -77.78. HRMS (ESI) m/z : $[M - OTf]^+$ рассчитано для $C_{10}H_8Cl_2N_3S^+$ 271.9810, найдено 271.9812.

Общая методика синтеза хинолин-2-онов (112)

К охлажденной до 0 °С суспензии гетероциклического *N*-оксида **92** (0,5 ммоль, 1 экв.) и тиомочевины (57 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в 5 мл [0,1 М] MeCN по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (282 мг, 168 мкл, 1 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли 5 мл 3 М водного раствора HCl, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой до объема 15 мл и порциями добавляли K₂CO₃ (2,1 г, 15 ммоль). Продукт экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиентных смесей EtOAc/н-гексана (от 1:2 до 1:0) в качестве элюента.

Хинолин-2(1H)-он (112a) Выход: 45 мг (62%). Физическое состояние: белое твердое вещество. *T*_{пл} (EtOAc/н-гексан): 198 – 200 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11.75 (уш. с, 1H), 7.89 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H), 7.65 (дд, *J* = 7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.49 (ддд, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Гц, 1H), 7.30 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.14 – 7.18 (м, 1H), 6.49 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H). ЯМР ¹³C {¹H} (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 162.0, 140.3, 138.9, 130.4, 127.9, 121.9, 121.8, 119.2, 115.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ рассчитано для C₉H₈NO⁺ 146.0600, найдено 146.0602. R_f (EtOAc) = 0.37.

Физико-химические данные соединения **4a** совпадают с ранее описанными в литературе [614].

2-Оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновую кислоту (112b) Выход: 43 мг (45%). Физическое состояние: белое твердое вещество. *T*_{пл} (EtOAc/н-гексан): 275 – 277 °С (сублимация). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13.94 (уш. с, 1H), 12.09 (уш. с, 1H), 8.14 (дд, *J* = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 7.55 (ддд, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Гц, 1H), 7.37 (дд, *J* = 8.3, 1.2 Гц, 1H), 7.23 (ддд, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Гц, 1H), 6.86 (с, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 166.9, 161.3, 141.3, 139.6, 130.9, 126.3, 123.6, 122.4, 115.9. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₈NO₃⁺ 190.0499, найдено 190.0501. R_f (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) = 0.47.

Физико-химические данные соединения **112b** совпадают с ранее описанными в литературе [615].

3-Бромхинолин-2(1H)-он (112c) Выход: 71 мг (63%). Физическое состояние: белое твердое вещество. *T*_{пл} (EtOAc/н-гексан): 250 – 252 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12.28 (уш. с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.67 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.52 – 7.56 (м, 1H), 7.33 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.20 – 7.24 (м, 1H). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆): δ 157.7, 141.7, 138.2, 130.8, 127.4,

122.4, 119.4, 117.1, 115.3. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_9H_7BrNO^+$ 223.9706, найдено 223.9707. R_f (EtOAc) = 0.56.

Физико-химические данные соединения **112с** совпадают с ранее описанными в литературе [616].

6-Бромхинолин-2(1H)-он (112d) Выход: 67 мг (60%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 235 – 237 °C (сублимация). ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11.88 (уш. с, 1H), 7.86 – 7.92 (м, 2H), 7.63 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.24 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.55 (д, J = 9.6 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 161.7, 139.2, 138.0, 132.9, 129.9, 123.2, 120.8, 117.3, 113.3. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_9H_7BrNO^+$ 223.9706, найдено 223.9709. R_f (EtOAc) = 0.50.

Физико-химические данные соединения **112с** совпадают с ранее описанными в литературе [614].

4,6-Дихлорохинолин-2(1H)-он (112e) Выход: 79 мг (74%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 260 – 262 °C (сублимация). ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12.18 (уш. с, 1H), 7.81 – 7.82 (м, 1H), 7.68 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.38 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 6.90 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 160.2, 142.8, 137.5, 132.0, 126.7, 123.6, 122.7, 118.4, 117.9. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_9H_6Cl_2NO^+$ 213.9821, найдено 213.9823. R_f (EtOAc) = 0.52.

Общая методика синтез тиено[2,3-*b*]хинолинов

К охлажденной до 0 °C суспензии *N*-оксида 3-этинилхинолина **92** (0,5 ммоль, 1 экв.) и тиомочевины (57 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в 5 мл [0,1 М] MeCN по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (282 мг, 168 мкл, 1 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. К остатку добавляли 10 мл воды [0,05 М] и $NaHCO_3$ (420 мг, 5 ммоль, 10 экв.), смесь перемешивали в течение 5 минут при 60 °C (температура масляной бани). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc : н-гексан = 1:4 в качестве элюента.

Тиено[2,3-*b*]хинолин (113a) Выход: 49 мг (53%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 100 – 102 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.56 (с, 1H), 8.16 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.75 (ддд, $J = 8.4, 6.7, 1.5$ Гц, 1H), 7.54 – 7.60 (м, 2H), 7.37 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100 МГц, $CDCl_3$): δ 163.3, 146.7, 131.5, 130.2, 129.4, 128.5, 128.4, 128.4, 125.5, 125.5, 121.3. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_8NS^+$ 186.0372, найдено 186.0374. R_f (н-гексан : EtOAc = 4:1) = 0.48.

2-Пропилтиено[2,3-*b*]хинолин (113b) Выход: 66 мг (58%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 76 – 78 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.33 (с, 1H), 8.11 (дкв, $J = 8.6, 0.9$ Гц, 1H), 7.92 (дд, $J = 8.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.70 (ддд, $J = 8.5, 6.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.51 (ддд, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Гц, 1H), 7.00 (т, $J = 1.2$ Гц, 1H), 2.93 (тд, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 2H), 1.84 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.04 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 163.7, 148.7, 146.1, 132.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 125.9, 125.3, 117.4, 33.9, 23.8, 13.8. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{14}NS^+$ 228.0841, найдено 228.0840. R_f (н-гексан : EtOAc = 4:1) = 0.57.

2-Фенилтиено[2,3-*b*]хинолин (5c) Выход: 80 мг (61%). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 198 – 200 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.47 (с, 1H), 8.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.71 – 7.80 (м, 3H), 7.39 – 7.57 (м, 5H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 163.3, 146.7, 145.5, 133.9, 133.5, 129.6, 129.3, 129.2, 128.5, 128.4, 126.9 (2C), 126.2, 125.7, 116.2. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{12}NS^+$ 262.0685, найдено 262.0687. R_f (н-гексан: EtOAc = 4:1) = 0.45.

Синтез серосодержащих функциональных производных хинолина 114-11

3-((3-Бромхинолин-2-ил)тио)пропанонитрил (114) был получен по ранее описанной методике [617] Выход: 54 мг (74%). Физическое состояние: светло-желтое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 78 – 80 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.23 (с, 1H), 7.92 – 7.95 (м, 1H), 7.69 – 7.73 (м, 2H), 7.50 (тд, $J = 7.7, 7.3, 1.2$ Гц, 1H), 3.55 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.96 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 146.6, 138.4, 130.4, 128.2, 128.1, 127.1, 127.0, 126.6, 118.7, 116.6, 27.1, 18.1. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{12}H_{10}BrN_2S^+$ 292.9743, найдено 292.9745. R_f (н-гексан: EtOAc = 4:1) = 0.31.

Метил-2-((4-ацетилфенил)тио)хинолин-4-карбоксилат (115) Выход: 92 мг (68%).

Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 117 – 119 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.62 – 8.64 (м, 1H), 7.96 – 8.02 (м, 3H), 7.69 – 7.74 (м, 4H), 7.56 – 7.61 (м, 1H), 3.99 (д, $J = 0.7$ Гц, 3H), 2.65 (д, $J = 0.7$ Гц, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 197.5, 166.2, 158.5, 149.3, 137.4, 137.0, 136.0, 133.6, 130.6, 129.3, 129.2, 127.8, 125.8, 123.3, 122.3, 53.0, 26.9. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{16}NO_3S^+$ 338.0845, найдено 338.0847. R_f (н-гексан : EtOAc = 4:1) = 0.18.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-(мезитилтио)хинолин (116) Выход: 112 мг (80%).

Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 139 – 141 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.05 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.94 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.59 – 7.68 (м, 1H), 7.45 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.06 (с, 2H), 6.94 (с, 1H), 6.30 (с, 1H), 3.91 – 4.09 (м, 4H), 2.41 (с, 6H), 2.36 (с, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100 МГц, $CDCl_3$): δ 161.5, 148.9, 143.9, 142.8, 139.9, 129.8, 129.5, 128.8, 125.6, 125.6, 124.2, 123.4, 114.6, 101.0, 65.3, 22.0. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{22}NO_2S^+$ 352.1366, найдено 352.1369. R_f (н-гексан: EtOAc = 4:1) = 0.44.

2-Тозилхинолин-4-карбонитрил (117) Выход: 55 мг (72 %). Физическое состояние:

белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 178 – 180 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.51 (с, 1H), 8.22 – 8.33 (м, 2H), 8.02 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.94 (ддд, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Гц, 1H), 7.88 (ддд, $J = 9.6, 6.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.43 (с, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100 МГц, $CDCl_3$): δ 158.4, 147.5, 145.8, 135.4, 132.7, 131.9, 131.4, 130.2, 129.5, 127.3, 125.1, 121.8, 121.3, 114.7, 21.8. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{13}N_2O_2S^+$ 309.0692, найдено 309.0693. R_f (н-гексан: EtOAc = 4:1) = 0.20.

4-((6-Бромхинолин-2-ил)сульфонил)морфолин (118). К охлажденному раствору (5-10 °C) NCS (167 мг, 1,25 моль, 5 экв.), 3 М HCl (водный) (200 мл, 1,2 ммоль, 0,96 экв.) и MeCN (300 мл, 0,83 М) порциями добавляли 6-бромхинолин-2(1H)-тион (**110b**) (60 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Затем к смеси по каплям добавляли морфолин (436 мг, 200 мкл, 5 ммоль, 20 экв.) и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Далее растворитель и избыток морфолина упаривали под пониженным давлением, а к остатку добавляли воду (5 мл) и экстрагировали продукт $CHCl_3$ (3 $\times$ 3 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиентных смесей EtOAc/н-гексана (от 1:5 до 1:2) в качестве элюента. Выход: 58 мг (65 %). Физическое состояние: белое твердое вещество.

$T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): 124 – 126 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.89 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.72 (дд, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 7.52 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 3.78 – 3.85 (м, 4H), 3.37 – 3.45 (м, 4H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100 МГц, $CDCl_3$): δ 166.1, 146.8, 135.3, 133.4, 130.0, 129.9, 127.2, 119.1, 117.2, 68.1, 56.2. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{14}BrN_2O_3S^+$ 356.9903, найдено 356.9906. R_f (н-гексан : EtOAc = 4:1) = 0.43.

6-Бромхинолин-2-сульфонат натрия (119). Водный раствор перекиси водорода (30%) (85 мг, 77 мкл, 0,75 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям к раствору 6-бромхинолин-2(1H)-тиона (**110b**) (0,25 ммоль, 60 мг) и NaOH (12 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.) в смеси вода/этанол (0,4 мл/ 1,6 мл, 0,125 М) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем растворитель удаляли под пониженным давлением, а остаток растирали с этилацетатом (2 мл), фильтровали и промывали горячим этилацетатом (2 × 2 мл). Выход: 62 мг (80 %). Физическое состояние: белое твердое вещество. $T_{пл}$ (EtOAc/н-гексан): > 280 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8.37 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 8.29 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 8.01 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.86 – 7.96 (м, 2H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 164.4, 144.9, 136.4, 132.9, 131.3, 129.8, 128.8, 120.0, 119.8. HRMS (ESI) m/z : $[Mf - Na]^+$ рассчитано для $C_9H_5BrNO_3S^-$ 285.9179, найдено 285.9181.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.2c02433/suppl_file/jo2c02433_si_001.pdf

Общая методика получения соединений типа 120

К раствору гетероциклического *N*-оксида **92a–y** (0.5 ммоль, 1 экв) в 2.5 мл [0.2 М] CH₂Cl₂ добавляли фосфин (0.75 ммоль, 1.5 экв) (*Примечание 1*), реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. К охлажденной до 0°C смеси по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (158 мг, 106 мкл, 1.5 ммоль, 1.5 экв). Полученную смесь перемешивали 1 ч при 0°C, затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 15 мл CH₂Cl₂ и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали раствором NaBr (10 %) (5 × 7 мл) (перемешивая слои в течение 30 с) (*Примечание 2*). Водные слои объединяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Все органические слои объединяли и сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении (*Примечание 2*). В колбу добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и смесь перемешивали 10 мин (если осадок не формировался, колбу переносили в морозильную камеру на ночь). Осадок отфильтровывали и растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂ (≈ 0.5-1 мл) к раствору медленно по каплям добавляли диэтиловый эфир (≈ 0.5-2 мл), при этом растирая выпадающий осадок шпателем. Колбу помещали в морозильную камеру на ночь. Осадок отфильтровывали с получением *N*-пиридил-фосфониевой соли **120**.

Примечания:

1) **Три-*n*-бутилфосфин** использовали из свежееоткрытой банки и переносили в колбу в атмосфере аргона.

2) Трифторацетаты (пиридин-2-ил)трифенилфосфониевых солей очень гигроскопичны и «плаваются» на воздухе. Замена аниона на бромид приводит к

пониженной гигроскопичности фосфониевой соли. Соли могут храниться в атмосфере воздуха в течение месяцев без значительных видимых изменений.

Бромид (6-хлорпиридин-2-ил)трифенилфосфония (120a) Выход 95 мг (42 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.57 (тд, $J = 7.9, 5.3$ Гц, 1H), 8.27 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.87 – 7.92 (м, 3H), 7.68 – 7.80 (м, 16H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 154.0 (д, $J = 21.4$ Гц), 144.3 (д, $J = 118$ Гц), 142.3 (д, $J = 12.0$ Гц), 136.0 (д, $J = 3$ Гц), 134.6 (д, $J = 9.4$ Гц), 131.4 (д, $J = 23.6$ Гц), 130.7 (д, $J = 12.2$ Гц), 130.0 (д, $J = 3, 3$ Гц), 116.2 (д, $J = 89.6$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 16.70. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNP}^+$ 374.0860 и 376.0830, найдено 374.0862 и 376.0833.

Бромид (6-карбоксипиридин-2-ил)трифенилфосфония (120b) Выход 83 мг (36 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.30 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.07 – 8.11 (м, 1H), 7.79 – 7.84 (д, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.67 – 7.78 (м, 13H), 4.94 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.9, 156.6 (д, $J = 17.0$ Гц), 144.0 (д, $J = 121$ Гц), 138.8 (д, $J = 8.8$ Гц), 135.6, 134.7 (д, $J = 9.8$ Гц), 132.1 (д, $J = 25.1$ Гц), 130.5 (д, $J = 12.3$ Гц), 128.6, 117.24 (д, $J = 90.0$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 12.97. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{P}^+$ 384.1148, найдено 384.1139.

Бромид (2,6-диметилпиридин-4-ил)трифенилфосфония (120c) Выход 187 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.91 – 7.97 (м, 3H), 7.80 – 7.88 (м, 6H), 7.69 (дд, $J = 13.1, 7.8$ Гц, 3H), 7.20 (д, $J = 13.5$ Гц, 2H), 2.67 (с, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 160.68 (д, $J = 14.1$ Гц), 136.3 (д, $J = 3.0$ Гц), 134.5 (д, $J = 9.9$ Гц), 131.1 (д, $J = 13.3$ Гц), 130.4 (д, $J = 10.7$ Гц), 128.77 (д, $J = 88.8$ Гц), 115.78 (д, $J = 88.2$ Гц), 24.9. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 22.49. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NP}^+$ 368.1563, найдено 368.1565.

Бромид (5,6-бис(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)трифенилфосфония (120d) был Выход 139 мг (52 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.83 – 8.94 (м, 2H), 7.84 – 7.96 (м, 3H), 7.71 – 7.83 (м, 12H), 3.94 – 3.97 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.1, 164.2 (д, $J = 1.5$ Гц), 152.3 (д, $J = 19.7$ Гц), 147.0 (д, $J = 118$ Гц), 141.3 (д, $J = 10.44$ Гц), 136.1 (д, $J = 2.9$ Гц), 135.0 (д, $J = 10.4$ Гц), 134.5 (д, $J = 24.5$ Гц), 130.9 (д, $J = 13.1$ Гц), 129.7 (д, $J = 3.6$ Гц), 116.1 (д, $J = 89.3$ Гц), 53.7, 53.6. ЯМР ^{31}P

(162 МГц, CDCl₃): δ 16.14. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₃NO₄P⁺ 456.1359, найдено 456.1363.

Бромид (3,5-дибромпиридин-2-ил)трифенилфосфония (120e) Выход 98 мг (34 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.90 (т, J = 1.6 Гц, 1H), 8.50 (дд, J = 4.9, 1.9 Гц, 1H), 7.85 – 7.93 (м, 3H), 7.67 – 7.83 (м, 12H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 151.5 (д, J = 19.5 Гц), 146.0 (д, J = 7.2 Гц), 140.8 (д, J = 13.1 Гц), 135.9 (д, J = 3.1 Гц), 134.7 (д, J = 10.4 Гц), 130.8 (д, J = 13.2 Гц), 129.1 (д, J = 23.2 Гц), 127.9 (д, J = 2.8 Гц), 116.4 (д, J = 90.8 Гц). ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 24.10. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₃H₁₇Br₂NP⁺ 495.9460 и 497.9440 и 499.9419, найдено 495.9467 и 497.9444 и 499.9422.

Бромид (4-метилпиридин-2-ил)трифенилфосфония (120f) Выход 196 мг (91 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.86 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 7.85 – 7.93 (м, 3H), 7.73 – 7.81 (м, 6H), 7.68 (дд, J = 13.0, 7.8 Гц, 6H), 7.58 – 7.63 (м, 2H), 2.52 (с, 3H). ЯМР ¹³C (400 МГц, CDCl₃): δ 151.8 (д, J = 20.5 Гц), 149.9 (д, J = 6.7 Гц), 143.6 (д, J = 118 Гц), 135.2, 134.0 (д, J = 9.6 Гц), 131.8 (д, J = 25.7 Гц), 130.1 (д, J = 12.2 Гц), 128.9, 116.4 (д, J = 88.8 Гц), 21.1. ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 15.14. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₁NP⁺ 354.1406, найдено 354.1409.

Бромид (4-(этоксикарбонил)пиридин-2-ил)трифенилфосфония (120g) Выход 208 мг (85 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.32 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 8.31 – 8.34 (м, 1H), 8.15 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 7.88 – 7.98 (м, 3H), 7.76 – 7.84 (м, 6H), 7.63 – 7.76 (м, 6H), 4.41 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 1.36 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 162.0 (д, J = 2.5 Гц), 153.3 (д, J = 19.4 Гц), 145.2 (д, J = 12.1 Гц), 138.5 (д, J = 10.8 Гц), 135.2 (д, J = 2.9 Гц), 133.7 (д, J = 10.2 Гц), 129.9 (д, J = 13.0 Гц), 128.9 (д, J = 25.4 Гц), 126.7 (д, J = 3.2 Гц), 115.4 (д, J = 89.2 Гц), 62.0, 13.1. ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 18.94. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₃NO₂P⁺ 412.1461, найдено 412.1466.

Бромид (4-бензоилпиридин-2-ил)трифенилфосфония (120h) Выход 227 мг (87 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.32 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 7.99 – 8.02 (м, 1H), 7.94 – 7.99 (м, 3H), 7.86 – 7.91 (м, 3H), 7.74 – 7.85 (м, 11H), 7.65 (т, J = 7.1 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 7.7 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 193.0, 153.7

(д, $J = 19.2$ Гц), 146.2 (д, $J = 121$ Гц), 146.0, 136.0 (д, $J = 2.4$ Гц), 134.8 (д, $J = 10.2$ Гц), 134.44, 134.41, 130.8 (д, $J = 13.0$ Гц), 130.5, 130.3 (д, $J = 24.9$ Гц), 129.1, 127.6 (д, $J = 3.6$ Гц), 116.5 (д, $J = 89.2$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 18.74. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NOP}^+$ 444.1512, найдено 444.1517.

Бромид (6-хлор-4-цианопиридин-2-ил)трифенилфосфония (120i) Выход 184 мг (77 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.20 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 7.66 – 8.04 (м, 16H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 154.4 (д, $J = 20.9$ Гц), 146.7 (д, $J = 120$ Гц), 136.0, 134.7 (д, $J = 10.5$ Гц), 131.7, 131.6 (д, $J = 24.1$ Гц), 130.7 (д, $J = 13.1$ Гц), 125.0 (д, $J = 13.3$ Гц), 115.0 (д, $J = 89.7$ Гц), 113.7. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 16.97. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{P}^+$ 399.0812, найдено 399.0815.

Бромид (4-метоксипиридин-2-ил)трифенилфосфония (120j) Выход 184 мг (82 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.87 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.86 – 7.93 (м, 3H), 7.74 – 7.79 (м, 6H), 7.71 (ддд, $J = 13.0, 8.4, 1.4$ Гц, 6H), 7.42 (дт, $J = 5.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.18 (дд, $J = 8.0, 2.6$ Гц, 1H), 4.01 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.6 (д, $J = 15.3$ Гц), 154.5 (д, $J = 22.5$ Гц), 145.3 (д, $J = 122$ Гц), 135.8 (д, $J = 2.7$ Гц), 134.6 (д, $J = 10.1$ Гц), 130.7 (д, $J = 12.9$ Гц), 120.3 (д, $J = 26.5$ Гц), 117.0 (д, $J = 88.8$ Гц), 113.01 (д, $J = 2.2$ Гц), 56.9. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 18.41. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOP}^+$ 370.1355, найдено 370.1358.

Бромид трифенил(хинолин-2-ил)фосфония (120k) Выход 215 мг (91 %). Также продукт был получен при использовании 1 г (8.84 ммоль) хинолин 1-оксида, выход 2.55 g (78 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.85 (дд, $J = 8.1, 5.7$ Гц, 1H), 8.17 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.86-7.93 (м, 5H), 7.68 – 7.82 (м, 13H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 148.9 (д, $J = 21.9$ Гц), 144.4 (д, $J = 118$ Гц), 139.4 (д, $J = 10.4$ Гц), 135.7 (д, $J = 2.9$ Гц), 134.5 (д, $J = 10.1$ Гц), 132.0, 130.5 (д, $J = 12.8$ Гц), 129.7, 128.8 (д, $J = 2.9$ Гц), 128.63, 128.62, 124.9 (д, $J = 26.6$ Гц), 117.1 (д, $J = 88.3$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 14.72. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NP}^+$ 390.1406, найдено 390.1410.

Бромид (6-бромхинолин-2-ил)трифенилфосфония (120l) Выход 242 мг (88 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.93 (дд, $J = 8.5, 5.3$ Гц, 1H), 8.32 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 8.15 (дд, $J = 8.5, 4.2$ Гц, 1H), 8.03 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.94 (дд, $J = 9.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.87 – 7.93 (м, 3H), 7.73-7.83 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100

МГц, CDCl₃): δ 147.4 (д, J = 21.9 Гц), 145.0 (д, J = 118.1 Гц), 138.7 (д, J = 9.9 Гц), 135.8 (д, J = 2.8 Гц), 135.5, 134.6 (д, J = 10.1 Гц), 131.4, 130.60 (д, J = 12.8 Гц), 130.58, 129.8 (д, J = 2.9 Гц), 126.0 (д, J = 26.6 Гц), 124.9, 116.8 (д, J = 88.3 Гц). ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 18.23. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₀BrNP⁺ 468.0511 и 470.0491, найдено 468.0515 и 470.0494.

Бромид (5-хлор-8-метоксихинолин-2-ил)трифенилфосфония (120m) Выход 237 мг (89 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.91 (дд, J = 8.7, 5.1 Гц, 1H), 8.06 (дд, J = 8.8, 3.8 Гц, 1H), 7.88 – 7.97 (м, 3H), 7.77 – 7.85 (м, 13H), 7.18 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 4.08 (с, 3H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 155.1, 144.2 (д, J = 119.8 Гц), 141.5 (д, J = 21.2 Гц), 135.8 (д, J = 3.0 Гц), 135.6 (д, J = 10.0 Гц), 134.7 (д, J = 10.2 Гц), 131.0, 130.6 (д, J = 12.9 Гц), 127.4 (д, J = 3.0 Гц), 125.9 (д, J = 26.7 Гц), 121.8 (д, J = 2.3 Гц), 117.0 (д, J = 88.5 Гц), 110.2, 56.8. ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 13.95. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₂ClNOP⁺ 454.1122 и 456.1093, найдено 454.1126 и 456.1097.

Бромид (3-бромхинолин-2-ил)трифенилфосфония (120n) Выход 235 мг (86 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.00 (д, J = 6.1 Гц, 1H), 8.17 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.85 – 7.95 (м, 6H), 7.63 – 7.83 (м, 12H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 146.5 (д, J = 20.8 Гц), 143.1 (д, J = 6.5 Гц), 141.6 (д, J = 128.3 Гц), 135.5 (д, J = 3.1 Гц), 134.5 (д, J = 10.1 Гц), 132.2, 132.0, 130.4 (д, J = 13.1 Гц), 130.1 (д, J = 3.0 Гц), 130.0, 127.6, 119.6 (д, J = 24.8 Гц), 117.2 (д, J = 90.1 Гц). ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 23.69. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₀BrNP⁺ 468.0511 и 470.0491, найдено 468.0517 и 470.0496.

Бромид (4,6-дихлорхинолин-2-ил)трифенилфосфония (120o) Выход 220 мг (82 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.36 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 8.25 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.91 – 8.00 (м, 4H), 7.73 – 7.89 (м, 13H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ 147.4, 143.1 (д, J = 123.8 Гц), 138.1, 134.4, 133.1, 130.8, 129.2, 128.3, 127.3, 123.6, 115.6 (д, J = 92.1 Гц). ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ 16.03. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₂₇H₁₉Cl₂NP⁺ 458.0627 и 460.0597, найдено 458.0624 и 460.0599.

Бромид (4-цианохинолин-2-ил)трифенилфосфония (120p) Выход 207 мг (84 %). Также соединение было получено из 1 г (5.88 ммоль) 4-цианохинолин 1-оксида. Выход 2.23 г (77 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.28 – 8.46 (м, 2H), 8.14 (дд, J = 8.5, 6.9, 1.5 Гц, 1H), 8.03 – 8.11 (м, 2H), 7.92 – 8.00 (м,

3H), 7.78 – 7.89 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 148.7 (д, $J = 21.3$ Гц), 145.5 (д, $J = 120.0$ Гц), 136.2 (д, $J = 3.1$ Гц), 135.1 (д, $J = 3.2$ Гц), 134.7 (д, $J = 10.3$ Гц), 133.4, 130.9 (д, $J = 13.0$ Гц), 130.2, 128.5, 128.3, 127.5 (д, $J = 27.8$ Гц), 126.5 (д, $J = 2.2$ Гц), 115.9 (д, $J = 88.8$ Гц), 113.9 (д, $J = 2.3$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 16.10. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{P}^+$ 415.1359, найдено 415.1363.

Бромид (4-(метоксикарбонил)хинолин-2-ил)трифенилфосфония (120q) Выход 230 мг (87 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.30 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 8.01 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.98 – 7.92 (м, 4H), 7.84 (тд, $J = 7.9, 3.9$ Гц, 6H), 7.78 (ддд, $J = 12.9, 8.4, 1.3$ Гц, 6H), 4.05 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164.5, 149.8 (д, $J = 21.5$ Гц), 144.5 (д, $J = 119.1$ Гц), 136.9 (д, $J = 11.3$ Гц), 135.9, 134.3 (д, $J = 10.2$ Гц), 132.36, 132.32, 130.6 (д, $J = 12.8$ Гц), 125.7, 125.3, 124.5 (д, $J = 26.9$ Гц), 116.18 (д, $J = 88.6$ Гц), 53.4. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 18.60. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{P}^+$ 448.1461, найдено 448.1464.

Бромид (5,7-дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-ил)трифенилфосфония (120r) Выход 268 мг (83 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.82 – 7.92 (м, 3H), 7.70 – 7.80 (м, 13H), 7.24 – 7.26 (м, 2H), 7.15 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.62 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 164.7 (д, $J = 13.4$ Гц), 160.4 (д, $J = 247$ Гц), 152.0 (д, $J = 24.6$ Гц), 148.2 (д, $J = 118$ Гц), 147.9 (д, $J = 2.6$ Гц), 137.4, 135.8 (д, $J = 2.8$ Гц), 134.5 (д, $J = 10.2$ Гц), 132.5, 131.1 (д, $J = 1.3$ Гц), 130.6 (д, $J = 13.0$ Гц), 128.1, 122.9 (д, $J = 8.5$ Гц), 117.9 (д, $J = 2.2$ Гц), 117.5 (д, $J = 23.7$ Гц), 116.0 (д, $J = 88.4$ Гц), 109.9 (д, $J = 28.8$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 18.20. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ 119.83. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FNOP}^+$ 568.0795 и 570.0765, найдено 568.0799 и 570.0771.

Бромид (2-метоксихинолин-4-ил)трифенилфосфония (120s) Выход 224 мг (93 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.26 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.94 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H), 7.79 – 7.86 (м, 7H), 7.74 (дд, $J = 13.4, 7.8$ Гц, 6H), 7.39 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.28 – 7.32 (м, 3H), 2.82 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 159.0 (д, $J = 12.5$ Гц), 148.4 (д, $J = 7.0$ Гц), 136.1 (д, $J = 2.7$ Гц), 134.2 (д, $J = 10.5$ Гц), 131.3 (д, $J = 9.0$ Гц), 131.3, 131.1 (д, $J = 13.2$ Гц), 130.9 (д, $J = 1.5$ Гц), 128.3, 125.3 (д, $J = 5.9$ Гц), 124.5 (д, $J = 81.6$ Гц), 116.4 (д, $J = 88.9$ Гц), 25.6. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 21.65. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NP}^+$ 404.1563, найдено 404.1566.

Бромид (1,10-фенантролин-2-ил)трифенилфосфония (120t) Выход 192 мг (74 %).

Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.19 – 9.21 (м, 2H), 8.35 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.24 (дд, $J = 8.3, 4.5$ Гц, 1H), 8.19 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.87 – 7.95 (м, 9H), 7.73 – 7.79 (м, 7H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 151.32, 151.30, 146.1 (д, $J = 105$ Гц), 143.7 (д, $J = 6.9$ Гц), 139.9 (д, $J = 10.6$ Гц), 136.6, 135.8 (д, $J = 3.1$ Гц), 135.1 (д, $J = 10.2$ Гц), 131.1, 130.8 (д, $J = 12.9$ Гц), 129.9, 128.5 (д, $J = 5.0$ Гц), 126.8, 124.6, 117.9 (д, $J = 88.1$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 15.85. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{P}^+$ 441.1515, найдено 441.1518.

Бромид трифенил(хиноксалин-2-ил)фосфония (120u) Выход 219 мг (93 %).

Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.08 (с, 1H), 8.28 – 8.31 (м, 2H), 8.13 – 8.03 (м, 2H), 7.92 – 8.01 (м, 3H), 7.77 – 7.90 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 145.9 (д, $J = 25.8$ Гц), 143.4, 142.7 (д, $J = 17.3$ Гц), 140.8 (д, $J = 113$ Гц), 136.3 (д, $J = 2.8$ Гц), 135.2, 134.7 (д, $J = 10.4$ Гц), 133.3, 131.5 (д, $J = 13.3$ Гц), 130.3 (д, $J = 3.2$ Гц), 129.9 (д, $J = 2.0$ Гц), 115.9 (д, $J = 88.7$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 13.71. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{P}^+$ 391.1359, найдено 391.1362.

Смесь бромидов (5-бромпиридин-2-ил)трифенилфосфония и (5-бромпиридин-4-ил)трифенилфосфония (120v) Выход 214 мг (86 %) и трифенилфосфина (197 мг, 0.75 ммоль). Физическое состояние: белое кристаллическое. Бромид (5-бромпиридин-2-ил)трифенилфосфония (45 %): ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.22 (с, 2H), 7.86 – 7.97 (м, 3H), 7.72 – 7.85 (м, 12H); ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 16.99. Бромид (5-бромпиридин-4-ил)трифенилфосфония (65 %): ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.41 (с, 1H), 9.25 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.86 – 7.97 (м, 3H), 7.72 – 7.85 (м, 12H); ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 23.21. ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) (смесь): δ 162.8 (д, $J = 3.7$ Гц), 159.6 (д, $J = 16.1$ Гц), 157.0 (д, $J = 16.3$ Гц), 156.8 (д, $J = 154$ Гц), 151.8 (д, $J = 119.8$ Гц), 135.93 (д, $J = 2.7$ Гц), 135.90 (д, $J = 2.5$ Гц), 134.60 (д, $J = 10.6$ Гц), 134.59 (д, $J = 10.3$ Гц), 130.7 (д, $J = 13.4$ Гц), 130.4 (д, $J = 13.2$ Гц), 127.8 (д, $J = 17.3$ Гц), 125.5 (д, $J = 2.6$ Гц), 115.6 (д, $J = 81.8$ Гц), 114.7 (д, $J = 82.0$ Гц). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{P}^+$ 419.0307 и 421.0287, найдено 419.0311 и 421.0290.

Бромид трибутил(хинолин-2-ил)фосфония (120w) Выход 185 мг (81 %).

Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.81 (дд, $J =$

8.5, 3.7 Гц, 1H), 8.53 (дд, $J = 8.5, 4.6$ Гц, 1H), 8.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.98 (дд, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 1H), 7.87 (ддд, $J = 8.5, 6.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.75 (ддд, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Гц, 1H), 2.98 – 3.05 (м, 6H), 1.51 – 1.57 (м, 12H), 0.92 – 0.95 (м, 9H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 148.3 (д, $J = 19.7$ Гц), 144.5 (д, $J = 108.5$ Гц), 138.3 (д, $J = 9.8$ Гц), 131.3, 129.7, 128.8, 128.2, 124.4, 124.1, 23.8, 23.6, 19.3 (д, $J = 46.8$ Гц), 13.4. ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 31.33. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NP}^+$ 330.2345, найдено 330.2347.

Бромид дифенил(пиридин-2-ил)(хинолин-2-ил)фосфония (120х) Выход 197 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 9.00 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 8.74 (дд, $J = 8.5, 5.6$ Гц, 1H), 8.27 – 8.32 (м, 1H), 8.13 (дд, $J = 15.3, 8.4$ Гц, 2H), 7.66 – 8.02 (м, 15H). 1 ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 155.43 (д, $J = 95.0$ Гц), 152.1 (д, $J = 19.6$ Гц), 148.5 (д, $J = 22.3$ Гц), 144.3 (д, $J = 12.0$ Гц), 143.1 (д, $J = 13.3$ Гц), 138.8 (д, $J = 10.2$ Гц), 138.5 (д, $J = 10.1$ Гц), 135.4, 134.4 (д, $J = 10.0$ Гц), 132.15 (д, $J = 24.5$ Гц), 131.7, 132.3, 130.2 (д, $J = 13.0$ Гц), 129.6, 128.6, 128.4 (д, $J = 27.2$ Гц), 125.1 (д, $J = 26.3$ Гц), 116.4 (д, $J = 88.2$ Гц). ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3): δ 8.43. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{P}^+$ 391.1359, найдено 391.1361.

Общая методика получения 2-дейтерированных пиридинов 122

К раствору соли *N*-пиридил-фосфония **120** (0.25 ммоль, 1 экв) в 0.5 мл [0.5 М] D_2O в одну порцию добавляли ДАВСО (1,4-диазабицикло[2.2.2]октан) (56 мг, 0.5 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт хроматографировали на колонке с силикагелем с использованием смеси EtOAc/n -гексан (1/4) в качестве элюента.

3,5-Дибромпиридин-2- d (122a) Выход 50 мг (84 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.60 (с, 1H), 8.01 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 150.8 (т, $J = 28.1$ Гц), 148.3, 140.1, 120.0, 119.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_3\text{DBr}_2\text{N}^+$ 236.8768 и 238.8747 и 240.8727 найдено 236.8770 и 238.8748 и 240.8729. $R_f = 0.25$ (EtOAc/n -гексан = 1/4). Т.пл. (EtOAc/n -гексан): 56 – 58 °С.

Диметил пиридин-2,3-дикарбоксилат-6- d (122b) Выход 44 мг (90 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.16 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.98 (с, 3H), 3.92 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 165.6, 164.8, 150.5 (т, $J = 28.2$ Гц), 149.7, 136.6, 125.56, 123.9, 52.2, 52.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

рассчитано для $C_9H_9DNO_4^+$ 197.0667 найдено 197.0668. $R_f = 0.23$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 51 – 53 °С.

Хинолин-2-*д* (122с) Выход 30 мг (93 %). Физическое состояние: бесцветное жидкое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.17 (дд, $J = 8.3, 0.8$ Гц, 1H), 8.12 (дт, $J = 8.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.83 (дд, $J = 8.1, 1.4$ Гц, 1H), 7.70 – 7.75 (м, 1H), 7.53 – 7.57 (м, 1H), 7.41 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, Гц): δ 149.0 (т, $J = 27.1$ Гц), 147.2, 135.1, 128.44, 128.39, 127.3, 126.8, 125.5, 119.9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_7DN^+$ 131.0714 найдено 131.0716. $R_f = 0.26$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

3-Бромхинолин-2-*д* (122d) Выход 42 мг (82 %). Физическое состояние: бесцветное жидкое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.26 (с, 1H), 8.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.67 – 7.73 (м, 2H), 7.51 – 7.57 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 150.0 (т, $J = 28.6$ Гц), 145.3, 136.3, 128.8, 128.5, 128.11, 126.7, 126.0, 116.0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_6DBrN^+$ 208.9819 и 210.9799 найдено 208.9822 и 210.9800. $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4).

Хинолин-4-карбонитрил-2-*д* (122e) Выход 31 мг (79 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.21 (дд, $J = 8.4, 4.1$ Гц, 2H), 7.87 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.68 – 7.81 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 148.2 (т, $J = 27.5$ Гц), 147.1, 130.2, 129.4, 128.3, 124.8, 124.0, 123.78, 117.7, 114.6. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_6DN_2^+$ 156.0667 найдено 156.0669. $R_f = 0.22$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 102 – 104 °С.

4,6-Дихлорхинолин-2-*д* (33f) Выход 42 мг (85 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.21 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.06 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.70 (дд, $J = 8.9, 2.0$ Гц, 1H), 7.51 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 149.8 (д, $J = 28.7$ Гц), 147.4, 141.9, 134.0, 131.6, 131.5, 127.3, 123.2, 122.0. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_5DCl_2N^+$ 198.9935 и 200.9905 и 202.9876 найдено 198.9938 и 200.9908 и 202.9878. $R_f = (MeOH/EtOAc = 1/1)$.

5,7-Дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-*д* (122g) Выход 68 мг (85 %). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.01 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.11 – 7.21 (м, 4H), 6.60 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 161.3, 159.2 (д, $J = 245$ Гц), 151.2 (т, $J = 27.5$ Гц), 150.7, 148.9 (д, $J = 2.7$ Гц), 134.1, 129.3, 128.7,

127.0, 121.5 (д $J = 8.4$ Гц), 117.2, 116.2 (д $J = 23.6$ Гц), 105.6. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_8DCl_2FNO^+$ 309.0103 и 311.0073 и 313.0044 найдено 309.0104 и 311.0075 и 313.0045. $R_f = 0.20$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/4). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 96 – 98 °С.

**Общая методика реакций солей 120 с электрофильными реагентами с
получением соединений 123-125**

К раствору соли *N*-пиридил-фосфония **120** (0.25 ммоль, 1 экв) в 2.5 мл [0.1 М] ТГФ (высушенный над натрием ТГФ перегоняли в атмосфере аргона в реакционную пробирку непосредственно перед проведением реакции) в атмосфере аргона в одну порцию добавляли DABCO (1,4-диазабицикло[2.2.2]октан) (56 мг, 0.5 ммоль, 2 экв) и соответствующий электрофильный агент (0.25 ммоль, 3 экв). Смесь продували аргоном в течение 1 мин и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мин), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл $\times$ 3). Все органические слои объединяли и сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции получали после очистки с использованием колоночной хроматографии на силикагеле в градиенте растворителей EtOAc/*n*-гексан (1/10 до 1/0).

2-(Гидрокси(фенил)метил)хинолине-4-карбонитрил (123a) Выход 39 мг (61%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.24 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.17 (дд, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 1H), 7.90 (ддд, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Гц, 1H), 7.76 (ддд, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Гц, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.31 – 7.43 (м, 5H), 5.93 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H), 5.45 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 160.7, 146.1, 141.6, 131.8, 129.8, 129.2, 129.1, 128.6, 127.3, 125.1, 125.0, 123.6, 119.8, 115.5, 75.5. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{13}N_2O^+$ 261.1022 найдено 261.1024. $R_f = 0.32$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 89 – 91 °С.

Фенил(хинолин-2-ил)метанол (123b) Выход 41 мг (70%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.74 – 7.81 (м, 2H), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.26 – 7.36 (м, 3H), 7.18 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.12 (ушс, 1H), 5.88 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ

160.6, 146.0, 142.9, 137.3, 131.6, 130.1, 128.9, 128.8, 128.2, 127.8, 127.6, 126.8, 119.4, 75.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{14}NO^+$ 236.1070 найдено 236.1071. $R_f = 0.30$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 84 – 86 °С.

Фенил(4-метилпиридин-2-ил)метанол (123с) Выход 34 мг (68%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.38 (д, $J = 5.14$ Гц, 1 H), 7.25 – 7.32 (м, 5 H), 7.05 (д, $J = 5.14$ Гц, 1 H), 6.94 (с, 1 H), 5.67 (ушс, 1 H), 5.34 (с, 1 H), 2.27 (с, 3 H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 160.7, 148.2, 147.5, 143.3, 128.6, 128.0, 127.4, 123.8, 122.3, 75.1, 21.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{14}NO^+$ 200.1070 найдено 200.1073. $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 82 – 84 °С.

5-Бром-3-гидрокси-1-метил-3-(4-метилпиридин-2-ил)индолин-2-он (123d) Выход 60 мг (72%). Физическое состояние: желтое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.46 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.50 (дд, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.10 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.27-7.27 (м, 1H), 6.81 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.68 (с, 1H), 6.38 (ушс, 1H), 3.25 (с, 3H), 2.28 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 175.7, 155.1, 149.0, 147.3, 143.1, 132.5, 128.6, 127.6, 124.9, 124.5, 120.2, 115.7, 109.7, 26.4, 20.7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{14}BrN_2O_2^+$ 333.0233 и 333.0213 найдено 333.0236 и 333.0218. $R_f = 0.18$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 110 – 112 °С.

2,2,2-Трифтор-1-(4-метоксипиридин-2-ил)-1-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)этан-1-ол (123е) Выход 58 мг (64%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.48 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.38-7.60 (м, 7H), 7.82-7.00 (м, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.22 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 169.3, 166.8, 154.4, 150.0, 148.2, 130.4, 129.8, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 126.9, 123.7, 122.3, 110.5, 108.7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{17}F_3N_3O_2^+$ 364.1267 найдено 364.1272. $R_f = 0.11$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 81 – 83 °С.

4-Метил-N-((4-метилпиридин-2-ил)(фенил)метил)бензолсульфонамид (124) Выход 58 мг (70%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.48 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.38-7.60 (м, 7H), 7.82-7.00 (м, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.22 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 169.3, 166.8, 154.4, 150.0, 148.2, 130.4, 129.8, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 126.9, 123.7, 122.3, 110.5, 108.7. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано

для $C_{20}H_{21}N_2O_2S^+$ 353.1318 найдено 353.1322. $R_f = 0.15$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/2). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 114 – 116 °С.

(4-Метоксипиридин-2-ил)(фенил)метанон (125a) Выход 36 мг (67%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.52 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.06 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.54 – 7.61 (м, 2H), 7.47 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.99 (дд, $J = 5.7, 2.6$ Гц, 1H), 3.93 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193.0, 165.6, 155.9, 148.9, 135.4, 132.0, 130.1, 127.3, 111.9, 109.1, 54.62. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{12}NO_2^+$ 214.0863 найдено 214.0864. $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 54 – 56 °С.

(4-Метилпиридин-2-ил)(фенил)метанон (125b) Выход 36 мг (73%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.57 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.04 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.85 (с, 1H), 7.58 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.29 (дд, $J = 5.0, 1.6$ Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193.3, 154.0, 147.50, 147.45, 135.5, 131.9, 130.0, 127.2, 126.1, 124.5, 20.22. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{12}NO^+$ 198.0913 найдено 198.0915. $R_f = 0.23$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 87 – 89 °С.

Фенил(хинолин-2-ил)метанон (125c) Выход 38 мг (66%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.16 – 8.30 (м, 3H), 8.11 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.91 (дд, $J = 8.2, 1.3$ Гц, 1H), 7.79 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.59 – 7.72 (м, 2H), 7.52 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193.0, 153.8, 145.8, 136.2, 135.2, 132.2, 130.6, 129.7, 129.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.8, 119.9. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{12}NO^+$ 234.0913 найдено 234.0915. $R_f = 0.20$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 102 – 104 °С.

2-Бензоилхинолин-4-карбонитрил (125d) Выход 48 мг (75%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.48 (с, 1H), 8.28 – 8.35 (м, 2H), 8.24 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.86 – 7.98 (м, 2H), 7.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): δ 190.7, 152.9, 145.6, 134.3, 132.7, 130.9, 130.5, 130.5, 130.2, 127.4, 125.4, 124.1, 124.0, 119.0, 114.3. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{11}N_2O^+$ 259.0866 найдено 259.0868. $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 95 – 97 °С.

(6-Бромхинолин-2-ил)(фенил)метанон (125e) Выход 50 мг (64%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.18 – 8.26 (м, 2H), 8.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.00 – 8.12 (м, 2H), 7.86 (дд, $J = 9.0, 2.2$ Гц, 1H), 7.61 – 7.69 (м, 1H), 7.53 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 192.5, 154.1, 144.4, 135.3, 135.1, 132.8, 132.4, 131.3, 130.5, 129.0, 128.9, 127.4, 121.8, 120.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrNO}^+$ 312.0019 и 313.9998 найдено 312.0022 и 313.9999. $R_f = 0.22$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 97 – 99 °C.

(5,7-Дихлор-4-(4-фторфенокси)хинолин-2-ил)(фенил)метанон (125f) Выход 60 мг (58%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.14 – 8.20 (м, 2H), 8.10 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.50 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.28 (с, 1H), 7.17 – 7.20 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 191.5, 162.9, 159.4 (д, $J = 246$ Гц), 156.0, 149.5, 148.5 (д, $J = 2.7$ Гц), 134.8, 134.5, 132.6, 130.5, 130.3, 129.6, 127.8, 127.4, 121.6 (д, $J = 8.5$ Гц), 117.67, 116.4 (д, $J = 24$ Гц), 104.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FNO}_2^+$ 412.0302 и 414.0272 найдено 412.0304 и 414.0275. $R_f = 0.18$ (EtOAc/*n*-гексан = 1/10). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 86 – 88 °C.

Общая методика одnoreакторного метода получения 2,2'-бипиридинов 126

К раствору гетероциклического *N*-оксида **92a** или **92ff** (0.5 ммоль, 1 экв) в 2.5 мл [0.2 М] CH_2Cl_2 добавляли (пиридин-2ил)дифенилфосфин (197 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв), реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. К охлажденной до 0°C смеси по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (158 мг, 106 мкл, 1.5 ммоль, 1.5 экв). Полученную смесь перемешивали 1 ч при 0°C, затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли 1.25 мл 3,3,3-трифторэтанола, раствор HCl в 1,4-диоксане [4 М] (1.2 экв, 0.125 мл) и воду (10 экв, 90 мкл). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 80 °C. По окончании реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (10 мл) и продукт реакции экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 3), органические слои объединяли и сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевое соединение получали после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиентной смеси EtOAc/*n*-гексан (1/10 до 1/0) в качестве элюента.

2-(Пиридин-2-ил)хинолин (126a) Выход 73 мг (71%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 8.76 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.68 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.57 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.24 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.20 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.90–7.82 (м, 2H), 7.76 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.58 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.10–7.34 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 156.4, 156.3, 149.4, 150.1, 137.0, 136.8, 129.9, 129.7, 128.3, 127.3, 126.9, 123.9, 122.0, 119.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2^+$ 207.0917 найдено 207.0919. $R_f = 0.83$ (EtOAc). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 95 – 97 °C.

6-Бром-2-(пиридин-2-ил)хинолин (126b) Выход 87 мг (63%). Физическое состояние: белое кристаллическое. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 8.76 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 8.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.59 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.20 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 8.04 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.85–7.87 (м, 1H), 7.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.35–7.39 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 155.5, 154.9, 148.3, 145.5, 136.2, 134.9, 132.1, 130.5, 128.7, 128.4, 123.2, 120.8, 119.7, 118.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2^+$ 285.0022 найдено 285.0027. $R_f = 0.80$ (EtOAc). Т.пл. (EtOAc/*n*-гексан): 115 – 117 °C.

Дополнительная информация может быть найдена по ссылке:

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.1c02165/suppl_file/ol1c02165_si_001.pdf

7. Заключение

Выполнено многоплановое исследование, направленное на поиск новых реакций, реагентов и изучение неизвестных ранее аспектов реакционной способности органических соединений различных классов. Совокупность полученных результатов составляет научное достижение в фундаментальной органической химии и способствует решению актуальных научно-прикладных задач, связанных с созданием концептуально новых, простых и эффективных методов органического синтеза, обладающих высоким потенциалом и применимых для получения структурных аналогов биологически активных соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов.

В результате выполненного исследования:

Создан общий подход к синтезу замещенных индолов разных структурных типов, основанный на взаимодействии о-бромбензилкарбонильных соединений различного строения с первичными аминами и их аналогами (замещенными гидразинами и гидроксиламинами) с образованием соответствующих продуктов конденсации и их последующей внутримолекулярной циклизации в результате аминирования связи углерод–галоген. Впервые показано, что циклизации могут быть осуществлены со сравнимой эффективностью при использовании каталитических и некаталитических подходов к активации связи углерод–галоген. Продемонстрирована универсальность предложенного подхода и его применимость для синтеза других бензаннелированных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений различных типов, в том числе бензофуранов, бензтиофенов, 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензотиазинов, при использовании структурно родственных исходных соединений.

Разработано два общих независимых подхода к синтезу замещенных индолов, содержащих хиральный заместитель в положении 1 в энантиомерно чистой форме использующих хиральные спирты или первичные амины в качестве исходных соединений. На основе замещенных индолов, содержащих хиральный заместитель в положении 1, предложены и впервые реализованы высокоэффективные методы синтеза других производных индола, аналогов биологически активных соединений, 1,2,3,4-тетрагидропиразиноиндолов, 1,2,3,4,10,10а-гексагидропиразиноиндолов и 2-(1H-индол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-4-онов, отличающиеся высокой стереоселективностью и

позволяющие синтезировать указанные производные индола в энантиомерно чистой форме;

Разработаны методы C-арилирования анионов 1,3-дикетонов, β -цианоэфиров и β -кетоефиров и S-арилирования тиокарбоксилатов калия арилгалогенидами при применении видимого света в качестве единственного активатора реакций. Внутримолекулярный вариант реакции с образованием связи углерод–углерод лег в основу нового подхода к синтезу производных индола в результате образования связи C3–C3a. Доказана радикальная природа открытых реакций, предложен механизм, включающий образование электронного донорно-акцепторного комплекса между реагентами и его активацию видимым светом.

Обнаружены новые реакции N-оксидов пиридинов, существенно расширяющие возможности их использование в органическом синтезе. Разработаны региоселективные методы введения фрагментов третичных аминов различной природы, третичных фосфинов и атома серы в положение 2 пиридина. Продемонстрирован большой синтетический потенциал соответствующих четвертичных аммониевых солей, полученных из 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и пиридина, а также соответствующих четвертичных фосфониевых солей. Предложена и реализована стратегия обращения полярности положения C2 пиридинового кольца, включающая стадию образования четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей. Разработаны новые подходы к синтезу 1,4-дизамещенных пиперазинов, 2-аминопиридинов и тиено[2,3-b]хинолинов

Созданные, разработанные и впервые реализованные в диссертационной работе подходы к синтезу большого числа различных классов органических соединений, в том числе структурных аналогов биологически активных веществ, без использования катализаторов на основе переходных металлов существенно обогащают современный арсенал методов органического синтеза и медицинской химии. Предложенные в работе методы представляют собой эффективную и экономичную альтернативу традиционным методам кросс-сочетания, катализируемым благородными металлами. Перспективы дальнейшего развития темы связаны с расширением разнообразия используемых субстратов и поиском новых родственных реакций, основанных на альтернативных методах активации молекул.

8. Список литературы

1. Meijere Armin, D. F. de Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2-nd, Completely Revised and Enlarged Edition / D. F. de Meijere Armin – Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. – 938p.
2. Magano Javier, D. J. R. Transition Metal-Catalyzed Couplings in Process Chemistry: Case Studies from the Pharmaceutical Industry. / D. J. R. Magano Javier – Wiley-VCH, Weinheim, **2013**. – 401p.
3. Sun, C.-L., Shi Z.-J. Transition-Metal-Free Coupling Reactions. // *Chem. Rev.* – **2014**. – Vol. 114. – P. 9219–9280.
4. Szczepaniak, G., Nogaś W., Piątkowski J., Ruszczyńska A., Bulska E., Grela K. Semiheterogeneous Purification Protocol for the Removal of Ruthenium Impurities from Olefin Metathesis Reaction Products Using an Isocyanide Scavenger. // *Org. Process Res. Dev.* – **2019**. – Vol. 23. – P. 836–844.
5. Nielsen, K. T., Bechgaard K., Krebs F. C. Removal of Palladium Nanoparticles from Polymer Materials. // *Macromolecules* – **2005**. – Vol. 38. – P. 658–659.
6. Hermann, J. C., Chen Y., Wartchow C., Menke J., Gao L., Gleason S. K., Haynes N.-E., Scott N., Petersen A., Gabriel S., Vu B., George K. M., Narayanan A., Li S. H., Qian H., Beatini N., Niu L., Gan Q.-F. Metal Impurities Cause False Positives in High-Throughput Screening Campaigns. // *ACS Med. Chem. Lett.* – **2013**. – Vol. 4. – P. 197–200.
7. Egorova K. S., Galushko A. S., Ananikov V. P. Introducing tox-Profiles of Chemical Reactions. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2020** – Vol. 59 – P. 22296–22305
8. Pentsak, E. O., Eremin D. B., Gordeev E. G., Ananikov V. P. Phantom Reactivity in Organic and Catalytic Reactions as a Consequence of Microscale Destruction and Contamination-Trapping Effects of Magnetic Stir Bars. // *ACS Catal.* – **2019**. – Vol. 9 – P.3070–3081.
9. Garrett, C. E., Prasad K. The Art of Meeting Palladium Specifications in Active Pharmaceutical Ingredients Produced by Pd-Catalyzed Reactions. // *Adv. Synth. Catal.* – **2004**. – Vol. 346. – P. 889–900.

10. Gallagher, W. P., Vo A. Dithiocarbamates: Reagents for the Removal of Transition Metals from Organic Reaction Media // *Org. Process Res. Dev.* – **2015**. – Vol. 19. – P. 1369–1373.
11. Jo J., Tu Q., Xiang R., Li G., Zou L., Maloney K. M., Ren H., Newman J. A., Gong X., Bu X. Metal Speciation in Pharmaceutical Process Development: Case Studies and Process. Analytical Challenges for a Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. // *Organometallics* – **2019**. – Vol. 38. – P. 185–193.
12. Schmidt, B. Catalysis at the Interface of Ruthenium Carbene and Ruthenium Hydride Chemistry: Organometallic Aspects and Applications to Organic Synthesis. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2004**. – Vol. 2004. – P. 1865–1880.
13. Lukomski L., Pohorilets I., Koide K. Third-Generation Method for High-Throughput Quantification of Trace Palladium by Color or Fluorescence. // *Org. Process Res. Dev.* – **2020**. – Vol. 24. – P. 85–95.
14. Ludwig, J. R., Schindler C. S. Catalyst: Sustainable Catalysis. // *Chem* – **2017**. – Vol. 2. – P. 313–316.
15. Pink C. J., Wong H., Ferreira F. C., Levingston A. G. Organic solvent nanofiltration and adsorbents; A hybrid approach to achieve ultra-low palladium contamination of post coupling reaction products. // *Org. Proc. Res. Dev.* – **2008**. – Vol. 12. – P. 589–595.
16. Bullock K. M., Mitchell M. B., Toczko J. F. Optimization and scale-up of Suzuki-Miyaura coupling reaction: Development of an efficient palladium removal technique. // *Org. Proc. Res. Dev.* – **2008**. – Vol. 12. – P. 896–899.
17. Flahive E. J., Ewanicki B. L., Sach N. W., O'Neill-Slawecki S. A., Stankovic N. S., Yu S., Guinness S. M., Dunn J. Development of an effective palladium removal process for VEGF oncology candidate AG13736 and a simple, efficient screening technique for scavenger reagent identification. // *Org. Proc. Res. Dev.* – **2008**. – Vol. 12. – P. 637–645.
18. Newman, S. G., Lautens M. The Role of Reversible Oxidative Addition in Selective Palladium (0)-Catalyzed Intramolecular Cross-Couplings of Polyhalogenated Substrates: Synthesis of Brominated Indoles. / S. G. Newman. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2010**. – Vol. 132. – P. 11416–11417.
19. Ruiz-Castillo, P., Buchwald S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. // *Chem. Rev.* – **2016**. – Vol. 116. – P. 12564–12649.
20. Lundgren, R. J., Stradiotto M. Addressing Challenges in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Through Ligand Design. // *Chem. - A Eur. J.* – **2012**. – Vol. 18. – P. 9758–9769.

21. Egorova, K. S., Ananikov V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. // *Organometallics* – **2017**. – Vol. 36. – P. 4071–4090.
22. Marzo L., Pagire S. K., Reiser O., König B. Visible-Light Photocatalysis: Does it Make a Difference in Organic Synthesis? // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – Vol. 57. – P. 10034–10072.
23. Narayanam J. M. R., Stephenson C. R. J. Visible Light Photoredox catalysis: Application in Organic Synthesis. // *Chem. Soc. Rev.* – **2011**. – Vol. 40. – P. 102–113
24. Gadde K., De Voss D., Maer B. U. W. Basic Concepts and Activation Modes in Visible - Light-Photocatalyzed Synthesis. // *Synthesis* – **2023**. – Vol. 55. – P. 164–192.
25. Wiebe A., Gieshoff T., Mçhle S., Rodrigo E., Zirbes M., Waldvogel S. R. Electrifying Organic Synthesis. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – Vol. 57. – P. 5594–5619.
26. Pollok D., Waldvogel S. R. Electro-organic synthesis – a 21st century technique. // *Chem. Sci.* – **2020**. – Vol. 11. – P. 12386–12400.
27. Broggi J., Terme T., Vanelle P. Organic Electron Donors as Powerful Single-Electron Reducing Agents in Organic Synthesis. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – Vol. 53. – P. 384–413
28. Patel C. K., Banerjee S., Kant K., Sengupta R., Aljaar N., C. Malakar C. C. Roles of Alkali Metals tert-Butoxide as Catalysts and Activators in Organic Transformations. // *Asian J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 12. – e202300311
29. Bugaenko D. I., Volkov A. A., Karchava A. V. Yurovskaya M. A. Generation of Aryl Radicals by Redox Processes. Recent Progress in the Arylation Methodology. // *Russ. Chem. Rev.* – **2021**. – Vol. 90. – P. 116–170.
30. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. // *J. Med. Chem.* – **2014**. – Vol. 57. – P. 10257–10274
31. Ullmann F., Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivativen // *Ber.* – **1903**. Bd 36. – S. 2382–2384.
32. Goldberg I., Genf U. F. Arylanthranilic acid. // DE 173523 – **1905**. *Chem. Abs.* – **1907**. – Vol. 1. – 2051.
33. Ullmann F., Maag R., Ueber die Phenylirung von Phenolen // *Ber.* – **1905**. – Bd 38. – S. 2211–2212.
34. Goldberg I., Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator // *Ber.* – **1906**. Bd 39. – S. 1691–1692

35. Park Y.J., Jun C.H., Transition-metal-catalyzed *ortho*-functionalization in organic synthesis. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – **2005**. – Vol. 26. – P. 871–877.
36. Hanoun J.-P., Galy J.-P., Tanaglia A. A convenient synthesis of *N*-arylanthranilic acid using ultrasonics in the Ullmann-Goldberg reaction // *Synth. Commun.* – **1995**. – Vol. 25. – P. 2443–2448.
37. Palomo C., Oiarbide M., Lopez R., Gomez-Bengoa E. Phosphazene P₄Bu-*t* base for the Ullmann biaryl ether synthesis // *Chem. Commun.* – **1998**. – P. 2091–2092.
38. Finet J.-P., Fedorov A. Yu., Combes S., Boyer G. Recent advances in Ullmann reaction: Copper (II) diacetate catalyzed *N*-, *O*- and *S*-arylation involving polycordinated heteroatomic derivatives // *Curr. Org. Chem.* – **2002**. – Vol. 6. – P. 597 – 626.
39. Ley S. V., Thomas A. W. Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)–*O*, C(aryl)–*N*, and C(aryl)–*S* bond formation // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2003**. – Vol. 42. – P. 5400–5449.
40. Weingarten H. Ullmann condensation // *J. Org. Chem.* – **1964**. – Vol. 29. – P. 977 – 978.
41. Weingarten H. Mechanism of the Ullmann condensation. // *J. Org. Chem.* – **1964**. – Vol. 29. – P. 3624–3626.
42. Oi R., Shimakava C., Takenaka S. Ullmann ether synthesis in DMI. Preparation of *m*-phenoxybenzyl alcohol // *Chem. Lett.* – **1988**. – P. 899–900.
43. Ma D., Zhang Y., Yao J., Wu S., Tao F. Accelerating effect induced by the structure α -amino acid in the copper-catalyzed coupling reaction of aryl halides with α -amino acids. Synthesis of Benzolactam-V8. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1998**. – Vol. 120. – P. 12459–12467.
44. Goodbrand H. B., Hu N.-X. Ligand-accelerated catalysis of the Ullmann condensation: Application to hole conducting triarylamines. // *J. Org. Chem.* – **1999**. – Vol. 64. – P. 670–674.
45. Couture C., Paine A. J. Mechanism and models for homogenous copper mediated ligand exchange reaction of the type: CuNu + ArX $\rightarrow$ ArNu + CuX. // *Can. J. Chem.* – **1985**. – Vol. 63. – P. 111–120.
46. Kiyomori A., Marcoux J.-F., Buchwald S. L. An efficient copper-catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles. // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – Vol. 40. – P. 2657–2660.
47. Kienle M., Dubbaka S. R., Brade K., Knockel P. Modern amination reaction. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 2007. – P. 4166–4176.
48. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. Copper in cross-coupling reaction. The post-Ullmann chemistry. // *Coord. Chem. Rev.* – **2004**. – Vol. 248. – P. 2337–2364.

49. Corbet J.-P., Mignani G. Selected patented cross-coupling reaction technologies. // *Chem. Rev.* – **2006**. – Vol. 106. – P. 2651–2710.
50. Evano G., Blanchard N., Toumi M. Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecule synthesis. // *Chem. Rev.* – **2008**. – Vol. 108. – P. 3054–3131.
51. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C–N Cross-Coupling Reactions. // *Organometallics* – **2012**. – Vol. 31. – P. 7753–7808
52. Abdulghaffar, A. Th., Zhang H., Zhang Q., Tong Q., Tian R., Xu H., Yang J., Xu Y. Photoinduced Ullmann-type cross-coupling reactions: mechanistic insights and emerging challenges. // *Org. Chem. Front.* – **2025**. – Vol. 12. – P. 346 – 367.
53. Ma D., Cai Q. Copper/amino acid catalyzed cross-couplings of aryl and vinyl halides with nucleophiles // *Acc. Chem. Res.* – **2008**. – Vol. 41. – P. 1450–1460.
54. Monnier F., Taillefer M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-type coupling reactions: Copper makes a difference. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – Vol. 47. – P. 3096–3099.
55. Kunz K., Scholz U., Ganzer D. Renaissance of Ullmann and Goldberg reactions – Progress in Copper catalyzed C–N-, C–O- and C–S-coupling. // *Synlett* – **2003** – P. 2428–2439.
56. Lindley J., Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen // *Tetrahedron*. – **1984**. – Vol. 40. – P. 1433–1456.
57. Kitamura M., Narasaka K. Catalytical radical cyclization of oximes induced by one-electron transfer. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **2008**. – Vol. 81. – P. 539–547.
58. Weston P. W., Adkins H. J. Catalysis with copper in the Ullmann reaction. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1928** – Vol. 50 – P. 859–866.
59. Mansour M., Giacomazzi R., Ouali A., Taillefer M., Justand A., Activation of aryl halides by Cu⁰/1,10-phenantroline: Cu⁰ as precursor of Cu^I catalyst in cross-coupling reactions // *Chem. Commun.* – **2008**. – P. 6051–6053.
60. Кондратов С. А., Шейн С. М., Реакция о-нитрохлорбензола с аммиаком в присутствии соединений меди // *ЖОрХ* – **1979** – Том 15. – С. 2387–2390.
61. Whitesides G. M., Sadowski J. S., Lilburn J., Copper (I) alkoxydes. Synthesis, reaction and thermal decomposition // *J. Am. Chem. Soc.* – **1974**. – Vol. 96. – P. 2829–2835.
62. Yamamoto T., Ehara Y., Kubota M., Yamamoto A., Preparation of copper(I)-phosphine complexes having copper-nitrogen bonds and their reactions with organic halides. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1980** – Vol. 53 – P. 1299–1302.

63. Strieter E. R., Blackmond D. G., Buchwald S. L., The role of chelating diamine ligand in the Goldberg reaction. A kinetic study on the copper-catalyzed amidation of aryl iodides. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005**. – Vol. 127. – P. 4120–4121.
64. Strieter E. R., Bhayana B., Buchwald S. L. Mechanistic studies on the copper-catalyzed *N*-arylation of amides. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2009**. – Vol. 131. – P. 78–88.
65. Tye J. W., Weng Z., Johns A. M., Incarvito C. D., Hartwig J. F., Copper complexes of anionic nitrogen ligands in the amidation and imidation of aryl halides. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2008**. – Vol. 130. – P. 9971–9983.
66. Goossen L. J., Koley D., Hermann H. L., Thiel W., Mechanistic pathways for oxidative addition of aryl halides to palladium (0) complexes: a DFT study. // *Organometallics* – **2005**. – Vol. 24. – P. 2398–2410.
67. Zhang S.-L., Liu L., Fu Y., Guo Q.-X., Theoretical study on copper(I)-catalyzed cross-coupling between aryl halides and amides. // *Organometallics* – **2007**. – Vol. 26. – P. 4546–4554.
68. Arai S., Hida M., Yamagishi T. The Ullmann condensation reaction of haloanthraquinone derivatives with amines in aprotic solvents. The formation and role of copper (II) species in the condensation with 2-aminoethanol by copper (I) catalyst. // *Bull. Chem. Soc. Jpn* – **1978**. – Vol. 51. – P. 277–282.
69. Aalten H. L., van Koten G., Grove D. M., Kuilman T., Piekstra O. G., Hulshof L. A., Sheldon R. A. The copper catalyzed reaction of sodium methoxide with aryl bromides. A mechanistic study leading to a facile synthesis of anisole derivatives. // *Tetrahedron* – **1989**. – Vol. 45. – P. 5565–5578.
70. Humphrey G. R., Kueth J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. // *Chem. Rev.* **2006**. – Vol. 106. – P. 2875–2911
71. Neto J. S. S., Zeni G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. // *Org. Chem. Front.* – **2020**. – Vol. 7. – P. 155 – 210.
72. Bugaenko D. I., Karchava A. V., Yurovskaya M. A. Synthesis of Indoles: recent advances. // *Russ. Chem. Rev.* – **2019**. – Vol. 88. – P. 99–159.
73. Taber D. F., Tirunahari P. K. Indole synthesis: a review and proposed classification. // *Tetrahedron* – **2011**. – Vol. 67. P. 7195 – 7210.
74. Mancuso R.; Dalpozzo R. Recent Progress in the Transition Metal Catalyzed Synthesis of Indoles. // *Catalysis* – **2018**. – Vol. 8. – P. 458 – 524.

75. Kumar I., Kumar R., Sharma U. Recent Advances in the Regioselective Synthesis of Indoles via C – H Activation/Functionalization. // *Synthesis* – **2018**. – Vol. 50. – P. 2655 – 2677.
76. Youn S. W., Ko T. Y. Metal-Catalyzed Synthesis of Indoles. // *Asian J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 7. – P. 1467 – 1487.
77. Mahaney P. E., Vu A. T., McComas C. C., Zhang P., Nogle L. M.; Watts W. L., Sarkahian A., Leventhal L., Sullivan N. R., Uveges A. J., Trybulski E. J. Synthesis and activity of a new class of dual acting norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors: 3-(1H-indol-1-yl)-3-arylpropan-1-amines. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2006**. – Vol. 14 – P. 8455–8466.
78. Mahaney P. E., Kim C. Y., Coghlan R. D., Cohn S. T., Heffernan G. D., Huselton C. A., Terefenko E. A., Vu A. T., Zhang P., Burroughs K. D., Cosmi S. A., Bray J. A., Johnston G. H., Deecher D. C., Trybulski E. J. Structure-activity relationships of the 1-amino-3-(1H-indol-1-yl)-3-phenylpropan-2-ol series of monoamine reuptake inhibitors. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2009**. – Vol. 19. – P. 5807 – 5810.
79. Vaswani R. G., Gehling V. S., Dakin L. A., Cook A. S., Nasveschuk C. G.; Duplessis M., Iyer P., Balasubramanian S., Zhao F., Good A. C., Campbell R., Lee C., Cantone N., Cummings R. T., Normant E., Bellon S. F., Albrecht B. K. Harmange J.-C., Trojer P., Audia J. E., Zhang Y., Justin N., Chen S., Wilson J. R., Gamblin S. J. Identification of (*R*)-*N*-((4-Methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indole-3-carboxamide (CPI-1205), a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase EZH2, Suitable for Phase I Clinical Trials for B-Cell Lymphomas. // *J. Med. Chem.* – **2016**. – Vol. 59. – P. 9928 – 9941.
80. Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. // *Chem. Sci.* – **2016**. – Vol. 7. – P. 866 – 880.
81. Ölgün S., Kaeßler A., Nebioğlu D., Jose J. New potent indole derivatives as hyaluronidase inhibitors // *Chem. Biol. Drug. Des.* – **2007**. – Vol. 70. – P. 547–551.
82. Hopkins C. R., Czekaj M., Kaye S. S., Gao Z., Pribish J., Pauls H., Liang G., Sides K., Cramer D., Cairns J., Luo Y., Lim H.-K., Vaz R., Rebello S., Maignan S., Dupuy A., Mathieu M., Levell J. Design, synthesis, and biological activity of potent and selective inhibitors of mast cell tryptase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2005**. – Vol. 15. – P. 2734–2737.

83. Zhao C., Zhao Y. Chai H., Gong P. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of some ethyl 5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylates // *Bioorg. Med. Chem.* – **2006**. – Vol. 14. – P. 2552–2558.
84. Chai H., Zhao Y. Zhao C., Gong P. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of some ethyl 6-bromo-5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylates // *Bioorg. Med. Chem.* – **2006**. – Vol. 14. – P. 911–917.
85. Somei M., Yamada F. Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpenoid unit. // *Nat. Prod. Rep.* – **2003**. – Vol. 20. – P. 216–242.
86. Kawasaki T., Higuchi K. Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpenoid unit. // *Nat. Prod. Rep.* – **2005**. – Vol. 22. – P. 761–793.
87. Segraves N. L., Crews P. Investigation of brominated tryptophan alkaloids from two thorectidae sponges: *Thorectandra* and *Smenospongia*. // *J. Nat. Prod.* – **2005**. – Vol. 68. – P. 1484–1488.
88. Mason J. J., Bergman J., Janosik T. Synthetic studies of cephalandole alkaloids and the revised structure of cephalandole A. // *J. Nat. Prod.* – **2008**. – Vol. 71. – P. 1447–1450.
89. Södenberg B. C. G., Banini S. R. Turner M. R., Minter A. R., Arrington A. K., Palladium-catalyzed synthesis of 3-indolecarboxylic acid derivatives. // *Synthesis* – **2008**. – P. 903–912.
90. Sole D., Serrano O. Synthesis of indole-3-carboxylic acid derivatives by Pd(0)-catalyzed intramolecular α -arylation of β -(2-iodanilino)esters. // *J. Org. Chem.* – **2008**. – Vol. 73 – P. 2476–2479.
91. Chen Y., Xie X., Ma D. Facile access to polysubstituted indoles via a cascade Cu-catalyzed arylation – condensation process. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 72 – P. 9329–9334.
92. Würtz S., Rakshid S., Neumann J.J., Dröge T., Glorius F. Palladium-catalyzed oxidative cyclization of *N*-arylenamines: from anilines to indoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – Vol. 47. – P. 7230 – 7233.
93. Du Y., Liu R., Linn G., Zhao K. Synthesis of *N*-substituted indole derivatives via PIFA-mediated intramolecular cyclization. // *Org. Lett.* – **2006**. – Vol. 8. – P. 5919–5922.
94. Fukamachi S., Konishi H., Kobayashi K. One-pot synthesis of 1-arylindole-3-carboxylates from 2-(2-isocyano)phenylacetates. // *Heterocycles*. – **2009**. – Vol. 78. – P. 161–168.
95. Belinna, F., Calandri, C., Cauteruccio, S., Rossi, R. Selective, efficient and functional group-tolerant CuOAc-mediated *N*-arylation of 1*H*-indoles and 9*H*-carbazole with aryl

- iodides under base-free and ligandless conditions. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 2007. – P. 2147–2151.
96. Kwong F.Y., Klapars A., Buchwald S.L. Copper-catalyzed coupling of alkylamines and aryl iodides: an efficient system even in an air atmosphere // *Org. Lett.* – **2002**. – Vol. 4. – P. 581 – 584.
 97. Sugiyama H., Yokokawa F., Aoyama T., Shioiri T, Synthetic studies of *N*-reverse prenylated indole. An efficient synthesis of antifungal indole alkaloids and *N*-reverse prenylated tryptophan // *Tetrahedron Lett.* – **2001**. – V. 42. – P. 7277–7280.
 98. Yokokawa F., Sugiyama H., Aoyama T., Shioiri T., A General synthesis of *N*-reverse-prenyl indoles // *Synthesis* – **2004**. – P. 1476–1480.
 99. Della Sala D., Capozzo D., Izzo I., Giordano A., Iommazzo A., Spinella A. Synthesis of antifungal *N*-isoprenyl-indole alkaloids from the fungus *Aporpium caryae* // *Tetrahedron* – **2002**. – Vol. 43. – P. 8839–8841.
 100. Levy L. M., Cabrera G. M., Wright J. E., Seldes A. M., Indole alkaloids from a culture of the fungus *Aporpium caryae*. // *Phytochemistry* – **2000**. – Vol. 54. – P. 941–943.
 101. Barbie P., Kazmaier U. Total synthesis of cyclomarins A, C and D, marine cyclic peptides with interesting anti-tuberculosis and anti-malaria activities. // *Org. Biomol. Chem.* – **2016**. – Vol. 14. – P. 6036 – 6054.
 102. Barbie P., Kazmaier U. Total Synthesis of Cyclomarin A, a Marine Cycloheptapeptide with Anti-Tuberculosis and Anti-Malaria Activity. // *Org. Lett.* – **2016**. – Vol. 18. – P. 204–207.
 103. Luzung M. R., Lewis C. A., Baran P. S. Direct, Chemoselective *N*-*tert*-Prenylation of Indoles by C–H Functionalization. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2009**. – Vol. 48. – P. 7025 –7029
 104. Frontana-Urbe B.A., Moinet C., Toupet L. *N*-Substituted 1-aminoindoles from electrogenerated *N*-substituted 2-(*ortho*-nitrosophenyl)ethylamines. // *Eur. J. Org. Chem.* – **1999**. – P 419–430.
 105. Ridant A., Harpey C. Use of neuroprotective compounds for the treatment of neurodegenerative diseases // *Fr* 2911143. – **2008**.
 106. Huger F. P., Smith S., Kongsamut S., Tang L. Preparation of (un)substituted *N*-(pyrrol-1-yl)pyridinamines as anticonvulsants // *US Pat.* 5776955. – **1998**.

107. Effland R. C., Klein J. T., Davis L., Olson G. E. Preparation of phenoxypyridinamine compounds useful as dermatological compositions. // EP 0402752. – **1990**.
108. Gurkan A. S., Karabay A., Buyukbingol Z., Buyukbingol E. Syntheses of novel indole lipoic acid derivatives and the antioxidant effects on lipid peroxidation // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – **2005**. – Vol. 338. – P. 67 – 73.
109. Itoh T., Miyazaki M., Maeta H., Matsuya Y., Nagata K., Ohsawa A., Radical scavenging by *N*-aminoazaaromatics. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2000**. – Vol. 8. – P. 1983–1989.
110. Smith C. P., Gores G. N., Petko W., Li M., Selk D. E., Rush D. K., Camacho F., Windslow J. T., Fishkin R., Cunningham D. M., Brooks K. M., Roer J., Hartman H. B., Davis L., Vargas H. M. Pharmacological activity and safety profile of P10358, a novel, orally active acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – **1997**. – Vol. 280. – P. 710–720.
111. Klein J. T., Davis L., Olsen G. E., Wong G. S., Huger F. P., Smith C. P., Petko W. W., Cornfeldt M., Wilker F. C., Blitzer R. D., Landau E., Haroutunian V., Martin L. L., Effland R. C., Synthesis and structure activity relationships of *N*-propyl-*N*-(4-pyridinyl)-1*H*-indole-1-amine (Besipirdine) and related analogs as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease // *J. Med. Chem.* – **1996**. – Vol. 39. – P 570–581.
112. Martin L. L., Davis L., Klein J. T., Nimoto P., Olsen G. E., Bores G. E., Camacho F., Petko W. W., Rush D. K., Selk D., Smith C. P., Vargas H. N., Windslow J. T., Effland R. C., Fink D. M. Synthesis and preliminary structure-activity relationships of 1-[(3-fluoro-4-pyridinyl)amino]-3-methyl-1*H*-indol-5-yl methyl carbamate (P10358), a novel acetylcholinesterase inhibitor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **1997**. – Vol. 7. – P. 157–162.
113. Smith C. P., Woods-Kettelberger A. T., Corbett R., Porsolt R. D., Roehr J. E., Bores G. M., Giovanni A., Szewczak M. R., Rush D. K., Martin L. L., Klein J. T., Turk D. J., DiLeo E. M., Effland R. C., Huger F. P., Kongsamut S. Anti-obsessional and anti-depressant profile of besipirdine // *CNS Drug Rev.* – **1997**. – Vol. 3. – P. 1–23.
114. Tang L., Huger F. P., Klein J. T., Davis L., Martin L. L., Shimshock S., Effland R. C., Smith C. P., Kongsamut S., 4-Aminopyridine derivatives: A family of novel modulators of voltage-dependent sodium channels // *Drug Dev. Res.* – **1998**. – Vol. 44. – P. 8–13.

115. Somei M., Matsubara M., Kanda Y., Mitsutaka M., A Novel *N*-amination method and its application to the preparation of *N*-aminoheterocycles // *Chem. Pharm. Bull.* – **1978**. – Vol. 28. – P. 252–2534.
116. Somei M., Natsume M. 1-Aminoindoles // *Tetrahedron Lett.* – **1974**. – Vol. 15. – P. 461–462.
117. Weiberth F., Lee G.E., Hanna R.G., Dubberke S., Utz R., Mueller-Lehar J. Process for the preparation of *N*-amino substituted heterocyclic compounds. // **2005**. – WO2005035496.
118. Balley M., Scheigetz J., Dube P., Dolman S., Synthesis of *N*-aminoindole ureas from ethyl 1-amino-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indole-3-carboxylate, // *Synlett* – **2001**. – P. 222–225.
119. Hynes Jr J., Doubleday W. W., Dyckman A. J., Goodfrey Jr J. D., Grosso J. A., Kiau S., Leftheris K. *N*-Amination of pyrrole and indole heterocycles with monochloramine // *J. Org. Chem.* – **2004**. – Vol. 69 – P. 1368–1371.
120. Haddelsey D. I., Mayor P. A., Szinai S. S. 1-Aminoindoles: a novel rearrangement of 1,4-dihydrocinnolines. // *J. Chem. Soc.* – **1964**. – P. 5269–5274.
121. Besford L. S., Bruce J. N. Heterocyclic compounds of nitrogen. Part VII. The ring-contraction of some cinnolines and dihydrocinnolines. // *J. Chem. Soc.* – **1964**. – P. 4037–4044.
122. Lyubchanskaya V.M., Alekseeva L.M., Savina A.S., Shashkov A.S., Granik V.G., The use of enehydrazines in the Nenitzescu reaction. // *Mendeleev Commun.* – **2004**. – P. 73–75.
123. Lyubchanskaya V.M., Savina S.A., Alekseeva L.M., Shashkov A.S., Chernyshev V.V., Granik V.G., The first example of the synthesis of 1-aminoindole derivatives by the Nenitzescu reaction. // *Russ. Chem. Bull.* – **2004**. – P. 2834–2839.
124. Watanabe M., Yamamoto T., Nishiyama M., A new palladium-catalyzed intramolecular cyclization: Synthesis of 1-aminoindole derivatives and functionalization of their carbocyclic rings. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2000**. – Vol. 39. – P. 2501 – 2504.
125. Lim Y.K., Choi S., Park K.B., Cho C.G., Synthesis of novel 1,3,5-Tris(aryldiazo)benzenes via Pd-catalyzed couplings and Cu(I)-mediated direct oxidations. // *J. Org. Chem.* – **2004**. – Vol. 69 – P. 2603–2606.
126. Marko I. E., Giles P. R., Tsukazaki M., Brown S. M., Urch C. J., Copper-catalyzed oxidation of alcohols to aldehydes and ketones: An efficient, aerobic alternative // *Science* – **1996**. – Vol. 274, P. – 2044–2046.

127. Maeda Y., Nishimura T., Uemura S. Copper-Catalyzed Oxidation of Amines with Molecular Oxygen. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **2003**. – Vol. 76. – P. 2399–2403.
128. Lu W., Xi C. CuCl-catalyzed aerobic oxidative reaction of primary aromatic amines // *Tetrahedron Lett.* – **2008**. – Vol. 49. – P. 4011–4015.
129. Konda Y., Onda M., Hirano A., Omura S. Oxaline and neoxaline // *Chem. Pharm. Bull.* – **1980**. – Vol. 28. – P. 2987–2993.
130. Ito C., Wu T.-S., Furukawa H., New carbazole alkaloids from *Murraya euchrestifolia* // *Chem. Pharm. Bull.* – **1988**. – Vol. 36. – P. 2377–2380.
131. Kawasaki T., Kodama A., Nishida T., Shimizu K., Somei M. Preparation of 1-hydroxyindole derivatives and a new route to 2-substituted indoles // *Heterocycles*. – **1991**. – Vol. 32. – P. 221 – 227.
132. Somei M. 1-Hydroxyindoles // *Heterocycles*. – **1999**. – Vol. 50. – P. 1157–1211.
133. Soledade M., Pedras C., Sorenson J.L. Phytoalexin accumulation and antifungal compounds from the crucifer wasabi // *Phytochemistry* – **1998**. – Vol. 49. – P. 1959–1965.
134. Selvakumar N., Khera M. K., Reddy B. Y., Srinivas D., Azhagan A. M., Iqbal J. An efficient total synthesis of 9-methoxycarbazole-3-carbaldehyde based on a novel methodology for the preparation of methoxyindoles // *Tetrahedron Lett.* – **2003**. – Vol. 44. – P. 7071–7174.
135. Boger D. L., Keim H., Oberhauser B., Schreiner E. P., Foster C. A. Total synthesis of HUN-7293 // *J. Am. Chem. Soc.* – **1999**. – Vol. 121. – P. 6197–6205.
136. Somei M. Recent advances in the chemistry of 1-hydroxyindoles, 1-hydroxytryptophans, and 1-hydroxytryptamines // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **2002**. – Vol. 82. – P. 101–155.
137. Kinoshita T., Tatara S., Ho F.C., Sankawa U. 3-Prenylindoles from *Murraya paniculata* and their biogenetic significance. // *Phytochemistry* – **1989**. – Vol. 28. – P. 147–151.
138. Ohmoto T., Koike K. Studies on the constituents of *Picrasma quassioides* BENNET. II. On the alkaloidal constituents. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1983**. – Vol. 31. – P. 3198–3204.
139. Sung Y. I., Koike K., Nikaido T., Ohmoto T., Sankawa U. Inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase in *Picrasma quassioides* BENNET, and inhibitory activities of related β -carboline Alkaloids. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1984**. – Vol. 32. – P. 1872–1877.

140. Kinoshita T., Tatara S., Sankawa U. Structures of paniculidines A and B: Novel prenylindoles from *Murraya paniculata*. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1985**. – Vol. 33. – P. 1770–1773.
141. Agerbirk N., Petersen B. L., Olsen C. E., Halkier B. A., Nielsen J. K. 4-Dimethoxyglucobrassicin in *Barbarea* and 4-hydroxyglucobrassicin in *Arabidopsis* and *Brassica*. // *J. Agric. Food Chem.* – **2001**. – Vol. 49. – P. 1502–1507.
142. Kutschy P., Dzurilla M., Takasugi M., Torok M., Achbergerova I., Raria M. New syntheses of indole phytoalexins and related compounds. // *Tetrahedron* – **1998**. – Vol. 54. – P. 3549–3566.
143. Acheson R.M. 1-Hydroxypyrroles, 1-Hydroxyindoles and 9-Hydroxycarbazoles. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **1990**. – Vol. 51. – P. 105–107.
144. Neave A. S., Sarup S. M., Seidelin M., Duss F., Vang O. Characterization of the *N*-methoxyindole-3-carbinol (NI3C)–Induced cell cycle arrest in human colon cancer cell lines. // *Toxicol. Sci.* – **2005**. – Vol. 83. – P. 126–135.
145. Stephensen P. U., Bonnesen C., Schaldach C., Andersen O., Bjeldanes L.F., Vang O. *N*-Methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indol-3-carbinol. // *Nutr. Cancer* – **2000**. – Vol. 36. – P. 112 – 121.
146. Tsotinis A., Eleutheriades A., Hough K., Sugden D. Design and synthesis of potent *N*-1-substituted indole melatonin receptor agonists. // *Chem. Commun.* – **2003**. – P. 382–383.
147. Dean F.M., Patampongse C., Podimuang V. The cyclization of phenolic nitrochalcones to compounds containing the [1]benzopyrano[3,2-*b*]indole nucleus // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – **1974**. – P. 583–586.
148. Somei, M., Kensuke K., Keiko T., Toshihiko M., Yumiko K., Yoshikazu F. Simple Syntheses of Lespedamine and 5-Bromo-*N,N*-dimethyltryptamine Based on 1-Hydroxyindole Chemistry. // *Heterocycles*. – **1995**. – Vol. 40. – P. 119–122.
149. Somei M., Kobayashi K., Shimizu K., Kawasaki T. A Simple Synthesis of a Phytoalexin, Methoxybrassicin. // *Heterocycles*. – **1992**. – Vol. 33. – P. 77–80.
150. Selvakumar N., Reddy Y., Azhagan A. M., Khera M. K., Babu J. M., Iqbal J. A direct entry to the 1-methoxyindole skeleton and to the corresponding indoles by a novel rearrangement: general syntheses of substituted 1-methoxyindoles // *Tetrahedron Lett.* – **2003**. – Vol. 44. – P. 7065–7069.
151. Selvakumar N., Khera M. K., Reddy Y., Srinivas D., Azhagan M., Iqbal J. An efficient total synthesis of 9-methoxycarbazole-3-carbaldehyde based on a novel

- methodology for the preparation of methoxyindoles. // *Tetrahedron Lett.* – **2003**. – Vol. 44. – P. 7071–7074.
152. Selvakumar N., Rajulu G.G. Efficient total syntheses of phytoalexin and ($\pm$)-paniculidine B and C based on the novel methodology for the preparation of 1-methoxyindoles. // *J. Org. Chem.* – **2004**. – Vol. 69 – P. 4429 – 4432.
 153. Somei M., Tanimoto A., Orita H., Yamda F., Ohta T. Syntheses of wasabi phytoalexin (methyl 1-methoxyindole-3-carboxylate) and its 5-iodo derivative, and their nucleophilic substitution reactions. // *Heterocycles*. – **2001**. – Vol. 54. – P. 425 – 432.
 154. Willis M. C., Taylor D., Gillmore A. T. Palladium Catalyzed Intramolecular *O*-Arylation of Enolates: Application to Benzo[*b*]furan Synthesis. // *Org. Lett.* – **2004**. – Vol. 6. – P. 4755 – 4757.
 155. Willis M. C., Taylor D., Gillmore A. T. Palladium-catalysed intramolecular enolate *O*-arylation and thio-enolate *S*-arylation: synthesis of benzo[*b*]furans and benzo[*b*]thiophenes. // *Tetrahedron* – **2006**. – Vol. 62. – P. 11513 – 11520.
 156. Churrua F., SanMartin R., Tellitu I., Dominguez E. A New, Expeditious Entry to the Benzophenanthrofurans Framework by a Pd-Catalyzed *C*- and *O*-Arylation/PIFA-Mediated Oxidative Coupling Sequence. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2005**. – Vol. 2005. – P. 2481 – 2490.
 157. Farago J., Kotschy A. Synthesis of Benzo[*b*]furans by Palladium-NHC Catalyzed Ring Closure of *o*-Bromobenzyl Ketones. // *Synthesis* – **2009**. – P. 85 – 90.
 158. Chen C., Dormer P. G. Synthesis of benzo[*b*]furans via CuI-catalyzed ring closure. // *J. Org. Chem.* – **2005**. – Vol. 70. – P. 6964 – 6867.
 159. Carril M., SanMartin R., Tellitu I., Dominguez E. On-Water Chemistry: Copper-Catalyzed Straightforward Synthesis of Benzo[*b*]furans Derivatives in Neat Water. // *Org. Lett.* – **2006**. – Vol. 8. – P. 1467 – 1471.
 160. Ackermann L., Kaspar L. T. TiCl₄-catalyzed indirect anti-Markovnikov hydration of alkynes: application to the synthesis of benzo[*b*]furans. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 72. – P. 6149 – 6152.
 161. Lu B., Wang B., Zhang Y., Ma D., CuI-Catalyzed Domino Process to 2,3-Disubstituted Benzofurans from 1-Bromo-2-Iodobenzenes and β -Keto Esters. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 72. – P. 5337 – 5341.
 162. Tadd A. C., Fielding M. R., Willis M. C. Copper-Catalyzed Benzofuran Synthesis: Developing Aryl Bromide-Alkenyl Triflates as General Heterocycle Precursors. // *Tetrahedron Lett.* – **2007**. – Vol. 48. – P. 7578 – 7581.

163. Bonnamour J., Piedrafita M., Bolm C. Iron and Copper Salts in the Synthesis of Benzo[*b*]furans. // *Adv. Synth. Catal.* – **2010**. – Vol. 352. – P. 1577 – 1583.
164. Ball C. J., Willis M. C. Cascade Palladium- and Copper-Catalyzed Aromatic Heterocycle Synthesis: The Emergence of General Precursors. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2013**. – Vol. 2013. – P. 425 – 441.
165. Shiihara I., Schwartz Jr W. T., Post H. W. The Organic Chemistry of Titanium. // *Chem. Rev.* – **1961**. – Vol. 61. – P. 1 – 30.
166. Bhattacharyya S. Reductive alkylation of dimethylamine using titanium (IV) isopropoxide and sodium borohydride: an efficient, safe, and convenient method for the synthesis of *N,N*-dimethylated tertiary amines. // *J. Org. Chem.* – **1995**. – Vol. 60. – P. 4928 – 4929.
167. McCallion G. D. Benzo[*b*]furans: an investigation into natural products, bioactivity, and synthesis // *Curr. Org. Chem.* – **1999**. – Vol. 3. – P. 67–76.
168. Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures // *Chem. Rev.* – **2003**. – Vol. 103 – P. 893–930.
169. Park C. M., Kim S. Y., Park W. K., Park N. S., Seong C. M. Synthesis and structure-activity relationship of 1*H*-indole-3-carboxylic pyridine-3ylamide: a novel series of 5-HT_{2C} receptor antagonist. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2008**. – Vol. 18. – P. 3844–3847.
170. Aissaoui H., Boss C., Gude M., Koberstein R., Sifferlen T. Preparation of azetidine compounds as orexin receptor antagonist. // *PCT Int. App.* **2008** – WO 2008020405.
171. Smith-Swintosky V. L. Co-therapy for the treatment of epilepsy and related disorders with benzo-heteroaryl sulfamides and known anticonvulsant agents // *PCT Int. Appl.* **2007**. – WO 2007137164.
172. Chou C.-H., Trahanovsky W. S. Preparation of 2,3-dimethylene-2,3-dihydrobenzofuran by the flash vacuum pyrolysis of (2-methyl-3-benzofuryl)methyl benzoate // *J. Org. Chem.* – **1986**. – Vol. 51. – P. 4208–4212.
173. Cougnon de Sevrécourt M., Robba M. Derives carbonyls benzofuranniques // *Bull. Soc. Chim Fr.* – **1997**. – P. 142–144.
174. Reichstein T., Baud J., Eine Aufspaltung des Cumaronkerns // *Helv. Chim. Acta.* – **1937**. – Bd 20. – S. 892–894.

175. Dudley M. E., Morshed M. M., Hossain M. M., A convenient method of synthesizing 3-ethoxycarbonylbenzofurans from salicylaldehydes and ethyl diazoacetate // *Synthesis* – **2006**. – P. 1711–1714.
176. Malona J. A., Colbourne J. M., Frontier A. J. A general method for the catalytic Nazarov cyclization of heteroaromatic compounds // *Org. Lett.* – **2006**. – Vol. 8. – P. 5661–5664.
177. Morice C., Garrido F., Mann A., Suffert J. Palladium assisted substitution of 3-benzo[*b*]furan triflates // *Synlett* – **2002** – P. 501–503.
178. Meyers C., Rombouts G., Loones K. T. J., Coelho A., Maes B. U. W. Auto-tandem catalysis: Synthesis of substituted 11*H*-indolo[3,2-*c*]quinolines via Palladium-catalyzed intramolecular C–N and intramolecular C–C bond formation // *Adv. Synth. Catal.* – **2008**. – Vol. 350. – P. 465 – 470.
179. Meyers C., Maes B. U. W., Loones K. T. J., Bal G., Lenier G. L. F., Donnisse R. A. Study of a new rating increasing (base effect) in the palladium-catalyzed amination of aryl iodides // *J. Org. Chem.* – **2004**. – Vol. 69 – P. 6010 – 6017.
180. Wu J.-H., Chang F.-R., Hayashi K., Shiraki H., Liaw C.-C., Nakanishi Y., Bastow K. F., Yu D., Chen I.-S., Lee K.-H. Antitumor agents. Part 218: Cappamensin A, a new In vitro anticancer principle, from *Capparis sikkimensis*. // *Biorg. Med. Chem. Lett.* – **2003**. – Vol. 13. – P. 2223 – 2225.
181. Abdelhamid A. O., Elghandor A. H., Ahmed S. A., Zaki Y. H. Synthesis and reactions of 2-chloro-2-(hydroximino)-1-(4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)ethenone. // *J. Heterocycl. Chem.* – **2006**. – Vol. 43. – P. 249 – 254.
182. Kisszékelyi P., Peňaška T., Stankovianska K., Mečiarová M., Šebesta R. Derivatives of benzo-1,4-thiazine-3-carboxylic acid and the corresponding amino acid conjugates. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2022**. – Vol. 18. – P. 1195–1202.
183. Liang W., Min L.-J., Han L., Liu X.-H. Recent Advances on Synthesis of 1,4-Benzoxazines and its Derivatives. // *Curr. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 25. – P. 2840 – 2855.
184. Rybczynski P. J., Zeck R. E., Combs D. W., Turchi I., Burris T. P., Xu J. Z., Yang M., Demarest K. T. Benzoxazinones as PPAR γ agonists. part 1: SAR of three aromatic regions. // *Biorg. Med. Chem. Lett.* – **2003**. – Vol. 13. – P. 2359 – 2362.
185. Rai A., Singh A. K., Raj V., Saha S. 1,4-Benzothiazines-A Biologically Attractive Scaffold. // *Min. Rev. Med. Chem.* – **2018**. – Vol. 18. – P. 42 – 57.

186. Vaswani R. G., Albrecht B. K., Audia J. E., Cote A., Dakin L. A., Dupelessis M., Gehling V. S., Harmange J. C., Hewitt M. C., Lablanc Y., Nasveschuk G. G. Taylor A. M. A practical Synthesis of Indoles via Pd-Catalyzed C–N Ring Formation. // *Org. Lett.* – **2014**. – Vol. 16. – P. 4114 – 1417.
187. Nirogi R., Mohammed A. R., Shinde A. K., Gagginapally S. R., Jasti V. Preparation of muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators. // **2016**. – WO2016198937.
188. Johansson Seechurn C. C. C., Kitching M. O., Colacot T. J., Snieckus V. Palladium_Catalyzed Cross-Coupling: A historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Piece. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – P. 5062 – 5085.
189. Kumar S., Jyoti, Gupta D., Singh G. Kumar A. A Decade of Exploration of Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: An Overview. // *SynOpen* – **2023**. – Vol. 7. – P. 580 – 614.
190. Schmalzbauer M., Marcon M., König B. Exited State Anions in Organic Transformations. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2020**. – Vol. 60. – P. 6270 – 6292.
191. Dohi T., Elboray E. E., Kikushima K., Morimoto K., Kita Y. Iodoarene Activation: Take a Leap Forward toward Green and Sustainable Transformations. // *Chem. Rev.* – **2025** – V. 125. – P. 3440 – 3550.
192. Kvasovs N., Gevorgyan V. Contemporary methods for generation of aryl radicals. // *Chem. Soc. Rev.* – **2021**. – Vol. 50. – P. 2244–2259.
193. Kochanowska-Karamyan A. J., Hamann M. T. Marine Indole Alkaloids: Potential New Drug Leads for the Control of Depression and Anxiety. // *Chem. Rev.* – **2010**. – V. 110. – P. 4489–4497.
194. Kaushik N., Attri P., Kumar N., Kim C., Verma A., Choi E. Biomedical Importance of Indoles // *Molecules* – **2013**. – Vol. 18. – P. 6620–6662.
195. Taylor, R. D. MacCoss M., Lawson A. D. G. Rings in Drugs // *J. Med. Chem.* – **2014**. – Vol. 57. – P. 5845–5859.
196. Dorababu A. Indole a promising pharmacophore in recent antiviral drug discovery. // *RCS Med. Chem.* – **2020**. – Vol. 11. –P. 1335–1353.
197. De Sa Alver F., Bareiro E. J., Manssour F., Carlos A. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a Privileged Structure. // *Min. Rev. Med. Chem.* – **2009**. – Vol. 9. – P. 783–793.
198. Cacchi, S. Fabrizi G. Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions. // *Chem. Rev.* – **2005**. – Vol. 105. – P. 2873–2920.

199. Cacchi, S., Fabrizi G., Goggiamani A. Copper catalysis in the construction of indole and benzo[b]furan rings // *Org. Biomol. Chem.* – **2011**. – Vol. 9. – P. 641–652.
200. Studer A., Curran D. P. The electron is a catalyst // *Nat. Chem.* – **2014**. – Vol. 6. – P. 765–773.
201. Baars H., Beyer A., Kohlhepp S. V., Bolm C. Transition-Metal-Free Synthesis of Benzimidazoles Mediated by KOH/DMSO // *Org. Lett.* – **2014**. – Vol. 16. – P. 536–539.
202. Thomé I., Besson C., Kleine T., Bolm C. Base-Catalyzed Synthesis of Substituted Indazoles under Mild, Transition-Metal-Free Conditions. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – **2013**. – V. 52. – P. 7509–7513.
203. Tsujii M., Sonoda M., Tanimori S. Proline-Mediated Transition Metal-Free Access to 1 H -Indazolones from 2-Halobenzohydrazides // *J. Org. Chem.* – **2016**. – Vol. 81. – P. 6766–6773.
204. Thomé I., Bolm C. Transition-Metal-Free Intramolecular *N* -Arylations // *Org. Lett.* – **2012**. – Vol. 14. – P. 1892–1895.
205. Beyer A., Reucher C. M. M., Bolm C. Potassium Hydroxide/Dimethyl Sulfoxide Promoted Intramolecular Cyclization for the Synthesis of Benzimidazol-2-ones // *Org. Lett.* – **2011**. – Vol. 13. – P. 2876–2879.
206. Studer A., Curran D. P. Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective // *Angew. Chemie Int. Ed.* – **2016**. – Vol. 55. – № 1. – P. 58–102.
207. Nocera G., Murphy J. A. Ground State Cross-Coupling of Haloarenes with Arenes Initiated by Organic Electron Donors, Formed in situ: An Overview // *Synthesis* – **2020**. – Vol. 52. – P. 327 – 336.
208. Barham J. P., Coulthard G., Emery K. J., Doni E., Cumine F., Nocera G., John M. P., Berlouis L. E. A., McGuire T., Tuttle T., Murphy J. A. K^otBu: A Privileged Reagent for Electron Transfer Reactions? // *J. Am. Chem. Soc.* – **2016**. – Vol. 138. – P. 7402 – 7410.
209. Chan T. L., Wu Y., Choy P. Y., Kwong F. Y. A Radical Process towards the Development of Transition-Metal-Free Aromatic Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions. // *Chem. Eur. J.* – **2013**. – Vol. 19. – P. 15802 – 15814.
210. Yanagisawa S., Itami K. *tert*-Butoxide-Mediated C–H Bond Arylation of Aromatic Compounds with Haloarenes. // *ChemCatChem*. – **2011**. – Vol. 3. – P. 827 – 829.
211. Shirakawa E., Hayashi T. Transition-metal-free Coupling Reactions of Aryl Halides. // *Chem. Lett.* – **2012**. – Vol. 41. – P. 130 – 134.

212. Yang H., Chu D.-Z., Jiao L. Aromatization modulates the activity of small organic molecules as promoters for carbon–halogen bond activation. // *Chem. Sci.* – **2018**. – Vol. 9. – P. 1534 – 1539.
213. Jia F.-C., Xu C., Zhou Z.-W., Cai Q., Wu Y.-D., Wu A.-X. Substrates as Electron-Donor Precursors: Synthesis of Naphtho-Fused Oxindoles *via* Benzannulation of 2-Halobenzaldehydes and Indolin-2-ones. // *Org. Lett.* – **2016**. – Vol. 18. – P. 5232 – 5235.
214. Mathiesen J. M., Ulven T., Martini L., Gerlach L. O., Heinemann A., Kostenis E. Identification of Indole Derivatives Exclusively Interfering with a G Protein-Independent Signaling Pathway of the Prostaglandin D2 Receptor CRTH2. // *Mol. Pharmacol.* – **2005**. – Vol. 68. – P. 393–402.
215. He, M. M. Small-Molecule Inhibition of TNF- α . // *Science* – **2005**. – Vol. 310. – P. 1022–1025.
216. Barriga, S. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO). // *Synlett* – **2001**. – Vol. 2001. – P. 0563.
217. Zhang L., Yang H., Jiao L. Revisiting the Radical Initiation Mechanism of the Diamine-Promoted Transition-Metal-Free Cross-Coupling Reaction. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2016**. – Vol. 138. – P. 7151–7160.
218. Evoniuk C. J., dos P. Gomes S. P., Hill S., Fujita K., Hanson, Alabugin I. V. Coupling N–H Deprotonation, C–H Activation, and Oxidation: Metal-Free C(sp³)–H Aminations with Unprotected Anilines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2017**. – Vol. 139. – P. 16210–16221.
219. Nocera G., Young A., Palumbo F., Emery K. J., Coulthard G., McGuire T., Tuttle T., Murphy J. A. Electron Transfer Reactions: K⁺OTf (but not Na⁺OTf) Photoreduces Benzophenone under Activation by Visible Light. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2018**. – Vol. 140. – P. 9751–9757.
220. Bunnett J. F., Kim J. K. Evidence for a radical mechanism of aromatic “nucleophilic” substitution. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1970**. – Vol. 92. – P. 7463–7464.
221. Rossi R. A., Pierini A. B., Peñeñory A. B. Nucleophilic Substitution Reactions by Electron Transfer // *Chem. Rev.* – **2003**. – Vol. 103. – P. 71–168.
222. Romero N. A., Nicewicz D. A. Organic Photoredox Catalysis. // *Chem. Rev.* – **2016**. – Vol. 116. – P. 10075–10166.
223. Tay N. E. S., Lehnher D., Rovis T. Photons or Electrons? A Critical Comparison of Electrochemistry and Photoredox Catalysis for Organic Synthesis. // *Chem. Rev.* – **2022**. – Vol. 122. – P. 2487–2649.

224. McAtee R. C., McClain E. J., Stephenson C. R.J. Illuminating Photoredox Catalysis. // *Trends in Chemistry* – **2019**. – Vol. 1. – P. 111 – 125.
225. Lee Y., Kwon M. S., Emerging Organic Photoredox Catalysts for Organic Transformations // *Eur. J. Org. Chem.* – **2020**. – Vol. 2020. – P. 6028–6043.
226. Crisenza G. E. M., Mazzarella D., Melchiorre P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor-Acceptor Complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. – P. 5461–5476.
227. Tavakolian M., Hosseini-Sarvari M. Catalyst-Free Organic Transformations under Visible-Light. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – **2021**. – Vol. 9. – P. 4296–4323.
228. Sumida Y., Ohmiya H. Direct excitation strategy for radical generation in organic synthesis. // *Chem. Soc. Rev.* – **2021**. – Vol. 50. – P. 6320–6332.
229. Yang Z., Liu Y., Cao K., Zhang X., Jiang H., Li J. Synthetic reactions driven by electron-donor-acceptor (EDA) complexes // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 17 – P. 771–799.
230. Yuan Y., Majumder S., Yang M., Guo S. Recent advances in catalyst-free photochemical reactions via electron-donor-acceptor (EDA) complex process. // *Tetrahedron Lett.* – **2020**. – Vol. 61. – № 151506.
231. Zheng L., Cai L., Tao K., Xie Z., Lai Y. L., Guo W. Progress in Photoinduced Radical Reactions using Electron Donor-Acceptor Complexes. // *Asian J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 10. – P. 711–748.
232. Piedra H. F., Valdés C., Plaza M. Shining light on halogen-bonding complexes: a catalyst-free activation mode of carbon-halogen bonds for the generation of carbon-centered radicals. // *Chem. Sci.* – **2023**. – Vol. 14. – P. 5545–5568.
233. Buglioni L., Mastandrea M. M., Frontera A., Pericàs M. A. Anion– π Interactions in Light-Induced Reactions: Role in the Amidation of (Hetero)aromatic Systems with Activated N-Aryloxyamides. // *Chem. Eur. J.* – **2019**. – Vol. 25. – P. 11785–11790.
234. Draper F., Doeven E. H., Adcock J. L., Francis P. S., Connell T. U. Extending Photocatalyst Activity through Choice of Electron Donor. // *J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 88. – P. 6445–6453.
235. Lu Y., Sugita H., Mikami K., Aoki D., Otsuka H. A rational design strategy of radical-type mechanophores with thermal tolerance // *Chem. Sci.* – **2023**. – Vol. 14. – P. 8792–8797.

236. Biagini C., Albano S., Caruso R., Mandolini L., Berrocal J. A., Di Stefano S. Variations in the fuel structure control the rate of the back and forth motions of a chemically fueled molecular switch. // *Chem. Sci.* – **2018**. – Vol. 9. – P. 181–188.
237. Zhang J., Song R., Wu S., Cai D., Wu Z., Hu D., Song B. Design, Synthesis, and Insecticidal Activity of Novel Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone Mesoionic Compounds Containing an Indole Moiety as Potential Acetylcholine Receptor Insecticides // *J. Agric. Food Chem.* – **2022**. – Vol. 70. – P. 5349–5356.
238. Andrews M. D., Dack K. N., De Groot M. J., Lambert M., Sennbro C. J., Larsen M., Stahlhut M. Discovery of an Oral, Rule of 5 Compliant, Interleukin 17A Protein-Protein Interaction Modulator for the Potential Treatment of Psoriasis and Other Inflammatory Diseases. // *J. Med. Chem.* – **2022**. – Vol. 65. – P. 8828–8842.
239. Carter D. M., Specker E., Małecki P. H., Przygodda J., Dudaniec K., Weiss M. S., Heinemann U., Nazaré M., Gohlke U. Enhanced Properties of a Benzimidazole Benzylpyrazole Lysine Demethylase Inhibitor: Mechanism-of-Action, Binding Site Analysis, and Activity in Cellular Models of Prostate Cancer // *J. Med. Chem.* – **2021**. – Vol. 64. – P. 14266–14282.
240. Huang Z., Hartwig J. F. Copper(I) enolate complexes in α -arylation reactions: Synthesis, reactivity, and mechanism // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2012**. – Vol. 51. – P. 1028–1032.
241. Beare N. A., Hartwig J. F. Palladium-catalyzed arylation of malonates and cyanoesters using sterically hindered trialkyl- and ferrocenyldialkylphosphine ligands // *J. Org. Chem.* – **2002**. – Vol. 67. – P. 541–555.
242. Stauffer S. R., Beare N. A., Stambuli J. P., Hartwig J. F. Palladium-catalyzed arylation of ethyl cyanoacetate. Fluorescence resonance energy transfer as a tool for reaction discovery. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123. – P. 4641–4642.
243. You J., Verkade J. G. P(*i*-BuNCH₂CH₂)₃N: An efficient ligand for the direct α -arylation of nitriles with aryl bromides. // *J. Org. Chem.* – **2003**. – Vol. 68. – P. 8003–8007.
244. Wang X., Guram A., Bunel E., Cao G. Q., Allen J. R., Faul M. M. Palladium-catalyzed one-pot synthesis of 2-alkyl-2-arylcyanoacetates. // *J. Org. Chem.* – **2008**. – Vol. 73. – P. 1643–1645.
245. Cristau H. J., Vogel R., Taillefer M., Gadras A. A novel and efficient arylation of malononitrile catalyzed by nickel (0) complexes. // *Tetrahedron Lett.* – **2000**. – Vol. 41 – P. 8457–8460.

246. Okuro K., Furuune M., Miura M., Nomura M. Copper-Catalyzed Reaction of Aryl Iodides with Active Methylene Compounds. // *J. Org. Chem.* – **1993**. – Vol. 58 – P. 7606–7607.
247. Chen F., Chen T., Huang Y.-Q., Li J.-W., Zhou C., Xiao X., Chen F.-E. Copper-Catalyzed Ullmann-Type Coupling and Decarboxylation Cascade of Arylhalides with Malonates to Access α -Aryl Esters. // *Org. Lett.* – **2022**. – Vol. 24. – P. 115–120.
248. Roy V. J., Raha Roy S. Light-Induced Activation of C-X Bond via Carbonate-Assisted Anion- π Interactions: Applications to C-P and C-B Bond Formation // *Org. Lett.* – **2023**. – Vol. 25. – P. 923–927.
249. Galli C. “Cesium ion effect” and macrocyclization. A critical review. // *Org. Prep. Proced. Int.* – **1992**. – Vol. 24. – P. 285–307.
250. Liang K., Li N., Zhang Y., Li T., Xia C. Transition-metal-free α -arylation of oxindoles via visible-light-promoted electron transfer. // *Chem. Sci.* – **2019**. – Vol. 10. – P. 3049–3053.
251. Yang Q. Q., Liu N., Yan J. Y., Ren Z. L., Wang L. Visible Light- and Heat-Promoted C–O Coupling Reaction of Phenols and Aryl Halides. // *Asian J. Org. Chem.* – **2020**. – Vol. 9. – P. 116–120.
252. Liu B., Lim C. H., Miyake G. M. Visible-light-promoted C–S cross-coupling via intermolecular charge transfer. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2017**. – Vol. 139. – P. 13616–13619.
253. Uchikura T., Tsubono K., Hara Y., Akiyama T. Dual-Role Halogen-Bonding-Assisted EDA-SET/HAT Photoreaction System with Phenol Catalyst and Aryl Iodide: Visible-Light-Driven Carbon-Carbon Bond Formation. // *J. Org. Chem.* – **2022**. – Vol. 87. – P. 15499–15510.
254. Uchikura T., Hara Y., Tsubono K., Akiyama T. Visible-Light-Driven C-S Bond Formation Based on Electron Donor-Acceptor Excitation and Hydrogen Atom Transfer Combined System. // *ACS Org. Inorg. Au* – **2021**. – Vol. 1. –P. 23–28.
255. Bernini R., Fabrizi G., Sferrazza A., Cacchi S. Copper-catalyzed C-C bond formation through C-H functionalization: Synthesis of multisubstituted indoles from N-aryl enamines. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2009**. – Vol. 48. – P. 8078–8081.
256. Khan F., Fatima M., Shirzaei M., Vo Y., Amarasiri M., Banwell M. G., Ma C., Ward J. S., Gardiner M. G. Tandem Ullmann-Goldberg Cross-Coupling/Cyclopalladation-Reductive Elimination Reactions and Related Sequences

- Leading to Polyfunctionalized Benzofurans, Indoles, and Phthalanes. // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 6342–6346.
257. Li Z., Ke F., Deng H., Xu H., Xiang H., Zhou X. Synthesis of disulfides and diselenides by copper-catalyzed coupling reactions in water. // *Org. Biomol. Chem.* – **2013**. – Vol. 11. – P. 2943–2946.
258. Renny J. S., Tomasevich L. L., Tallmadge E. H., Collum D. B. Method of continuous variations: Applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2013**. – Vol. 52. – P. 11998–12013.
259. Benesi H. A., Hildebrand J. H. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1949**. – Vol. 71. – P. 2703–2707.
260. Panferova L. I., Zubkov M. O., Kokorekin V. A., Levin V. V., Dilman A. D. Using the Thiyl Radical for Aliphatic Hydrogen-Atom Transfer: Thiolation of Unactivated C–H Bonds. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2021**. – Vol. 60. – P. 2849–2854.
261. Le Saux E., Zanini M., Melchiorre P. Photochemical Organocatalytic Benzylation of Allylic C–H Bonds. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2022**. – Vol. 144. – P. 1113–1118.
262. Volkov A. A., Bugaenko D. I., Karchava A. V. Transition Metal and Photocatalyst Free Arylation via Photoexcitable Electron Donor Acceptor Complexes: Mediation and Catalysis. // *ChemCatChem* – **2024**. – № e202301526
263. Gilman H., Fullhart L. Some Substituted Beta-Hydroxyethyl Sulfides. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1949**. – Vol. 71. – P. 1478–1481.
264. Jiang Y., Qin Y., Xie S., Zhang X., Dong J., Ma D. A general and efficient approach to aryl thiols: CuI-catalyzed coupling of aryl iodides with sulfur and subsequent reduction // *Org. Lett.* – **2009**. – Vol. 11. – P. 5250–5253.
265. Wang D., Gao Y., Tong Y., Xiong M., Liang X., Zhu H., Pan Y. Unsymmetrical Disulfides Synthesis via Cs₂CO₃-Catalyzed Three-Component Reaction in Water. // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – Vol. 362. –P. 4991–4995.
266. Markushyna Y., Schüßlbauer C. M., Ullrich T., Guldi D. M., Antonietti M., Savateev A. Chromoselective Synthesis of Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides with Potassium Poly(heptazine imide) Photocatalyst. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2021**. – Vol. 60. – P. 20543–20550.
267. Park N., Park K., Jang M., Lee S. One-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical aryl sulfides by Pd-catalyzed couplings of aryl halides and thioacetates. // *J. Org. Chem.* – **2011**. – Vol. 76. – P. 4371–4378.

268. Lai C., Backes B. J. Efficient preparation of S-aryl thioacetates from aryl halides and potassium thioacetate. // *Tetrahedron Lett.* – **2007**. – Vol. 48. – P. 3033–3037.
269. Van Den Hoogenband A., Lange J. H. M., Bronger R. P. J., Stoit A. R., Terpstra J. W. A simple, base-free preparation of S-aryl thioacetates as surrogates for aryl thiols. // *Tetrahedron Lett.* – **2010**. – Vol. 51. – P. 6877–6881.
270. Soria-Castro S. M., Peñeñory A. B. Efficient Cu-catalyzed base-free C-S coupling under conventional and microwave heating. A simple access to S-heterocycles and sulfides. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2013**. – Vol. 9 – P. 467–475.
271. Soria-Castro S. M., Andrada D. M., Caminos D. A., Argüello J. E., Robert M., Peñeñory A. B. Mechanistic Insight into the Cu-Catalyzed C-S Cross-Coupling of Thioacetate with Aryl Halides: A Joint Experimental-Computational Study. // *J. Org. Chem.* – **2017**. – Vol. 82. – P. 11464–11473.
272. Wang S., Wang H., König B. Light-Induced Single-Electron Transfer Processes involving Sulfur Anions as Catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – Vol. 143. – P. 15530–15537.
273. Wang H., Wu Q., Zhang J. D., Li H. Y., Li H. X. Photocatalyst- And Transition-Metal-Free Visible-Light-Promoted Intramolecular C(sp²)-S Formation // *Org. Lett.* – **2021**. – Vol. 23. – P. 2078–2083.
274. Wimmer A., König B. Photocatalytic formation of carbon-sulfur bonds // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2017**. – Vol. 14 – P. 54–83.
275. Li H., Liu Y., Chiba S. Leveraging of Sulfur Anions in Photoinduced Molecular Transformations // *JACS Au* – **2021**. – Vol. 1. – P. 2121–2129.
276. Liu B., Lim C. H., Miyake G. M. Transition-Metal-Free, Visible-Light-Promoted C-S Cross-Coupling through Intermolecular Charge. // *Synlett* – **2018**. – Vol. 29. – P. 2449–2455.
277. Nandy A., Kazi I., Guha S., Sekar G. Visible-Light-Driven Halogen-Bond-Assisted Direct Synthesis of Heteroaryl Thioethers Using Transition-Metal-Free One-Pot C-I Bond Formation/C-S Cross-Coupling Reaction // *J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 86. – P. 2570–2581.
278. Li G., Yan Q., Gan Z., Li Q., Dou X., Yang D. Photocatalyst-Free Visible-Light-Promoted C(sp²)-S Coupling: A Strategy for the Preparation of S-Aryl Dithiocarbamates // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 7938–7942.

279. Sundaravelu N., Nandy A., Sekar G. Visible Light Mediated Photocatalyst Free C–S Cross Coupling: Domino Synthesis of Thiochromane Derivatives via Photoinduced Electron Transfer // *Org. Lett.* – **2021**. – V. 23. – P. 3115–3119.
280. Cabrera-Afonso M. J., Granados A., Molander G. A. Sustainable Thioetherification via Electron Donor–Acceptor Photoactivation Using Thianthrenium Salts // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2022**. – Vol. 61. – e202202706.
281. Uchikura T., Hara Y., Tsubono K., Akiyama T. Visible-Light-Driven C-S Bond Formation Based on Electron Donor-Acceptor Excitation and Hydrogen Atom Transfer Combined System // *ACS Org. Inorg. Au* – **2021**. – Vol. 1 – P. 23–28.
282. Cai Y. P., Nie F. Y., Song Q. H. Visible-Light-Mediated Alkylation of Thiophenols via Electron Donor-Acceptor Complexes Formed between Two Reactants // *J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 86. – P. 12419–12426.
283. Li T., Liang K., Tang J., Ding Y., Tong X., Xia C. A photoexcited halogen-bonded EDA complex of the thiophenolate anion with iodobenzene for C(sp³)–H activation and thiolation // *Chem. Sci.* – **2021**. – Vol. 12. – P. 15655–15661.
284. Antonello S., Daasbjerg K., Jensen H., Taddei F., Maran F. Formation and Cleavage of Aromatic Disulfide Radical Anions. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003**. – Vol. 125. – P. 14905–14916.
285. Buzzetti L., Crisenza G. E. M., Melchiorre P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2019**. – Vol. 58. – P. 3730–3747.
286. Rosokha S. V., Kochi J. K. Fresh look at electron-transfer mechanisms via the donor/acceptor bindings in the critical encounter complex // *Acc. Chem. Res.* – **2008**. – Vol. 41. – P. 641–653.
287. Satyamurthy N., Barrio J. R., Schmidt D. G., Kammerer C., Elida G. T., Phelps M. E. Acid-Catalyzed Thermal Decomposition of 1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes in the Presence of Nucleophiles. // *J. Org. Chem.* – **1990**. – Vol. 55 – P. 4560–4564.
288. Xie S., Su L., Mo M., Zhou W., Zhou Y., Dong J. Cu-Catalyzed Oxidative Thioesterification of Aroylhydrazides with Disulfides // *J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 86. – P. 739–749.
289. Roy V. J., Sen P. P., Raha Roy S. Visible-Light-Mediated Cross Dehydrogenative Coupling of Thiols with Aldehydes: Metal-Free Synthesis of Thioesters at Room Temperature. // *J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 86. – P. 16965–16976.

290. Xuan M., Lu C., Liu M., Lin B. L. Air-Tolerant Direct Thiol Esterification with Carboxylic Acids Using Hydrosilane *via* Simple Inorganic Base Catalysis. // *J. Org. Chem.* – **2019**. – Vol. 84. – P. 7694–7701.
291. Zhao B., Fu Y., Shang R. Oxalic Acid Monothioester for Palladium-Catalyzed Decarboxylative Thiocarbonylation and Hydrothiocarbonylation. // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 9521–9526.
292. Keri, R. S.; Chand, K.; Budagumpi, S.; Somappa, S. B.; Patil, S. A.; Nagaraja, B. M. An overview of benzo[*b*]thiophene-based medicinal chemistry. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2017**. – Vol. 138. – P. 1002 – 1033.
293. Romagnoli R., Baraldi P. G., Carrion M. D., Cara C. L., Preti D., Fruttarolo F., Pavani M. G., Tabrizi M. A., Tolomeo M., Grimaudo S., Cristina A. D., Balzarini J., Hadfield J. A., Brancale A., Hamel E. J. Synthesis and Biological Evaluation of 2- and 3-Aminobenzo[*b*]thiophene Derivatives as Antimitotic Agents and Inhibitors of Tubulin Polymerization. // *J. Med. Chem.* – **2007**. – Vol. 50. – P. 2273 – 2277.
294. Singh H., Thirupathi A., Das B., Janni M., Kumari R., Singh S., Rashid M., Wahajuddin M., Balamurali M. M., Jagavelu K., Peruncheralathan S. 2,3-Difunctionalized Benzo[*b*]thiophene Scaffolds Possessing Potent Antiangiogenic Properties. // *J. Med. Chem.* – **2022**. – V. 65. – P. 120 – 134.
295. Grese T. A., Cho S., Finley D. R., Godfrey A. G., Jones C. D., Lugar C. W., Martin M. J., Matsumoto K., Pennington L. D., Winter M. A, Adrian M. D., Cole H. W., Magee D. E., Phillips D. L., Rowley E. R., Short L. L., Glasebrook A. L., Bryant H. U. Structure–Activity Relationships of Selective Estrogen Receptor Modulators: Modifications to the 2-Arylbenzothiophene Core of Raloxifene // *J. Med. Chem.* – **1997**. – V. 40. – P. 146 – 167.
296. Santos J., Calbo, J., Sandoval-Torrientes R., Garsía-Benito I., Kanda H., Zimmermann I., Aragón J., Nazeeruddin M. K., Ortí E., Martín N. Hole-Transporting Materials for Perovskite Solar Cells Employing an Anthradithiophene Core // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – **2021**. – V. 13. – P. 28214 – 28221.
297. Reichert E. C., Feng K., Sathe A. C., Buchwald S. L. Pd-Catalyzed Amination of Base-Sensitive Five-Membered Heteroaryl Halides with Aliphatic Amines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2023**. – V. 145. – P. 3323 – 3329.
298. Huang W., Buchwald S. L. Palladium-Catalyzed *N*-Arylation of Iminodibenzyls and Iminostilbenes with Aryl- and Heteroaryl Halides. // *Chem. Eur. J.* – **2016**. – Vol. 22. – P. 14186 – 14189.

299. Kiriyaama K., Okura K., Tamakuni F., Shirakawa E. Electron-Catalyzed Coupling of Magnesium Amides with Aryl Iodides. // *Chem. Eur. J.* – **2018**. – Vol. 24. – P. 4519 – 4522.
300. Kienle, M.; Wagner, A. J.; Dunst, C.; Knochel, P. Preparation of Heterocyclic Amines by an Oxidative Amination of Zinc Organometallics Mediated by Cu^I: A New Oxidative Cycloamination for the Preparation of Annulated Indole Derivatives. // *Chem. Asian J.* – **2011**. – Vol. 6. – P. 517 – 523.
301. Li, Y.; Lv, Z.; Wang, Y.; Wan, Z.; Knochel, P.; Chen, Y.-H. Preparation of Aromatic and Heterocyclic Amines by the Electrophilic Amination of Functionalized Diorganozincs with Polyfunctional O-2,6-Dichlorobenzoyl Hydroxylamines. // *Org. Lett.* – **2024**. – Vol. 26. – P. 503 – 507.
302. Graßl, S.; Chen, Y.-H.; Hamze, C.; Tüllmann, C. P.; Knochel, P. Late-Stage Functionalization of Secondary Amines via a Cobalt-Catalyzed Electrophilic Amination of Organozinc Reagents. // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 494 – 497.
303. McDonald, S. L.; Hendrick, C. E.; Wang, Q. Copper-Catalyzed Electrophilic Amination of Heteroarenes and Arenes by C – H Zincation. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – Vol. 53. – P. 4667–4670.
304. Malapit, C. A.; Borrell, M.; Milbauer, M. W.; Brigham, C. E.; Sanford, M. S. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Amination of Carboxylic Acid Esters. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. – P. 5918 – 5923.
305. Hou, C.; He, Q.; Yang, C. Direct Synthesis of Diverse 2-Aminobenzo[*b*]thiophenes via Palladium-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation Using Na₂S₂O₃ as the Sulfur Source. // *Org. Lett.* – **2014**. – Vol. 16. – P. 5040 – 5043.
306. Petrov M. L., Popova E. A., Krivchun M. N., Belyakov A. V., Synthesis and Structure of the Copper (II) Chloride Complex with (2-Bromophenyl)thioacetic Acid Morpholide. // *Russ. J. Gen. Chem.* – **2020**. – Vol. 90. – P. 858 – 862.
307. Popova E. A., Lyapunova A. G., Petrov M. L., Panikorovskii T. L., Androsov D. A. A Convenient Approach to 2-Aminobenzo[*b*]chalcogenophenes Based on Copper-Catalyzed Transformation of 4-(2-Bromophenyl)-1,2,3-chalcogenodiazoles in the Presence of a Base and Amines. // *Russ. J. Gen. Chem.* – **2018**. – Vol. 88. – P. 689 – 699.
308. Li H., Wang Z., Deng W. Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of *ortho*-halogenated Phenylthioacetamides for the Synthesis of 2-Amino Benzo[*b*]thiophenes. // *Chin. J. Org. Chem.* – **2016**. – Vol. 36. – P. 2419 – 2425.

309. Williams D. R., Taylor L. IV, Miter G. A., Sheiman J. L., Wallace J. M., Allen M. R., Kohler R., Medeiros C. Synthesis Studies and the Evaluation of C₆ Raloxifene Derivatives. // *ACS Med. Chem. Lett.* – **2024**. – Vol. 15. – P. 879 – 884.
310. Yoshimura A., Zhdankin V. V. Recent Progress in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine(III) Reagents. // *Chem. Rev.* – **2024**. – Vol. 124. – P. 11108 – 11186.
311. Vittal S., Alam M. M., Hussien M., Amanullah M., Pisal P. M., Ravi V. Applications of Phenyliodine(III)diacetate in C–H Functionalization and Hetero-Hetero Bond Formations: A Septennial Update. // *ChemistrySelect* – **2023**. – Vol. 8. – e202204240.
312. Corrieri M., De Crescentini L., Mantellini F., Mari G., Santeusano S., Favi G. A Metal-Free C – H Amination-Based Strategy for N-Amino Indole Synthesis. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 26. – e202300242.
313. Budhwan R., Rawat M., Peddinti R. K. Koser's Reagent Mediated Oxidation of Aldoximes: Synthesis of Isoxazolines by 1,3-Dipolar Cycloadditions. // *Synthesis* – **2023**. – Vol. 55. – P. 1904 – 1914.
314. Miyazawa E., Sakamoto T., Kikugawa Y. Synthesis of Spirodienones by Intramolecular Ipso-Cyclization of *N*-Methoxy-(4-halogenophenyl)amides Using [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene in Trifluoroethanol. // *J. Org. Chem.* – **2003**. – Vol. 68. – P. 5429 – 5432.
315. Guo W.-S, Gong H., Zhang Y.-A., Wen L.-R., Li. M. Fast Construction of 1,3-Benzothiazepines by Direct Intramolecular Dehydrogenative C–S Bond Formation of Thioamides under Metal-Free Conditions. // *Org. Lett.* – **2018**. – Vol. 20. – P. 6394 – 6397.
316. Downer-Riley N. K., Jackson Y. A. Conversion of thiobenzamides to benzothiazoles via intramolecular cyclization of the aryl radical cation. // *Tetrahedron* – **2008**. – Vol. 64. – P. 7741 – 7744.
317. Huang P., Fu X., Liang Y., Zhang R., Dong D. Divergent Synthesis of Benzo[*d*]thiazoles by PIFA-Mediated Cyclization of β-Oxo Thioamides. // *Aust. J. Chem.* – 2012. – Vol. 65. – P. 121 – 128.
318. Wen L.-R., Zhou C.-C., Zhu M.-Z., Xie S.-G., Guo W.-S., Li M. Intramolecular dehydrogenative C–S bond coupling of thioamides to form 1,3-benzothiazines under metal-free conditions. // *Org. Biomol. Chem.* – **2019**. – Vol. 17. – P. 3356 – 3360.

319. Merritt E. A., Carneiro V. M. T., Silva L. F. Jr., Olofsson, B. Facile Synthesis of Koser's Reagent and Derivatives from Iodine or Aryl Iodides. // *J. Org. Chem.* – **2010**. – Vol. 75. – P. 7416 – 7419.
320. Dohi T., Yamaoka N., Kita Y. Fluoroalcohols: versatile solvents in hypervalent iodine chemistry and syntheses of diaryliodonium(III) salts. // *Tetrahedron* – **2010**. – Vol. 66. – P. 5775 – 5785.
321. Babalola B. A., Malik M., Olowokere O., Adebessin A., Sharma L. Indoles in drug design and medicinal chemistry. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2025**. – Vol. 13. – 100252.
322. Chen J.-B., Jia Y.-X. Recent progress in transition-metal-catalyzed enantioselective indole functionalizations. // *Org. Biomol. Chem.* – **2017**. – Vol. 15. – P. 3550 – 3567.
323. Cruz F. A., Zhu Y., Tercenio Q. D., Shen Z., Dong V. M. Alkyne Hydroheteroarylation: Enantioselective Coupling of Indoles and Alkynes *via* Rh-Hydride Catalysis. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2017**. – Vol. 139. – P. 10641–10644.
324. Stanley L. M., Hartwig J. F. Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective *N*-allylation of Indoles. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2009**. – Vol. 48. – P. 7841–7844.
325. Trost B. M., Krische M. J., Berl V., Grenzer E. M. Chemo-, Regio-, and Enantioselective Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Indolocarbazole Pro-Aglycons. // *Org. Lett.* – **2002**. – Vol. 4. – P. 2005–2008.
326. Trost B. M., Osipov M., Dong G. Palladium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of Vinyl Aziridines with Nitrogen Heterocycles: Rapid Access to Biologically Active Pyrroles and Indoles. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2010**. – Vol. 132. – P. 15800–15807.
327. Cui H.-L., Feng X., Peng J., Lei J., Jiang K., Chen Y.-C. Chemoselective Asymmetric *N*-allylic Alkylation of Indoles with Morita-Baylis-Hillman Carbonates. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2009**. – Vol. 48. – P. 5737–5740.
328. Liu W., Zhang X., Dai L., You S. Asymmetric *N*-Allylation of Indoles through the Iridium-Catalyzed Allylic Alkylation/Oxidation of Indolines. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**. – V. 51. – P. 5183–5187.
329. Xu K., Gilles T., Breit B. Asymmetric Synthesis of *N*-Allylic Indoles *via* Regio- and Enantioselective Allylation of Aryl Hydrazines. // *Nat. Commun.* – **2015**. – Vol. 6. – 7616.

330. Nishibayashi Y., Yoshikawa M., Inada Y., Hidai M., Uemura S. Ruthenium-Catalyzed Propargylation of Aromatic Compounds with Propargylic Alcohols. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2002**. – Vol. 124. – P. 11846–11847.
331. Liu W.-B., Zhang X., Dai L.-X., You S.-L. Asymmetric *N*-Allylation of Indoles Through the Iridium-Catalyzed Allylic Alkylation/Oxidation of Indolines. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2012**. – Vol. 51. – P. 5183–5187.
332. Chen Q.-A., Chen Z.; Dong V. M. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydroamination of Alkynes with Indolines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2015**. – Vol. 137. – P. 8392–8395.
333. Sun M., Liu M., Li C. Rhodium-Catalyzed Chemodivergent Regio- and Enantioselective Allylic Alkylation of Indoles. // *Chem. Eur. J.* – **2021**. – Vol. 27. 3457–3462.
334. Sevov C. S., Zhou J., Hartwig J. F. Iridium-Catalyzed, Intermolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes with Indoles. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2014**. – Vol. 136. – P. 3200–3207.
335. Bandini M., Eichholzer A., Tragni M., Umani-Ronchi A. Enantioselective Phase-Transfer-Catalyzed Intramolecular Aza-Michael Reaction: Effective Route to Pyrazino-Indole Compounds. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2008**. – Vol. 47. – P. 3238–3241.
336. Ye Y., Kim S.-T., Jeong J., Baik M.-H., Buchwald S. L. CuH-Catalyzed Enantioselective Alkylation of Indole Derivatives with Ligand-Controlled Regiodivergence. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2019**. – Vol. 141. – P. 3901–3909.
337. Kumara Swamy K. C., Bhuvan Kumar N. N., Balaraman E., Pavan Kumar K. V. P. Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications. // *Chem. Rev.* – **2009**. – Vol. 109. – P. 2551–2651.
338. Bhagwat S. S., Gude C. *N*-Alkylation of Indole Ring using Mitsunobu Reaction. // *Tetrahedron Lett.* – **1994**. – Vol. 35. – P. 1847–1850.
339. Bombrun A., Casi G. *N*-Alkylation of 1*H*-indoles and 9*H*-carbazoles with alcohols. // *Tetrahedron Lett.* – **2002**. – Vol. 43. – P. 2187–2190.
340. Gold, H. S.; Moellering, R. C. Antimicrobial-Drug Resistance. // *New Engl. J. Med.* – **1996**. – Vol. 335. – P. 1445–1453.
341. Rover S., Adams D. R., Benardeau A., Bentley J. M., Bickerdike M. J., Bourson A., Cliffe I. A., Coassolo P., Davidson J. E. P., Dourish C. T., Hebeisen P., Kennett G. A., Knight A. R., Malcolm C. S., Mattei P., Misra A., Mizrahi J., Muller M., Porter R. H. P., Richter H., Taylor S., Vickers S. P. Identification of 4-methyl-

- 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indoles as 5-HT_{2C} receptor agonists. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2005**. – Vol. 15. – P. 3604–3608
342. Markla C., Attiaa M. I., Julius J., Sethib S., Witt-Enderby P. A., Zlotosa D. P. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino [1,2-*a*]indole and 2-[(phenylmethylamino)methyl]-1*H*-indole analogues as novel melatoninerbic ligands. *Bioorg. Med. Chem.* – **2009**. – Vol. 17. – P. 4583–4594.
343. Luo Cheng Peng M.-L., Zhao Q., Zhan G., X.-H. He, Huang W. Research progress of indole-fused derivatives as allosteric modulators: Opportunities for drug development. // *Biomed. Pharmacother.* – **2023**. – Vol. 162. – 114574.
344. Shiokawa Z., Hashimoto K., Saito B., Oguro Y., Sumi H., Yabuki M., Yoshimatsu M., Kosugi Y., Debori Y., Morishit N., Dougan D. R., Snell G. P., Yoshida S., Ishikawa T. Design, synthesis, and biological activities of novel hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole derivatives as potent inhibitors of apoptosis (IAP) proteins antagonists with improved membrane permeability across MDR1 expressing cells. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2013**. – Vol. 21. – P. 7938–7954.
345. Tiwari R. K., Verma A. K., Chhillar A. K., Singh D., Singh J., Sankar V. K., Yadav V., Sharmab G. L., Chandra R. Synthesis and antifungal activity of substituted-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indoles. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2006**. – Vol. 14. – P. 2747–2752.
346. Tiwari R. K., Singh D., Singh J., Yadav V., Pathak A. K., Dabur R., Chhillar A. K., Singh R., Sharma G. L., Chandra R., Verma A. K. Synthesis and antibacterial activity of substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrazino [1,2-*a*] indoles. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2006**. – Vol. 16. – P. 413–416.
347. Brown C. A. Catalytic hydrogenation. V. Reaction of sodium borohydride with aqueous nickel salts. P-1 nickel boride, a convenient, highly active nickel hydrogenation catalyst. // *J. Org. Chem.* – **1970**. – Vol. 35. – P. 1900-1904.
348. Jones C.A., Jones I.G., Mulla M., North M., Sartorie L. Synthesis and application of ligands for the asymmetric addition of organolithium reagents to imines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* - **1997**. - P. 2891-2896.
349. Karchava A. V., Yurovskaya M. A., Wagner T. R., Zybaïlov B. L., Bundel' Y. G. Indoles from 3-Nitropyridinium Salts: A new Route to Chiral Indoles and Indolines. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – **1995**. – Vol. 6. – P. 2895-2898.
350. Monti S.A., Schmidt III R.R. The reaction of indoles with diborane. // *Tetrahedron* – **1971**. – Vol. 27. – P. 3331 - 3339.

351. Berger J.G. A Rapid Convenient Reduction of Indoles to Indolines and of Tetrahydrocarbazoles to Hexahydrocarbazoles by Trimethylamine/Borane. // *Synthesis* – **1974**. – P. 508 – 510.
352. Gribble G.W., Hoffman J.H. Reactions of Sodium Borohydride in Acidic Media; VI. Reduction of Indoles with Cyanoborohydride in Acetic Acid. // *Synthesis* – **1977**. – P. 859 – 860.
353. Keay J. G. The Reduction of Nitrogen Heterocycles with Complex Metal Hydrides. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **1986**. – Vol. 39. P. 1 – 77.
354. Berger J. G., Teller S. R., Adams C. D., Guggenberger L. J. An unusual stereospecific reduction of some basic side-chain substituted indoles. // *Tetrahedron Lett.* – **1975**. – Vol. 16. – P. 1807 – 1810.
355. Maryanoff B. E., McComsey D. F. Borane complexes in trifluoroacetic acid. Reduction of indoles to indolines and generation of bis(trifluoroacetoxy)borane. // *J. Org. Chem.* – **1978**. – Vol. 43. – P. 2733 – 2735.
356. Hannick S. M., Kishi J. An improved procedure for the Blaise reaction: a short, practical route to the key intermediates of the saxitoxin synthesis. // *J. Org. Chem.* – **1983**. – Vol. 48. – P. 3833 – 3835.
357. Waldmann H., Braun M., Weymann M., Gewehr M. Asymmetric synthesis of indolo[2,3-a]quinolizidin-2-ones – congeners to yohimbine-type alkaloids // *Tetrahedron* – **1993**. – Vol. 49. – P. 397 – 416.
358. Li J., Cook M. General approach to the synthesis of sarpagine and ajmaline alkaloids. Enantiospecific total synthesis of (+)-ajmaline and alkaloid G via the asymmetric Pictet-Spengler reaction // *J. Org. Chem.* – **1998**. – Vol. 63. – P. 4166 – 4167.
359. Cox E.D., Hamacer L.K., Li J., Yu P., Czerwinski K.M., Deng L., Bennett D.W., Cook J.M., Watson W.H., Krawiec M.J. Enantiospecific formation of trans 1,3-disubstituted tetrahydro-b-carbolines by the Pictet-Spengler reaction and conversion of cis diastereomers into their trans counterparts by scission of the C-1/N-2 Bond // *J. Org. Chem.* – **1997**. – Vol. 62. – P. 44 – 61.
360. Kal-Koshvandi A. T., Heravi M.M. Applications of Danishefsky's Dienes in the Asymmetric synthesis of Aza-Diels-Alder Reaction // *Chem. Rec.* – **2019**. – Vol. 19. – P. 550 – 600.

361. Vinogradov M. G., Turova O. V., Zlotin S. G. Catalytic Asymmetric Aza-Diels-Alder Reaction: Pivotal Milestones and Recent Applications to the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles. // *Adv. Synth. Catal.* – **2021**. – Vol. 363. – P. 1466 – 1526.
362. Bennasar M.-L., Alvares M., Lavilla R., Zulaica E., Bosh J. General method for the synthesis of bridged indole alkaloids. Nucleophilic addition of indoleacetic ester enolates to *N*-alkylpyridinium salts // *J. Org. Chem.* – **1990**. – Vol. 55. – P. 1156 – 1168.
363. Heydari A. Organic synthesis in an unconventional solvent, 5.0 M lithium perchlorate/diethyl ether. // *Tetrahedron*. – **2002**. – Vol. 58. – P. 6777 – 6793.
364. Pocker Y., Buchholz R.F. Electrostatic catalysis of ionic aggregates. I. Ionization and dissociation of trityl chloride and hydrogen chloride in lithium perchlorate-diethyl ether solutions // *J. Am. Chem. Soc.* – **1970**. – Vol. 92. – P. 2075 – 2084.
365. Kumar A. Rate enhancement in Diels-Alder reactions by perchlorate salts in nonaqueous solvents: an alternate explanation // *J. Org. Chem.* – **1994**. – Vol. 59. – P. 4612 – 4617.
366. Fita F., Righetti P.P. Inorganic perchlorates and pericyclic reactions. IV. 1 Rate enhancement by specific cation-substrate interaction or by increased internal pressure? // *Tetrahedron*. – **1995**. – Vol. 51. – P. 9091 – 9092.
367. Grieco P.A., Kaufman M.D. Construction of carbocyclic arrays containing nitrogen via intramolecular imino Diels-Alder reactions in polar media. A comparative study: 5.0 M lithium perchlorate-diethyl ether versus water // *J. Org. Chem.* – **1999**. – Vol. 64. – P. 6041 – 6048.
368. Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H. Bronsted acid-catalysed aza Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with aldimine generated in situ from aldehyde and amine in aqueous media // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – Vol. 40. – P. 7831 – 7834.
369. Wang D., Désaubry L., Li G., Huang M., Zheng S. Recent Advances in the Synthesis of C2-Functionalized Pyridines and Quinolines Using N-Oxide Chemistry // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – Vol. 363. – P. 2 – 39.
370. Kutasevich A., Perevalov V. P., Mityanov V. S. Recent progress in non-catalytic C-H functionalization of heterocyclic *N*-oxides. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2021**. – Vol. 2021 – P. 357 – 373.
371. Wang Y., Zhang L. Recent Developments in the Chemistry of Heteroaromatic *N*-Oxides. // *Synthesis*– **2015**. – Vol. 47. – P. 289–305.
372. Liu C., Luo J., Xu L., Huo Z. Synthesis of 2-substituted pyridines from pyridine *N*-oxides. // *Arkivoc* – **2013**. – Vol. 2013. – P. 154–174.

373. Yin J., Xiang A B., Huffman M. A., Raab C. E., Davies I. W. General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – Vol. 72. – P. 4554–4557.
374. Londregan A. T., Jennings S., Wei L. General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines // *Org. Lett.* – **2010**. – Vol. 12. – P. 5254–5257.
375. Wang D., Hu J., Zhao J., Shen M., Wang Y., Yu P. Transition-metal-free access to 7-azaindoles. // *Tetrahedron* – **2018**. – Vol. 74. – P. 4100–4110.
376. Zhao L., Hao L., Fu Y., Cheng Y., Pan G., Désaubry L., Yu P., Wang D. Accessing 1,8-Naphthyridones by Metal-Free Regioselective Amination of Pyridine *N*-oxides/Acid-Mediated Cyclization // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – Vol. 362. – P. 3841–3845.
377. Bi W.-Z., Sun K., Qu C., Chen X.-L., Qu L.-B., Zhu S.-H., Li X., Wu H.-T., Duan L.-K., Zhao Y.-F. A direct metal-free C2–H functionalization of quinoline *N*-oxides: a highly selective amination and alkylation strategy towards 2-substituted quinolines. // *Org. Chem. Front.* – **2017**. – Vol. 4. – P. 1595–1600.
378. Nanaji Y., Kirar S., Pawar S. V., Yadav A. K. A mild and metal-free synthesis of 2- and 1-alkyl/aryl/dialkyl-aminoquinolines and isoquinolines. // *RSC Adv.* – **2020**. – Vol. 10. – № 13. – P. 7628–7634.
379. Xiong H., Hoye A. T., Fan K.-H., Li X., Clemens J., Horchler C. L., Lim N. C., Attardo G. Facile Route to 2-Fluoropyridines via 2-Pyridyltrialkylammonium Salts Prepared from Pyridine *N*-Oxides and Application to 18 F-Labeling. // *Org. Lett.* – **2015**. – Vol. 17. – P. 3726–3729.
380. Chen X., Li X., Qu Z., Ke D., Qu L., Duan L., Mai W., Yuan J., Chen J., Zhao Y. H-Phosphonate-Mediated Amination of Quinoline *N*-Oxides with Tertiary Amines: A Mild and Metal-Free Synthesis of 2-Dialkylaminoquinolines. // *Adv. Synth. Catal.* – **2014**. – Vol. 356. – P. 1979–1985.
381. Londregan A. T., Jennings S., Wei L. Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-*N*-Oxides // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 1840–1843.
382. Farrell R. P., Silva Elipe M. V., Bartberger M. D., Tedrow J. S., Vounatsos F. An Efficient, Regioselective Amination of 3,5-Disubstituted Pyridine *N*-Oxides Using Saccharin as an Ammonium Surrogate. // *Org. Lett.* – **2013**. – Vol. 15. – P. 168–171.
383. Lominac W. J. , D'Angelo M. L., Smith M. D., Ollison D. A., Hanna J. M. Construction of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and pyrazolo[4,3-*c*]pyridines by ring closure of

- 3-acylpyridine N-oxide tosylhydrazones. // *Tetrahedron Lett.* – **2012.** – Vol. 53. – P. 906–909.
384. Londregan A. T., Farley K. A., Limberakis C., Mullins P. B., Piotrowski D. W. A New and Useful Method for the Macrocyclization of Linear Peptides // *Org. Lett.* – **2012.** – Vol. 14. – P. 2890–2893.
385. Keith J. M. One Step Conversion of Heteroaromatic-*N*-Oxides to Imidazolo-Heteroarenes. // *J. Org. Chem.* – **2008.** – Vol. 73. – P. 327–330.
386. Keith J. M. One-Step Conversion of Azine *N*-Oxides to α -1,2,4-Triazolo-, 1,2,3-Triazolo, Imidazolo-, and Pyrazoloheteroarenes // *J. Org. Chem.* – **2010.** – Vol. 75. – P. 2722–2725.
387. Velavan A., Mondal D., Survase S. Metal Free Quick Introduction of Azole into Azine Nucleus: Acid Catalyzed Reissert-Henze Reaction. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – **2013.** – Vol. 34. – P. 3459–3462.
388. Liu S., Lentz D., Tzschucke C. C. Conversion of Pyridine *N*-Oxides to Tetrazolopyridines // *J. Org. Chem.* – **2014.** – Vol. 79. – P. 3249–3254.
389. Chen X., Peng M., Huang H., Zheng Y., Tao X., He C., Xiao Y. TsOH·H₂O-mediated *N*-amidation of quinoline *N*-oxides: facile and regioselective synthesis of *N*-(quinolin-2-yl)amides. // *Org. Biomol. Chem.* – **2018.** – Vol. 16. – P. 6202–6205.
390. Xie L.-Y., Peng S., Lu L.-H., Hu J., Bao W.-H., Zeng F., Tang Z., Xu X., He W.-M. Brønsted Acidic Ionic Liquid-Promoted Amidation of Quinoline *N*-Oxides with Nitriles. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – **2018.** – Vol. 6. – № 6. – P. 7989–7994.
391. Xie L., Peng S., Liu F., Yi J., Wang M., Tang Z., Xu X., He W. Metal-free Deoxygenative 2-Amidation of Quinoline *N*-oxides with Nitriles via a Radical Activation Pathway. // *Adv. Synth. Catal.* – **2018.** – Vol. 360. – P. 4259–4264.
392. Kim D., Ghosh P., Kwon N. Y., Han S. H., Han S., Mishra N. K., Kim S., Kim I. S. Deoxygenative Amination of Azine- *N* -oxides with Acyl Azides via [3 + 2] Cycloaddition. // *J. Org. Chem.* – **2020.** – Vol. 85. – P. 2476–2485.
393. Howard E., Olszewski W. F. The Reaction of Triphenylphosphine with Some Aromatic Amine Oxides 1 // *J. Am. Chem. Soc.* – **1959.** – Vol. 81. – P. 1483–1484.
394. Lee S.-J., Kim H.-S., Yang H.-W., Yoo B.-W., Yoon C. M. Synthesis of Diethyl Pyridin-2-ylphosphonates and Quinolin-2-ylphosphonates by Deoxygenative Phosphorylation of the Corresponding *N*-Oxides. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – **2014.** – Vol. 35. – P. 2155–2158.

395. Chen M.-T., You X., Bai L.-G., Luo Q.-L. Metal-free phosphonation of heteroarene *N*-oxides with trialkyl phosphite at room temperature. // *Org. Biomol. Chem.* – **2017**. – Vol. 15. – P. 3165–3169.
396. Wang H., Cui X., Pei Y., Zhang Q., Bai J., Wei D., Wu Y. Direct regioselective phosphonation of heteroaryl *N*-oxides with H-phosphonates under metal and external oxidant free conditions. // *Chem. Commun.* – **2014**. – Vol. 50. – P. 14409–14411.
397. Baumann M., Baxendale I. R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2013**. – Vol. 9. – P. 2265–2319.
398. Tolu-Bolaji O. O., Sojinu S. O., Okedere A. P., Ajani O. O. A review on the chemistry and pharmacological properties of benzodiazepine motifs in drug design. // *Arab. J. Bas. Appl. Sci.* – **2022**. – Vol. 29. – P. 287–306.
399. Shaquiquzzaman M., Verma G., Marella A., Akhter M., Akhtar W., Khan M. F., Tasneem S., Alam M. M. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2015**. – Vol. 102. – P. 487–529.
400. Huang J., Xu W., Xie H., Li S. One-Step Cyclization: Synthesis of *N*-Heteroalkyl-*N'*-tosylpiperazines. // *J. Org. Chem.* – **2012**. – Vol. 77. – P. 7506–7511.
401. Reilly S. W., Mach R. H. Pd-Catalyzed Synthesis of Piperazine Scaffolds Under Aerobic and Solvent-Free Conditions. // *Org. Lett.* – **2016**. – Vol. 18. – P. 5272–5275.
402. Romanelli V/ N/, Manetti D., Braconi L., Dei S., Gabelini A., Teodori E. The piperazine scaffold for novel drug discovery efforts: the evidence to date. // *Exp. Opin. Drug Disc.* – **2022**. – Vol. 17. – PP. 969 – 984.
403. Mosca L., Rotili D., Tempera I., Masci A., Fontana M., Chiaraluce R., Mastromarino P., D'Erme M., Mai A. Biological Effects of MC2050, a Quinazoline-Based PARP-1 Inhibitor, in Human Neuroblastoma and EBV-Positive Burkitt's Lymphoma Cells. // *ChemMedChem* – **2011**. – Vol. 6. – P. 606–611.
404. Martire S., Fuso A., Rotili D., Tempera I., Giordano C., De Zottis I., Muzi A., Vernole P., Graziani G., Lococo E., Faraldi M., Maras B., Scarpa S., Mosca L., D'Erme M. PARP-1 Modulates Amyloid Beta Peptide-Induced Neuronal Damage. // *PLoS One* – **2013**. – Vol. 8. – e72169.
405. Nair S. K., Planken S. P., Plewe M. B., Vernier W. F., Yang Y., Zhu H. Benzimidazole derivatives WO2011/027249A3, **2011**.
406. Das J., Chen P., Norris D., Padmanabha R., Lin J., Moquin R. V., Shen Z., Cook L. S., Doweiko A. M., Pitt S., Pang S., Shen D. R., Fang Q., de Fex H. F., McIntyre K.

- W., Shuster D. J., Gillooly K. M., Behnia K., Schieven G. L., Wityak J., Barrish D. J. 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure–Activity Relationship Studies toward the Discovery of N -(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide. // *J. Med. Chem.* – **2006**. – V. 49. – № 23. – P. 6819–6832.
407. Rizwan M., Noreen S., Asim S., Liaqat Z., Shaheen M., Ibrahim H. A comprehensive review on the synthesis of substituted piperazine and its novel biomedical applications // *Chem. Inorg. Mater.* – 2024. – Vol. 2. – 100041.
408. Wagaw S., Buchwald S. L. The Synthesis of Aminopyridines: A Method Employing Palladium-Catalyzed Carbon–Nitrogen Bond Formation // *J. Org. Chem.* – **1996**. – Vol. 61. – 7240–7241.
409. Ross S. D., Finkelstein M. Nucleophilic Displacement Reactions in Aromatic Systems. VII. The ortho:para Ratio in the Reactions of Nitrochlorobenzenes with Piperidine and with 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octane // *J. Am. Chem. Soc.* – **1963**. – Vol. 85. – P. 2603–2607.
410. Wang H. J., Earley W. G., Lewis R. M., Srivastava R. R., Zych A. J., Jenkins D. M., Fairfax D. J. An efficient one-pot, two-step synthesis of 4-substituted 1-heteroaryl piperazines under microwave irradiation conditions // *Tetrahedron Lett.* – **2007**. – Vol. 48. – P. 3043 – 3046.
411. Gladstone S. G., Earley W. G., Acker J. K., Martin G. S. Efficient microwave-assisted three-component one-pot preparation of 1-aryl-4-(2-acetoxyethyl)piperazines and 1-aryl-4-(2-acetoxyethyl)piperidines // *Tetrahedron Lett.* – **2009**. – Vol. 50. – P. 3813 – 3816.
412. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P. A. The Reaction of DABCO with 4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazoles: Synthesis and Chemistry of 4-[N-(2-Chloroethyl)piperazin-1-yl]-5H-1,2,3-dithiazoles // *J. Org. Chem.* – **2016**. – Vol. 81. – 615–631.
413. Wang H.-J., Wang Y., Csakai A. J., Earley W. G., Herr R. J. Efficient N-Arylation/Dealkylation of Electron Deficient Heteroaryl Chlorides and Bicyclic Tertiary Amines under Microwave Irradiation // *J. Comb. Chem.* – **2009** – Vol. 11. – P. 355–363.
414. Wengryniuk S., Weickgenannt E. A., Reiher C., Strotman N. A., Chen K., Eastgate M. D., Baran P. S. Regioselective Bromination of Fused Heterocyclic N-Oxides. // *Org. Lett.* – **2013**. – Vol. 15. – P. 792–795.

415. Hebel D., Rozen S. Utilizing acetyl hypofluorite for chlorination, bromination, and etherification of the pyridine system // *J. Org. Chem.* – **1991**. – Vol. 56. – P. 6298–6301.
416. Tagawa Y., Tanaka J., Hama K., Goto Y., Hamana M. A novel reaction of benzoyl chloride adduct of aromatic N-oxide with carbonitrile via a carbene intermediate. // *Tetrahedron Lett.* – **1996**. – Vol. 37. – № 1. – P. 69–72.
417. Qiao K., Wan L., Sun X., Zhang K., Zhu N., Li X., Guo K. Regioselective Chlorination of Quinoline N -Oxides and Isoquinoline N-Oxides Using PPh₃/Cl₃CCN. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2016**. – Vol. 2016. – P. 1606–1611.
418. Lucas S. C. C., Moore J. E., Donald C. S., Hawkins J. L. Synthesis of 4-Arylthieno[2,3-*b*]pyridines and 4-Aminothieno[2,3-*b*]pyridines via a Regioselective Bromination of Thieno[2,3-*b*]pyridine. // *J. Org. Chem.* – **2015**. – Vol. 80. – P. 12594–12598.
419. Перч Э., Бюльманн Ф. Определение строения органических соединений / М., **2006**. – Мир – 201p.
420. Zhang R., Wu X., Yalowich J. C., Hasinoff B. B. Design, synthesis, and biological evaluation of a novel series of bisintercalating DNA-binding piperazine-linked bisanthrapyrazole compounds as anticancer agents. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2011**. – Vol. 19. – P. 7023–7032.
421. Liang, Y.-K. Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of anthra[2,1-*d*]thiazole-6,11-dione derivatives from rhein as novel antitumour agents / Y.-K. Liang, Z.-Z. Yue, J.-X. Li, C. Tan, Z.-H. Miao, W.-F. Tan, C.-H. Yang // *Eur. J. Med. Chem.* – **2014**. – Vol. 84. – P. 505–515.
422. Karchava A. V., Melkonyan F. S. EROS – Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 1- tert -Butyloxycarbonyl-1-methylhydrazine Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. – 1–5c.
423. Reynolds G. A. The Synthesis of Polyazaindenes and Related Compounds // *J. Org. Chem.* – **1959**. – Vol. 24. – P. 1478–1486.
424. Pearson R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. // *J. Chem. Educ.* – **1968**. – Vol. 45. – P. 581.
425. Robery R. L., Alt C. A., DeAminis C. V., Process for the preparation of 4-phenoxyquinoline compounds useful as fungicides. – EP0569021A1. – 1993.

426. Cernak T., Dykstra K. D., Tyagarajan S., Vachal P., Krska S. W. The medicinal chemist's toolbox for late-stage functionalization of drug-like molecules. // *Chem. Soc. Rev.* – **2016**. – Vol. 45. – P. 546–576.
427. Boekelheide V. , Linn W. J. Rearrangements of N-Oxides. A Novel Synthesis of Pyridyl Carbinols and Aldehydes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1954**. – Vol. 76. – P. 1286–1291.
428. Wang Y., Liu B., Bu Q., Dai B., Liu N. In Situ Ring-Closing Strategy for Direct Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Nickel Complexes and Their Application in Coupling of Allylic Alcohols with Aryl Boronic Acids. // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – Vol. 362. – № 14. – P. 2930–2940.
429. Doddi, A. Peters M., Tamm M. N-Heterocyclic Carbene Adducts of Main Group Elements and Their Use as Ligands in Transition Metal Chemistry // *Chem. Rev.* – **2019**. – Vol. 119. – P. 6994–7112.
430. Nesterov V., Reiter D., Bag P., Frisch P., Holzner R., Porzelt A., Inoue S. NHCs in Main Group Chemistry. // *Chem. Rev.* – **2018**. – Vol. 118. – P. 9678–9842.
431. Danopoulos A. A. , Simler T., Braunstein P. N-Heterocyclic Carbene Complexes of Copper, Nickel, and Cobalt. // *Chem. Rev.* – **2019**. – Vol. 119. – P. 3730–3961.
432. Zhao Q., Meng G., Nolan S. P., Szostak M. N-Heterocyclic Carbene Complexes in C–H Activation Reactions // *Chem. Rev.* – **2020**. – Vol. 120. – P. 1981–2048.
433. Herrmann W. A., *N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis*. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – **2002**. – Vol. 41. – P. 1290–1309.
434. Glorius, F. *N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis—An Introduction*. In: *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis. Topics in Organometallic Chemistry* / F. Glorius – Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**.– 1–20p.
435. Hahn, F. E. Heterocyclische Carbene. // *Angew. Chem.* – **2006**. – Bd 118. – S. 1374–1378.
436. Ohmiya H. *N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysis Enabling Cross-Coupling Reactions* // *ACS Catal.* – **2020**. – Vol. 10. – P. 6862–6869.
437. Peris E., Crabtree R. H. Recent homogeneous catalytic applications of chelate and pincer *N*-heterocyclic carbenes. // *Coord. Chem. Rev.* – **2004**. – Vol. 248. – P. 2239–2246.
438. Chernyshev V. M., Denisova E. A., Eremin D. B., Ananikov V. P. The key role of R–NHC coupling (R = C, H, heteroatom) and M–NHC bond cleavage in the evolution of M/NHC complexes and formation of catalytically active species. // *Chem. Sci.* – **2020**. – Vol. 11. – P. 6957–6977.

439. Lake B. R. M., Willans C. E. Remarkable Stability of Copper(II)–N-Heterocyclic Carbene Complexes Void of an Anionic Tether. // *Organometallics* – 2014. – Vol. 33. – P. 2027–2038.
440. Scheele, U. J., John M., Dechert S., Meyer F. Pyrazole-Bridged NHC Ligands and Their Dimetallic (Allyl)palladium Complexes. // *Eur. J. Inorg. Chem.* – **2008**. – Vol. 2008. – P. 373–377.
441. Khlebnikov V., Meduri A., Mueller-Bunz H., Milani B., Albrecht M. Synthesis of a sterically modulated pyridine–NHC palladium complex and its reactivity towards ethylene. // *New J. Chem.* – **2012**. – Vol. 36. – P. 1552–1555.
442. Liu W., Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. // *Coord. Chem. Rev.* – **2016**. – Vol. 329. – P. 191–213.
443. Hemmert C., C. Hemmert, Fabié A., Fabre A., Benoit-Vical F., Gornitzka H. Synthesis, structures, and antimalarial activities of some silver (I), gold (I) and gold (III) complexes involving N-heterocyclic carbene ligands. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2013**. – Vol. 60. – P. 64–75.
444. Mora M., Gimeno M. C., Visbal R. Recent advances in gold–NHC complexes with biological properties. // *Chem. Soc. Rev.* – **2019**. – Vol. 48. – P. 447–462.
445. Rana B. K., Nandy A., Bertolasi V., Bielawski C. W., Das Saha K., Dinda J. Novel Gold (I)– and Gold (III)–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis and Evaluation of Their Anticancer Properties. // *Organometallics* – **2014**. – Vol. 33. – P. 2544–2548.
446. Hemmert C., Ramadani A. P., Boselli L., Fernández Á. Álvarez, Paloque L., Augereau J.-M., Gornitzka H., Benoit-Vical F. Antiplasmodial activities of gold (I) complexes involving functionalized N -heterocyclic carbenes. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2016**. – Vol. 24. – P. 3075–3082.
447. Visbal R., Gimeno M. C. N-heterocyclic carbene metal complexes: photoluminescence and applications. // *Chem. Soc. Rev.* – **2014**. – Vol. 43. – P. 3551–3574.
448. Smith C. A., Narouz M. R., Lummis P. A., Singh I., Nazemi A., Li C.-H., Crudden C. M. N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. // *Chem. Rev.* – **2019**. – Vol. 119. – P. 4986–5056.
449. Liu S., Xu S., Wang J., Zhao F., Xia H., Wang Y. Four-coordinate N-heterocyclic carbene (NHC) copper (I) complexes with brightly luminescence properties. // *J. Coord. Chem.* – **2017**. – V. 70. – P. 584–599.

450. Chen H.-S., Chang W.-C., Su C., Li T.-Y., Hsu N.-M., Tingare Y. S., Li C.-Y., Shie J.-H., Li W.-R. Carbene-based ruthenium photosensitizers. // *Dalt. Trans.* – **2011**. – V. 40. – P. 6765.
451. Barbante G. J. , Francis P. S., Hogan C. F., Kheradmand P. R., Wilson D. J. D., Barnard P. J. Electrochemiluminescent Ruthenium(II) N-Heterocyclic Carbene Complexes: a Combined Experimental and Theoretical Study. // *Inorg. Chem.* – **2013**. – Vol. 52. – P. 7448–7459.
452. Simler T., Danopoulos A. A., Braunstein P. Non-symmetrical, potentially redox non-innocent imino NHC pyridine ‘pincers’ via a zinc ion template-assisted synthesis. // *Dalt. Trans.* – **2017**. – Vol. 46. –P. 5955–5964.
453. Raubenheimer H. G., Cronje S. One-N, six-membered heterocyclic carbene complexes and the remote heteroatom concept. // *Dalt. Trans.* – **2008**. – P. 1265–1272.
454. CabezaJ. A., del Río I., Pérez-Carreño E., Sánchez-Vega M. G., Vázquez-García D.A Simple Preparation of Pyridine-Derived N-Heterocyclic Carbenes and Their Transformation into Bridging Ligands by Orthometalation. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – **2009**. – Vol. 48.– P. 555–558.
455. Song G., Zhang Y., Su Y., Deng W., Han K., Li X. Pyridine-Based N-Heterocyclic Carbene Hydride Complexes of Iridium via C–H Activation. // *Organometallics* – **2008**. – Vol. 27. – P. 6193–6201.
456. Bayón J. C., Claver C., Masdeu-Bultó A. M. Homogeneous catalysis with transition metal complexes containing sulfur ligands. // *Coord. Chem. Rev.* – **1999**. – Vol. 193–195. – P. 73–145.
457. Plaza-Lozano D., Morales-Martínez D., González F. J., Olguín J. Homoleptic Mononuclear Tris-Chelate Complexes of Fe II , Co II , Ni II , and Zn II Based on a Redox-Active Imidazolyl-2-thione Ligand: Structural and Electrochemical Correlation. // *Eur. J. Inorg. Chem.* – **2020**. – V. 2020. – P. 1562–1573.
458. YoungC. G., Facets of early transition metal–sulfur chemistry: Metal–sulfur ligand redox, induced internal electron transfer, and the reactions of metal–sulfur complexes with alkynes. // *J. Inorg. Biochem.* – **2007**. – Vol. 101. – P. 1562–1585.
459. Tao S., Bu Q., Shi Q., Wei D., Dai B., Liu N. Synthesis of Benzodiazepines Through Ring Opening/Ring Closure of Benzimidazole Salts. // *Chem. Eur. J.* – **2020**. – V. 26. – P. 3252–3258.

460. Yakovlev M. Y., Kadushkin A. V., Solov'eva N. P., Anisimova O. S., Granik V. G. ω -Substituted-2-(polyenamino)- or annelated nitropyridines from 1-(3-cyano-5-nitropyridyl-2)-pyridinium salts. // *Tetrahedron* – **1998**. – Vol. 54. – P. 5775–5780.
461. Motsch B. J., Wengryniuk S. E. Beyond the Zincke reaction: Modern advancements in the synthesis and applications of N-aryl pyridinium salts. // *Tetrahedron* – **2024**. – Vol. 162. – P. 134119
462. Yadav V., Reang J., Sharma V., Majeed J., Sharma P. C., Sharma K., Giri N., Kumar A., Tonk R. K. Quinoline-derivatives as privileged scaffolds for medicinal and pharmaceutical chemists: A comprehensive review. // *Chem. Biol. Drug. Des.* – **2022**. – Vol. 100. – P. 389–418.
463. Man R., Jeelani N., Zhou C., Yang Y. Recent Progress in the Development of Quinoline Derivatives for the Exploitation of AntiCancer Agents. // *Anti-Cancer Agent. Med. Chem.* – **2021**. – Vol. 21. – Vol. 825–838.
464. Narwal S., Kumar S., Verma P. K. Synthesis and Therapeutic Potential of Quinoline Derivatives. // *Res. Chem. Intermed.* – **2017**. – Vol. 43. – P. 2765–2798.
465. Afzal O., Kumar S., Haider M. R., Ali M. R., Kumar R., Jaggi M., Bawa S. A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 871–910.
466. Kulkarni A. P., Tonzola C. J., Babel A., Jenekhe, S. A. Electron Transport Materials for Organic Light-Emitting Diodes. // *Chem. Mater.* – **2004**. – Vol. 16. – P. 4556–4573.
467. Joseph B., Darro F., Béhard A., Lesur B., Collignon F., Decaestecker C., Frydman A. G., Guillaumet G., Kiss R. 3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration. // *J. Med. Chem.* – **2002**. – Vol. 45. – P. 2543–2555.
468. Adamek R. N., Credille C. V., Dick B. L., Cohen S. M. Isosteres of hydroxypyridinethione as drug-like pharmacophores for metalloenzyme inhibition. // *J. Biol. Inorg.* – **2018**. – Vol. 23. – P. 1129–1138.
469. Mistry B. M., Jauhari S. Synthesis and in vitro antimicrobial and antitubercular evaluation of some quinoline-based azitidinone and thiazolidinone analogues. // *Med. Chem. Res.* – **2013**. – Vol. 22. – P. 635–646.

470. Shah P. M., Patel M. P. Zn(OTf)₂-catalyzed three component, one-pot cyclocondensation reaction of some new octahydroquinazolinone derivatives and access their bio-potential. // *Med. Chem. Res.* – **2012**. – Vol. 21. – P. 1188–1198.
471. Tseng C. H., Lin R.-W., Chen Y.-L., Wang G.-J., Ho M.-L., Tzeng C.-C. Discovery of Indeno[1,2c]quinoline Derivatives as Inhibitors of Osteoclastogenesis Induced by Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL). // *J. Med. Chem.* – **2011**. – Vol. 54. – P. 3103–3107.
472. Feng W., Li H., Xue M.-J., Zhang Q.-L., Liu S.-L., Song Q.H. Quinoline-2-thione-based fluorescent probes for selective detection of mustard gas and its analogues. *Anal. Chim. Acta* – **2021**. – Vol. 1159. – 338440.
473. Prabhu R. A., Venkatesha T. V., Shanbhag A. V., Praveen B. M., Kulkarni G. M., Kalkhambkar R. G. Quinol-2-thione compounds as corrosion inhibitors for mild steel in acid solution. // *Mater. Chem. Phys.* – **2008**. – Vol. 108. – P. 283–289.
474. Ondracek A. L., Wu W., Fanwick P. E., Walton R. A. Dirhenium Polyhydrides Containing Bridging 2-Mercaptoquinoline Ligands. // *Inorg. Chem.* – 1996. – Vol. 35. – P. 5249–5253.
475. Wright S. W., Hallstrom K. N. A convenient Preparation of Heteroaryl Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides from Heteroaryl Thiols. // *J. Org. Chem.* – **2006**. – Vol. 71. – P. 1080–1084.
476. Kang L., Zhang J., Yang H., Qian J., Jiang, G. Grignard-Reagent-Promoted Desulfonylation/Intramolecular Coupling for the Synthesis of 2-(1-Fluorovinyl)pyridines. *Org. Lett.* – **2020**. – Vol. 22. – P. 9118–9122.
477. Wei J., Liang H., Ni C., Sheng R., Hu J. Transition-Metal-Free Desulfative Cross-Coupling of Heteroaryl Sulfinates with Grignard Reagents. // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 937–940.
478. Markovic T., Rocke B. N., Blakemore D. C., Mascitti V., Willis M. C. Catalyst Selection Facilitates the Use of Heterocyclic Sulfinates as General Nucleophilic Coupling Partners in Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. // *Org. Lett.* – **2017**. – Vol. 19. – P. 6033–6035.
479. Zhang J., Matteucci M. D. A Novel Thiol Protecting Group: A 2-Thioquinoline Sulfide as Masked Sulfhydryl Moiety. // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – Vol. 40. – P. 1467–1470.

480. Nakamura S., Furutani A., Toru T. Highly Enantioselective Reaction of α -Lithio 2-Quinolyl Sulfide Using Chiral Bis(oxazoline)s: A New Synthesis of Enantioenriched Thiols. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2002**. – Vol. 2002. – P. 1690–1695.
481. Otani T., Kunimatsu S., Nihei H., Abe Y., Saito T. Synthesis of Quinoline-2-thiones via Tandem Indium (III)-Promoted Friedel–Crafts Alkenylation–Cyclization of 2-Alkynylphenyl Isothiocyanates. // *Org. Lett.* – **2007**. – Vol. 9. – P. 5513–5516.
482. Otani T., Kunimatsu S., Takahashi T., Nihei H., Saito T. TfOH-promoted transformation from 2-alkynylphenyl isothiocyanates to quinoline-2-thiones or indoles. // *Tetrahedron Lett.* – **2009**. – Vol. 50. – P. 3853–3856.
483. Wang T.-L. Liu X.-J. Huo C.-D. Wang X.-C. Quan Z.-J. Base-Catalyzed Thio-Lactamization of 2-(1-arylvinyl)anilines with CS for the Synthesis of Quinoline-2-thiones. // *Chem. Commun.* – **2018**. – Vol. 54. - P 499–502.
484. Zhang X. Wang T.-L. Huo C.-D. Wang X.-C. Quan Z.-J. Base-Controlled Chemoselectivity Reaction of Vinylanilines with Isothiocyanates for Synthesis of quinolinj-2-thione and 2-aminoquinoline derivatives. // *Chem. Commun.* – **2018**. – Vol. 54. – P. 3114–3117.
485. Li X.-Y. Liu Y. Chen X.-L. Lu X.-Y. Liang X.-X. Zhu S.S. Wei, C.-W. Qu L.-B. Yu, B. 6π -Electrocyclization in Water: Microwave-Assisted Synthesis of Polyheterocyclic-Fused Quinoline-2-thiones. // *Green. Chem.* – **2020**. -Vol. 22. – P. 4445–4449.
486. Li X.-Y., Liu Y., Yu B. Nucleophilic Addition/Electrocyclization Strategy toward Polyheterocyclic-Fused Quinoline-2-thiones in Green Solvent. // *J. Org. Chem.* – **2022**. - Vol. 87. – P. 13300–13307.
487. Jiao J., Xiao F., Wang C., Zhang Z. Iodine-Promoted Metal Free Cyclization and O/S Exchange of Acrylamides with Thiuram: One-Step Synthesis of Quinolino-2-thiones. // *J. Org. Chem.* – **2022**. – Vol. 87. – P. 4965–4970.
488. Bergman J., Pettersson B., Hasimbegovic V., Svensson P. H. Using a P4S10 – Pyridine Complex in Solvent Such as Acetonitrile and Dimethyl Sulfone. // *J. Org. Chem.* **2011**. – Vol. 76. – P. 1546–1553.
489. Jamali M. F., Gupta E., Kumar A., Kant R., Mohanan K. Ag Catalyzed Trifluoromethylative Ring Expansion of Isatins and Isatin Ketimines with Trifluorodiazethane. // *Chem. Asian. J.* – **2020**. – Vol. 15. – P. 757–761.

490. Fathalla W., Ali I. A. I, Pazdera P. A novel method for heterocyclic amide–thioamide transformations. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2017**. – Vol. 13. – P. 174–181.
491. Blackburn T. P. Cox B. Guildford A. J. Le Count D. J. Middlemiss D. N. Pearce R. J. Thornber C. W. Synthesis and 5-Hydroxytryptamine Antagonist Activity of 2-[[2(Dimethylamino)ethyl]thio]-3-phenylquinoline and Its Analogues. // *J. Med. Chem.* **1987**. – Vol. 30. – P. 2252–2259.
492. Frei P., Jones D. H., Kay S. T., McLellan J. A., Johnston B. F., Kennedy A. R., Tomkinson N. C. O. Regioselective Reaction of Heterocyclic *N*-Oxides, an Acyl Chloride, and Cyclic Thioethers. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 83. – P. 1510–1517.
493. Muta R., Torigoe T., Kuninobu Y. 2-Position-Selective Trifluoromethylthiolation of Six Membered Heteroaromatic Compounds. // *Org. Lett.* – **2019**. – Vol. 21 – P. 4289–4292.
494. Peng S., Song Y.-X., Tang S.-S., Tan, J.-X., Cao Z., Lin Y.-W., He, W.-M. TsCl-promoted sulfonylation of quinoline *N*-oxides with sodium sulfinates in water. // *Chin. Chem. Lett.* – **2019**. – Vol. 30. – P. 2287–2290.
495. Ai C., Liao X., Zhou Y., Yan Z., Lin S. SO₂F₂-mediated deoxygenative C2-sulfonylation of quinoline *N*-oxides with sodium sulfinates. // *Tetrahedron Lett.* – **2020**. – Vol. 61. – 152586.
496. Muhammad M. H., Chen X.-L., Yu B., Qu L.-B., Zhao Y.-F. Application of H-phosphonates for C element bond formation. // *Pure Appl. Chem.* – **2019**. – Vol. 91. – P. 33–41.
497. Xie L.-Y., Fang T.-G., Tan J.-X., Zhang B., Cao Z., Yang L.-H., He W.-M. Visible-light-induced deoxygenative C2-sulfonylation of quinoline *N*-oxides with sulfinic acids. // *Green Chem.* – **2019**. – Vol. 21. – P. 3858–3863.
498. Patel T. I. Laha R. Moschitto M. J. Synthesis of Quinoline Silyloxymethylsulfones as Intermediates to Sulfonyl Derivatives. // *J. Org. Chem.* – **2022**. – Vol. 87. – P. 15679 – 15683.
499. He R., Liu Y., Feng Y., Chen L., Huang Y., Xie F., Li Y. Access to Thienopyridine and Thienoquinoline Derivatives via Site Selective C–H Bond Functionalization and Annulation. // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – P. 3167–3172.
500. Li Y., Luo X., Shao Y., Chen L. 2- Acetylthienopyridine Synthesis via Thiolation and CopperCatalyzed Cyclization of *o*-Propynol Fluoropyridine Using Xanthate as a Thiol Surrogate. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 83. – P. 8768–8774

501. Zhang X., Wang T.-L., Liu X.-J., Wang X.-C., Quan Z.-J. The solvent-controlled chemoselective construction of C–S/S–S bonds via the Michael reaction/thiol coupling of quinoline-2-thiones. *Org. Biomol. Chem.* – **2019**. – Vol. 17. – P. 2379–2383.
502. Lan Y., Xu J., Lim C., Miyake G. M., Liu B. Visible-Light-Promoted C–S Cross-Coupling Reaction for Synthesis of Aromatic Thioethers. // *Org. Synth.* – **2023**. – Vol. 100. – P. 234 – 247.
503. Sarkar S., Wojciechowska N., Rajkiewicz A. A., Kalek M. Synthesis of Aryl Sulfides by Metal-Free Arylation of Thiols with Diaryliodonium Salts under Basic Conditions. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2022**. – Vol. 2022. – e202101408.
504. Yang G.-C., Wang X.-C., Quan Z.-J. Iodine-Promoted Synthesis of 4-Aryl-2-(arylsulfonyl)quinolines by Desulfurative C–S Cross-Coupling Reaction of Quinoline-2-thiones with Sodium Sulfinates. // *Synlett* – **2020**. – Vol. 31. – P. 1527–1531.
505. Fier P. S., Hartwig, J. F. Selective C–H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction. // *Science* – **2013**. – Vol. 342. – P. 956–960.
506. Fier P. S. A bifunctional Reagent Designed for the Mild, Nucleophilic Functionalization of Pyridines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2017**. – Vol. 139. – P. 9499–9502.
507. Fier P. S., Kim S., Cohen R. D. A Multifunctional Reagent Designed for the Site-Selective Amination of Pyridines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. – P. 8614–8618.
508. Bugaenko D. I. New Methodology for One-Pot C–H Functionalization of Pyridines without Use of Transition Metal Catalysts. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2018**. – Vol. 54. – P. 829–831.
509. Proctor R. S. J., Phipps R. J. Recent Advances in Minisci Type Reactions. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2019**. – Vol. 58. – P. 13666–13699.
510. Hagui W., Soulé J.-F. Synthesis of 2-Arylpyridines and 2-Arylbipyridines via Photoredox-induced Meerwein Arylation with in situ Diazotation of Anilines. // *J. Org. Chem.* – **2020**. – Vol. 85. – P. 3655–3663.
511. Rammal F., Gao D., Boujnah S., Gaumont A.-C., Hussein A. A., Lakhdar S. Visible-Light Mediated C–H Alkylation of Pyridine Derivatives. // *Org. Lett.* – **2020**. – Vol. 22. – P. 7671–7675.
512. Duong V. K., Horan A. M., McGarrigle E. M. Synthesis of Pyridylsulfonium Salts and Their Application in the Formation of Functionalized Bipyridines. // *Org. Lett.* – **2020**. – Vol. 22. – P. 8451–8457.

513. Boyle B., Hilton M. C., McNally A. Nonsymmetrical Bis-Azine Biaryls from Chloroazines: A Strategy Using Phosphorus Ligand-Coupling. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2019**. – Vol. 141. – P. 15441–15449.
514. Balkenhohl M., Francoi C., Sustac Roman D. Quinio P., Knochel P. Transition-Metal-Free Amination of Pyridine-2-sulfonyl Chloride and Related N-Heterocycles Using Magnesium Amides. // *Org. Lett.* – **2017**. – Vol. 19. – P. 536–539.
515. Horan A. M., Duong V. K., McGarrigle E. M. Synthesis of Bis-heteroaryls Using Grignard Reagents and Pyridylsulfonium Salts. // *Org. Lett.* – **2021**. – Vol. 23. – P. 9089–9093.
516. Zhou F.-Y., Jiao L. Recent Developments in transition Metal-Free Functionalization and Derivatization Reactions of Pyridines. // *Synlett* – **2021**. – Vol. 32. – P. 159–178.
517. Chinchilla R., Nájera C., Yus M. Metalated Heterocycles and Their Applications in Synthetic Organic Chemistry. // *Chem. Rev.* – **2004**. – Vol. 104. – P. 2667–2722.
518. Schlosser M., Mongin F. Pyridine elaboration through organometallic intermediates: regiochemical control and completeness. // *Chem. Soc. Rev.* – **2007**. – Vol. 36. – P. 1161–1172.
519. Cook X. A. F, de Gombert A., McKnight J., Pantaine L. R. E., Willis M. C. The 2-Pyridyl Problem: Challenging Nucleophiles in Cross-Coupling Arylations. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2021**. – Vol. 60. – P. 11068 – 11091.
520. Zafar M. N., Atif A. H., Nazar M. F., Sumrra S. H., Gul-ESaba, Paracha, R. Pyridine and Related Ligands in Transition Metal Homogeneous Catalyst. // *Russ. J. Coord. Chem.* – **2016**. – Vol. 42. – P. 1–18.
521. Hwang L. K., Na Y., Lee J., Do Y., Chang S. Tetraarylphosphonium Halides as Arylating Reagents in Pd-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2005**. – Vol. 44. – P. 6166–6169.
522. Zhang X., McNally A. Cobalt-Catalyzed Alkylation of Drug-Like Molecules and Pharmaceuticals Using Heterocyclic Phosphonium Salts. // *ACS Catal.* – **2019**. – Vol. 9. – P. 4862–4866.
523. Che Y.-Y., Yue Y., Lin L.-Z., Pei B., Deng X., Feng C. Palladium-Catalyzed Electrophilic Functionalization of Pyridine Derivatives through Phosphonium Salts. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2020**. – Vol. 59. – P. 16414–16419.

524. Zhang X., McNally A. Phosphonium Salts as Pseudohalides: Regioselective Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Complex Pyridines and Diazines. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2017**. – Vol. 56. – P. 9833–9836.
525. Fujimoto H., Kodama T., Yamanaka M., Tobisu M. Phosphine-Catalyzed Intermolecular Acylfluorination of Alkenes via P(V) Intermediate. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. – P. 17323–17328.
526. Fujimoto H., Kusano M., Kodama T., Tobisu M. Aryne Induced S_NAr/diarylation Strategy for the Synthesis of Fluorinated Dibenzophospholes from Triarylphosphines via P(V) Intermediate. // *Org. Lett.* – **2020**. – Vol. 22. – P. 2293–2297.
527. Zhang X., Nottingham K. G., Patel C., Alegre-Requena J. V., Levy J. N., Paton R. S., McNally A. Phosphorus-Mediated sp²–sp³ Couplings for Selective C–H Fluoroalkylation of Complex Azines. // *Nature* – **2021**. – Vol. 594. – P. 217–222.
528. Hilton M. C., Zhang X., Boyle B. T., Alegre-Requena J. V., Paton R. S., McNally A. Heterobiaryl synthesis by contractive C–C coupling via P(V) intermediates. // *Science* – **2018**. – Vol. 362. – P. 799–804.
529. Anderson R. G., Jett B. M., McNally A. A Unified Approach to Couple aromatic Heteronucleophiles to Azines and Pharmaceuticals. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2018**. – Vol. 57. – P. 12514–12518.
530. Zi Y., Schömberg F., Wagner K., Vilotijevic I. C–H Funktionalization of Benzothiazoles via Thiazol-2-yl-phosphonium Intermediates. // *Org. Lett.* – **2020**. – Vol. 22. – P. 3407–3411.
531. Corfield J. R., Trippett S. The nature of the carbanion formed in the hydrolysis of phosphonium salts. // *J. Chem. Soc. D* – **1970**. – P. 1267 – 1267.
532. Byrne P. A., Ortin Y., Gilheany D. G. First ever observation of the intermediate of phosphonium salt and ylide hydrolysis: P-hydroxytetraorganophosphorane. // *Chem. Commun.* – **2015**. – Vol. 51. – P. 1147–1150.
533. Deng Z., Lin J.-H., Xiao J.-C. Nucleophilic arylation with tetraarylphosphonium salts. // *Nat. Commun.* – **2016**. – Vol. 7. – P. 10337.
534. Deng Z., Lin J.-H., Cai J., Xiao J.-C. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds. // *Org. Lett.* – **2016**. – Vol. 18. – P. 3206–3209.
535. Koniarczyk J. L., Hesk D., Overgard A., Davies I. W., McNally A. A General Strategy for Site-Selective Incorporation of Deuterium and Tritium into Pyridines, Diazines, and Pharmaceuticals. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2018**. – Vol. 140. – P. 1990–1993.

536. Gaykar R. N., Bhunia A., Biju A. T. Employing Arynes for the Generation of Aryl Anion Equivalents and Subsequent Reaction with Aldehydes. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 83. – P. 11333–11340.
537. Bugaenko D. I., Volkov A. A., Livantsov M. V., Yurovskaya M. A., Karchava A. V. Catalyst-Free Arylation of Tertiary Phosphines with Diaryliodonium Salts Enabled by Visible Light. // *Chem. - Eur. J.* – **2019**. – Vol. 25. – P. 12502–12506.
538. Shimada M., Sugimoto O., Sato A., Tanji K. Preparation and reaction of quinolyl (or pyridyl)phosphonium salts with base and pivalaldehyde. // *Heterocycles* – **2011**. – Vol. 83. – P. 837–847.
539. Anders E., Markus F. Neue methode zur regiospezifischen substitution einiger reaktionsträger N-heteroaromatischer ringsysteme. // *Tetrahedron Lett.* – **1987**. – Vol. 28. – P. 2675–2676.
540. Anders, E., Markus F. Chemie der Triphenyl-(oder Tri-n-butyl-)pyridylphosphoniumsalze, 2. 2,4-Pyridindiylbis(phosphoniumsalze) // *Chem. Ber.* – **1989**. – Bd. 122. – S. 119–122.
541. Anders E., Markus F. Neue Methode zur regioselektiven Einföhrung von Phosphoniumgruppen in N-heteroaromatische Ringsysteme. // *Chem. Ber.* – **1989**. – Bd. 122. – S. 113–118.
542. Hilton M. C., Dolewski R. D., McNally A. Selective Functionalization of Pyridines via Heterocyclic Phosphonium Salts. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2016**. – Vol. 138. – P. 13806–13809.
543. Kelly C. B., Padilla-Salinas R. Late stage C–H functionalization via chalcogen and pnictogen salts. // *Chem. Sci.* – **2020**. – Vol. 11. – P. 10047–10060.
544. Bugaenko D. I., Karchava, A. V., Yurovskaya M. A. The versatility of DABCO: synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties Part 1. Catalysis of Morita–Baylis–Hillman and Knoevenagel reactions. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – P. 128 – 144.
545. Bugaenko D. I., Karchava, A. V., Yurovskaya M. A. The versatility of DABCO: synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties Part 2. Catalysis of Michael and Biginelli reactions and nucleophilic addition at C=X and C≡X bonds. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – P. 145 – 160.
546. Bugaenko D. I., Karchava, A. V., Yurovskaya M. A. The versatility of DABCO: synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties Part 4. Ionic

- liquids and reagents (Selectfluor, DABSO) derived from DABCO, DABCO as piperazine source. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – P. 279–298.
547. Bugaenko D. I., Karchava, A. V., Yurovskaya M. A. The versatility of DABCO: synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties Part 1. synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – P. 265–278.
548. <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank2>
549. Hine J.; Chen Y.-J. Basicity of, SN_2 Reactivity of, and Basic Catalysis by 1-Azabicyclo[2.2.1]heptane. // *J. Org. Chem.* – **1987**. – Vol. 52. – P. 2091–2094.
550. Gant T. G. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. // *J. Med. Chem.* – **2014**. – Vol. 57. – P. 3595–3611.
551. Pirali T., Serafini M., Cargnin S., Genazzani A. A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* – **2019**. – Vol. 62. – P. 5276–5297.
552. Scheiner S., Čuma M. Relative Stability of Hydrogen and Deuterium Bonds // *J. Am. Chem. Soc.* – **1996**. – Vol. 118. – P. 1511–1521.
553. Zhan Z., Peng X., Sun Y., Ai J., Duan W. Evaluation of Deuterium-Labeled JNJ38877605: Pharmacokinetic, Metabolic, and in Vivo Antitumor Profiles. // *Chem. Res. Toxicol.* – **2018**. – Vol. 31. – P. 1213–1218.
554. Zoltewicz J. A., Smith C. L. Hydrogen-Deuterium Exchange in Some Halopyridines and the Mechanism of Pyridyne Formation. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1966**. – Vol. 88. – P. 4766–4767.
555. Zoltewicz J. A., Smith C. L., Meyer J. D. Deuterodecarboxylation: A convenient method for the preparation of labeled pyridines. // *Tetrahedron* – **1968**. – Vol. 24. – P. 2269 – 2274.
556. Plé N., Turck A., Couture K., Quéguiner G. Diazines 13: Metalation without Ortho-Directing Group - Functionalization of Diazines via Direct Metalation. // *J. Org. Chem.* – **1995**. – Vol. 60. – P. 3781–3786.
557. Pierrat P., Gros P., Fort Y., Unusual *t*-BuLi Induced Ortho-lithiation versus Halogen-Lithium Exchange in Bromopyridines: Two Alternative Strategies for Functionalization. // *Synlett* – **2004**. – Vol. 13. – P. 2319–2322
558. Hawad J., Bayh O., Hoarau C., Trécourt F., Quéguiner G., Marsais F., Deprotonation of pyridine carboxamides using lithium magnesiates bases. // *Tetrahedron* – **2008**. – Vol. 64 – P. 3236–3245.

559. Kopf S., Bourriquen, Li W., Neumann, Junge K., Beller M. // Recent Developments for the Deuterium and Tritium Labeling of Organic Molecules. // *Chem. Rev.* – **2022**. – Vol. 122. – P. 6634–6718.
560. Atzrodt J., Derdau V., Kerr W. J., Reid M. C–H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57. – P. 3022–3047
561. Werstiuk N. H., Ju C. Protium–deuterium exchange of substituted pyridines in neutral D₂O at elevated temperatures. // *Can. J. Chem.* – **1989**. – Vol. 67. – P. 5–10.
562. Yao J., Evilia R. F. Deuteration of Extremely Weak Organic Acids by Enhanced Acid-Base Reactivity in Supercritical Deuteroxide Solution. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1994**. – Vol. 116. – P. 11229–11233.
563. Esaki H., Ito N., Sakai S., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H. General method of obtaining deuterium-labeled heterocyclic compounds using neutral D₂O with heterogeneous Pd/C. // *Tetrahedron* – **2006** – Vol. 62. – P. 10954–10961.
564. Derdau V., Atzrodt J., Zimmermann J., Kroll C., Brückner F. Hydrogen–Deuterium Exchange Reactions of Aromatic Compounds and Heterocycles by NaBD₄-Activated Rhodium, Platinum and Palladium Catalysts. // *Chem. Eur. J.* – **2009**. – Vol. 15. – P. 10397–10404.
565. Mai V. H., Gadzhiev O. B., Ignatov S. K., Nikonov G. I. H/D exchange in *N*-heterocycles catalysed by an NHC-supported ruthenium complex. // *Catal. Sci. Technol.* – **2019**. – Vol. 9. – P. 3398–3407.
566. C. G. Macdonald, J. S. Shannon, Selective nickel-catalysed hydrogen exchange of phenol, aniline and pyridine derivatives. // *Tetrahedron Lett.* – **1964**. – Vol. 45. – P. 3351–3354.
567. Calf G. E., Garnett J. L., Pickles V. A. Catalytic deuterium exchange reactions with organics. XL. Pyridine, the quinolines, azines, and aniline on unsupported Group VIII transition metals. // *Aust. J. Chem.* – **1968**. – Vol. 21. – P. 961–972.
568. Moyes R. B., Welles P. B. Metal-catalyzed hydrogen exchange between pyridine and deuterium. // *J. Catal.* – **1971**. – Vol. 21. – P. 86–92.
569. Rubottom G. M., Evain E. J. Deuteration of pyridine derivatives: A very mild procedure. // *Tetrahedron* – **1990**. – Vol. 46. – P. 5055–5064.
570. Alexis E., Jones J. R., Lockley W. J. S. One-step exchange-labelling of pyridines and other *N*-heteroaromatics using deuterium gas: catalysis by heterogeneous rhodium and ruthenium catalysts. // *Tetrahedron Lett.* – **2006**. – Vol. 47. – P. 5022–5028.

571. Sullivan J. A., Flanagan K. A., Hain H., Selective H–D exchange catalysed by aqueous phase and immobilised Pd nanoparticles. // *Catal. Today* – **2008**. – Vol. 139. – P. 154–160.
572. Schou S. C., The effect of adding Crabtree's catalyst to rhodium black in direct hydrogen isotope exchange reactions. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – **2009**. – Vol. 52. – P. 376–381.
573. Guy K. R., Shapley J. R., H–D Exchange between *N*-Heterocyclic Compounds and D₂O with a Pd/PVP Colloid Catalyst. // *Organometallics* – **2009**. – Vol. 28. – P. 4020–4027.
574. Bouzouita D., Asensio J. M., Pfeifer V., Palazzolo A., Lecante P., Pieters G., Feuillastre S., Tricard S., Chaudret B. Chemoselective H/D exchange catalyzed by nickel nanoparticles stabilized by *N*-heterocyclic carbene ligands. // *Nanoscale* – **2020**. – Vol. 12. – P. 15736–15742.
575. Pieters G., Taglang C., Bonnefille E., Gutmann T., Puente C., Berthet J.-C., Dugave C., Chaudret B., Rousseau B., Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – Vol. 53. – P. 230–234.
576. Montoli A., Dimasi A., Citarella A., Ronchi P., Passarella D., Fasano V. Metal-Free, Selective *Ortho*-Deuteration of *N*-Heterocyclic Oxides. // *Adv. Synth. Catal.* – **2025**. – Vol. 367. – e202401585.
577. Grenon, N. Exploration of Hypervalent Lewis Acid/Base Interactions in 2-(2'-Thiazolyl)-3-thienylphosphanes / N. Grenon, T. Baumgartner. // *Inorg. Chem.* – **2018**. – Vol. 57. – P. 1630–1644.
578. Mislow, K. Role of pseudorotation in the stereochemistry of nucleophilic displacement reactions. // *Acc. Chem. Res.* – **1970**. – Vol. 3. – P. 321–331.
579. Koniarczyk J. L., Hesk D., Overgard A., Davies I. W., McNally A. A General Strategy for Site-Selective Incorporation of Deuterium and Tritium into Pyridines, Diazines, and Pharmaceuticals // *J. Am. Chem. Soc.* – **2018**. – Vol. 140. – P. 1990–1993.
580. Corfield, J. R., Trippett S. The nature of the carbanion formed in the hydrolysis of phosphonium salts // *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* – **1970**. – P. 1267 – 1267.
581. Benn F. R., Briggs J. C., McAuliffe C. A. Unsymmetrical bis(phosphorus) compounds: synthesis of unsymmetrical ditertiary phosphines, phosphine oxides, and diquaternary phosphonium salts. // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* – **1984**. – P. 293 – 295.

582. Krasowska D., Chrzanowski J., Kiełbasiński P., Drabowicz J. Chiral Hypervalent, Pentacoordinated Phosphoranes // *Molecules* – **2016**. – Vol. 21. – P. 1573.
583. Uchida, Y. Kozawa H. Formation of 2,2'-bipyridyl by ligand coupling on the phosphorus atom. // *Tetrahedron Lett.* – **1989**. – Vol. 30. – P. 6365–6368.
584. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э., Органические растворители. Физические свойства и методы очистки. Москва. Изд. Иностранной литературы. 1958. 519 с.
585. Beauteмент K., Clough J.M., Godfrey C.R.A. Process for the preparation of methyl 3-methoxy-2-(2-phenoxyphenyl)propenoates, useful as fungicides and intermediates thereof // EP Patent, **2008**, 20080307101.
586. Bourrie M., Casellas P., Ciapetti P., Derocq J. M., Jegham S., Muneaux Y., Wermuth C. 6-Substituted pyridoindolone derivatives, their preparation, and their therapeutic application as antitumor agents. // Fr. Demande, **2005**, FR2869316.
587. Hwu J. R., Patel H. V., Lin R. J., Gray M.O. Novel methods for the synthesis of functionalized indoles from arylhydroxylamines and activated acetylenes. // *J. Org. Chem.* – **1994**. – Vol. 59. – P. 1577–1582.
588. Ackermann L., Song W., Sandmann R., Nickel-catalyzed, base-mediated amination/hydroamination reaction sequence for a modular synthesis of indoles. // *J. Organomet. Chem.* – **2011**. – Vol. 696. – P. 195 - 201.
589. Watanabe M., Kawanishi K., Akiyoshi R., Furukawa S. A Regioselective Lithiation of ortho-Cresols Using the Bis(dimethylamino)phosphoryl Group as a Directing Group: General Synthesis of 2, 3-Dihydrobenzo[b]furans Including Naturally Occurring Neolignans. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1991**. – Vol. 39. – P. 3123 – 3131.
590. Ackermann L., Barfußer S., Potukuchi H. K.. Copper-Catalyzed N-Arylation/Hydroamination Domino Synthesis of Indoles and its Application to the Preparation of a Chek1/KDR Kinase Inhibitor Pharmacophore. // *Adv. Synth. Catal.* – **2009**. – Vol. 351. – P. 1064 – 1072.
591. Al Awar R.S., Barda R.A., Henry K.J., Joseph S., Lin H.S., Lopes J.E., Richett M.E., Somoza C., Isoquinoline-5-sulfonic acid amides as inhibitors of AKT (Protein kinase B) // USPatent., **2004**, WO2004/094386A1.
592. Berthel S.J., Cheung A.W., Thakkar T.C., Yun V. Aminoquinoxolines compounds. // USPatent., **2006**, WO2006/050843A1.

593. Eggers K., Fyles T.M., Pedro J. Montoya-Pelaez P. J. Synthesis and characterization of photoswitchable lipids containing hemithioindigo chromophores. // *J. Org. Chem.* – **2001**. – Vol. 66. – P. 2966–2977.
594. Tietze L.F., Redert T., Bell H.P., Hellkamp S., Levy L.M. Efficient synthesis of the structural core of tetracyclines by a Palladium-catalyzed domino Tsuji-Trost-Heck-Mizoroki reaction. // *Chem. Eur. J.* – **2008**. – Vol. 14. – P. 2527–2535.
595. Perry G. J. P., Quibell J. M., Panigrahi A., Larrosa I. Transition-Metal-Free Decarboxylative Iodination: New Routes for Decarboxylative Oxidative Cross-Couplings. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2017**. – V. 139. – P. 11527–11536.
596. Semmes J. G., Bevans S. L., Mullins C. H., Shaughnessy K. H. Arylation of diethyl malonate and ethyl cyanoacetate catalyzed by palladium/di-*tert*-butylneopentylphosphine. // *Tetrahedron Lett.* – **2015**. – Vol. 56. – P. 3447–3450.
597. Xie X., Cai G., Ma D. CuI/L-Proline-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Halides with Activated Methylene Compounds. // *Org. Lett.* – **2005**. – Vol. 7. – P. 4693–4695.
598. Liu Y., Li S., Chen X., Jiang H. Visible-Light-Mediated Synthesis of α -Aryl Ester Derivatives via an EDA Complex. // *J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 88. – P. 12474–12480.
599. Clericuzio M., Degani I., Dughera S., Fochi R. An Interesting Synthetic Application of S-Alkyl (Aryl)bis(alkylsulfanyl)thioacetates: General Procedure for the Preparation of ($\pm$)- α -Arylpropionic Acids. // *Synthesis* – **2002**. – Vol. 2002. – P. 921–927.
600. Li Y., Qi Z., Wang H., Yang X., Li X. Ruthenium (II)-Catalyzed C–H Activation of Imidamides and Divergent Couplings with Diazo Compounds: Substrate-Controlled Synthesis of Indoles and 3 H -Indoles. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2016**. – Vol. 55. – P. 11877–11881.
601. Wang D., Gao Y., Tong Y., Xiong M., Liang X., Zhu H., Pan Y. Unsymmetrical Disulfides Synthesis via Cs₂CO₃-Catalyzed Three-Component Reaction in Water. // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – Vol. 362. – P. 4991–4995.
602. Piotrowski P., Pawłowska J., Pawłowski J., Opuchlik L. J., Bilewicz R., Kaim A. Fullerene modification of gold electrodes and gold nanoparticles based on application of aromatic thioacetate-functionalized C60. // *RSC Adv.* – **2014**. – Vol. 4. – P. 64310–64318.
603. Lombardi L., Mazzaro R., Gazzano M., Kovtun A., Morandi V., Bertuzzi G., Bandini M. NiNP@rGO Nanocomposites as Heterogeneous Catalysts for Thiocarboxylation Cross-Coupling Reactions. // *Synthesis* – **2022**. – Vol. 54. – P. 1633–1642.

604. Scattolin T., Senol E., Yin G., Guo Q., Schoenebeck F. Site-Selective C–S Bond Formation at C–Br over C–OTf and C–Cl Enabled by an Air-Stable, Easily Recoverable, and Recyclable Palladium(I) Catalyst. // *Angew. Chem.* – **2018**. – Vol. 130. – P. 12605–12609.
605. Beugelmans R., Bois-Choussy M., Boudet B. Etude Des Reactions de SRN1 - Partie 10. Action de Sulfanions sur les Halogenures D'Aryle Fonctionnalisés. Synthèse Directe de Benzothiophenes et Thienopyridines // *Tetrahedron* – **1983**. – Vol. 39 – P. 4153–4161.
606. Nishino K., Ogiwara Y., Sakai N. Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of Dibenzothiophenes from 2-Biphenyl Disulfides by C–H Functionalization. // *Chem. Eur. J.* – **2018**. – Vol. 24. – P. 10971–10974.
607. Li Z., Ke F., Deng H., Xu H., Xiang H., Zhou X. Synthesis of disulfides and diselenides by copper-catalyzed coupling reactions in water. // *Org. Biomol. Chem.* – **2013**. – Vol. 11. – P. 2943–2946.
608. Nishiguchi A., Maeda K., Miki S. Sulfonyl chloride formation from thiol derivatives by N-chlorosuccinimide mediated oxidation. // *Synthesis* – **2006**. – P. 4131–4134.
609. Freitag A., Prajwal P., Shymanets A., Harteneck C., Nürnberg B., Schächtele C., Kubbutat M., Totzke F., Laufer S. A. Development of first lead structures for phosphoinositide 3-kinase- γ inhibitors. // *J. Med. Chem.* – **2015**. – Vol. 58. – P. 212–221.
610. Zhang W., Luo M. Iron-catalyzed synthesis of arylsulfonates through radical coupling reaction. // *Chem. Commun.* – **2016**. – Vol. 52. – P. 2980–2983.
611. Balabon O., Pitta E., Rogacki M. K., Meiler E., Casanueva R., Guijarro L., Huss S., Lopez-Roman E. M., Santos-Villarejo Á., Augustyns K., Ballell L., Aguirre D. B., Bates R. H., Cunningham F., Cacho M., Van Der Veken P. Optimization of Hydantoins as Potent Antimycobacterial Decaprenylphosphoryl- β -D-Ribose Oxidase (DprE1) Inhibitors // *J. Med. Chem.* – **2020**. – Vol. 63. – P. 5367–5386.
612. Das T. K., Biju A. T. A Method for the Analysis of Free Carbenes Present after NHC-Organocatalyzed Transformations. // *European J. Org. Chem.* – **2017**. – Vol. 2017. – P. 4500–4506.
613. Liu Y., Kim J., Seo H., Park S., Chae J. Copper(II)-Catalyzed Single-Step Synthesis of Aryl Thiols from Aryl Halides and 1,2-Ethanedithiol. // *Adv. Synth. Catal.* – **2015**. – Vol. 357. – P. 2205 – 2212.

614. Xie D., Zhang S. Selective Reduction of Quinolinones Promoted by a SmI₂/H₂O/MeOH System. // *J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 87 – P. 8757–8763.
615. Current Patent Assignee: MERCK KGAA - US2015/45354, **2015**, A1.
616. Peng J.B., Chen B., Qi X., Yinga J., Wu X. F. Palladium-catalyzed synthesis of quinolin-2(1H)-ones: the unexpected reactivity of azodicarboxylate. // *Org. Biomol. Chem.* **2018**. –Vol. 16. – P. 1632 – 1635 .
617. Zhang X., Wang T. L., Liu X. J., Wang X. C., Quan Z. J. The solvent-controlled chemoselective construction of C–S/S–S bonds via the Michael reaction/thiol coupling of quinoline-2-thiones. // *Org. Biomol. Chem.* – **2019**. – Vol. 17. – P. 2379-2383

