

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Химико-технологический институт
Кафедра органической и биомолекулярной химии
Научно-образовательный и инновационный центр химико-фармацевтических технологий

На правах рукописи



АКУЛОВ

Алексей Александрович

**КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНЫЕ C–N- И C–S-СОЧЕТАНИЯ
В РЯДУ АЗОЛОВ И АЗИНОВ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Вараксин Михаил Викторович

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. НОВЫЕ МЕТОДЫ ПРЯМОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ C(sp ²)-Н-СВЯЗИ В АРОМАТИЧЕСКИХ И НЕАРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ – ВКЛАД В ЗЕЛЕНУЮ ХИМИЮ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Некаталитические методы C(sp ²)-Н-функционализации в циклических ароматических и неароматических системах.....	11
1.2. Каталитические методы C(sp ²)-Н-функционализации в ароматических и неароматических циклах	20
1.3. Выводы.....	35
ГЛАВА 2. КОНСТРУИРОВАНИЕ НОВЫХ СВЯЗЕЙ C(sp ²)-ГЕТЕРОАТОМ ПУТЕМ ПРЯМОГО КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНОГО СОЧЕТАНИЯ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	37
2.1. Кросс-дегидрогенативные сочетания фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor [®]	37
2.2. Кросс-дегидрогенативные сочетания циклических альдонитронов с алициклическими аминами в условиях иодного катализа.....	43
2.3. Кросс-дегидрогенативные сочетания азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы иод/персульфат калия	55
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	71
3.1. Общая информация. Оборудование и материалы	71
3.2. Синтез исходных материалов	72
3.2.1. Синтез бензотриазолов 2г-е	72
3.2.2. Синтез имидазол- <i>N</i> -оксидов 5	72
3.2.3. Синтез азолопиримидинов 11	74
3.3. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии Selectfluor [®]	77
3.3.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий	77
3.3.2. Общая методика А синтеза азолилфенантридинов 3	77
3.3.3. Общая методика Б синтеза азолилфенантридинов 3	77
3.3.4. Характеристика полученных азолированных фенантридинов 3а-е	77
3.3.5. Методика синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2- <i>f</i>]фенантридина (3а').....	79
3.3.6. Методика синтеза (пиразолилфенантридин)содержащего комплекса меди 4	80

3.3.7. Данные рентгеноструктурного анализа пиразолилфенантридинового лиганда 3aa и (пиразолилфенантридин)содержащего комплекса меди 4	80
3.4. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания 2 <i>H</i> -имидазол- <i>N</i> -оксидов с алициклическими аминами.....	82
3.4.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий	82
3.4.2. Общая методика синтеза аминированных имидазол- <i>N</i> -оксидов 7	82
3.4.3. Методика синтеза (2 <i>H</i> -имидазол)содержащего производного норкветиапина 7ам	89
3.4.4. Эксперименты в присутствии радикальных ловушек	89
3.4.5. Методика синтеза 7aa с использованием гидроиодида <i>N</i> -иодморфолина в качестве катализатора	91
3.4.6. Методика синтеза 10 путем дезоксигенирования имидазол- <i>N</i> -оксида 7aa	91
3.5. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами	92
3.5.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий	92
3.5.2. Общая методика А синтеза арилсульфенилированных азолопиримидинов 13	92
3.5.3. Общая методика Б синтеза арилсульфенилированных азолопиримидинов 13	93
3.5.4. Методика синтеза 4-бензил-5-метил-6-(фенилселанил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (15).....	99
3.5.5. Методика проведения экспериментов в присутствии радикальных ловушек	100
3.5.6. Методика холостого эксперимента в отсутствие тиола 12	100
3.5.7. Контрольные реакции иодированного азолоазина 16a с тиофенолом 12a	101
3.5.8. Синтез сульфона 17 путем окисления азолопиримидинсодержащего тиоэфира 13aa	101
3.5.9. Методики экспериментов <i>in silico</i>	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111
ПРИЛОЖЕНИЕ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Разработка эффективных подходов к синтезу новых азаетероциклических соединений, таких как азолы, азины и их аннелированные производные, является одной из важнейших задач в процессе создания перспективных фармацевтических препаратов и «умных» материалов на основе малых органических молекул. При этом эффективность таких подходов в последние десятилетия во многом определяется не только непосредственной возможностью получения того или иного целевого продукта, но и степенью соответствия предлагаемых синтетических протоколов базовым принципам зеленой химии, а также реакторной, атомной и стадийной экономии (*PASE, Pot, Atom and Step Economy*). Прогресс в этом направлении связан с развитием методологии кросс-сочетания, позволившей значительно упростить процесс конструирования связей C–C и C–гетероатом путем селективного комбинирования двух порой весьма сложных структурных фрагментов. Несмотря на крайне широкие возможности и универсальность таких реакций, их осуществление зачастую требует предварительной функционализации обоих сочетаемых компонентов (например, введения в их состав галогенных, боронатных и других вспомогательных групп), что в ряде случаев может представлять отдельную проблему, особенно если речь идет о поздних этапах синтетических схем получения целевого продукта. Методология прямой C–H-активации субстрата с последующим внедрением необходимого функционального фрагмента в его структуру может позволить частично избежать необходимости предфункционализации. Однако, пожалуй, наиболее востребованным и интересным решением в данном контексте является концепция кросс-дегидрогенативного сочетания (*CDC, cross-dehydrogenative coupling*), в рамках которой ни один из сочетаемых компонентов не требует предварительной функционализации, а роль уходящих групп играют атомы (или ионы) водорода.

Говоря о реакциях кросс-дегидрогенативного сочетания, нужно отметить, что наибольшее внимание в последние десятилетия уделялось процессам, приводящим к образованию новых связей углерод–углерод, что во многом обусловлено успешным применением палладий-катализируемых реакций Фудзивары–Моритани и модифицированных вариантов радикального алкилирования по Миниши под действием алканов, простых эфиров и других соединений, поддающихся прямой C(sp³)-H-активации. Что касается трансформаций, приводящих к образованию связей углерод–гетероатом, то здесь большая часть вновь разрабатываемых подходов продолжала базироваться на классических реакциях Ульмана, Бухвальда–Хартвига и Чана–Эванса–Лама, в то время как кросс-дегидрогенативные аминирование, халькогенирование и прочие процессы стали относительно активно развиваться лишь в 2010-е годы. Релевантные подходы, использовавшиеся

прежде, зачастую представляли собой модификации реакции Чичибабина (нуклеофильного аминирования π -дефицитных азааренов), применимые лишь к ограниченному кругу азинов и аминопроизводных и зачастую требовавшие использования сильных окислителей (например, перманганата или гексацианоферрата(III) калия), оказывающих на многие субстраты разрушительное действие. В связи с вышесказанным, развитие концепции кросс-дегидрогенативного C–N/X–N-сочетания (X = гетероатом) применительно к азотсодержащим гетероциклическим соединениям является актуальным научным направлением. В первую очередь это касается непосредственной структурной модификации при эндоциклических sp^2 -гибридных углеродных центрах в молекулах азолов, азинов и азолазинов как производных, обладающих наибольшим прикладным потенциалом. Отдельную задачу представляет функционализация азометиновых C(sp^2)–N-связей в *неароматических* азагетероциклах, для которых на сегодня только начинает формироваться методологический базис в рамках обсуждаемого типа сочетаний. При этом важным ориентиром в разработке новых синтетических подходов должна являться практическая значимость получаемых в результате продуктов.

Цель настоящей работы заключается в разработке методов и подходов для реализации кросс-дегидрогенативного C(sp^2)–X-сочетания (X = N, S) в ряду азолов, азинов и их аннелированных производных. Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

- анализ и систематизация имеющихся литературных данных по соответствующей тематике и оценка возможных путей ее дальнейшей методологической проработки;
- выбор наиболее перспективных объектов исследования азагетероциклической природы, а также функциональных остатков для внедрения в их структуру;
- разработка синтетических подходов, в том числе оптимизация условий их реализации;
- оценка универсальности реализуемых подходов и выявление свойственных им закономерностей путем наработки серии продуктов кросс-сочетания;
- характеристика продуктов с использованием современных инструментальных и физико-химических методов анализа;
- исследование и интерпретация механизмов реакций кросс-дегидрогенативного сочетания в рамках реализуемых подходов;
- изучение возможностей использования полученных продуктов сочетания (в первую очередь, в области медицинской и фармацевтической химии).

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Проведен аналитический обзор литературных данных на тему функционализации C(sp^2)–N-связей в ароматических и неароматических (гетеро)циклических соединениях, демонстрирующий основные направления и тенденции в этой области органического синтеза в контексте их

соответствия постулатам зеленой химии и концепции PASE. В рамках обзора также проанализированы сведения о кросс-дегидрогенативных подходах и релевантных методах образования связей C(sp²)-гетероатом в парадигме зеленой химии.

- Показаны первые примеры не катализируемого металлами кросс-дегидрогенативного аминирования фенантридина остатками NH-содержащих азолов, а также аминирования циклических альдонитронов остатками алициклических аминов.
- Проведенные исследования механизма реакции аминирования циклических нитронов доказали радикальную природу этого превращения, что позволило расценивать его как один из первых случаев направленной радикальной функционализации азометиновых C(sp²)-H-связей в альдонитронах.
- Впервые показана возможность проведения кросс-дегидрогенативного арилсульфенилирования азолопиримидинонов: сочетание позволяет напрямую вводить (гетеро)ароматические тиоэфирные фрагменты в смежное с карбонильной группой положение азагетероциклического остова, формально обладающее нуклеофильным характером и, как следствие, не склонное к реакциям с подобными S-центрированными синтонами.

Практическая значимость работы

- При помощи вновь разработанных реакций кросс-дегидрогенативного C(sp²)-X-сочетания (X = N, S) получено и охарактеризовано более 40 ранее не описанных азагетероциклических производных с выходами до 97%. Для подходов продемонстрирована эффективность их задействования в том числе применительно к граммowym загрузкам исходных реагентов.
- Обозначены перспективы использования полученных соединений из ряда 5-аминированных 2H-имидазол-N-оксидов в дизайне эндотелио- и кардиопротекторных агентов. Показана применимость исследованных CDC-процессов для функционализации известных фармакоактивных соединений (норкветиапин).
- В результате исследования противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 среди полученных арилсульфенилированных производных азолопиримидинов выявлено и запатентовано соединение-лидер, способствующее выраженному ингибированию вирусной нагрузки в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Методология и методы научного исследования. Научная информация, необходимая для составления литературного обзора, а также подкрепления ряда теоретических соображений, была получена и проанализирована с использованием международных баз данных CAS SciFinder-n, Dimensions, Reaxys, Scopus и др. В качестве центральной синтетической методологии использована стратегия кросс-дегидрогенативного сочетания органических субстратов. Анализ структурных характеристик соединений и механизмов реакций проводился с применением методов одномерной и

двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрии (в том числе с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии), элементного и рентгеноструктурного анализов, спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), инфракрасной и УФ/видимой спектроскопии, методов квантовохимического моделирования.

Степень достоверности исследования. Структура и свойства полученных соединений охарактеризованы с использованием высокотехнологичного аналитического оборудования в Центрах коллективного пользования Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и Южно-Уральского государственного университета (г. Челябинск). Биологические испытания синтезированных веществ проведены на базе Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (научоград Кольцово, Новосибирская область), а также на базе НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета (г. Белгород). Достоверность исследований подтверждается успешным прохождением независимого экспертного рецензирования в процессе рассмотрения ныне опубликованных данных редколлегиями международных и российских научных журналов.

Положения, выносимые на защиту

- Прямое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor[®] в дизайне оригинальных бидентатных лигандов и металлокомплексов на их основе.
- Иод-катализируемое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание циклических альдонитронов с алициклическими вторичными аминами и детальное изучение механизма данного процесса.
- Реализуемое в присутствии системы иод/персульфат калия кросс-дегидрогенативное C–S-сочетание азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов и родственных структур с (гетеро)ароматическими тиолами и исследование особенностей протекания реакции.
- Оценка возможностей и перспектив использования синтезированных азагетероциклических соединений в области медицинской химии и смежных направлениях.

Личный вклад соискателя. Автором работы осуществлялись поиск, систематизация и анализ научной информации, концептуализация и разработка синтетических подходов, планирование и непосредственное выполнение синтетических экспериментов, расшифровка спектральных данных, а также интерпретация и обработка иной экспериментальной информации, участие в написании научных статей. В рамках проведения диссертационного исследования автор работы также руководил научно-исследовательской работой студентов, в результате которой были успешно защищены магистерская диссертация Нелюбиной А.А. «Катализируемое иодом C–N аминирование неароматических имидазол-*N*-оксидов» (2023), а также бакалаврские выпускные квалификационные работы Першина А.А. «Не катализируемые переходными металлами реакции C–N-азолирования

фенантридина в синтезе лигандов» (2022) и Силаевой А.И. «Синтез новых арилтиозамещенных азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов – кандидатов в лекарственные средства с противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2» (2023). Таким образом, часть результатов, описанных в настоящей диссертации, отражена и в вышеупомянутых дипломных работах.

Апробация результатов. Основные результаты работы представлены на нижеперечисленных конференциях и конгрессах международного и всероссийского уровня с опубликованием тезисов докладов:

- Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST-2021, г. Сочи, 2021);
- Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (WSOC-2022, пос. Лоо, Краснодарский край, 2022);
- VI и VII Международные научно-практические конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022 и MOSM 2023, г. Екатеринбург/Пермь, 2022 и 2023);
- Международная конференция «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2023, г. Ереван, Армения, 2023).
- VI Всероссийская конференция по органической химии (RCOC-2024, г. Москва, 2024);
- XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (фед. терр. «Сириус», 2024).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, а также индексируемых в базах Scopus и Web of Science, 1 патент РФ и 13 тезисов докладов на конференциях международного и всероссийского уровня.

* * *

Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина при финансовой поддержке Российского научного фонда (проекты № 20-43-01004, 20-73-10077, 23-63-10011), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-53-55003), Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект НШ-2700.2020.3), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашения № 075-15-2022-1118, 075-15-2020-777, государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23)).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 131 страница состоит из трех основных глав: аналитического обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, библиографического списка и списка условных сокращений. Работа содержит 242 ссылки на литературные источники, 9 таблиц, 54 схемы, 17 рисунков, 1 приложение.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность своему научному руководителю д.х.н. Варакину М.В. за всестороннюю поддержку и помощь в проведении исследования; академику РАН, д.х.н. Чупахину О.Н. и академику РАН, д.х.н. Чарушину В.Н. за ценные советы, консультации и внимание к работе; члену-корреспонденту РАН, д.х.н. Русинову В.Л., к.х.н. Котовской С.К., профессору РАН, д.х.н. Зырянову Г.В. за координацию исследования и содействие в его проведении; д.х.н. Уломскому Е.Н. и д.х.н. Носовой Э.В. за фундаментальные знания, консультации и помощь в работе; сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии и Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ УрФУ за разностороннее содействие в проведении исследования; сотрудникам Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ (зав. лаб. – к.х.н. Ельцов О.С.) за содействие в проведении структурных исследований; Нелюбиной А.А., Першину А.А. и Силаевой А.И. за помощь в выполнении синтетических экспериментов; Цмокалюку А.Н. за проведение ЭПР-исследований и квантовохимических расчетов; к.х.н. Ляпустину Д.Н., к.х.н. Дрокину Р.А., к.х.н. Мажукину Д.Г. (НИОХ СО РАН), д.х.н. Тихонову А.Я. (НИОХ СО РАН) за помощь в синтезе исходных материалов; к.х.н. Шевырину В.А. за проведение исследований с применением ЖХ–МС высокого разрешения, д.х.н. Шарутину В.В. (ЮУрГУ) и к.х.н. Слепухину П.А. (ИОС УрО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа; к.х.н. Щур И.В. (ИОС УрО РАН) и к.х.н. Забелиной О.Н. за проведение элементного анализа; д.х.н. Козищиной А.Н., к.х.н. Охохонину А.В., к.х.н. Сваловой Т.С. за проведение ряда электрохимических и структурных исследований; Буторину И.И. за проведение исследований *in silico* (в т.ч. фармакофорного поиска и молекулярного докинга); к.м.н. Мелехину В.В. за проведение исследования токсичности соединений на клеточной культуре; коллективу НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» (руководитель – д.м.н. Покровский М.В.) за проведение испытаний *in vivo* в отношении эндотелиальной дисфункции; коллективу Лаборатории особо опасных вирусных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (зав. отд. – к.б.н. Пьянков О.В.) за проведение испытаний *in vitro* и *in vivo* в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

* * *

Автор диссертации посвящает работу памяти своего деда, ветерана атомной энергетики и промышленности, ветерана труда, сотрудника АО «СвердНИИхиммаш» (с 1969 по 2014 гг.) Валерия Сергеевича Постникова (1939–2024), оказавшего исключительное и бесценное влияние на личностное становление автора.

ГЛАВА 1. НОВЫЕ МЕТОДЫ ПРЯМОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ C(sp²)-Н-СВЯЗИ В АРОМАТИЧЕСКИХ И НЕАРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ – ВКЛАД В ЗЕЛЕНУЮ ХИМИЮ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) [П1]*

Связь С–Н является одной из самых распространенных в мире органических соединений и, в силу этого, потенциально наиболее важным реакционным фрагментом, в том числе в ряду ненасыщенных и ароматических соединений. Вполне естественно, что разнообразные по механизмам процессы прямой функционализации C(sp²)-Н-связи всегда были интересны для широкого круга химиков-органиков.

Одним из основополагающих принципов зеленой химии является стремление минимизировать количество стадий (*step economy*) синтеза целевого органического соединения [1,2] за счет применения новых методов, и особая роль здесь отводится модификации С–Н-связей, исключающей необходимость введения вспомогательных групп и позволяющей напрямую трансформировать углерод–водородную связь в связи С–С или С–Х (где Х = гетероатом) [3].

В последние годы прямой С–Н-функционализации уделяется огромное внимание, что подтверждается внушительным количеством публикаций, обзорных статей и монографий, опубликованных по данной тематике [3–13]. Расширяются природа и круг реагентов, вовлекаемых в процессы С–Н-функционализации, а также механизмы их протекания. В то же время, многие проблемы, связанные с реализацией так называемых PASE-процессов (*Pot, Atom, Step Economy*) [1] и, в частности, прямой C(sp²)-Н-модификации органических соединений, остаются нерешенными.

Наряду со стадийной эффективностью синтеза, необходимо учитывать и другие базовые принципы зеленой химии, такие как атомная экономия и ресурсосбережение [14]. В противном случае «зеленый» потенциал С–Н-функционализации может быть в значительной мере понижен из-за использования избыточных количеств реагентов или субстратов, дорогих или синтетически труднодоступных катализаторов и лигандов, вредных и опасных для окружающей среды и человека растворителей, а также высоких температур и давлений. Понятно, что при разработке нового синтетического подхода исследователям приходится жертвовать некоторыми из 12-ти базовых принципов зеленой химии [15], однако совокупность данных принципов, как и концепцию PASE, непременно следует учитывать в качестве важных ориентиров.

* *Примечание:* для удобства здесь и далее по тексту в квадратных скобках с литерой «П» даются ссылки на работы, опубликованные по теме данной диссертации (список работ приведен на с. 106–108).

В настоящей главе рассмотрены данные последних лет, касающиеся наиболее интересных и перспективных способов функционализации $C(sp^2)$ -H-связей в ароматических и неароматических циклических системах, а также разобраны их преимущества и недостатки. Структурно глава поделена на два основных раздела. В первом разделе обсуждаются характерные особенности некаталитических подходов к функционализации $C(sp^2)$ -H-связи в ароматических и неароматических циклических системах, а во второй части анализируются основные закономерности каталитических методов, таких как металлокатализ и органокатализ. Другие каталитические методы, основанные на физической активации вещества с применением нетрадиционных источников энергии (фоторедокс-катализ, электрокатализ, механокатализ), остаются за рамками данного обзора.

1.1. Некаталитические методы $C(sp^2)$ -H-функционализации в циклических ароматических и неароматических системах

1.1.1. Электрофильная и нуклеофильная $C(sp^2)$ -H-функционализация

Не катализируемые переходными металлами методы $C(sp^2)$ -H-функционализации берут свое начало еще в середине XIX века и связаны, прежде всего, с развитием представлений о процессах электрофильного ароматического замещения водорода S_EAr и открытием реакций нитрования, сульфирования, ацилирования, азосочетания, именных реакций Вильсмайера, Кольбе-Шмитта, Бишлера-Напиральского и многих других, позволяющих ввести в ароматическое кольцо атомы галогена, нитро- и сульфогруппы, ацильный, хлорсульфоновый, галоформный и другие электрофильные остатки (схема 1).

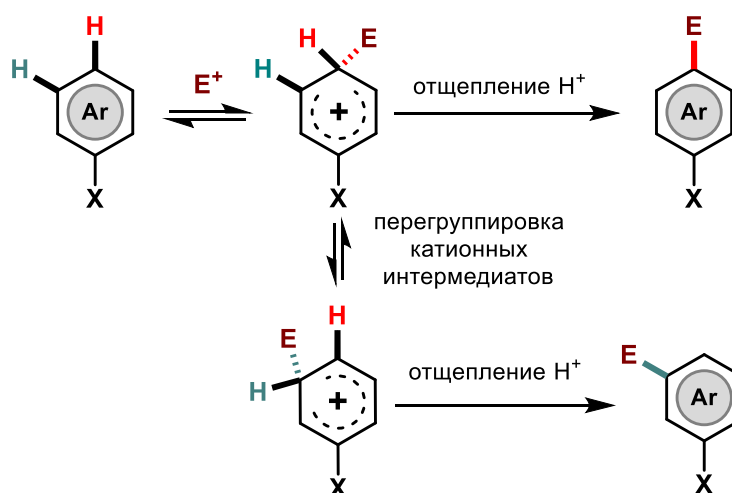


Схема 1 – Электрофильное замещение в аренах (S_EAr)

Реакции S_EAr являются широко распространенным и изученным типом реакций $C(sp^2)$ -H-функционализации и с точки зрения границ применимости процесса, и с точки зрения механизма их протекания. Большой вклад в изучение механизма реакций S_EAr и перегруппировок

катионных интермедиатов внесен новосибирскими химиками (д.х.н. В.Г. Шубин, д.х.н. В.А. Бархаш, д.х.н. В.Д. Штейнгарц) под руководством академика В.А. Коптюга, серия работ которых «Современные проблемы химии арениевых ионов» была отмечена в 1990 году Ленинской премией, а также американскими химиками во главе с проф. Дж. Олой, удостоенным в 1993 году Нобелевской премии по химии.

Электрофильное замещение водорода в аренах представляется вполне естественным процессом, поскольку и атака арена электрофильной частицей, и отщепление протона от промежуточного арениевого иона не связаны с большими энергетическими барьерами. Иная ситуация возникает при атаке аренов нуклеофильными реагентами, ведущей к формированию анионных или нейтральных σ^H -аддуктов Л1 (схема 2), которые без содействия окислителя или вспомогательных агентов не склонны отщеплять протон (либо атом водорода).

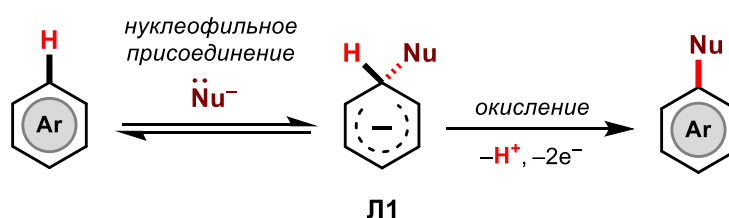


Схема 2 – Нуклеофильное замещение водорода путем последовательного присоединения и окисления ($S_N^H[AO]$)

В этой связи, в настоящем обзоре реакциям S_EAr будет уделено значительно меньшее внимание, чем процессам нуклеофильной и радикальной $C(sp^2)$ -H-функционализации, получившим свое развитие значительно позже.

Одним из первых примеров нуклеофильной $C(sp^2)$ -H-функционализации [16–18] является реакция аминирования по Чичибабину, описанная впервые в 1914 году и протекающая в довольно жестких условиях (нагревание с амидом натрия в ксилоле) с выделением молекулярного водорода (схема 3), однако долгое время механизм ее протекания был не ясен.

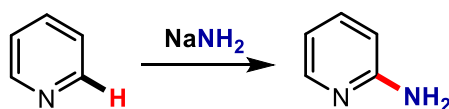


Схема 3 – Реакция Чичибабина

В 1970-е годы эта тема получила активное развитие после того, как О.Н. Чупахин инициировал широкий цикл работ по нуклеофильной C -H-функционализации аренов и вместе с академиком И.Я. Постовским опубликовал в «Успехах химии» первый в мировой литературе обзор по реакциям нуклеофильного замещения водорода [19], для которых была предложена своя символика (S_N^H). Реакция Чичибабина стала предметом внимания многих исследователей как у нас в

стране (проф. А.Ф. Пожарский [20,21], А.В. Гулевская [21], И.В. Боровлев [22]), так и за рубежом (проф. Х. ван дер Плас [23], М. Макоша [24]). Были найдены более оптимальные условия ее протекания, более эффективные окислительные системы, развиты представления о ее механизме, включая как окислительный, так и элиминационный варианты.

Механизм реакции ароматического нуклеофильного замещения водорода можно рассматривать как своего рода аналог механизма реакций S_EAr , но с противоположной полярностью [25]. Так, ключевым интермедиатом реакций S_N^H является анионный σ^H -аддукт **Л1** (см. схему 2) [26], образующийся в результате присоединения нуклеофильной частицы к ненасыщенной циклической системе. Реароматизация может осуществляться за счет окисления промежуточного σ^H -аддукта с потерей протона и двух электронов (механизм $S_N^H[AO]$). В альтернативных случаях может происходить элиминирование, обусловленное присутствием в субстрате или нуклеофильном агенте вспомогательной (викариозной) уходящей группы (механизм $S_N^H[AE]$), что объясняет образование необычных продуктов *кине*- и *теле*-замещения (схема 4а,б), а также реализации процесса, получившего название викариозного нуклеофильного замещения водорода (схема 4в) [24-27].

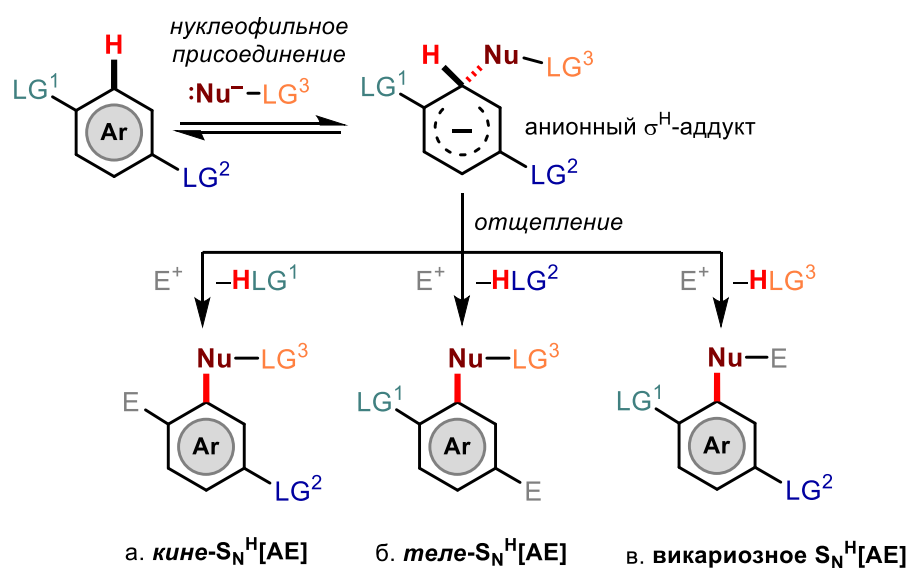


Схема 4 – Нуклеофильное замещение водорода путем последовательного присоединения и отщепления ($S_N^H[AE]$). Обозначения: LG^1 – уходящая группа в вицинальном положении относительно замещаемого H -атома; LG^2 – уходящая группа в удаленном положении относительно замещаемого H -атома; LG^3 – уходящая группа в структуре нуклеофила; Nu – нуклеофил; E^+ – электрофильный агент (часто H^+)

Сегодня круг реакций, протекающих по механизму S_N^H , продолжает активно пополняться новыми примерами. Так, например, в 2022 году М. Mandler с сотрудниками сообщили об успешном $C-N$ -аминировании нитросодержащих гетероаренов (пиридинов, азолов и тиофенов), а также производных нитробензола **Л2** (гетеро)ароматическими аминами **Л3** (схема 5) [28].

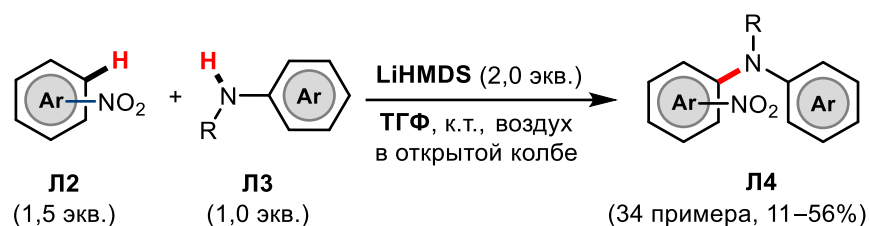


Схема 5 – C(sp²)-N-аминирование нитро(гетеро)аренов путем S_N^H[AO] (Mandler и сотр., 2022)

Данная реакция гладко протекает в открытой колбе при комнатной температуре с использованием *бис*-(триметилсилил)амида лития (LiHMDS), и такие условия значительно упрощают ее проведение по сравнению с классическим аминированием по Чичибабину в жидком аммиаке в качестве растворителя при низких температурах [26]. В соответствии с результатами, полученными авторами исследования, процесс протекает по механизму S_N^H[AO], причем в качестве окислителя выступает кислород воздуха [28]. Несомненными преимуществами данного подхода с точки зрения зеленой химии являются короткое время протекания реакции (10 мин), использование экологически благоприятного окислителя, а также возможность проведения реакции в сравнительно малотоксичном растворителе (ТГФ) при комнатной температуре. К недостаткам можно отнести довольно скромные выходы получаемых продуктов **Л4**, которые могут быть несколько повышены при использовании больших избытков исходного нитрогетарена и LiHMDS.

В том же 2022 году проф. S. Chang с коллегами продемонстрировали возможность C–N-аминирования пиримидинов [29] отличительной особенностью которого стала его C(2)-региоселективность. Так, установлено, что при взаимодействии пиримидин-*N*-оксидов **Л5** (схема б), генерированных *in situ* путем окисления соответствующих пиримидинов, с *N*-нуклеофилами **Л6** в присутствии трифторметансульфонового ангидрида образуются преимущественно продукты C(2)-функционализации пиримидинового цикла **Л7**.

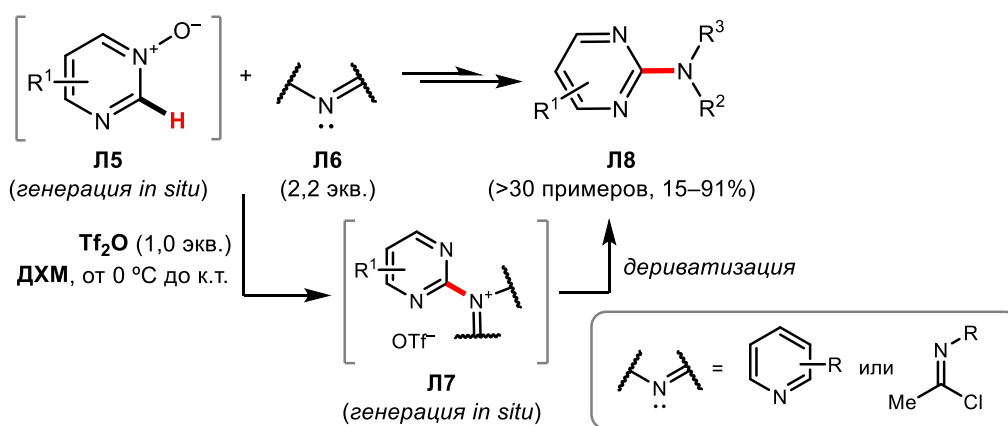


Схема 6 – C(2)-селективное аминирование пиримидинов путем S_N^H[AE] (Chang и сотр., 2022)

В качестве *N*-нуклеофилов **Л6** при этом могут выступить имидоилхлориды, либо производные пиридина, содержащие в своей структуре акцепторные циано-, CF₃- или бензоильный заместители. В то же время, при взаимодействии с 4-диметиламинопиридином (DMAP) наблюдалось образование смеси продуктов *C*(2)- и *C*(4)-замещения. Отметим, что продукты *C*(2)-замещения **Л7** могут быть подвергнуты без выделения дальнейшей *one-pot*-derivатизации с образованием аминопроизводных пиридина **Л8**.

Еще один пример реакции S_N^H, нетипичный с механистической точки зрения, был опубликован в 2021 году L. Jiao, E. Nao и коллегами (схема 7) [30]. Продемонстрирована возможность прямого α-алкоксилирования производных BODIPY **Л9** путем нуклеофильного замещения водорода, причем показано, что процесс может быть активирован за счет предварительного одноэлектронного окисления BODIPY **Л9** до соответствующего катион-радикала под действием тиофен-2-карбоксилата меди(I) (CuTc). Данный катион-радикал взаимодействует с алифатическими спиртами **Л10** по одному из α-углеродных атомов пиррометеновой системы. Полученный в результате присоединения *O*-нуклеофила нейтральный радикал вновь подвергается одноэлектронному окислению, приводящему к целевому продукту **Л11**.

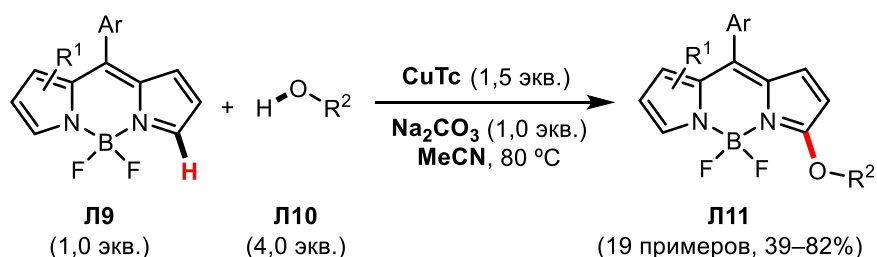


Схема 7 – C(sp²)-H-алкоксилирование BODIPY путем окислительного S_N^H, ускоряемого через образование катион-радикала (Jiao & Nao и сотр., 2021)

Отметим, что в настоящее время концепция S_N^H-реакций уже не ограничивается (гетеро)ароматическими соединениями. За последние 10–15 лет методология распространилась и на неароматические ненасыщенные субстраты, в частности, на производные альдиминов, содержащих C(sp²)-H-связь при азотиновом фрагменте [31,32]. В качестве примера приведем реакцию (схема 8), позволяющую ввести перфторированный фенильный фрагмент в структуру неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов **Л12** [33], которые можно рассматривать как циклические нитроны. В качестве *C*-нуклеофила здесь был использован пентафторфениллитий **Л13** [34], получаемый *in situ* литированием пентафторбензола. Присоединение нуклеофила к имидазольному кольцу дает нестабильный σ-аддукт **Л14**, который далее трансформируется как по окислительному, так и по элиминационному путям [33].

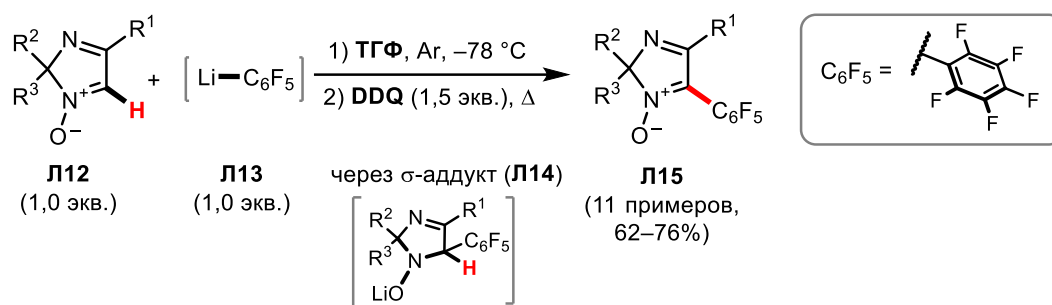


Схема 8 – Нуклеофильное $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -перфторарилрование неароматических 2H-имидазол-1-оксидов путем $\text{S}_\text{N}^\text{H}[\text{AO}]$ (О.Н. Чупахин и сотр., 2020)

На схеме 8 представлен окислительный вариант превращения, при котором использование DDQ в качестве окислителя позволяет вернуть сопряженную циклическую диазодиеновую систему с сохранением *N*-оксидной функции. Отметим, что вновь полученные производные 2H-имидазола Л15 перспективны в качестве флуорофоров, проявляющих эффект внутримолекулярного переноса заряда [33].

Характеризуя вклад нуклеофильной $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализации [16–18] в развитие концепции зеленой химии, следует подчеркнуть, что именно эта стратегия позволяет избежать введения в субстраты вспомогательных групп; если активация все же требуется, то ее во многих случаях можно провести *in situ*, что значительно упрощает направленный синтез.

Кроме того, нужно отметить, что реакции $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ часто способны протекать путем кросс-дегидрогенативного сочетания, повышающего атомную эффективность синтеза. При этом стратегия $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ обычно не требует использования реагентов на основе переходных металлов, хотя в ряде случаев такие соединения (например, соли марганца, железа(III), хрома(VI), меди и церия) могут применяться в качестве окислителей. В целом, именно участие избыточных (сверхстехиометрических) количеств окислителей или иных вспомогательных агентов в процессах нуклеофильной $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализации является одним из основных факторов, ограничивающих ее «зеленый» потенциал. К счастью, многие $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакции могут быть реализованы с использованием кислорода воздуха – практически идеального окислителя, поскольку побочным продуктом в этом случае является вода [11–13,16–18,26].

Важно и то, что в последние годы активно развиваются электрохимические методики, позволяющие проводить ароматизацию сравнительно стабильных σ -аддуктов, устойчивых к аэробному окислению [35–37]. С учетом того, что область применения нуклеофильной $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализации постоянно расширяется и уже не ограничивается реакциями аренов, а также принимая во внимание динамичное обновление арсенала препаративных методов, можно уверенно прогнозировать дальнейшее развитие концепции $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакций и их востребованность как эффективного метода зеленой химии.

1.1.2. Радикальная C(sp²)-Н-функционализация

Другим мощным инструментом C–H-функционализации являются реакции свободнорадикального замещения, которые активно применяются для модификации не только sp²-гибридных, но и полностью насыщенных систем. Как уже отмечалось выше, данный обзор ограничивается рассмотрением функционализации C(sp²)-H-связей в ненасыщенных циклических системах, и для таких превращений характерны два основных механизма их реализации (схема 9). Первый из них основан на взаимосвязанном переносе неспаренного электрона и протона (*proton-coupled electron transfer*, PCET) [38–40], который может осуществляться как последовательно [одноэлектронный перенос (SET) → перенос протона (PT)] (либо в обратной последовательности), так и синхронно (*concerted proton-electron transfer*, CPET) (схема 9а) [38].[†]

Второй механизм может быть рассмотрен как разновидность первого и предполагает перенос атома водорода (*hydrogen atom transfer*, HAT) [41–46] как унитарной частицы (схема 9б). Отметим, что значительная доля PCET- и HAT-превращений протекает также в каталитическом варианте, в частности с применением фоторедокс-катализа [41–44].

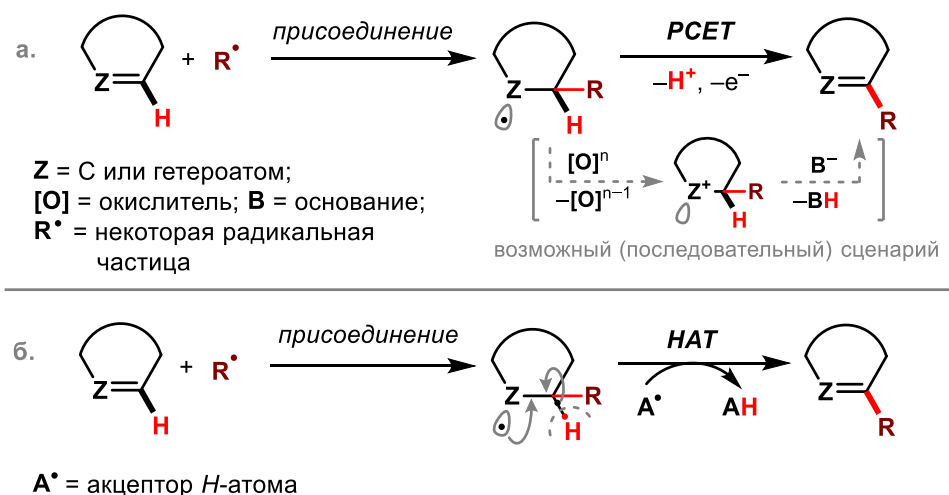


Схема 9 – Радикальная C(sp²)-H-функционализация посредством взаимосвязанного переноса электрона и протона (PCET; а) и посредством переноса атома водорода (HAT; б)

Одним из наиболее известных методов радикальной C(sp²)-H-функционализации является реакция Миниши, позволяющая осуществить алкилирование электронодефицитных гетаренов под действием нуклеофильных углерод-центрированных радикалов. За более чем полувековую историю применения данного синтетического подхода выявлены различные варианты его исполнения, в том числе не требующие применения катализаторов на основе переходных

[†] *Примечание:* в более ранней литературе (до 2010 года) под термином «*proton-coupled electron transfer*», как правило, подразумевался *только синхронный* перенос протона и электрона; впоследствии данный термин охватил и последовательные процессы SET и PT. В данном обзоре автор придерживается современной коннотации термина.

металлов [47–49]. В качестве примера успешного использования реакции Миниши, протекающей в отсутствие катализа, приведем прямое $C(sp^2)$ –Н-карбамоилирование пуриновых оснований **Л16**, а именно производных аденина, гуанина и ксантина (схема 10) [50].

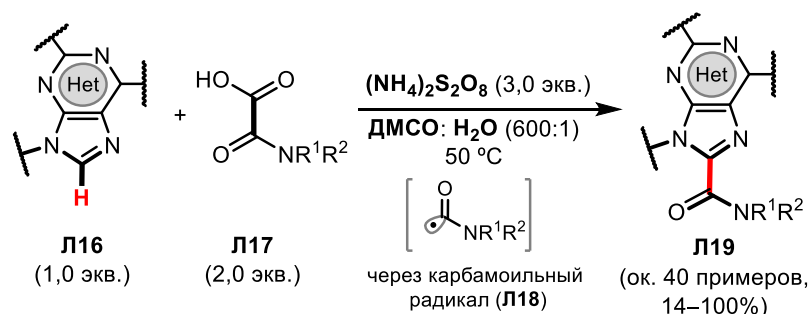


Схема 10 – Радикальное С–Н-карбамоилирование пуриновых оснований (Lee и сотр., 2022)

Данный синтетический протокол предполагает генерирование активных углерод-центрированных радикалов **Л18** посредством декарбоксилирования *N*-замещенных оксаминовых кислот **Л17**, которые, помимо прочего, еще и способствуют повышению электрофильности пуриновых субстратов **Л16** за счет протонирования последних. Инициатором процесса декарбоксилирования является наличие в реакционной смеси персульфата аммония, который при своем разложении высвобождает анион-радикальные частицы $SO_4^{\cdot-}$, запускающие, в свою очередь, процесс переноса неспаренного электрона от молекулы оксамата с последующим отщеплением CO_2 . Полученный карбамоильный радикал **Л18** атакует *N*-протонированный пурин, давая катион-радикальный аддукт, который в присутствии персульфатных производных трансформируется в конечный продукт карбамоилирования **Л19** за счет потери протона и электрона, причем авторы исследования допускают возможность как РСЕТ-, так и НАТ-механизмов. Преимуществами подхода являются широкий субстратный ряд, хорошие выходы продуктов и отсутствие потребности в реагентах на основе переходных металлов. Впрочем, есть и недостатки, к которым можно отнести необходимость введения *N*-защитных групп в аденины и гуанины, а также использование избыточных количеств оксаминовых кислот **Л17** и персульфата аммония [50].

Другой пример, опубликованный проф. Р. Melchiorre с коллегами в 2019 году [51], также по своей сути является реакцией Миниши, однако механизм данного превращения несколько отличается от классического варианта. Авторы использовали (4-ацил)содержащие эфиры Ганча **Л21** (схема 11) в качестве источника ацильных радикалов, генерируемых в результате прямого фотолиза 4-ацил-1,4-дигидропиридинов **Л21** под действием синего света; ацильные радикалы улавливались *N*-протонированными (изо)хинолинами **Л20** с образованием соответствующих катион-радикалов и их последующим депротонированием в нейтральные радикальные интермедиаты **Л22**. Далее наблюдалось отклонение от канонического механизма реакции Миниши, а

именно происходил сдвиг спинового центра и протонирование ацильного атома кислорода. Одноэлектронное восстановление полученного радикального интермедиата **Л23** приводило к соответствующему карбаниону, протонирование которого (вкупе с депротонированием пиридинового азота) приводило к конечному продукту α -гидроксиалкилирования **Л24** [51].

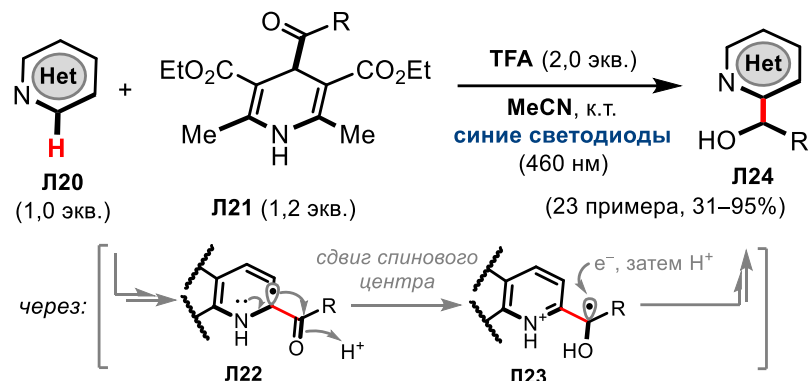


Схема 11 – Радикальное C–H-гидроксиалкилирование (изо)хинолинов (Melchiorre и сотр., 2019)

Наиболее распространенный вариант осуществления радикальной C–H-функционализации в некаталитическом формате связан с использованием избыточных количеств окислителя: в этих целях часто используются пероксиды, персульфаты, хиноны, соединения гипервалентного иода и другие агенты. Как правило, такие окислители являются сравнительно доступными, а продукты их конверсии – малотоксичными, что позволяет эффективно проводить кросс-дегидрогенативные сочетания. Так, к примеру, соединение гипервалентного иода, (диацетокси)иодбензол [PIDA, $PhI(OAc)_2$], было успешно применено Z. Wang и коллегами для прямого введения остатков азолов **Л26** путем замещения $C(sp^2)$ –H-связи в хиноксалинонах **Л25** при комнатной температуре (схема 12) [52].

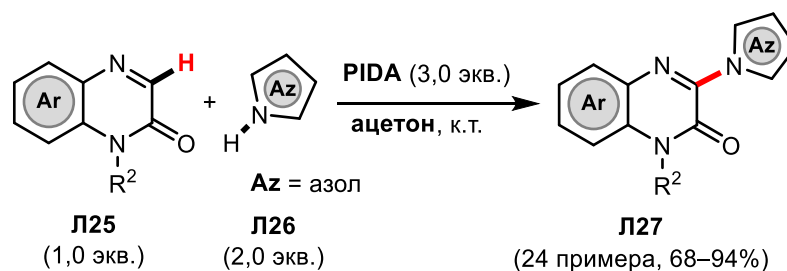


Схема 12 – Радикальное $C(sp^2)$ –H-азолирование хиноксалинонов (Wang и сотр., 2021)

Согласно предложенному авторами механизму, PIDA участвует в генерации азольного N -центрированного радикала, который присоединяется к молекуле хиноксалинона **Л25** с образованием соответствующего радикального интермедиата. Последующие [1,2- H]-сдвиг, одноэлектронное окисление и депротонирование приводят к 3-азолилзамещенному хиноксалин-2-ону

Л27. Данный подход открывает доступ к довольно широкому ряду соединений, требуя, однако, применения двухкратного избытка азота **Л26** и трехкратного избытка окислителя [52].

Как отмечалось выше, многие свободнорадикальные пути модификации C(sp²)-Н-связи реализуются с участием катализаторов, причем в качестве окислителей здесь вполне могут выступать кислород воздуха [16–18] или электрический анод [35–37], что делает такие подходы одними из самых востребованных методов зеленой химии. Каталитические процессы будут рассмотрены в следующем разделе.

1.2. Каталитические методы C(sp²)-Н-функционализации в ароматических и неароматических циклах

Согласно 12 базовым принципам зеленой химии, катализ является одним из факторов, существенно повышающих «зеленый» потенциал разрабатываемых процессов. Впрочем, сама по себе реализация определенного химического превращения в катализируемом варианте не определяет его превосходство с точки зрения экологической эффективности по сравнению с некатализируемым аналогом. Подбор реакционных условий, синтетическая доступность катализаторов, лигандов и реагентов, энерго- и трудозатраты по организации синтеза, а также продуктивность и универсальность процесса играют в данном вопросе решающую роль. Впрочем, многие современные каталитические методики отвечают если не всем, то большинству вышеперечисленных требований, что делает их крайне перспективными.

История использования катализа в процессах C(sp²)-Н-функционализации насчитывает более полутора столетий. Одним из первых примеров является каталитический вариант бензоиновой конденсации, предложенный Н.Н. Зининым в 1840 году (схема 13). Алкилирование аренов по Фриделю–Крафтсу и другие реакции электрофильного ароматического замещения также являются хорошо известными примерами каталитических реакций, протекающих в присутствии кислот Льюиса [53]. В XX веке арсенал каталитических методов был существенно пополнен за счет катализа переходными металлами. В практику современного органического синтеза прочно вошли такие процессы, как Cu-катализируемое C–H-арилирование алкенов по Меервейну (через образование *in situ* арилдиазониевых солей), Pd-катализируемое C–H-арилирование алкенов по Мизороки–Хеку (под действием арилгалогенидов), а также алкилирование электронодефицитных гетероаренов по Миниши в присутствии серебряного катализа [53]. Важнейшей вехой в развитии каталитических подходов к кросс-дегидрогенативному C–H/C–H-сочетанию двух неподдельных субстратов стало открытие в конце 1960-х годов Pd^{II}-катализируемой реакции Фудзиды–Моритани, осуществляемой в присутствии внешнего окислителя [54].

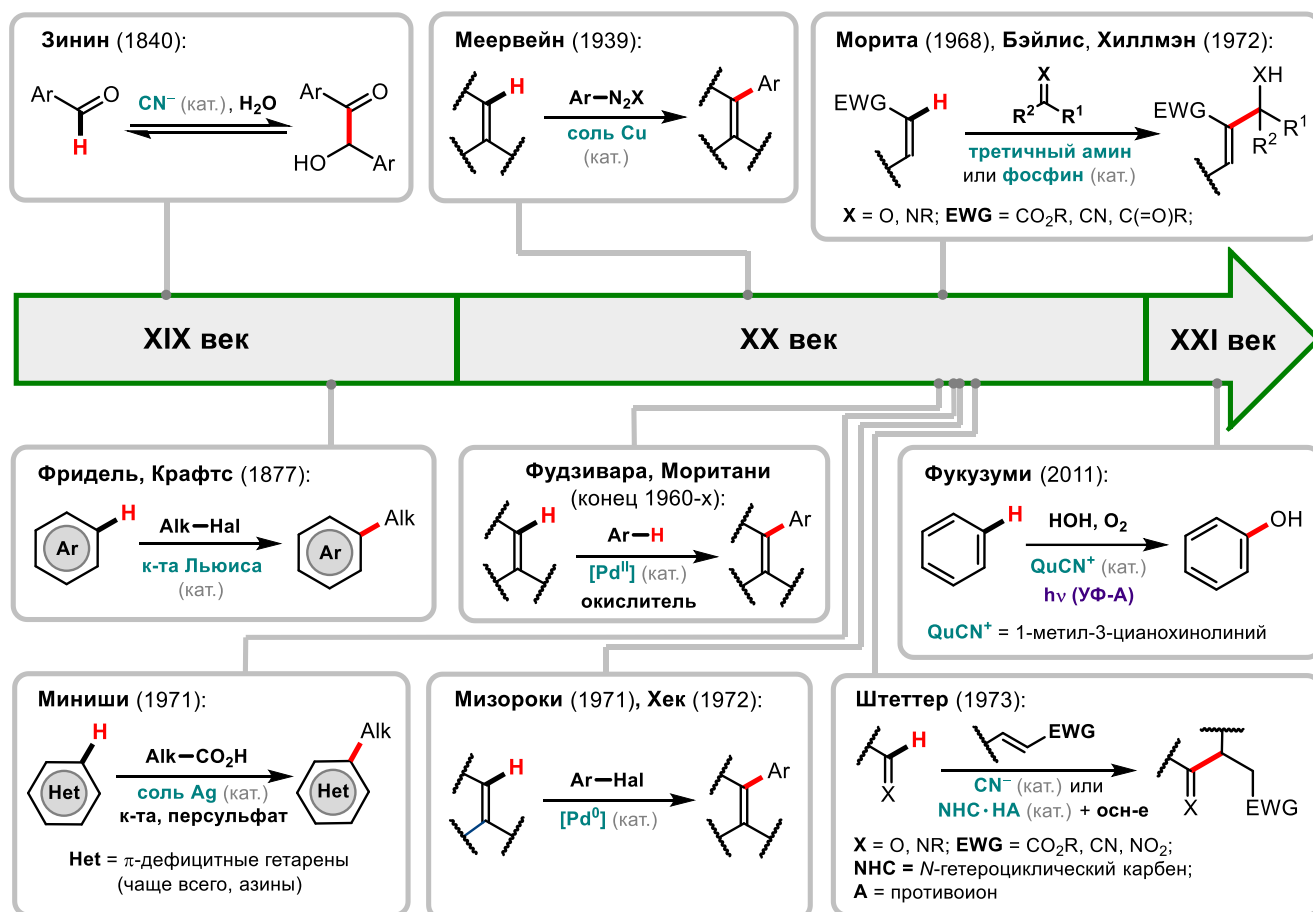


Схема 13 – Ретроспективный взгляд на каталитическую $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализацию: основные вехи методологии

Одним из пионеров органокаталитической $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализации стал проф. Р. Бреслоу, чьи исследования механизма бензоиновой конденсации в присутствии азолиевых солей, выполненные во второй половине XX века, послужили стимулом для разработки многочисленных подходов, катализируемых *N*-гетероциклическими карбенами (NHC) [55,56]. В 1970-е годы круг органокаталитических процессов был пополнен благодаря открытию реакций Штеттера, Мориты–Бэйлиса–Хиллмэна и других подобных превращений.

В XXI веке развитие $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -функционализации было предопределено успехами в области фоторедокс-катализа,[§] асимметрического органокатализа, а также разработкой различных гибридных методик, включающих использование двух или более взаимосвязанных каталитических циклов в рамках одной реакции. Ниже на избранных примерах будут рассмотрены некоторые типы каталитических реакций, затрагивающих $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -связь в ароматических и неароматических циклах.

[§] На схеме 13 представлен показательный пример, опубликованный группой С. Фукузуми в 2011 году [241], который демонстрирует возможность получения фенола в гомогенной среде из бензола и воды, что долгое время считалось невозможным.

1.2.1. Катализ переходными металлами

За последние несколько десятилетий использование самых разнообразных катализаторов на основе переходных металлов для осуществления широкого круга реакций кросс-сочетания стало привычной методологией современного органического синтеза. Еще относительно недавно реализация таких превращений была практически целиком сосредоточена на использовании катализаторов на основе палладия, меди или никеля; сегодня подобные каталитические функции известны для большинства переходных металлов. В частности, все бóльшую популярность обретают катализаторы на основе комплексов иридия и рутения, нашедшие применение в сфере динамично развивающегося фоторедокс-катализа [57]. Кроме того, в соответствии с вектором зеленой химии значительные усилия прилагаются для поиска подходов, в которых вместо традиционных комплексов на основе благородных металлов используются более доступные альтернативы (*base-metal catalysis*) [58–60]. В то же время, в отношении методик, по-прежнему включающих участие какого-либо катализатора на основе драгоценного металла, предпринимаются шаги, направленные на максимально возможное снижение его загрузки без ущерба продуктивности процесса, а также на поиск путей для многократной регенерации такого компонента реакции.

Рассматривая процессы C(sp²)–H-функционализации, катализируемые переходными металлами, необходимо принимать во внимание особенности активации определенных C–H-связей. Широко известным механизмом такой активации является окислительное присоединение, согласно которому металлокомплекс инициирует разрыв C–H-связи с одновременным образованием связей M–C и M–H, то есть фактически металлокомплекс внедряется в C–H-связь (схема 14). Такой механизм характерен для электроноизбыточных комплексов «поздних» переходных металлов (Pt, Ru, Ir, Fe, Re, Os) в их низкой валентности, для которых повышение степени окисления металла, а также изменение геометрии комплекса, вызываемое потенциальным образованием двух новых связей, не являются критическим препятствием с энергетической точки зрения [61].

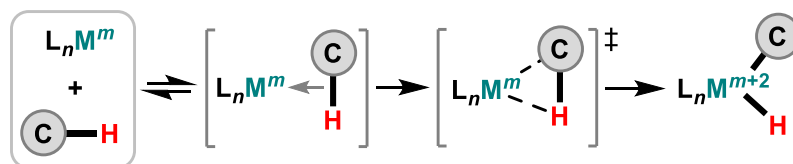


Схема 14 – Катализируемая переходными металлами C–H-активация посредством окислительного присоединения. Обозначения: L_n – лиганды (в количестве n); M^m – металл (в степени окисления m)

В случае «поздних» переходных и постпереходных металлов, обладающих кислотностью по Льюису (Pd^{2+} , $Pt^{2+/4+}$, Hg^{2+}), в их реакциях с аренами реализуется иной механизм металлирования, согласно которому взаимодействие электрофильного металлического центра с π -электронным облаком ароматического субстрата способно впоследствии приводить к образованию

соответствующего σ -комплекса (схема 15) [61,62]. Последний, в свою очередь, склонен к депротонированию в результате самопроизвольной рearоматизации либо под действием основания, в качестве которого, например, может выступить один из лигандов из координационной сферы металлокомплекса.

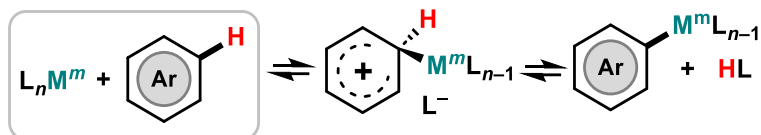


Схема 15 – Катализируемая переходными металлами C–H-активация посредством электрофильного ароматического металлирования. Обозначения: L_n – лиганды (в количестве n); M^m – металл (в степени окисления m)

Еще один путь C–H-активации, реализуемой с участием электронодефицитных металлокомплексов (то есть более устойчивых к окислению), – это метатезис σ -связей, при котором разрыв связей M–R и C–H (схема 16) и образование новых связей M–C и R–H протекают согласованно (через соответствующее переходное состояние) и без изменения степени окисления металла. Такой механизм предпочтителен для «ранних» переходных металлов (3 и 4 группы, лантаноиды, актиноиды) с присущей им электронной конфигурацией d^0 (схема 16) [61].

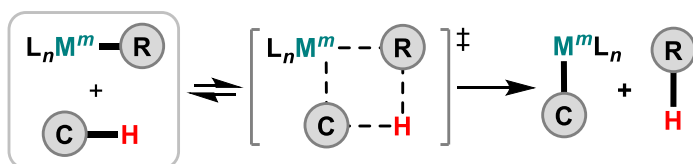


Схема 16 – Катализируемая переходными металлами C–H-активация посредством метатезиса σ -связей (σ BM) или согласованного металлирования–депротонирования (CMD). Обозначения: L_n – лиганды (в количестве n); M^m – металл (в степени окисления m). Комментарии: 1) в случае σ BM разрыв связи с металлом и связывание с H -атомом реализуется за счет одного и того же атома (обычно углерода) в составе R-группы через 4-центровое переходное состояние; 2) для CMD переходное состояние может быть образовано большим количеством членов; при этом R связывается с H -атомом за счет атома с неподеленной парой электронов

Похожее переходное состояние возникает и при процессе согласованного металлирования–депротонирования (CMD). Несмотря на то, что CMD-процесс в литературе иногда приравнивают к понятию «метатезис σ -связей» [63], обычно под этими терминами подразумевают разные процессы [62,64]. Так, в случае метатезиса один и тот же атом (зачастую углерод), входящий в состав фрагмента R (схема 16), одновременно разрывает собственную связь с металлом и образует новую связь с водородом через четырехцентровое переходное состояние, что имеет сходство с процессом $[2\sigma + 2\sigma]$ -циклоприсоединения [64]. В свою очередь, в случае CMD-процесса

переходное состояние может иметь большее количество членов, так как в явлениях согласованных разрыва/образования связей при фрагменте R, как правило, участвуют различные атомы данного фрагмента; при этом связь R с атомом водорода обязательно генерируется через атом, обладающий неподеленной парой электронов.

Помимо CMD, существует еще один вариант C–H-активации, напоминающий по своей сути механизм метатезиса; согласно данному пути, происходит согласованное 1,2-присоединение связи C–H к кратной связи амидо-, алкокси-, алкилиденовых или алкилидиновых комплексов «ранних» и «средних» переходных металлов (схема 17). Однако вновь образованная связь X–H здесь не отделяется от металлокомплекса в силу того, что на ее формирование затрачены не σ -, а π -электроны связи M–X (либо электроны несвязывающей орбитали).

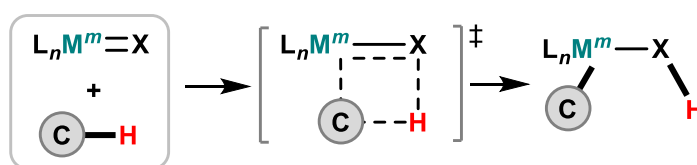


Схема 17 – Катализируемая переходными металлами C–H-активация посредством 1,2-присоединения. Обозначения: L_n – лиганды (в количестве n); M^m – металл (в степени окисления m)

Следует отметить, что выше были описаны только внутрисферные (*inner-sphere*) пути C–H-активации. Существует также и ряд внешнесферных механизмов, в которых C–H-связь взаимодействует не с металлическим центром, а с его лигандным окружением. В качестве типичного примера внешнесферной активации можно привести явление одноэлектронного переноса (SET) между субстратом и фотовозбужденным полипиридилльным комплексом рутения в рамках фоторедокс-катализируемого процесса (схема 18) [57].

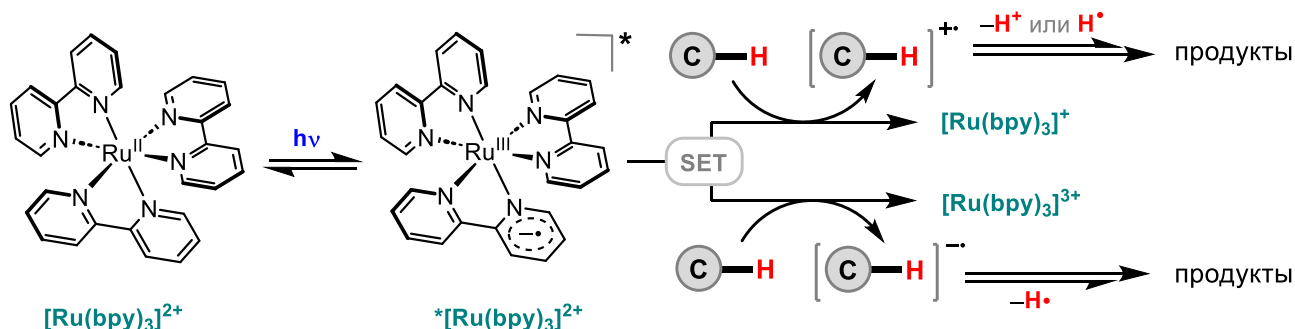


Схема 18 – Внешнесферная C–H-активация при помощи рутениевого фоторедокс-катализатора

Важным обстоятельством, влияющим на региоселективность катализируемой переходными металлами C–H-функционализации, является наличие в структуре субстрата направляющих групп (*directing groups*, DGs), настраивающих его координацию с металлокомплексом на взаимодействие с определенным центром, который оказывается предпочтительным благодаря

электронным и/или стерическим эффектам, оказываемым такими группами. Роль направляющих групп могут выполнять как «нативные» фрагменты, уже присутствующие в молекуле субстрата, так и заместители, намеренно вводимые в субстрат для осуществления избирательной C–H-модификации и удаляемые после ее проведения. Последний вариант является нежелательным с точки зрения зеленой химии, т.к. подразумевает несколько дополнительных стадий, что снижает общую эффективность цепочки превращений, однако зачастую он бывает необходим для принципиальной реализации синтеза. В данном случае приемлемыми являются такие направляющие группы, постановка и удаление которых могут быть осуществлены без особых трудностей [65,66]. Среди них следует выделить т.н. «бесследные» направляющие группы (*traceless DGs*), которые легко элиминируются из молекулы субстрата в результате металл-катализируемой C–H-активации [66–68]. Самыми перспективными, пожалуй, являются «транзитные» направляющие группы (*transient directing groups*), которые вводятся в молекулу субстрата, избирательно обеспечивают активацию C(sp²)–H-связи и впоследствии удаляются из молекулы в ходе единого (*one-pot*) процесса [69–75]. Более того, последний вариант позволяет использовать реагенты для постановки таких направляющих групп в каталитических количествах.

В качестве примера катализа с участием «транзитной» направляющей группы можно привести недавно опубликованный J. Bull с коллегами метод Cu-катализируемого *орто*-C(sp²)–H-сульфонилирования бензиламинов **Л28** под действием сульфатов **Л29** (схема 19) [76].

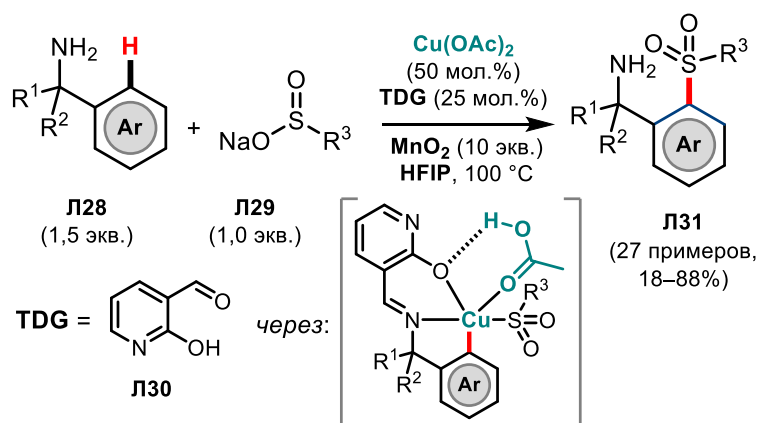


Схема 19 – Cu-катализируемое C(sp²)–H-сульфонилирование бензиламинов при помощи каталитической «транзитной» направляющей группы (Bull и сотр., 2023)

Надстройка направляющей группы здесь осуществляется за счет взаимодействия *in situ* бензиламинов **Л28** с каталитическим количеством 2-гидроксиникотинового альдегида **Л30**, что приводит к соответствующим иминам. Иминные фрагменты являются одними из наиболее популярных «транзитных» направляющих групп [71] благодаря легкости их генерирования взаимодействием карбонильных соединений с аминами, их выраженному направляющему эффекту, а

также простоте удаления направляющей группы посредством гидролиза. Авторы работы [76] на основании проведенных DFT-расчетов утверждают, что в их случае внедрение такой направляющей группы позволяет существенно снизить энергетический барьер для согласованного металлирования–депротонирования (CMD), обеспечивающего C–H-активацию субстрата **Л28**. Как итог, разработанный подход позволил получить серию из 27 сульфонилированных бензиламинов **Л31**. Достоинством данного подхода является отсутствие потребности в комплексах благородных металлов (таких как палладий), ранее являвшихся чуть ли не обязательным атрибутом подобного типа реакций. Впрочем, высокие загрузки используемого медного катализатора (50 мол.%), а также большой избыток окислителя – диоксида марганца, необходимого для рекуперации каталитических частиц, требуют дальнейшего усовершенствования этого метода.

Еще одной *орто*-направляющей группой, нашедшей широкое применение, является *N*-оксидный фрагмент, чему способствовала группа проф. К. Фенью в 2000-е гг. [77–80] Одной из задач работы коллектива исследователей было изучение влияния $[N^+-O^-]$ -фрагмента на региоселективность Pd-катализируемой C–H-функционализации в гетероароматических соединениях. В контексте зеленой химии проблемной особенностью *N*-оксидной направляющей группы является необходимость ее предварительного введения в молекулу (как правило, это достигается посредством окисления азаксигруппы при помощи перекисей), а также последующего снятия (восстановлением), что может оказаться несовместимым с наличием в молекуле субстрата функциональных групп. Впрочем, когда *N*-оксид является «нативным» фрагментом, сохраняющимся в целевом продукте, он может использоваться для дальнейшей дериватизации. К таким потенциальным целевым продуктам, например, можно отнести производные циклических нитронов, которые представляют интерес для медицинской и аналитической химии благодаря своим антирадикальным и другим полезным свойствам. Участие *N*-оксидного фрагмента предопределило, в частности, разработку прямого Pd-катализируемого кросс-дегидрогенативного сочетания имидазолксидов **Л32** с π -избыточными гетероаренами **Л33** (пирролами и тиофенами), приводящего к соответствующим функционально замещенным нитронам **Л34** (схема 20) [81].

Примечательно, что первичная C–H-активация в данном процессе реализуется за счет координации палладиевого катализатора с ароматическим гетероциклом, что было подтверждено контрольными экспериментами по протон-дейтериевому обмену. Последующая C–H-активация в альдонитронной компоненте предположительно протекает путем согласованного металлирования–депротонирования, приводя к целевым продуктам **Л34**. Преимуществом данного метода является кросс-дегидрогенативный формат его реализации, однако использование избыточных количеств вспомогательных реагентов, достаточно большая загрузка палладиевого катализатора, а также выходы продуктов оставляют желать лучшего.

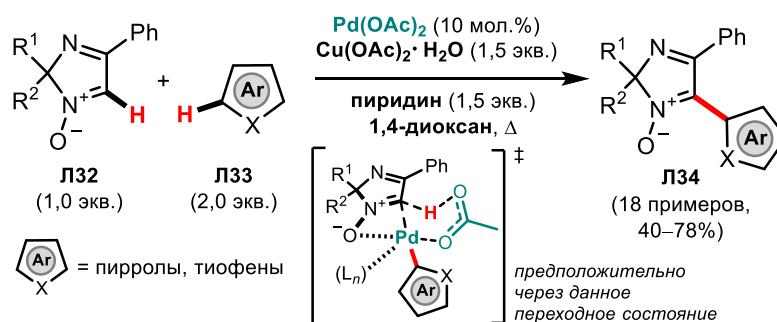


Схема 20 – Pd-катализируемое кросс-дегидрогенативное сочетание циклических нитронов с π-избыточными гетаренами (О.Н. Чупахин и сотр., 2019)

Надо отметить, что большинство известных направляющих групп обладают выраженным *орто*-координирующим эффектом, обеспечивая функционализацию ближайшей С–Н связи в ненасыщенных системах. При этом проведение подобных реакций селективно по одному из удаленных положений может представлять более трудную задачу [82,83]. В принципе, такие превращения могут быть осуществлены за счет введения в субстрат ковалентно связанных направляющих групп или темплатов [82], однако участие последних зачастую усложняется по сравнению с *орто*-координирующими аналогами, что делает их использование неэффективным с точки зрения атомной экономии.** В этой связи более интересной представляется стратегия *ненаправленной* С–Н-функционализации [84], в рамках которой региоселективность реакции определяется стерическим и/или электронным контролем, регулируемым не только за счет «нативных» заместителей в субстрате, но и благодаря грамотной настройке структуры каталитического металлокомплекса, пространственная геометрия и электронная структура которого могут оказать решающее влияние на предрасположенность какой-либо удаленной С–Н-связи в молекуле субстрата к функционализации. Примером, иллюстрирующим данную концепцию, является метод *мета*-селективного иридий-катализируемого С–Н-борилирования аренов **L35**, разработанный L. Pies и коллегами [85], согласно которому избирательность реакции достигается за счет продуманного дизайна лиганда **L36**, геометрия которого позволяет блокировать не только *орто*-, но и *пара*-положения, при этом сохраняя доступ внутренней координационной сферы катализатора к *мета*-расположенной С–Н-связи (схема 21). В итоге именно *мета*-положение преимущественно подвергается С–Н-активации, что далее приводит к целевым продуктам борилирования **L37**. Отметим, что для протекания процесса достаточно 4 мол.% лиганда **L36**, что следует отнести к достоинствам метода, даже принимая во внимание весьма сложную структуру лиганда. К сожалению,

** *Примечание:* существуют немногочисленные примеры селективной функционализации удаленной С–Н-связи в аренах с применением направляющих групп простого строения в присутствии рутениевых катализаторов [82]. Дистальная ориентация в таких случаях может быть реализована за счет электронных эффектов, возникающих в результате металлирования арена под действием производного рутения.

несмотря на относительную региоселективность методики, избежать минорных примесей продуктов *пара*-замещения, а также *мета*-диборилирования авторам не удалось, и часть полученных продуктов была выделена в виде смесей соответствующих соединений (схема 21) [85].

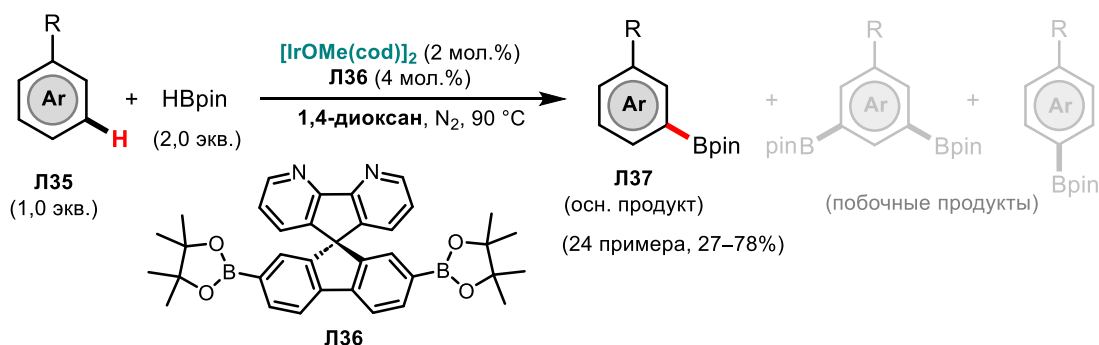


Схема 21 – Ir-катализируемое *мета*-селективное C–H-борилирование аренов (Piess и сотр., 2022)

В целом, катализ переходными металлами, несомненно, продолжает оставаться одним из самых важных инструментов, широко используемых для прямой C–H-функционализации ненасыщенных соединений, что подтверждается значительным количеством свежих обзоров по данной тематике, анализирующих ее последние достижения с различных точек зрения [86–93]. В свете усилий, направленных на повышение зеленого потенциала металл-катализируемых реакций, предпринимаются многочисленные попытки отказа от использования избыточных количеств химических окислителей или других вспомогательных реагентов за счет совмещения металлокомплексного катализа с фоторедокс- [94–103] или электрокатализом [98, 104–113]. Направленный дизайн лигандов и темплатов позволяет проводить сложные модификации C(sp²)–H-связей как в приближенных, так и в удаленных фрагментах субстрата, а разработка «транзитных» направляющих групп способствует сокращению количества химических стадий и снижению загрузок реагентов, необходимых для введения таких групп в молекулу, вплоть до каталитических количеств. Нет сомнений, что успехи в области металлокатализа создадут мощный фундамент для дальнейшего развития и совершенствования этих методов в ближайшем будущем.

1.2.2. Органокатализ

Органокаталитические методы получают все большее признание в органическом синтезе, в том числе в области функционализации C(sp²)–H-связей. Такие методы позволяют осуществить широкий спектр превращений с применением каталитических загрузок органических соединений, и исключить тем самым необходимость вовлечения в реакции стехиометрических количеств дорогостоящих окислителей, восстановителей и иных реагентов. Непосредственно в процессе C–H-активации такие органокатализаторы нередко играют лишь вспомогательную роль, не расщепляя C–H-связь субстрата напрямую [114]. В данном случае их функция может заключаться в содействии процессу активации за счет образования при взаимодействии с субстратом более

реакционноспособных промежуточных продуктов, нежели сам субстрат в исходном виде. В качестве примера органокатализаторов можно привести обсуждавшиеся выше «транзитные» органические лиганды, используемые в металл-катализируемых кросс-сочетаниях, которые при связывании с субстратом позволяют снизить энергетический барьер для ключевой стадии C–H-металлирования субстрата за счет участия дополнительного координационного центра, способствующего хелатированию металла и формированию более стабильного металлоцикла. Очевидно, что при использовании в качестве лигандов хиральных органических молекул, можно также достигнуть энантиоселективности процесса сочетания [75].

Органокатализаторы могут активировать C(sp²)-H-связь в ароматических и ненасыщенных молекулах и напрямую – за счет явлений взаимосвязанного переноса электрона и протона (PCET), а также переноса атома водорода (HAT). Хорошо известной группой таких соединений являются органические фоторедокс-катализаторы [115,116], которые при поглощении энергии видимого или УФ-излучения переходят в относительно долгоживущее возбужденное состояние, становясь при этом мощными донорами или акцепторами неспаренного электрона. Это, в свою очередь, предопределяет редокс-взаимодействие с субстратом (SET-процесс; пример показан на схеме 22), либо же перенос энергии от катализатора к субстрату с переходом последнего в возбужденное состояние, что предопределяет дальнейшую функционализацию субстрата. Поскольку роль фоторедокс-процессов в C(sp²)-H-функционализации требует отдельного подробного обсуждения, в данной главе ограничимся лишь кратким упоминанием об этих превращениях (схема 22).

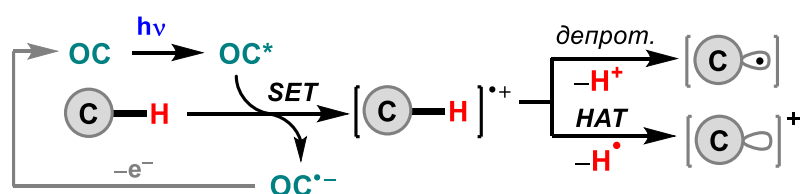


Схема 22 – Окислительная C–H-активация при помощи органофоторедокс-катализа. Обозначения: OC – органокатализатор (ксантеновые, акридиниевые, пирилиевые и др. красители); $h\nu$ – излучение в видимом или УФ-диапазоне

Обратимся также к иному типу редокс-активных органокатализаторов, которые способны инициировать процесс C–H-активации, находясь в своем основном, а не в возбужденном состоянии. К ним, в частности, можно отнести так называемые HAT-катализаторы – органические радикалы, способные выступать в качестве акцепторов водородного атома, либо неспаренного электрона (схема 23) [117].

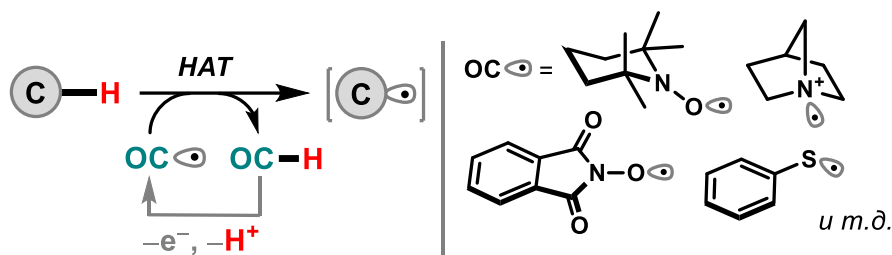


Схема 23 – $C(sp^2)$ -H-активация при помощи HAT-катализа, осуществляемого органическими молекулами в основном состоянии

В большинстве случаев данные парамагнитные соединения (за исключением стабильных нитроксильных радикалов) образуются *in situ* путем одноэлектронного окисления соответствующих более устойчивых форм. Такие восстановленные формы, кстати, способны инициировать обратные процессы, которые могут происходить в ходе реакции, то есть могут являться HAT-донорами или одноэлектронными восстановителями. К наиболее часто применяемым органокаталитическим редокс-парам можно отнести: 1-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TEMPOH) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (TEMPO); *N*-гидроксифталимид (NHPI) и фталимид-*N*-оксил (PINO); третичные амины [например, хинуклидин или диазабициклооктан (DABCO)] и их катион-радикалы; тиолы (например, тиофенол) и соответствующие тиольные радикалы [117]. Похожим действием обладают также органокатализаторы, которые являются достаточно сильными окислителями. К таким веществам можно отнести хиноны (например, DDQ и хлоранилы), органические соединения гипервалентного иода, а также оксоаммониевые производные (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксопиперидин-1-иевые соли, являющиеся продуктами окисления TEMPO). Отметим, что для регенерации вышеописанного типа катализаторов может потребоваться (сверх)стехиометрическое количество терминального окислителя (или восстановителя), либо взаимодействие с кооперативным каталитическим циклом в рамках гибридных методик. В связи с этим, следует сопоставлять затраты и общий «экологический след», свойственные таким органокаталитическим методам в сравнении с их некаталитическими аналогами, использующими стехиометрические загрузки какого-либо вспомогательного реагента.

В качестве примера приведем метод ди- и трифторметоксилирования $C(sp^2)$ -H-связей в аренах **Л38**, опубликованный в 2020 году Р. Liu, М.-Y. Ngai и коллегами (схема 24) [118]. Данный подход позиционируется авторами как редокс-нейтральный, поскольку используемый в качестве катализатора TEMPO, а также его окисленная оксоаммониевая форма, образующаяся *in situ*, формально способны поддерживать каталитический цикл лишь за счет редокс-взаимодействий с субстратами (или интермедиатами); теоретически такой подход не требует дополнительных редокс-агентов. В то же время, авторы отмечают, что для успешного протекания реакции необходимо использование стехиометрического количества карбоната лития, который предотвращает выведение

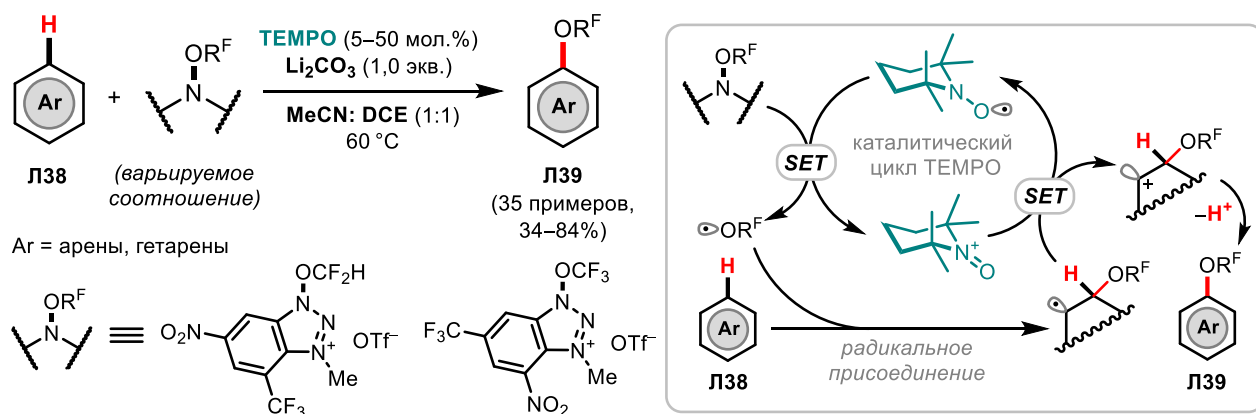


Схема 24 – TEMPO-катализируемое ди-/трифторметоксилирование С–Н-связей в (гетеро)аренах (Liu & Ngai и сотр., 2020)

TEMPO из каталитически активной формы за счет связывания с кислым побочным продуктом, способным деструктивно воздействовать на катализатор. Более того, установлено, что Li_2CO_3 может восстанавливать оксоаммониевый катион обратно до TEMPO в ходе SET-процесса, тем самым способствуя регенерации катализатора. Поскольку карбонат лития является дешевым и нетоксичным реагентом, его использование не вредит «зеленому» потенциалу реакции. Описанный подход использован авторами для получения серии из 35 (гетеро)ароматических соединений Л39 с выходами до 84%.

Отдельно стоит обсудить катализируемые *N*-гетероциклическими карбенами реакции С–С-сочетания, протекающие через образование интермедиатов Бреслоу и основанные на инверсии полярности [55], пусть их и нельзя причислить к типовым способам $\text{C}(\text{sp}^2)$ –Н-функционализации в циклических субстратах (схема 25).^{††} Такие превращения характерны для альдегидов (реакция Штеттера, бензоиновая конденсация) и их азометиновых аналогов [119]. Удивительно, что до сих пор не известно ни одного примера подобного рода реакций, в которых инверсии полярности под действием ННС подвергались бы циклические альдимины.

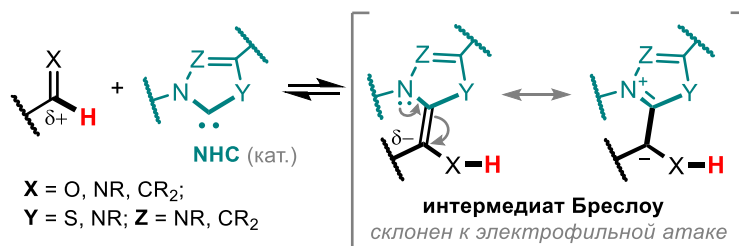


Схема 25 – Формальная $\text{C}(\text{sp}^2)$ –Н-активация за счет ННС-катализируемой инверсии полярности

^{††} *Примечание:* любопытно, что сам процесс образования интермедиата Бреслоу в результате взаимодействия предкатализатора (азолиевой соли) с карбонильным соединением в присутствии основания можно рассматривать как $\text{C}(\text{sp}^2)$ –Н-функционализацию предкатализатора, в которой образование карбена является промежуточной стадией.

Редкий случай NHC-катализируемой функционализации C(sp²)-H-связи при циклическом каркасе, протекающей через образование интермедиата с обращенной полярностью, был опубликован в 2022 году А. Вѳу с коллегами (схема 26) [120].

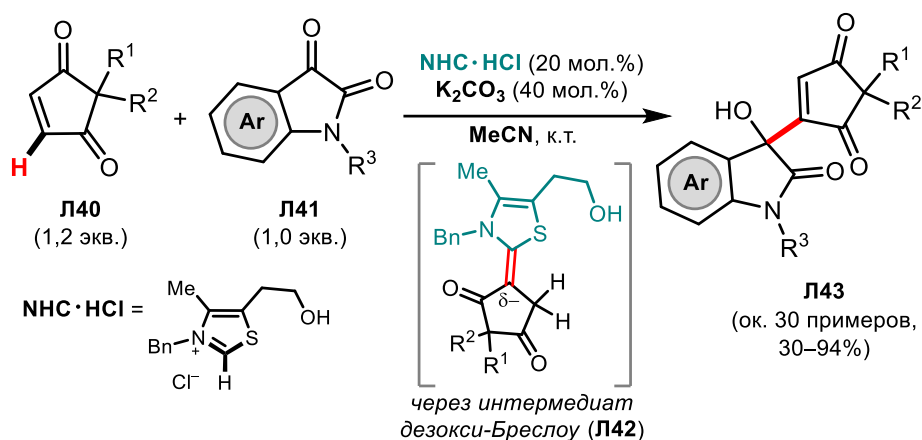


Схема 26 – NHC-катализируемое C–C-сочетание циклоалкендионов с изатинами (Вѳу и сотр., 2022)

В данном сообщении на примере циклопент-4-ен-1,3-дионов **L40** показана возможность генерации и выделения в чистом виде интермедиата дезокси-Бреслоу **L42**, образующегося при взаимодействии активированного алкена с *N*-гетероциклическим карбеном. Такой интермедиат далее способен взаимодействовать с *C*-электрофильным центром изатинов **L41**, давая соответствующие продукты сочетания **L43** с выходами до 94%. Также авторами показана применимость данной реакции для *N*-метилмалеимида и 1,4-нафтохинона как алкенсодержащих компонентов [120].

Еще один вид органокатализа, активно используемый в методологии C(sp²)-H-функционализации, связан с применением в качестве добавочных компонентов, ускоряющих реакцию, оснований и кислот органической природы. Так, к примеру, основания Льюиса являются важнейшей составляющей для реализации C–C-сочетаний по Морите–Бэйлису–Хиллмэну [121] и Рохуту–Карриер [122], способствуя активации α-C(sp²)-H-связей в α,β-непредельных карбонильных соединениях (схема 27), а также других акцепторах Михаэля для их дальнейшего взаимодействия с *C*-электрофильными реагентами.

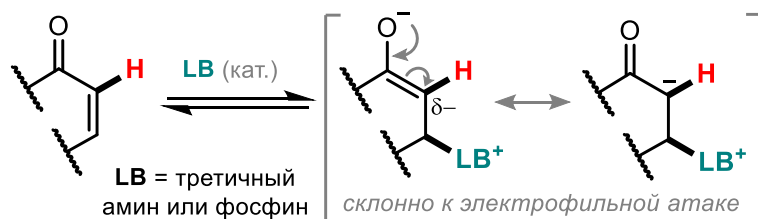


Схема 27 – C(sp²)-H-активация при помощи катализа органическими основаниями Льюиса

Как правило, в качестве основных катализаторов здесь используются третичные амины (DABCO, DBU, DMAP), либо третичные фосфины, такие как трициклогексилфосфин и трибутилфосфин. В качестве электрофилов в реакции Мориты–Бэйлиса–Хиллмэна обычно выступают альдегиды и альдимины, дающие продукты (α -гидрокси)алкилирования и (α -амино)алкилирования соответственно; в реакции Рохута–Карриер роль электрофила отводится α,β -непредельным карбонилсодержащим соединениям. В контексте $C(sp^2)$ –H-функционализации циклических соединений, вышеупомянутые превращения могут применяться к таким субстратам, как циклические еноны [123], α,β -непредельные лактоны [123], тиолактоны [123] и лактамы [124], производные малеимида [125], а также пироны [126] и хромоны [127]. При необходимости реакции могут быть проведены в энантиоселективной манере – разумеется, при условии надлежащего подбора хирального катализатора.

Обсуждая оптически активные органокатализаторы, нельзя оставить без внимания класс органических фосфорсодержащих кислот Бренстеда, к которым относятся коммерчески доступные производные 1,1'-би-2-нафтола (BINOL) и 1,1'-спиробииндан-7,7'-диола (SPINOL). В последние годы такие хиральные фосфорные кислоты (CPA) весьма активно используются в синтезе би(гетеро)ариллов, инициируя реакции атропоселективного кросс-дегидрогенативного сочетания, обобщенный механизм которых представлен на схеме 28 [128].

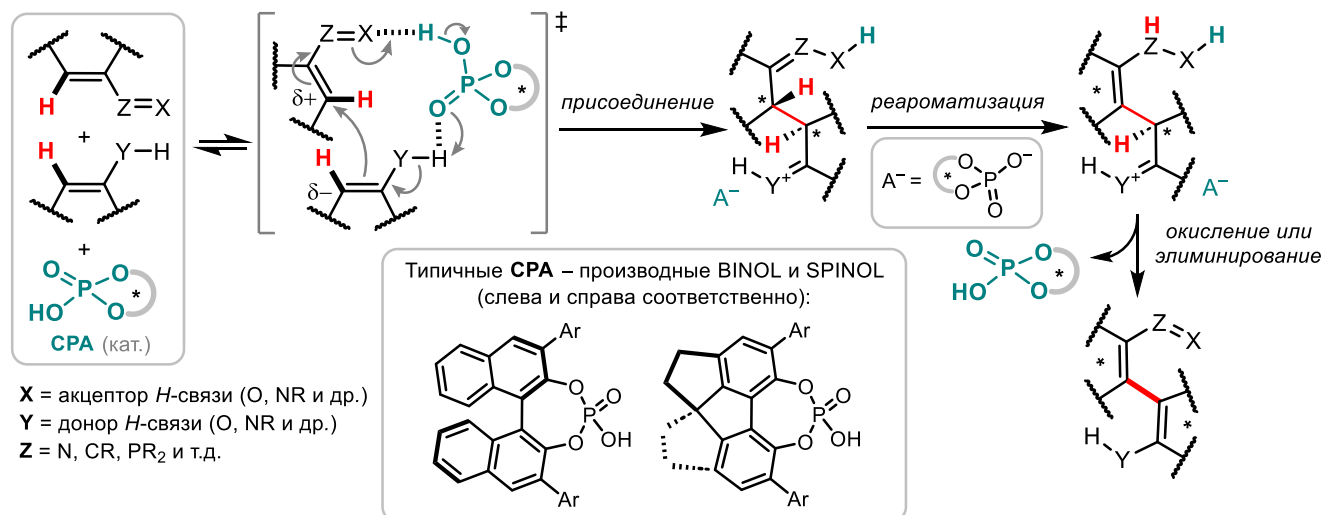


Схема 28 – Атропоселективная двойная $C(sp^2)$ –H-функционализация при помощи каталитических хиральных органических фосфорных кислот (CPA)

Следует, впрочем, отметить, что сфера применения таких асимметрических катализаторов отнюдь не ограничивается данными превращениями. Так, например, исследовательская группа под руководством лауреата Нобелевской премии, проф. Б. Листа недавно сообщила [129] о способности иминодифосфоримидатов на основе BINOL **Л47**, являющихся сильными кислотами Бренстеда, катализировать реакции Фриделя–Крафтса не только в ряду π -избыточных

(гетеро)аренов, но и в случае бензола и простых алкилбензолов (схема 29). В результате алкилирования ароматических субстратов **Л44** *N,O*-ацетальми **Л45** авторами была получена серия из 24 (гетеро)арилглициновых эфиров **Л46** с выходами до 98%, а также высокой степенью регио- и энантиоселективности.

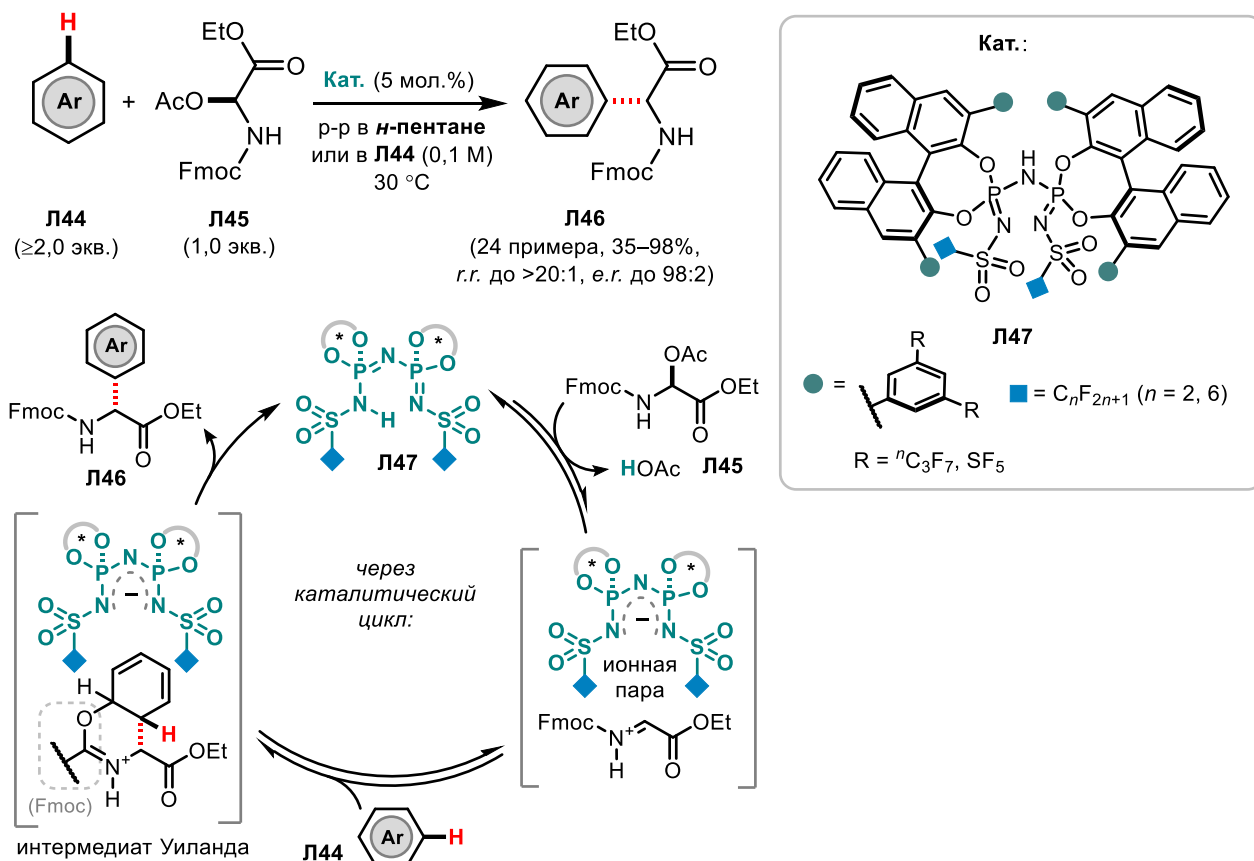


Схема 29 – Асимметрическое C–H-алкилирование (гетеро)аренов по Фриделю–Крафтсу (List и сопр., 2023)

Завершая тему о роли органокатализа в $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -активации/функционализации, хотелось бы отметить еще один принципиальный подход, который, несмотря на свою пока относительно малую распространенность в данной области, способен в перспективе составить конкуренцию металл-катализируемым методам. Речь идет о катализе стерически затрудненными нескомпенсированными парами Льюиса (*frustrated Lewis pairs*; FLP) [130–132]. Такие соединения представляют собой органические молекулы, в которых два функциональных фрагмента, обладающие кислотностью и основностью по Льюису соответственно, разделены между собой углеродным каркасом, препятствующим их взаимодействию друг с другом. Ранее на примере борилирования $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -связи в π -избыточных гетероциклах [133] было показано, что такого рода биполярные катализаторы способны активировать C–H связь, по сути, идентично механизму согласованного металлирувания–депротонирования (CMD), за тем исключением, что роль электрофильного «псевдометаллирующего» агента здесь играет борановый заместитель в структуре FLP; за депротонирование же

здесь ответственны обычные группы, обладающие основностью по Льюису, то есть амины или фосфины (общий пример подобного рода активации представлен на схеме 30).

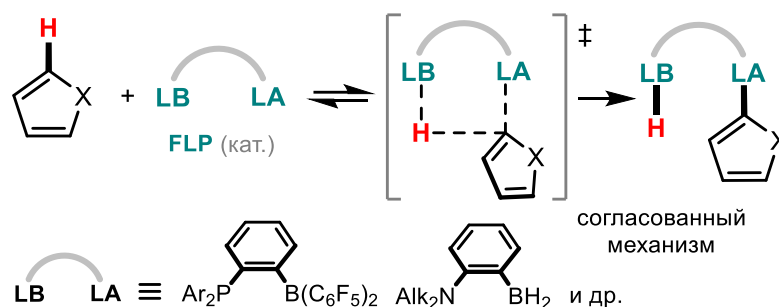


Схема 30 – C(sp²)-H-активация при помощи катализа стерически затрудненными нескомпенсированными парами Льюиса (FLP)

Позже было установлено, что в случае FLP, в которых кислотный и основной центр находятся на сравнительно большом расстоянии друг от друга, вместо CMD может реализовываться последовательный карбен-ассоциированный механизм, являющийся более энергетически выгодным в силу дистанционных эффектов [134].

В целом, очевидно, что использование органокатализа является крайне перспективной стратегией, позволяющей проводить желаемые реакции с высокой степенью продуктивности и энантиоселективности (последнее особо значимо в синтезе биологически активных соединений). Ярким тому подтверждением является Нобелевская премия по химии за 2021 год, врученная Дэвиду Макмиллану и Бенъямину Листу за достижения в области асимметрического органокатализа. Нет сомнений в том, что в ближайшие годы можно ожидать дальнейшего прогресса в этой области.

1.3. Выводы

В настоящей главе был проведен анализ работ последнего десятилетия в области прямой функционализации C(sp²)-H-связей в ароматических и неароматических системах и оценить их вклад в развитие зеленой химии. Обширные научные знания, накопленные ранее в этой области, во многом предопределили ее сегодняшние достижения как в части использования некаталитических методов, так и в области катализа. Успехи последнего десятилетия в области прямой функционализации C(sp²)-H-связей оказали влияние на логику современного органического синтеза, которая меняется и отходит от своих привычных представлений. Каждый из описанных в данной главе новых подходов обладает своими достоинствами и недостатками, определяющими их «зеленый» потенциал, однако общая ориентация этих подходов на соответствие принципам PASE возвела стратегию C-H-функционализации в ранг одной из наиболее привилегированных областей современной органической химии. Это, в частности, отражается на крайне высокой

востребованности в разработке новых методик для получения сложных органических продуктов с использованием прямой трансформации С–Н-связей на поздних стадиях синтеза (*late-stage functionalization*) [6,135–137]. Такие методики, сокращающие количество реакционных стадий, могут существенно снизить как экономические издержки, так и количество вредных выбросов в окружающую среду, что особенно важно при планировании крупнотоннажного производства фармацевтических субстанций и других практически значимых веществ.

Очевидно, что огромное разнообразие перспективных направлений, охватываемых сегодня концепцией C(sp²)-Н-функционализации, не позволяет исчерпывающе обсудить все их особенности в пределах одного обзора. Так, было опущено обсуждение некоторых каталитических стратегий, тем не менее вносящих важный вклад в развитие концепции. К ним, в частности, можно отнести катализ неорганическими кислотами и основаниями, а также производными иода (молекулярным иодом и иодидами щелочных металлов), хемоферментативный катализ и целый ряд гибридных методик. Особое внимание сегодня стоит обратить на развитие перспективных направлений органического синтеза, которые основаны на использовании альтернативных физических методов активации С–Н-связей, таких как фоторедокс-химия, электрохимия, механохимия и сонохимия.

В целом, необходимо отметить, что развитию исследований в области функционализации С–Н-связей еще предстоит проделать большой путь по дальнейшему совершенствованию приемов и методов реализации. Избыточные количества реагентов, высокие температуры проведения реакций, труднодоступные катализаторы и лиганды, а также проблемы региоселективности – все это, по-прежнему, сдерживает более широкое применение этой перспективной методологии. Тем не менее, учитывая стремительные темпы развития С–Н-функционализации, можно уверенно полагать, что в обозримом будущем решению этих проблем будет уделено достойное внимание.

ГЛАВА 2. КОНСТРУИРОВАНИЕ НОВЫХ СВЯЗЕЙ C(sp²)-ГЕТЕРОАТОМ ПУТЕМ ПРЯМОГО КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНОГО СОЧЕТАНИЯ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В приведенном выше анализе литературных данных были продемонстрированы основные синтетические стратегии и приемы, используемые в настоящее время при разработке соответствующих концепции PASE подходов к прямой C(sp²)-Н-функционализации ароматических и неароматических (гетеро)циклических соединений. Исследовательская часть настоящей диссертационной работы делает акцент на дальнейшее раскрытие потенциала кросс-дегидрогенативных методик, в том числе каталитических, задействующих «нативные» направляющие группы в структуре избранных субстратов, а также не требующих применения реагентов на основе переходных металлов. Аспекты разработки оригинальных подходов будут обсуждены в последующих разделах диссертационной работы.

2.1. Кросс-дегидрогенативные сочетания фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor[®] [П2, П3]

Полициклические азины представляют класс соединений с расширенной системой π -сопряжения, проявляющий широкую палитру полезных с практической точки зрения свойств, в том числе благодаря своим фотофизическим и электрохимическим характеристикам, а также способности к комплексообразованию с переходными металлами [138]. Особое место среди таких структур занимают производные фенантридина (бензо[с]хинолина), выделяющиеся, прежде всего, в силу своей способности к интеркаляции нуклеиновых кислот и, вследствие этого, нашедшие применение в качестве флуоресцентных зондов, использующихся в *in vivo*-диагностике для определения жизнеспособности клеток [139]. В этой связи, разработка методов синтеза новых производных фенантридина, а также усовершенствование подходов к уже известным соединениям вызывают предметный интерес. Направленное же внедрение в структуру фенантридинового каркаса азольного заместителя может, в свою очередь, улучшить хелатообразующие свойства соединения за счет появления в молекуле дополнительного координационного центра; более того, с учетом расширенной системы π -сопряжения данных молекул логично предположить, что такие соединения способны в большей степени делокализовывать электронную плотность по сравнению с классическими бипиридиновыми лигандами или их 2-(пиразол-1-ил)пиридиновыми аналогами [140,141]. Данное обстоятельство вполне могло бы быть использовано при настройке редокс-активности металлокомплексов, построенных на основе таких лигандов.

Ранее проведенные исследования позволили выделить в качестве одного из ориентиров направленный дизайн азолилфенантридиновых лигандов для синтеза медьсодержащих комплексов на их основе с последующим возможным применением данных координационных соединений в качестве структурных элементов рецепторного слоя фотолюминесцентных и электрохимических сенсорных систем [142]. При дизайне лигандов (схема 31) были рассмотрены различные азол-1-ильные заместители, которые могли бы быть внедрены в положение С6 феноантридинового каркаса, при этом обеспечивая бидентатное хелатирование с координационным центром потенциального комплекса. Введение пиразольных и триазольных остатков, способных в таком случае обеспечить N,N' -координацию с атомом меди, рассматривалось в качестве приоритетного варианта. В то же время, (имидазол-1-ил)замещенные каркасы также изучались в настоящем исследовании, так как ранее была показана возможность полезного применения подобных соединений в качестве N,C -лигандов, координация с имидазольными С2-атомами которых обуславливала построение нетипичных комплексов, представляющих интерес в дизайне OLED-материалов [143–145].

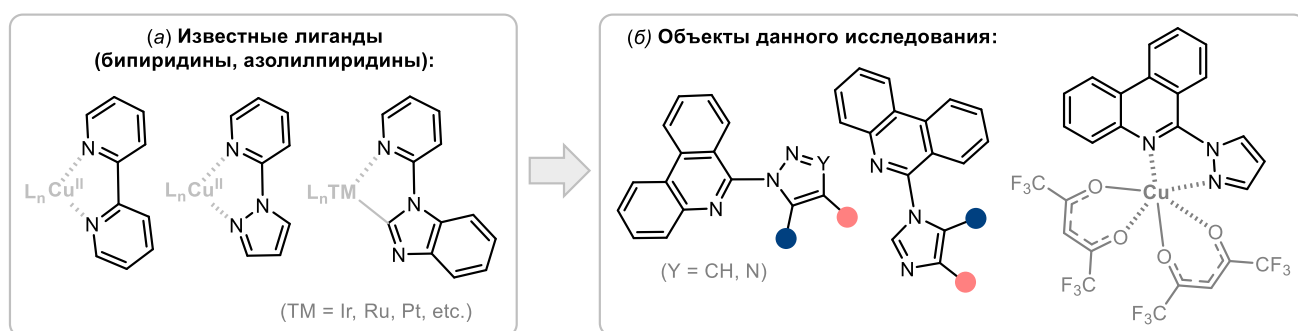


Схема 31 – Дизайн азагетероциклических лигандов

Описанный в литературе метод синтеза 6-(азол-1-ил)замещенного феноантридина **3a** [146,147] (схема 32a) предполагает его получение в три стадии из коммерчески труднодоступного 6-хлорфеноантридина путем нуклеофильного замещения атома галогена на остаток *o*-нитроанилина с последующими восстановлением полученного нитропроизводного до амина и замыканием триазольного цикла за счет диазотирования вновь образованной аминогруппы. Последние достижения в области C–H-функционализации [148] как одной из передовых синтетических методологий позволили нам предположить возможность одностадийного синтеза соединения **3a** – напрямую из коммерчески доступных незамещенного феноантридина (**1**) и 1*H*-бензотриазола (**2a**) (схема 32б). Проверка вышеописанного предположения и его реализация явились фундаментом исследования, описанного в данном разделе и обусловленного традиционным вниманием нашего научного коллектива к химии полициклических азинов [149–152], а также заделом в части развития подходов к прямому C–H-азолированию других азагетероциклических субстратов [153,154].

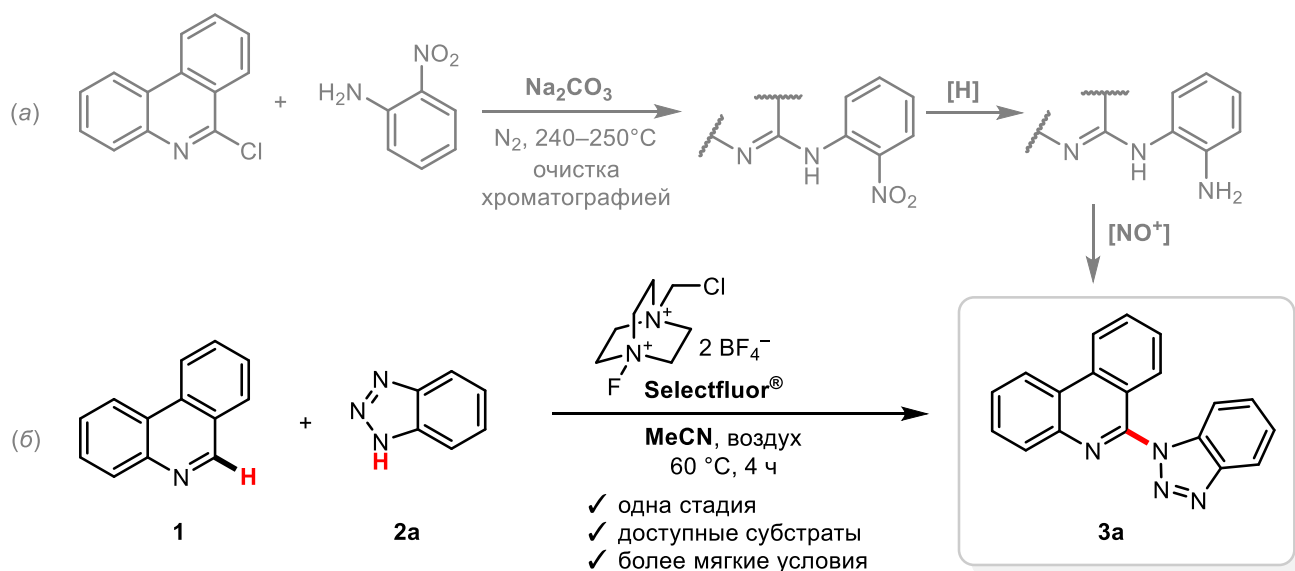
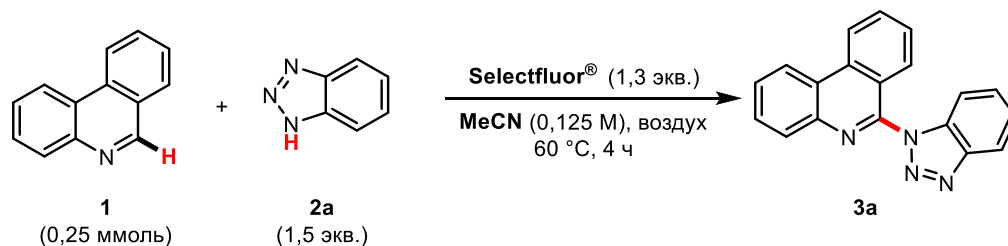


Схема 32 – Варианты синтеза 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина (**3a**): (a) подход, ранее описанный С. W. Rees и сопр. [146,147]; (b) подход, предложенный в настоящей работе

В качестве отправной точки для проведения оптимизации условий реакции между модельными фенантридином (**1**) и 1*H*-бензотриазолом (**2a**) была избрана методика [155], применявшаяся ранее для α-С–Н-азолирования моно- и бициклических азинов (пиридинов и хинолинов) и задействующая реагент Selectfluor® в качестве медиатора реакции С–N-сочетания. В то же время ее использование в отношении фенантридина и других полициклических азинов ранее описано не было. Более того, если говорить о реакциях α-С–Н-аминирования неактивированных производных фенантридина в широком смысле, подразумевая при этом функционализацию С–Н-связи любым азот-центрированным синтоном, то среди описанных к настоящему времени подходов можно выделить лишь классическое введение NH₂-группы по Чичибабину [156]. Остальные же ранее известные методы С–Н-аминирования предполагают предварительную кватернизацию фенантридинового атома азота с образованием *N*-оксида или четвертичной соли с последующей функционализацией активированного субстрата каким-либо *N*-центрированным фрагментом [157–159]. Было выявлено, что в условиях, аналогичных ранее описанным для прямого С–Н-азолирования хинолинов и пиридинов [155], целевой продукт сочетания фенантридина с 1*H*-бензотриазолом образуется лишь с выходом 37% (таблица 1, № п/п 1). Варьирование используемых растворителей, а также медиаторов реакции не привело к желаемому улучшению выхода продукта **3a**. Однако изменение мольных соотношений исходных субстратов позволило получить целевое соединение с приемлемым выходом 70%.

Таблица 1 – Оптимизация условий реакции азотирования фенантридина (избранные опыты)



№ п/п	Отклонения от первоначальных условий	Выход 3a , %
1	отсутствуют	37
2	DCE вместо CH ₃ CN	0
3	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1) вместо CH ₃ CN	12
4	ТГФ вместо CH ₃ CN	следы (ТСХ)
5	ДМФА вместо CH ₃ CN	11
6	NMP вместо CH ₃ CN, 100°C	следы (ТСХ)
7	CH ₃ NO ₂ вместо CH ₃ CN, 100°C	34
8	PhI(OAc) ₂ вместо Selectfluor [®]	28
9	K ₂ S ₂ O ₈ вместо Selectfluor [®]	следы (ТСХ)
10	соотношение [1]:[2a] = 1,0:1,0	33
11	соотношение [1]:[2a] = 1,5:1,0	50
12	соотношение [1]:[2a] = 2,0:1,0	70

Оптимизированные условия реакции позволили применить методику в отношении ряда других NH-содержащих азолов, в числе которых галогензамещенные бензотриазолы, а также бензимидазол и пиразол (схема 33). Отметим, что продукты реакций с последними двумя азоломи отличаются лучшей растворимостью по сравнению с бензотриазольными аналогами; в то же время бензотриазольные производные фенантридина отличаются легкостью очистки, не требуя задействования колоночной хроматографии (так, эти продукты могут быть очищены при помощи перекристаллизации из водного ацетонитрила). Выходы выделенных продуктов составили 46–70%. Полученные соединения были охарактеризованы современными инструментальными методами анализа, в т.ч. спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и элементным анализом.

Отметим, что одним из возможных вариантов постмодификации соединений **3**, содержащих бензотриазольные остатки, является денитрогенативная внутримолекулярная циклизация по Грабе–Ульману. Подобная реакция применительно к соединению **3a** была воспроизведена нами в более щадящих условиях по сравнению с описанными ранее [147] – так, вместо применявшегося прежде жесткого УФ-излучения (254 нм) в настоящей работе был использован источник света с длиной волны 365 нм (см. схему 34). В результате получено пентациклическое конденсированное производное **3a'** с выходом 72%.

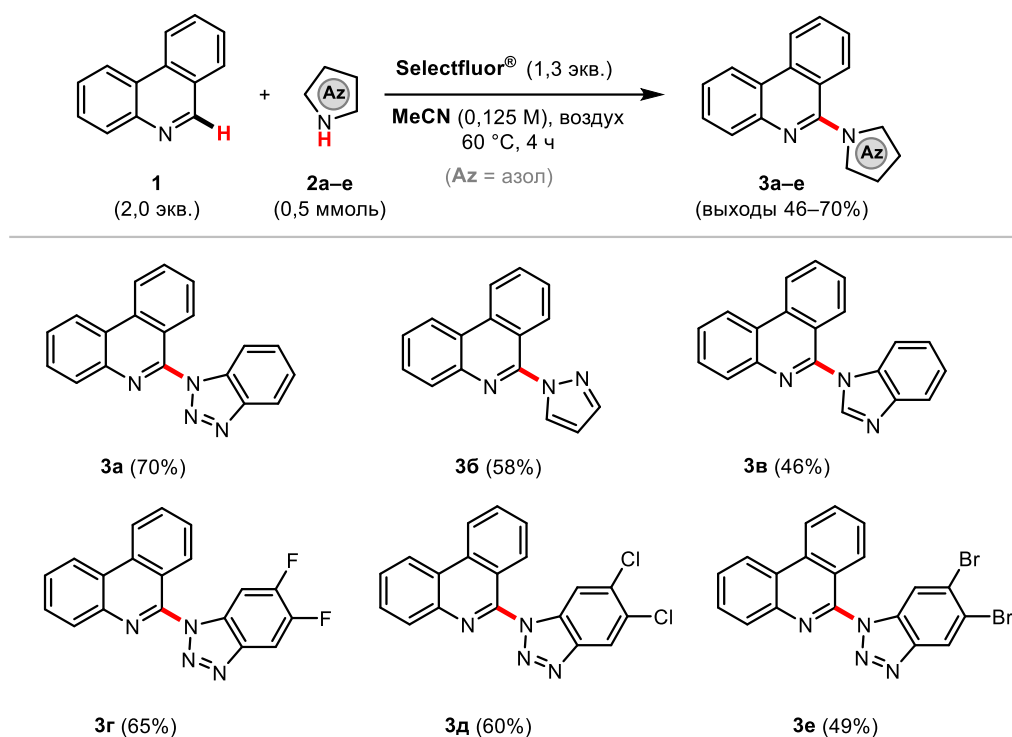


Схема 33 – Синтез азоллifenантридиновых лигандов

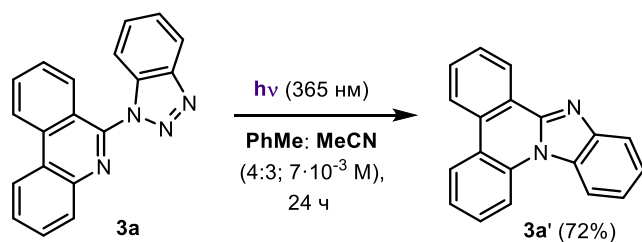


Схема 34 – Постмодификация соединения 3a

Далее был предпринят синтез металлокомплексных соединений на основе полученных производных **3**. Благодаря лучшей растворимости по сравнению с аналогами, наиболее подходящим кандидатом для синтеза медного комплекса оказался пиразолсодержащий лиганд **36**. Так, с его использованием удалось получить комплекс **4** в виде желто-зеленых кристаллов, при этом в качестве источника меди был использован гексафторацетилацетонат меди(II). Структуры исходного лиганда и полученного комплекса были подтверждены методом РСА (рисунок 1).

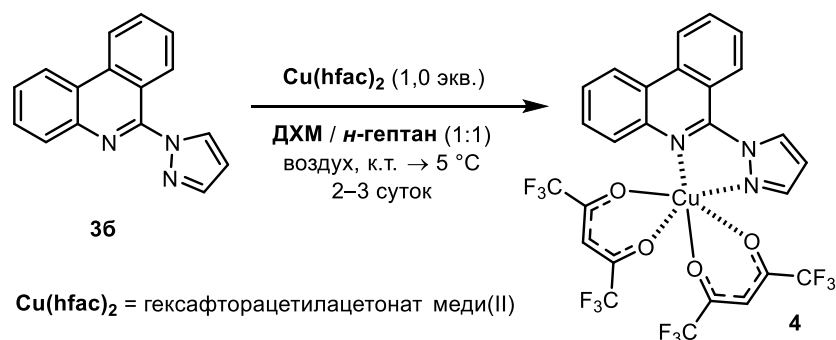


Схема 35 – Синтез медного комплекса на основе азоллifenантридинового лиганда 36

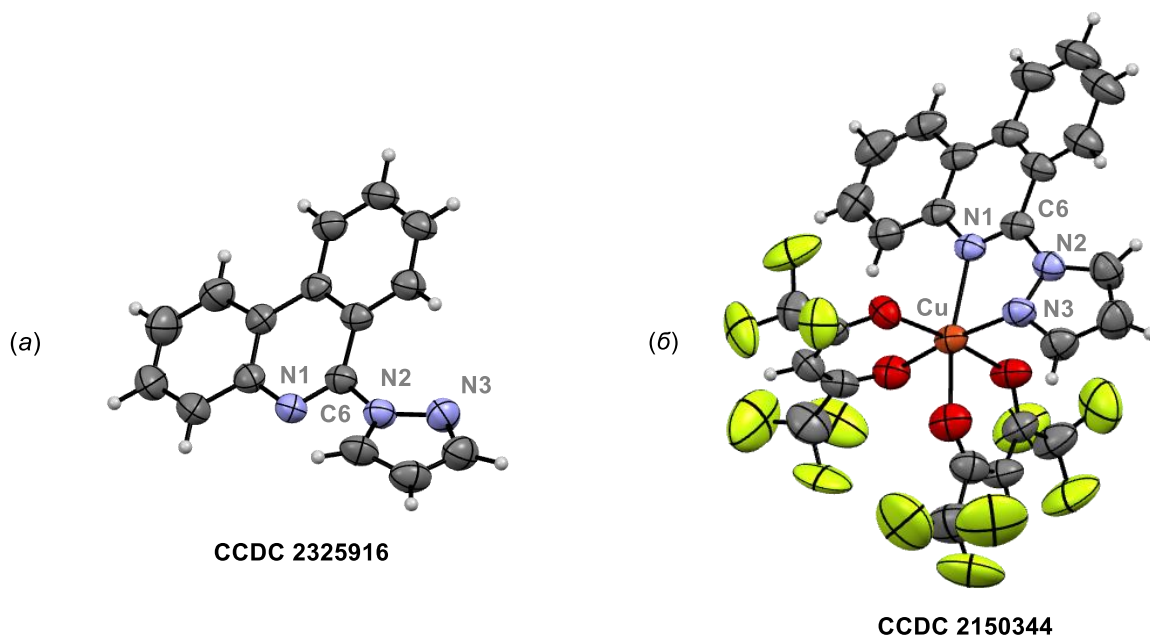


Рисунок 1 – Молекулярные структуры соединений **3б** (а) и **4** (б) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Согласно полученным данным РСА, кристалл лиганда **3б** относится к пространственной группе P-1 (моноклинная сингония); избранные длины связей (Å) и валентные углы (°): N2–C6: 1,427(3); N2–N3: 1,365(2); N1–C6: 1,292(3); N1–C6–N2: 113,70(19); N3–N2–C6: 123,56(18). Двугранный угол между плоскостями пиразольного и фенантридинового колец составляет 139,5(2)°. Кристалл комплекса **4** также принадлежит к пространственной группе P-1 (триклинная сингония); избранные длины связей (Å) и валентные углы (°): Cu–N1: 2,251(3); Cu–N3: 2,049(3); N2–C6: 1,423(4); N2–N3: 1,360(3); N1–C6: 1,300(4); N1–C6–N2: 114,4(2); N3–N2–C6: 117,7(2); N3–Cu–N1: 75,47(11). Двугранный угол между плоскостями пиразольного и фенантридинового колец составляет –23,4(3)°. Очевидно, что хелатирование лигандом иона меди влияет на относительное пространственное расположение атомов азота N1 и N3, что заметно по обращению соответствующей более выгодной *анти*-конформации, свойственной **3б**, в *син*-конформацию в структуре **4**. Рассматриваемая координация также способствует увеличению валентного угла N3–N2–C6 приблизительно на 6°. В то же время, статистически значимых изменений длин связей в структуре гетероциклического каркаса в результате комплексообразования зафиксировано не было.

Для полученного комплекса впоследствии было проведено исследование возможной электрокаталитической активности в процессе окисления холестерина в апротонной среде (работа проведена в сотрудничестве с коллективом кафедры аналитической химии ХТИ УрФУ). Интерес к такому применению обусловлен тем, что количественное определение холестерина, являющегося маркером прогрессирования атеросклероза и сопутствующих сердечно-сосудистых патологий [160], затруднено в связи с его низкой растворимостью в воде [161], а также необходимостью

использования либо дорогостоящих искусственных рецепторов на основе ферментов в рамках портативных тест-систем [162], либо агрессивных химических реагентов, которые могут эксплуатироваться только в специализированных лабораториях. В этой связи, предметный интерес вызывает разработка бесферментных чувствительных элементов сенсорных устройств, которые могут быть использованы в медицинской диагностике для определения холестерина в безводных средах.

Применение комплексов переходных металлов, в частности меди [163], является одним из возможных решений данной задачи ввиду структурной схожести последних с активными центрами нативных металлоферментов [164]. К примеру, ранее сообщалось об эффективности использования хлорида меди(II) в ацетонитриле в качестве эффективного электрохимического катализатора для бесферментного окисления холестерина, а также о возможности использования такой системы в разработке микрофлюидных систем для количественного определения данного аналита [161].

В результате детального изучения структурных, физико-химических и электрокаталитических свойств синтезированного комплекса **4** было установлено и теоретически обосновано лиганд-индуцированное увеличение его электрокаталитической активности в реакции бесферментного окисления холестерина в среде ДМСО по сравнению с аналогичным использованием $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ и CuCl_2 . Так, предел обнаружения аналита (LoD) составил 0,0032 мМ, диапазон определяемых концентраций – от 0,01 до 0,40 мМ; эффективная константа скорости электрокаталитического превращения составила $8,2 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$. Таким образом, полученные данные демонстрируют перспективность дальнейшей структурной оптимизации азолилфенантридиновых лигандов и комплексов на их основе с целью использования данных соединений в качестве чувствительных элементов портативных электрохимических платформ для медицинской диагностики.

2.2. Кросс-дегидрогенативные сочетания циклических альдонитронов с алициклическими аминами в условиях иодного катализа [П4]

Циклические альдонитроны представляют собой неароматические азаетероциклические соединения, содержащие в структуре цикла связь $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--N}$ в α -положении по отношению к N -оксидной функции. За счет своей предрасположенности к присоединению свободных радикалов данный класс веществ активно применяется в ЭПР-спектроскопии в роли спиновых ловушек, а применительно к биологическим системам изучается возможность использования таких молекул в качестве антиоксидантов, направленных на купирование негативных эффектов окислительного стресса [165]. В то же время, нитроны могут рассматриваться и в качестве универсальных синтонов, способных послужить прекурсорами для получения целевых азаетероциклических соединений сложной архитектуры [166,167]. Известно, что азометиновая C--N -связь в составе циклических альдонитронов принципиально может поддаваться селективной функционализации; в частности, это было многократно показано на примере C--N -модификации модельных циклических

альдонитронов, 2*H*-имидазол-1-оксидов, с образованием новых связей С–С [31]. В то же время, прямая С–Н-функционализация таких соединений гетероатом-центрированными синтонами долгое время оставалась неизвестной. Одним из первых примеров такого взаимодействия стало разработанное ранее нашей научной группой кросс-дегидрогенативное сочетание 2*H*-имидазол-1-оксидов **5** с NH-содержащими азолами, осуществляемое в присутствии реагента Selectfluor[®] и приводящее в результате к построению связей С–N (отметим, что, в отличие от описанного в предыдущем разделе случая функционализации фенантридина, в данном превращении использовалась активация при помощи видимого излучения вместо обычной термической активации; см. схему 36) [153,168].

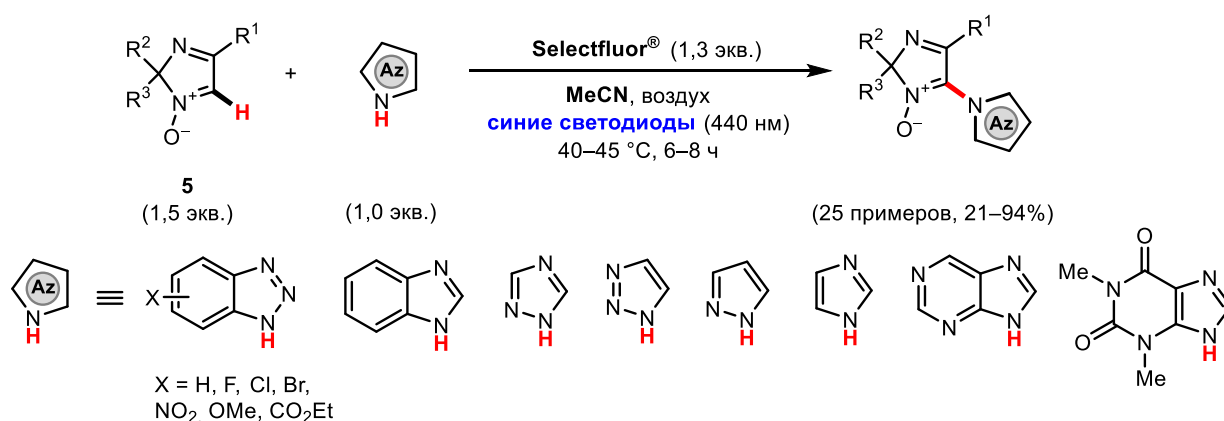


Схема 36 – С–Н-азолирование циклических альдонитронов **5** в присутствии Selectfluor[®] [153]

Логическим продолжением этого исследования стала его экстраполяция в рамках настоящей работы от NH-содержащих азолов к алифатическим аминам, к которым разработанный Selectfluor[®]-опосредованный подход был не применим.

Основная проблема при разработке С–Н-аминирования первичными или вторичными алифатическими аминами заключается в активации модифицируемого субстрата *in situ*. Если говорить об (*N*-оксид)содержащих субстратах, то активация таких соединений, как правило, достигается за счет повышения их электрофильности посредством *O*-ацилирования, сульфонирования и подобных трансформаций с последующим взаимодействием сгенерированного таким образом $C(sp^2)$ -электрофильного интермедиата с нуклеофилом. Данная стратегия вполне может быть применена и для функционализации гетероциклических *N*-оксидов фрагментами аминов, которым присущи выраженные нуклеофильные свойства. Например, ранее была показана возможность дезоксигенативного аминирования азин-*N*-оксидов в подобной манере [169–171]. Тем не менее, здесь необходимо учитывать специфическое (и, зачастую, негативное) влияние природы вспомогательного агента на хемоселективность реакции. Так, попытки применить эту концепцию в отношении аминирования неароматических 2*H*-имидазол-*N*-оксидов **5** были неудачными. В связи с этим, в настоящем исследовании нами был задействован альтернативный подход к инициации реакционного процесса, основанный на активации исходных аминов *in situ* путем их *N*-

галогенирования [172–176] с последующим гомолизом образованных промежуточных соединений. Сгенерированные таким образом азот-центрированные радикалы далее могут использоваться для целевого аминирования циклических альдонитронов, которые хорошо известны своей склонностью к улавливанию парамагнитных частиц. Подобная стратегия нашла свое применение в функционализации ряда (аза)ароматических соединений [172,173], однако в отношении гетероциклических *N*-оксидов она прежде не применялась [177].

С учетом вышесказанного, при разработке нового метода было целесообразно ориентироваться на такие реакционные системы, которые ранее уже задействовались для генерации азот-центрированных радикалов посредством *N*-галогенированных интермедиатов. В качестве одной из таких потенциально эффективных систем была выделена комбинация катализатора на основе иода с (гидро)пероксидом в роли терминального окислителя [178–181].

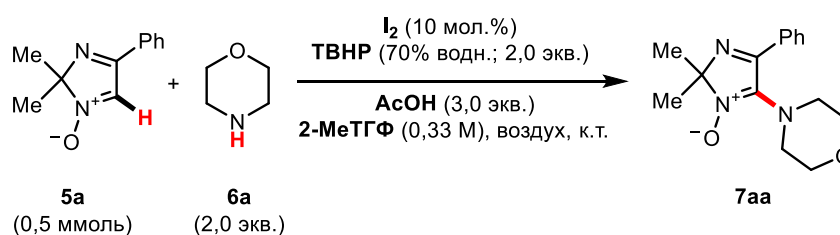
На примере модельной реакции между нитроном **5a** и морфолином **6a** было установлено, что каталитическое количество молекулярного иода в сочетании с избытком 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) и уксусной кислотой способно успешно регулировать реакцию кросс-дегидрогенативного сочетания, приводящую к образованию продукта аминирования **7aa** (таблица 2). Оптимизация условий показала, что наилучшим растворителем для данного превращения является 2-метилтетрагидрофуран (2-МетТГФ), хотя в качестве альтернативы вполне может использоваться ацетонитрил. В то же время достойной, но чуть менее продуктивной заменой I_2 как катализатора может послужить иодид тетра-*n*-бутиламмония (ТВАИ). Использование неорганических иодидов (KI, NH₄I) также позволяло получить целевой продукт с умеренными выходами, а вот применение (диацетокси)иодбензола (PhI(OAc)₂) в качестве катализатора привело к отрицательному результату (см. полную таблицу с результатами оптимизации, размещенную в Приложении 1).

Что касается окислителей, то такие пероксисодержащие соединения, как H₂O₂ (30% водн. р-р), ди-*трет*-бутилпероксид (ДТВР) и *m*-хлорпербензойная кислота (mCPBA), не показали своей эффективности в сравнении с ТВНР. В свою очередь, уксусная кислота в роли добавки существенно улучшала выход реакции, что коррелировало с данными, опубликованными Nachtsheim и сотр. [182] и Prabhu и сотр. [183] для схожих реакций аминирования бензоксазолов. При этом замена HOAc на трифторуксусную кислоту или эфират трифторида бора (кислоту Льюиса) приводила к неудовлетворительному результату.

Отметим, что в случае рассматриваемого процесса аминирования освещение, по-видимому, также может оказывать весьма существенное воздействие на ход превращения – как и в описанном выше примере с азолированием циклических нитронов. Впрочем, использование светодиодного источника излучения здесь оказалось не столь утилитарным, т.к. оно не позволяло достигать воспроизводимых выходов (хотя и ускоряло при этом реакцию). Это можно связать с

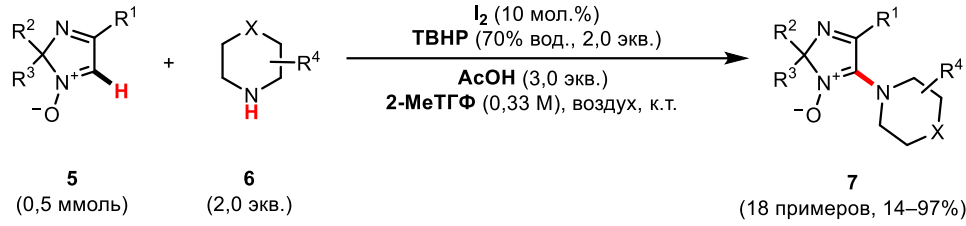
тем, что при интенсивном облучении вероятно чрезмерно активная генерация нестабильных аминильных радикалов, которая приводит к их частичной деградации (последняя, в свою очередь, является процессом, конкурирующим с улавливанием этих радикалов молекулами нитрона). Компромиссным решением в данном случае стало выдерживание реакции при обычном освещении, но в течение относительно длительного времени (2–3 суток). В целом же, с учетом установленных закономерностей, были выявлены наиболее оптимальные условия проведения превращения (таблица 2, № п/п 9).

Таблица 2 – Оптимизация условий реакции аминирования (избранные эксперименты)

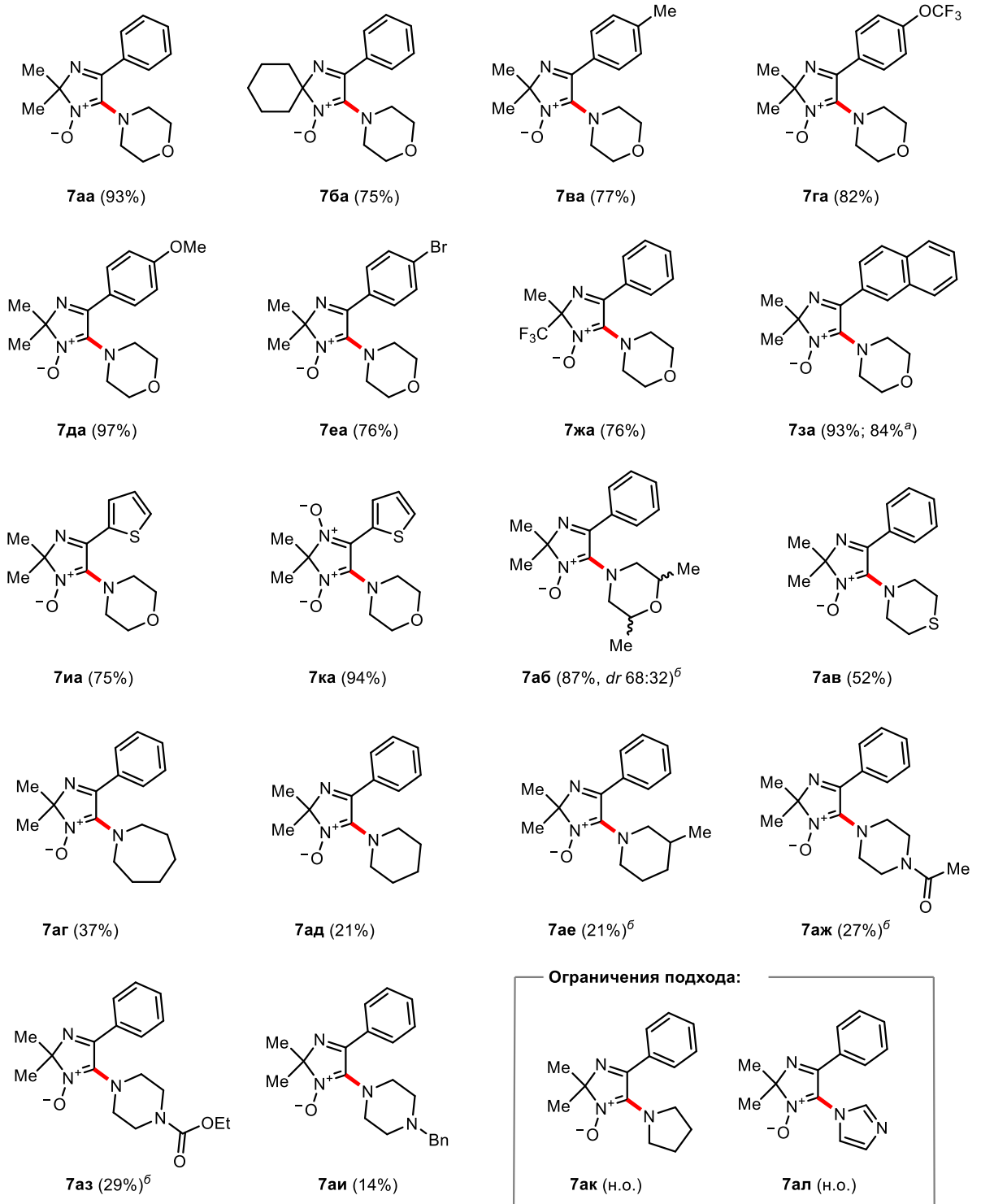


№ п/п	Отклонения от исходных условий	Выход выделенного продукта 7aa, %
1	отсутствуют	82
2	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂	78
3	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂ ; MeCN вместо 2-МеТГФ	75
4	ТВАИ (10 мол. %) вместо I ₂ ; 1,5 экв. TBHP	69
5	без катализатора	следы
6	без кислоты	40
7	без пероксида	15
8	1,0 экв. I ₂ ; без пероксида	64
9	отсутствуют; модифицирована методика выделения продукта (см. раздел 3.4.1 и приложение 1)	93

С использованием оптимизированных условий реакции далее нами были изучены границы ее применимости. В части функционально замещенных нитронных субстратов приемлемыми оказались соединения, содержащие в своей структуре галогенные, метокси-, трифторметокси-, трифторметильные и тиенильные фрагменты, что позволило получить ряд аминированных производных **7** с выходами до 97% (схема 37). Что касается вариации аминов **6**, то при замене морфолина **6a** на аналоги (тиоморфолин, пиперидин, пирролидин) было обнаружено существенное снижение выходов целевых продуктов (вплоть до нуля в случае пирролидина). Предположительно, это вызвано различием в величинах свободной энергии диссоциации связей (BDFE) N–I в соответствующих N-иодаминах, вероятно, образующихся *in situ* в ходе взаимодействия. Именно гомолитическая диссоциация связей N–I, согласно выдвинутой гипотезе, должна приводить к генерации реакционноспособных аминильных радикалов, которая, в свою очередь, определяет продуктивность всего превращения.



Полученные продукты:



^а Выход для эксперимента в граммовых количествах. ^б Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль.

Аббревиатуры: *dr* = диастереомерное соотношение; н.о. = не обнаружено.

С целью верификации гипотезы были предприняты DFT-расчеты на уровне ω B97XD/def2-TZVP, направленные на установление величин BDFE (в газовой фазе) для связей N–I в избранных *N*-иодаминах. Установлено, что данные величины, будучи исключительно низкими, возрастают в следующем ряду: *N*-иодморфолин ($\Delta G^\circ = 25,3$ ккал/моль), *N*-иодтиоморфолин (25,5 ккал/моль), *N*-иодпиперидин (25,7 ккал/моль) и *N*-иодпирролидин (29,0 ккал/моль). Такая тенденция хорошо коррелирует со снижением выходов продуктов **7** в реакциях **5a** с соответствующими аминами **6**. Несмотря на кажущуюся несущественность различий в вышестоящих значениях BDFE, в реальной системе эта разница может быть гораздо более ощутимой – в первую очередь, благодаря сольватационным эффектам [184]. Таким образом, этот фактор вкупе с разницей в стабильности образующихся аминильных радикалов может обуславливать столь контрастирующие значения выходов.

Для детального выяснения механизма аминирования нами был предусмотрен ряд дальнейших экспериментов. В частности, опыты, проведенные в присутствии радикальных ловушек TEMPO и ВНТ (схема 38), продемонстрировали снижение выходов целевого продукта до 60 и 37% соответственно (выходы определены посредством спектроскопии ЯМР ^1H с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта). Это обстоятельство вполне может свидетельствовать о причастности свободнорадикальных интермедиатов к образованию аминированного производного **7** даже несмотря на то, что полного ингибирования хода реакции здесь не наблюдалось. Необходимо принимать во внимание тот факт, что исходные нитроны **5** сами по себе являются хорошими спиновыми ловушками и, таким образом, могут конкурировать с TEMPO и ВНТ за захват парамагнитных частиц. Проведенный впоследствии анализ реакционной смеси с добавлением ВНТ при помощи метода ВЭЖХ–МС подкрепил данное суждение, выявив наличие пика молекулярного иона, соответствующего продукту взаимодействия ВНТ с остатком морфолина (**8**; m/z 306,2436 $[\text{M}+\text{H}]^+$; соответствующий масс-спектр представлен на рисунке 2).

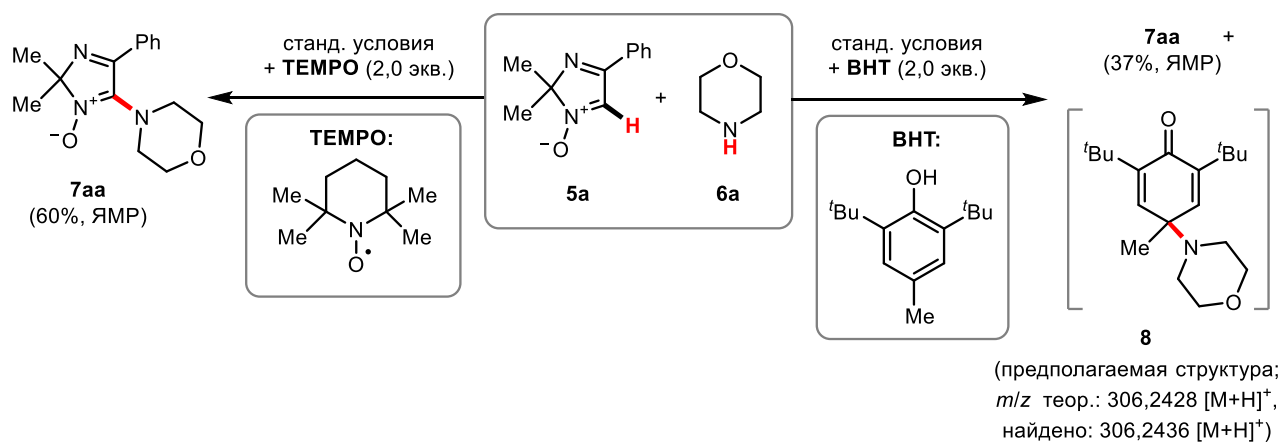


Схема 38 – Контрольные эксперименты в присутствии радикальных ловушек

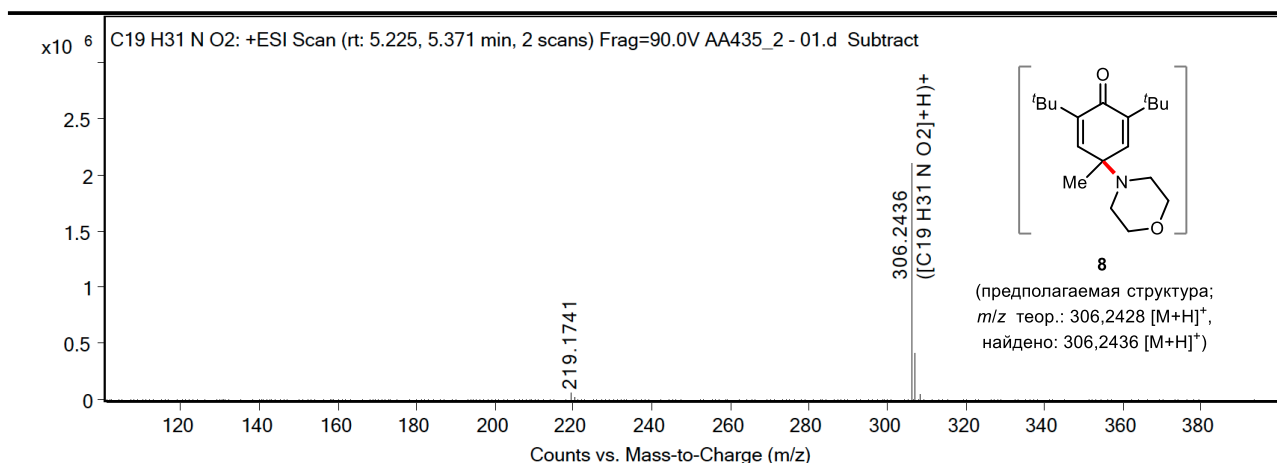


Рисунок 2 – Свидетельство возможного образования дегидрированного радикального аддукта морфолина **6a** с ВНТ

Разумеется, анализ литературных данных [172] позволял предположить вероятную генерацию *N*-центрированного аминильного радикала путем гомолиза образуемого *in situ* *N*-галогенамина. Для проверки данного суждения был проведен контрольный эксперимент (схема 39) с использованием заранее синтезированного гидроиодида *N*-иодморфолина в качестве катализатора исследуемого аминирования вместо молекулярного иода (остальные параметры реакции при этом оставались неизменными). Как и ожидалось, в результате этого эксперимента продукт сочетания **7aa** был получен с выходом, близким к выходу реакции в стандартных условиях. Более того, нам удалось зафиксировать образование продукта **7aa**, даже когда *N*-иодморфолин · HI был вовлечен в сочетание в количестве 2,0 эквивалентов в отсутствие ТВНР и самого морфолина, что тем самым подтвердило осуществимость разрыва связи N–I при данных условиях.

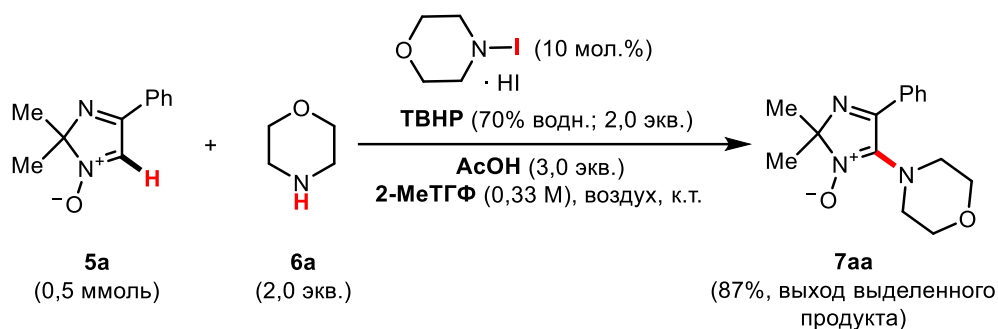


Схема 39 – Контрольный эксперимент с использованием гидроиодида *N*-иодморфолина в качестве катализатора

Последующий анализ смесей реакционных компонентов методом спектроскопии ЭПР позволил уже однозначно подтвердить образование радикальных частиц в процессе сочетания. Так, при добавлении морфолина к раствору I_2 , ТВНР и уксусной кислоты в 2-МетГФ было зафиксировано появление некоторого нестабильного парамагнитного соединения; дальнейшее же

добавление имидазолоксида **5a** привело к регистрации четкого, разрешенного и весьма устойчивого сигнала (схема 40), который по своей фактуре оказался крайне схож с сигналом, зафиксированным Migita и сотр. для спинового аддукта диметиламинильного радикала с 5,5-диметилпирролин-1-оксидом (DMPO) [185]. С учетом данного обстоятельства было вполне обоснованно предполагать образование аналогичного нитроксильного радикала **9**, особенно в контексте наших предыдущих изысканий. Для дальнейшего подкрепления данной гипотезы было предпринято проведение DFT-моделирования на уровне B3LYP/def2-TZVP (с учетом сольватационных эффектов в рамках CPCM-модели), направленное на оптимизацию структуры **9** и вычисление присущих ей констант сверхтонкого взаимодействия (КСТВ). Дальнейшая симуляция спектра выявила соответствие расчетных значений КСТВ с экспериментальными константами для обозначенных зеленым цветом атомов N и H в молекуле **9** (см. схему 40). Однако для выделенного красным цветом нитроксильного атома азота нам понадобилось увеличить значение КСТВ примерно в 1,5 раза по сравнению с расчетным значением для выполнения надлежащей симуляции экспериментально зафиксированного спектра.

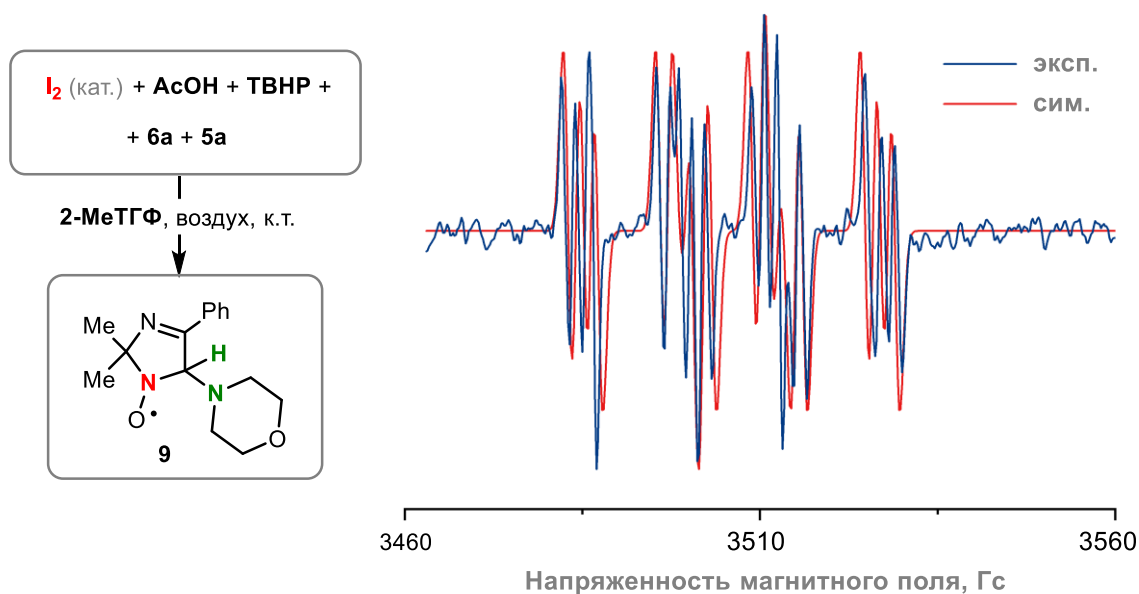


Схема 40 – Анализ реакционной смеси методом спектроскопии ЭПР

Данное несоответствие свидетельствует о большей локализации спиновой плотности на нитроксильном *N*-атоме в реальной системе по сравнению с расчетной моделью, что может объясняться наличием неучтенных межмолекулярных полярных эффектов [186,187] между парамагнитными частицами и их окружением. Весьма любопытное явление в данном контексте наблюдалось при анализе раствора *N*-иодморфолина · HI методом ЭПР-спектроскопии: так, введения данного реактива в чистый 2-МеТГФ оказалось достаточно для индукции выраженного спектрального сигнала (рисунок 3). Это можно объяснить способностью растворителя, обладающего

основностью по Льюису, облегчать диссоциацию «кислого» *N*-иодированного производного [188–191].

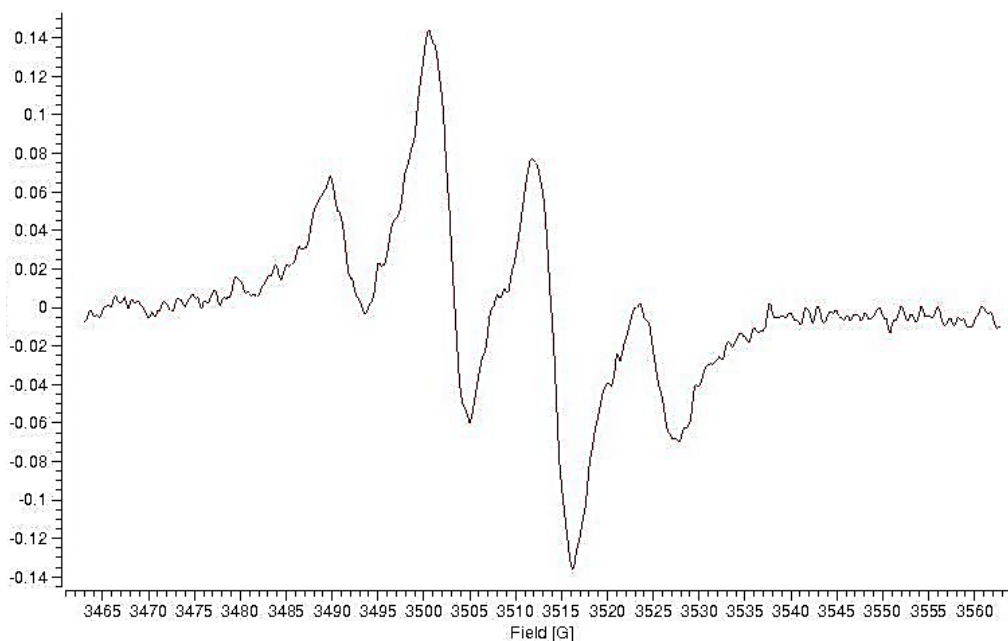


Рисунок 3 – Спектр ЭПР, зафиксированный в результате растворения *N*-иодморфолина · HI в чистом 2-МеТГФ

При последующем добавлении к данной пробе морфолина **6a** и нитрона **5a** (в отсутствие уксусной кислоты и ТВНР!) нами был зарегистрирован спектр (схема 41), по сути идентичный представленному на схеме 40, но выраженный в более широких линиях.^{‡‡} Идентичность двух спектров была подкреплена симуляцией вновь полученного спектра с использованием тех же констант сверхтонкого взаимодействия, которые были использованы при симуляции предыдущей развертки, но с увеличенной шириной спектральных линий. Любопытно, что при последующем добавлении к анализируемой пробе ТВНР происходило немедленное подавление ЭПР-сигнала, свидетельствующее о вероятной причастности пероксида к отщеплению водородного атома от нитроксида **9**, приводящего к образованию финального продукта **7aa**.

Полученная информация о механизме позволила предположить наиболее вероятный путь протекания процесса аминирования (схема 42). Так, на начальном этапе амин **6** подвергается *N*-иодированию под действием молекулярного иода или его активных производных, таких как ацетилгипоидит AcOI [184] (последний вариант особенно актуален для случаев, где в качестве катализатора используется ТВАI или иной иодид). Генерируемый таким образом *N*-иодамин **ИМ-1**,

^{‡‡} Очень похожий по своей структуре спектр также был зафиксирован в исследовании [242] для спинового аддукта ДМРО с морфолинильным радикалом.

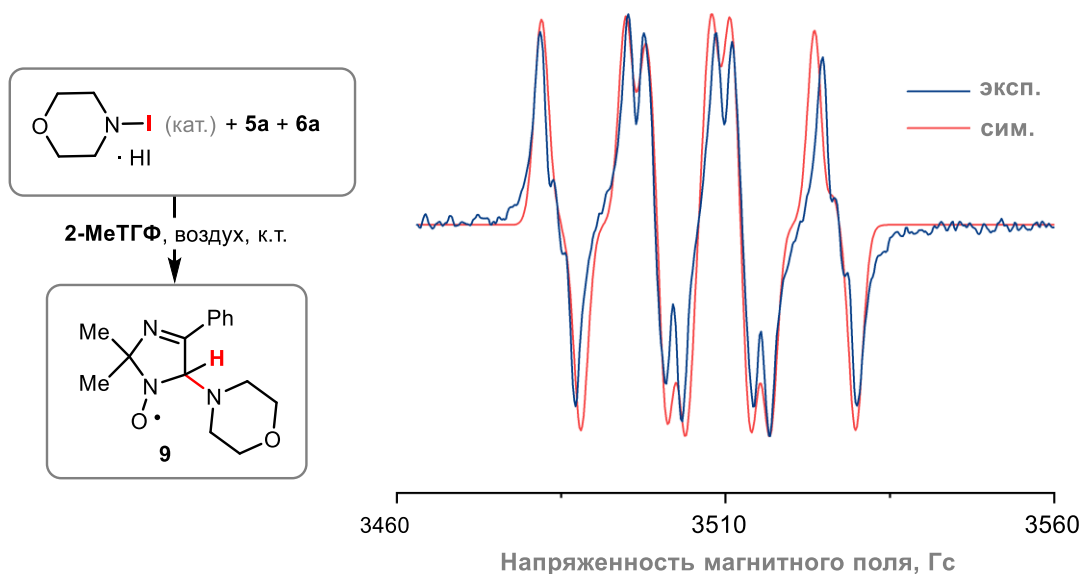


Схема 41 – ЭПР-эксперимент с использованием *N*-иодморфолина · HI в качестве катализатора находящийся в равновесии со своей протонированной формой, претерпевает гомолитическое расщепление связи N–I, чему могут способствовать молекулы растворителя или иного вещества, проявляющего льюисовскую основность. В результате образуется аминильный радикал **ИМ-2**, который далее захватывается молекулой нитрона **5**, приводя к нитроксидам **ИМ-3**, а также атом иода, возвращаемый в каталитическую форму путем взаимодействия с ТВНР и уксусной кислотой. Пероксид при этом высвобождает крайне реакционноспособные кислород-центрированные радикалы, которые обеспечивают отщепление водородного атома от нитроксида **ИМ-3**, тем самым преобразуя его в финальный продукт **7**. В отсутствие пероксида такое отщепление вполне может индуцироваться иными электрофильными радикалами, присутствующими в реакционной среде.

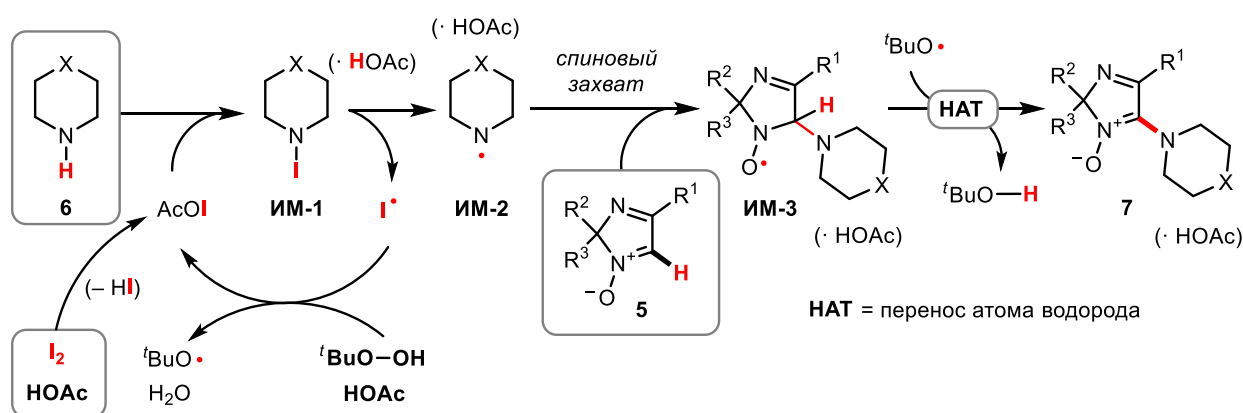


Схема 42 – Предполагаемый механизм реакции сочетания циклических нитронов с алициклическими аминами

Как и в случае с Selectfluor[®]-опосредуемым азотированием фенантридина, важным пунктом при разработке настоящего подхода стала оценка потенциала его дальнейшего применения. В этом контексте нами была продемонстрирована возможность использования данного кросс-дегидрогенативного сочетания для «поздней» модификации норквиетирина – активного метаболита известного атипичного нейролептика кветиапина (схема 43).

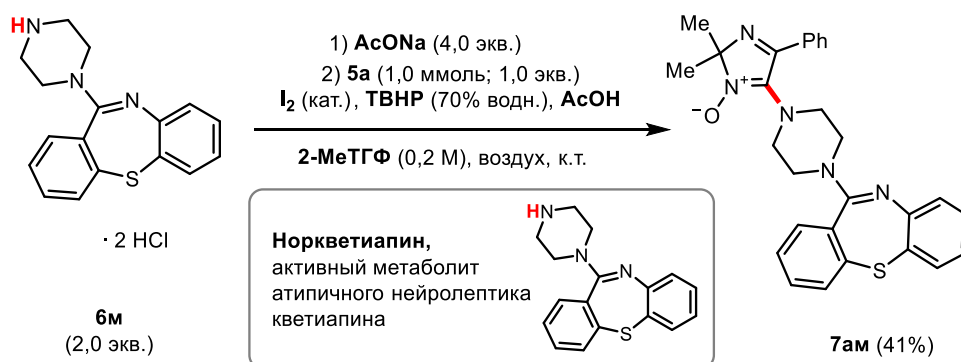


Схема 43 – Модификация норквиетина фрагментом циклического нитрона **5a** с использованием разработанного подхода

Помимо этого, была представлена возможность дезоксигенирования продуктов аминирования **7** на примере соединения **7aa** – снятие *N*-оксидной функции осуществлялось при помощи фоторедокс-катализируемой процедуры с использованием эфира Ганча в качестве терминального восстановителя [192] (схема 44).

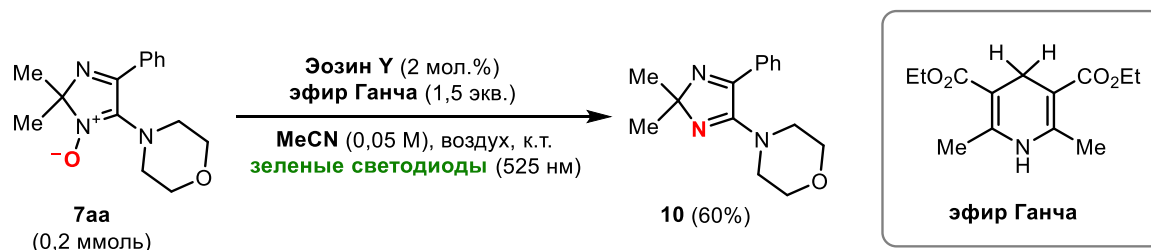


Схема 44 – Пример дезоксигенирования продукта аминирования **7**

Важным преимуществом большей части синтезированных продуктов **7** является их водорастворимость, что разительно отличает их от исходных альдонитронов **5**. Разумеется, данное свойство является крайне выгодным в контексте изучения потенциала биологической активности новых молекул. Так, в настоящее время серия соединений, полученных при помощи обсуждаемого превращения, испытывается в сотрудничестве с НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного университета (НИУ «БелГУ») на предмет возможного эндотелиопротекторного действия. Первоначально на базе Уральского федерального университета проведен компьютерный скрининг аффинности структур **7** к ряду биомешеней, ассоциированных с патогенезом и прогрессированием эндотелиальной дисфункции и сопутствующих сердечно-

сосудистых заболеваний, – синтазы оксида азота(II) (NOS), β_2 -адренорецепторов (β_2 AR), фосфодиэстеразы 5а (PDE5а), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия 2-го типа (VEGFR2), эндотелинпревращающего фермента 1 (ECE1) и диметиларгининдиметиламиногидролазы 1 (DDAH1). На основании совокупности полученных данных, а также с учетом синтетической доступности молекул, были выявлены 2 приоритетных кандидата для дальнейших исследований – соединения **7аа** и **7за** (расчетные энергии связывания этих веществ с избранными мишенями приведены в таблице 3). Последующая оценка их токсичности в эксперименте *in vitro*, проведенная на линии клеток почки эмбриона человека HEK293, показала низкий уровень токсического действия для обоих веществ, что дало основания для исследования их биологической активности уже на живых организмах.

Таблица 3 – Результаты молекулярного докинга для соединений **7аа** и **7за**

№ п/п	Соединение	Расчетные энергии связывания с биомишенями, ккал/моль					
		NOS	β_2 AR	PDE5a	VEGFR2	ECE1	DDAH1
1	7аа	-9,91	-9,05	-9,23	-8,39	-9,91	-8,04
2	7за	-11,2	-11,44	-12,45	-9,73	–	-7,84
3	Нативный лиганд	-8,83 (3-бром-7-нитроиндазол; PDB: 1m9r)	-10,35 (каразолол; PDB: 7bvq)	-9,17 (силденафил; PDB: 1tbf)	-11,9 (AAL993; PDB: 5ew3)	-12,24 (фосфорамидон; PDB: 3dw3)	-8,38 (L-257; PDB: 2jaj)

В ходе экспериментов *in vivo*, проведенных на базе НИУ «БелГУ» на модели L-NAME-индуцированной (L-NAME – метиловый эфир N-нитро-L-аргинина) эндотелиальной дисфункции у мышей-самцов линии C57Bl/6 было показано, что соединения **7аа** и **7за** проявляют высокую эндотелиопротекторную активность, а также обладают статистически значимым кардиопротекторным эффектом в тесте с нагрузкой объемом и пробе на адренореактивность [193]. Экспериментально установлены полуэффективные дозы (ED_{50}) для данных соединений применительно к смоделированному дефициту оксида азота, который, собственно, является одной из причин возникновения эндотелиальной дисфункции (таблица 4, столбец 4). При этом оценка острой токсичности веществ на белых мышах линии BALB/c (виргинных самках) позволила определить значения LD_{50} (таблица 4, столбец 3) и, как результат, отнести соединение **7аа** к 5-му классу токсичности («практически нетоксично» по классификации К.К. Сидорова [194]), а соединение **7за** – к

Таблица 4 – Избранные результаты испытаний **7аа** и **7за** в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

№ п/п	Соединение	LD_{50} (мыши), мг/кг	ED_{50} (мыши), мг/кг
1	7аа	2500	108,33
2	7за	2000	56,67

4-му классу («малотоксично»). Таким образом, полученные результаты дают основания для оптимистичной оценки перспектив применения разработанного класса соединений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В целом, разработанный подход к кросс-дегидрогенативному аминированию позволил получить 20 ранее не описанных аминозамещенных производных 2*H*-имидазола с выходами до 97%. Следует подчеркнуть, что методика также оказалась применима для граммовых загрузок исходных реагентов – в частности, продукт **7а** удалось получить в масштабированном опыте с выходом 84%. Что касается проведенных исследований механизма рассмотренной в данном разделе реакции аминирования, то они предоставили весьма ценные сведения о сущности иод-катализируемых процессах C–H/N–H-сочетания и могут послужить фундаментом для дальнейшего усовершенствования метода, особенно в части расширения субстратного ряда.

2.3. Кросс-дегидрогенативные сочетания азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы иод/персульфат калия [П5, П6]

В рамках разработки новых подходов к кросс-дегидрогенативным сочетаниям азагетероциклов отдельный интерес вызывает возможность применения данной синтетической стратегии к азолазиновым производным, отличающимся выраженным фармакологическим потенциалом. С началом пандемии COVID-19 особое внимание стало приковано к направленному дизайну противовирусных препаратов на основе малых молекул, в том числе относящихся к азолазиновому классу (см. рисунок 4). Последнее обосновано активным использованием таких препаратов, как ремдесивир (Ремдеформ[®]) [195] и риамиловир (Триазавирин[®]) [196], в целях противодействия SARS-CoV-2 и ряду других РНК-вирусных инфекций (гриппу, геморрагическим лихорадкам и т.д.). Логично предположить, что рациональная структурная модификация данных соединений может привести к сопутствующему улучшению фармакологических и токсикологических параметров, что делает синтез аналогов таких молекул весьма востребованной задачей.

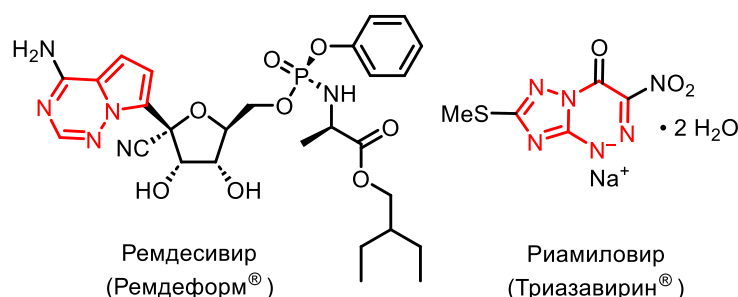


Рисунок 4 – Препараты на основе азоло-/пирролоазинового каркаса с установленной активностью в отношении РНК-вирусных инфекций

Проведенный нами литературный поиск позволил выделить в качестве одного из перспективных вариантов модификации замену фармакофорной нитрогруппы в молекуле Триазавирин[®]

на ароматический сульфидный фрагмент. К примеру, согласно патенту фармацевтической компании AstraZeneca® [197], соединение, проиллюстрированное на рисунке 5, содержащее соответствующий остаток при родственном риамиловиру азолазиновом каркасе, продемонстрировало довольно высокий уровень антагонизма в отношении рецептора С-С хемокинов 2b (CCR2b) ($IC_{50} = 0,16 \text{ мкМ}$) в экспериментах *in vitro*, в то время как аналог данной структуры, отличный от последней лишь окисленной до сульфоксида группой, показал активность на порядок ниже ($IC_{50} > 1 \text{ мкМ}$), что может свидетельствовать о существенном влиянии тиоэфирного фрагмента на фармакологические свойства молекулы. В целом, ингибиторы CCR2b способны оказывать мощные противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты и могут быть задействованы в терапии ряда респираторных заболеваний, к числу которых относят и инфекции, вызываемые коронавирусами SARS [197] и SARS-CoV-2 [198]. В дополнение, проведенные нами эксперименты *in silico* (см. ниже) показали, что тиоэфирные производные на основе азолазинового каркаса могут иметь сродство к ключевому ферменту возбудителя COVID-19 – главной протеазе SARS-CoV-2 (M^{pro}).

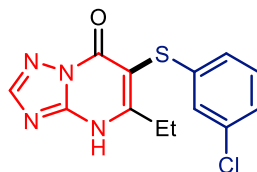
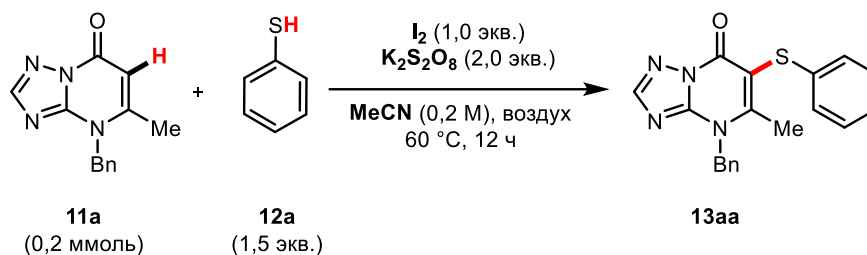


Рисунок 5 – Антагонист CCR2b (запатентован AstraZeneca® [197]; $IC_{50} = 0,16 \text{ мкМ}$)

Нужно заметить, что задокументированный ранее синтетический подход к структурам, подобным изображенной на рисунке 5 [197], не может быть назван высокоэффективным: в соответствии с ним, арилсульфенилирование протекает в довольно жестких условиях (нагревание бромированного азолазина до $140 \text{ }^\circ\text{C}$ с соответствующим тиолом и карбонатом цезия в этиленгликоле), дает низкие выходы целевого продукта ($\sim 10\%$), требует очистки путем препаративной ВЭЖХ и ограничено лишь несколькими примерами. В ходе проведенного анализа возможных альтернативных подходов к получению целевых арилсульфенилсодержащих структур было установлено, что такие соединения могут быть синтезированы при помощи прямого кросс-дегидрогенативного $C(sp^2)$ -S-сочетания соответствующих C-H-активных азолазинов с ароматическими тиолами (в частности, подобные реакции были ранее описаны для урацилов [199], структурно близких исследуемым азолазиновым производным). На примере реакции азолопиримидинона **11a** с тиофенолом **12a** нами была продемонстрирована возможность получения функционального производного **13aa** при помощи системы реагентов молекулярный иод/персульфат калия (таблица 5). Последующая оптимизация условий данного превращения позволила достигнуть существенного улучшения выходов (вплоть до 93% по данным ЯМР-анализа), в то же время показав тщетность попыток замены иода на более удобные в эксплуатации иодиды, а персульфата – на другие распространенные окислители (например, ТВНР).

Таблица 5 – Оптимизация условий реакции арилсульфенилирования



№ п/п	Отклонения от исходных условий	Выход 13aa, % ^a
1	Отсутствуют	23
2	KI (1,0 экв.) вместо I ₂	н.о. ^б
3	ТВАI (1,0 экв.) вместо I ₂	н.о.
4	растворитель – MeCN (0,5 M)	35
5	ТВНР (70% водн.; 2,0 экв.) вместо K ₂ S ₂ O ₈ ; MeCN (0,5 M)	12
6	ДМСО (0,5 M) вместо MeCN; без K ₂ S ₂ O ₈	<10
7	растворитель – MeCN/H ₂ O (1:1; 0,5 M)	следы
8	I ₂ (1,5 экв.); MeCN (0,5 M); время – 16 ч	78
9	I ₂ (1,5 экв.); MeCN (0,5 M); температура – 80 °C	93
10	условия как в строке 9, но без I ₂	н.о.
11	условия как в строке 9, но без K ₂ S ₂ O ₈	следы
12	условия как в строке 9, но с 1,1 экв. K ₂ S ₂ O ₈	61
13	условия как в строке 9, но с 3,0 экв. K ₂ S ₂ O ₈	81

^a Выход определялся методом спектроскопии ЯМР ¹H с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта. ^б н.о. = не обнаружено.

Для дальнейшего получения ряда сульфенилированных азолоазинов с учетом оптимизированной процедуры была разработана серия исходных азолопиримидинов **11** (схема 45). В некоторых случаях (**11б,д**) их синтез сводился к простой конденсации коммерчески доступных аминоазолов с ацетоуксусным эфиром. Для получения соединений **11ж-и** была задействована ранее описанная методика [200] с применением 5-(метилтио)метиленовых производных кислоты Мельдрума **I** в качестве синтетических эквивалентов соответствующих β-кетоефиров. *N*-Замещенные азолоазины **11а,в,г,е** были получены напрямую из соответствующих NH-форм путем их алкилирования в присутствии основания. Для приготовления ранее не описанных 3-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов **11к,л** была предложена четырехстадийная синтетическая схема, исходящая из тандемного процесса конденсации Кневенагеля/восстановления, осуществляемого в присутствии эфира Ганча и приводящего к алкилированным малонитрилам **II**. Гетероциклизация **II** с гидразингидратом позволяла получить 3,5-диаминопиразолы **III**, последующая конденсация которых с ацетоуксусным эфиром давала 2-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-оны **IV**. Наконец, дезаминирование **IV** при помощи изопропилнитрита и фосфорноватистой кислоты (50% водн.) приводило к целевым соединениям **11к,л**.

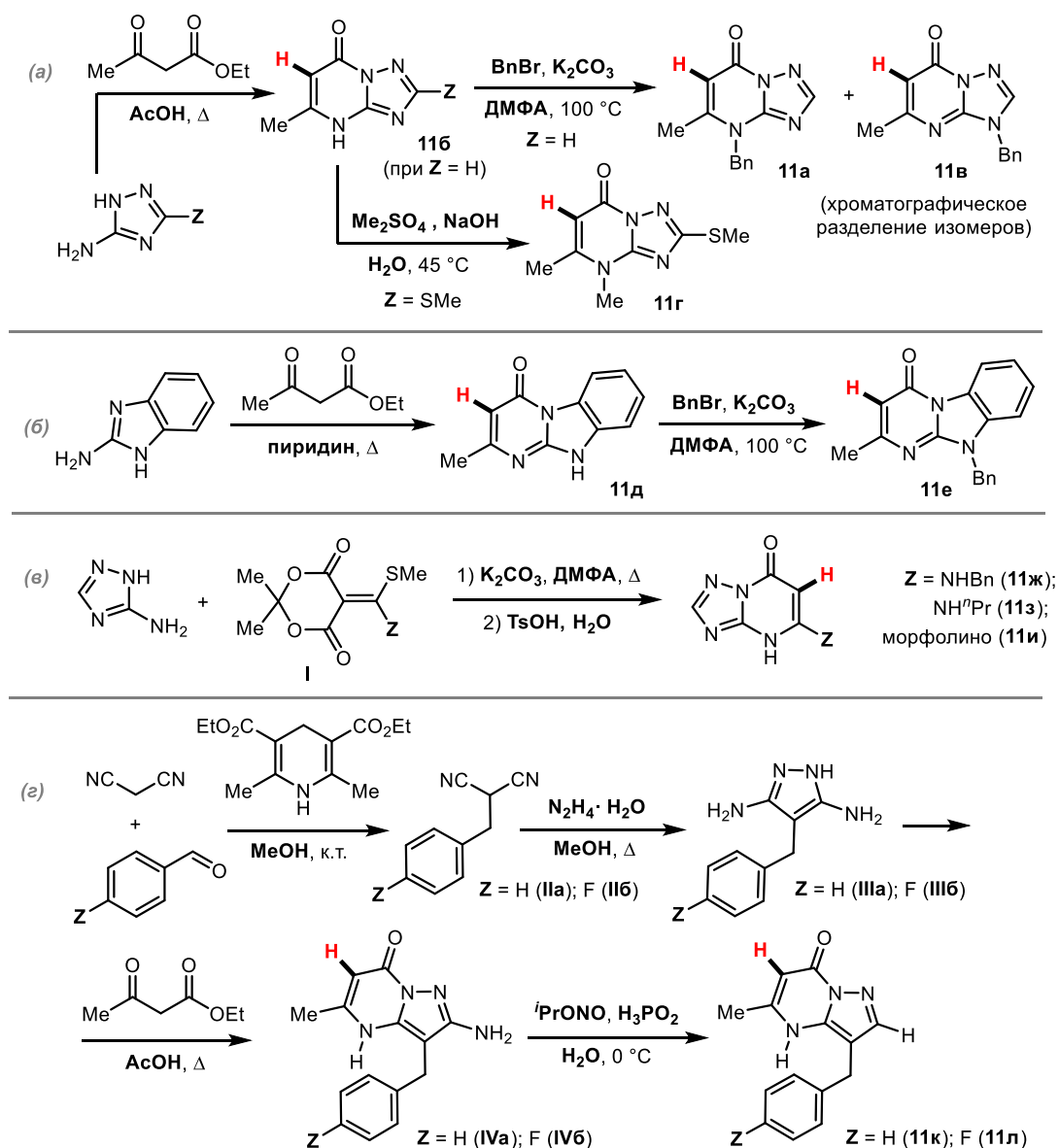
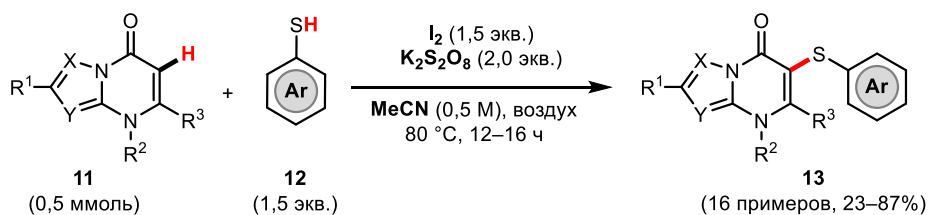
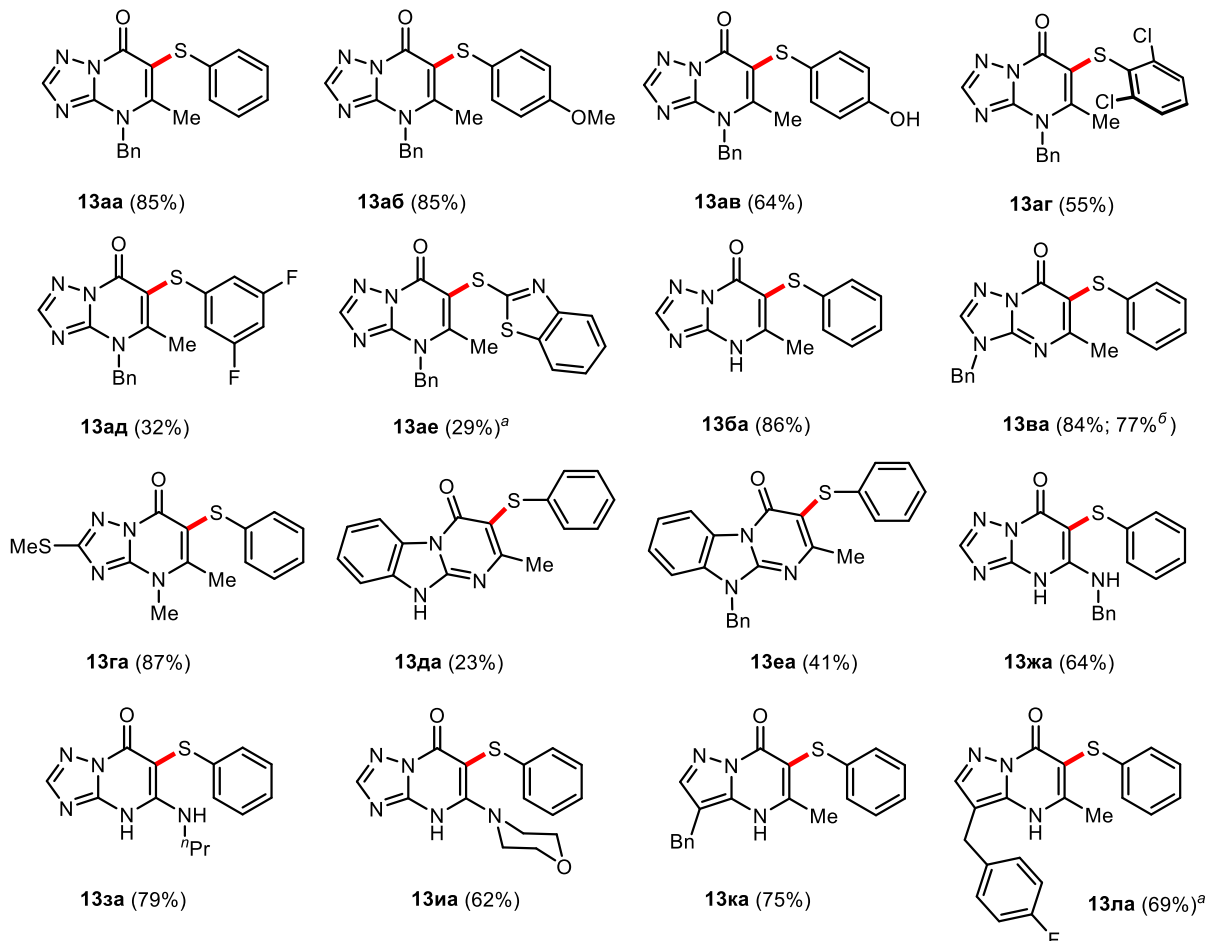


Схема 45 – Синтез азолопиримидиновых субстратов 11

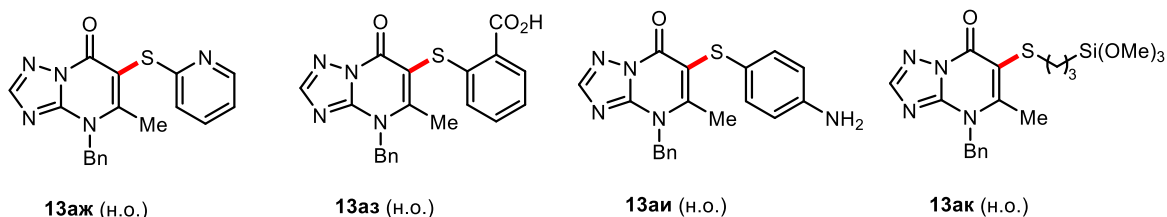
Полученные азолозины **11** далее были подвергнуты кросс-сочетанию с тиофенолом **12a** в оптимизированных условиях, что позволило синтезировать соединения **13aа–ла** с выходами до 87% (схема 46). Отметим, что выделение этих соединений не потребовало использования колоночной хроматографии – очистка достигалась при помощи простого пересаживания. В данных экспериментах более низкие выходы были зафиксированы для реакций с участием исходных материалов, отличающихся низкой растворимостью, таких как **11д,е**. NH-Содержащие субстраты оказались вполне совместимы с применяемыми реакционными условиями, а вот наличие первичных аминогрупп в их структуре ограничивало проведение сочетания, что было выявлено на примере взаимодействия соединения **IVa** с **12a**, не приведшего к образованию целевого продукта. В случае субстратов, содержащих C(sp²)-Н-связи как при азиновом, так и при азольном кольце, не наблюдалось каких-либо проблем с региоселективностью процесса, приводившего к образованию исключительно продуктов сульфенилирования по азиновому циклу.



Полученные продукты:



Ограничения подхода:



^а Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль. ^б Выход для эксперимента в граммовых количествах.
 Аббревиатуры: Bn = бензил; н.о. = не обнаружено.

Схема 46 – Синтез арилсульфенилированных азолопиримидинонов и ограничения подхода

Следующим шагом стало исследование различных ароматических тиолов в реакции с **11а**. Так, с реакционными условиями оказались совместимы соединения, содержащие в своей структуре атомы галогенов, а также метокси- и гидроксильную группы, что позволило получить продукты сочетания **13аб–ад**. В свою очередь, исходные компоненты, содержащие карбоксильную или первичную аминогруппу, оказались к подходу не применимы. Было рассмотрено также и

поведение гетероароматических тиолов в изучаемом превращении, с участием одного из которых нам удалось получить бензотиазолсодержащий тиоэфир **13ае**. При этом использование 2-меркаптопиридина и тиофен-2-тиола не привело к целевым продуктам. Неудовлетворительный результат (**13ак**), к сожалению, был получен и при вовлечении алифатического тиола в исследуемое сочетание.

С другой стороны, следует отметить возможность образования селеноэфирных производных азолопиримидинов при помощи данного подхода, что было продемонстрировано на примере синтеза производного **15** с использованием дифенилдиселенида **14** (схема 47) в качестве более удобного и распространенного синтетического эквивалента селенофенола.

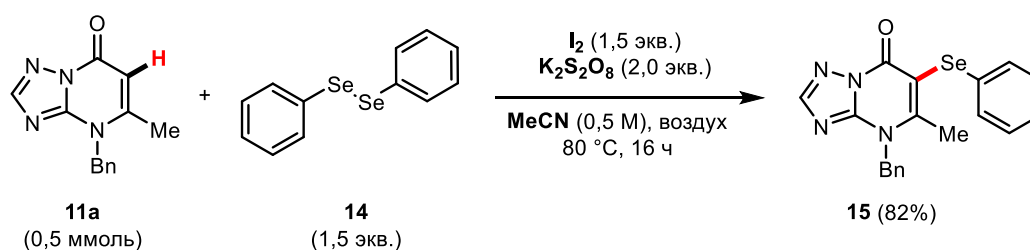
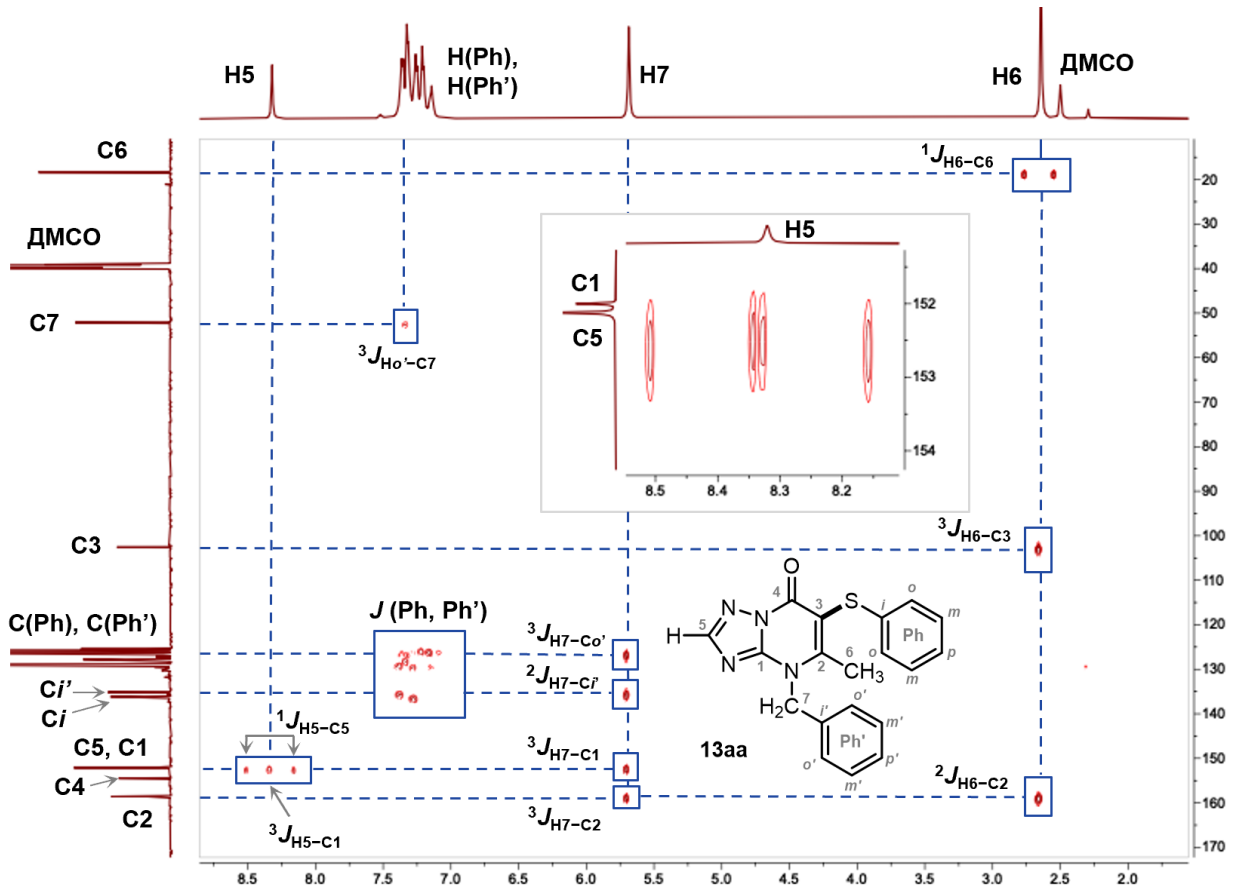
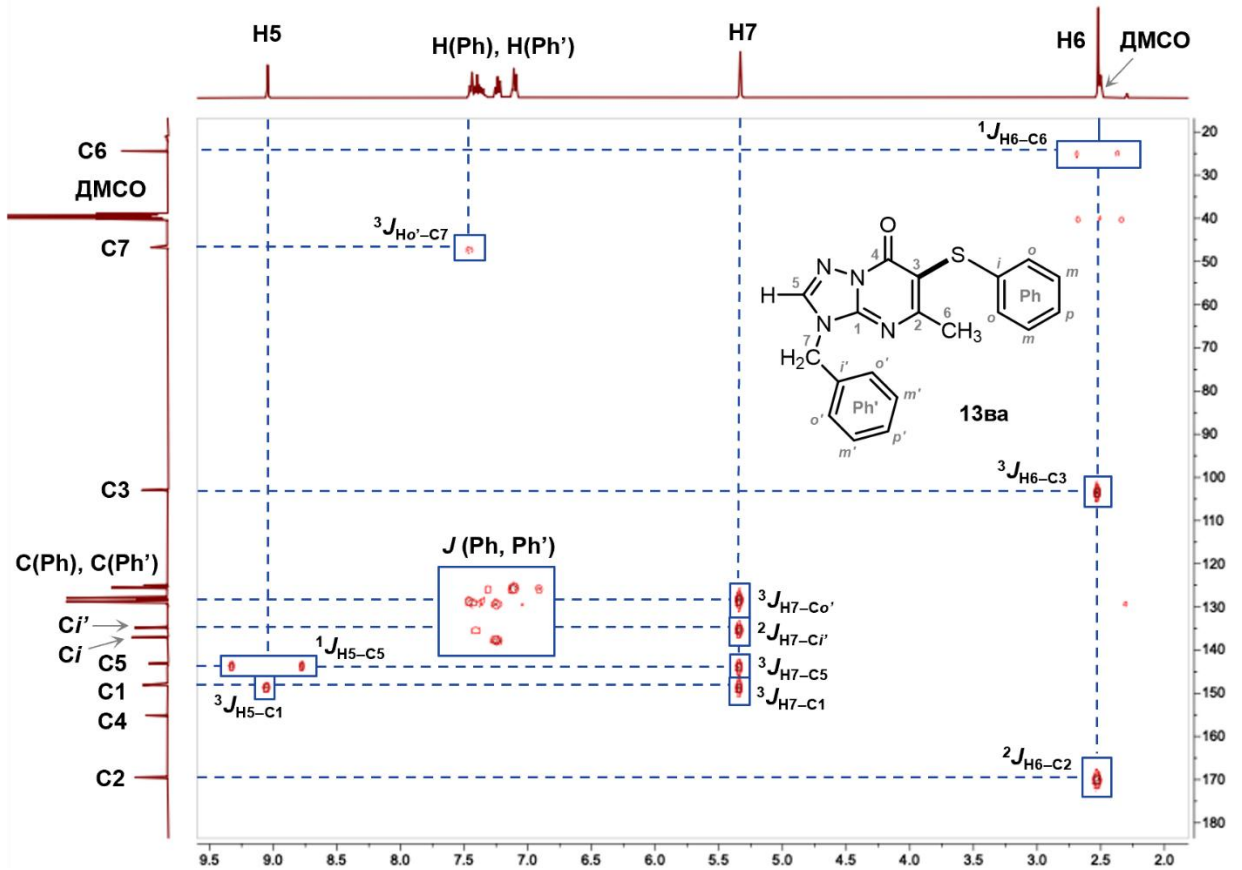


Схема 47 – Получение селеноэфирного производного **15**

Все вновь полученные соединения были охарактеризованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии (в том числе при помощи двумерных корреляционных экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии и элементного анализа. Ниже показаны некоторые аспекты спектральной идентификации синтезированных молекул на примере двух изомерных друг другу продуктов C-S-сочетания – **13аа** и **13ва**. Так, в двумерном спектре ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC для соединения **13аа** (рисунок 6) можно наблюдать наличие кросс-пиков для сигналов протонов бензильной CH_2 -группы (**H7**), а также метильного фрагмента (**H6**) с общим углеродным сигналом (**C2**) [*примечание*: принятая для спектральных соотношений нумерация атомов углерода/водорода показана на структурной формуле **13аа** – см. рисунок 6]. Указанное обстоятельство позволяет судить о принадлежности бензильного заместителя именно к пиримидиновому, а не к триазольному циклу. В противовес этому, в HMBC-спектре для изомерного соединения **13ва** (рисунок 7) подобный кросс-пик отсутствует, зато заметна другая корреляция – между сигналом **H7** и сигналом **C5**, который соответствует третичному атому углерода в составе триазольного кольца. Химический сдвиг этого C-атома, в свою очередь, может быть легко установлен благодаря отображению константы спин-спинового взаимодействия первого порядка ($^1J_{\text{H5-C5}}$) с характеристичным триазольным протоном (δ 9,05 (с, 1H)). Таким образом, для **13ва** можно констатировать факт расположения бензильного фрагмента при триазольном цикле. Отметим, что аналогичные спектральные соотношения использовались и для верификации структур исходных субстратов **11а** и **11в**, полученных путем прямого бензилирования азолоазина **11б** и последующего хроматографического разделения образованных изомеров (см. схему 45а).

Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС для соединения **13aa** (в ДМСО- d_6)Рисунок 7 – Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС для соединения **13ba** (в ДМСО- d_6)

С точки зрения механизма кросс-сочетания, обсуждаемого в данном разделе, предполагается, что данная реакция протекает через образование электрофильного интермедиата – сульфенилиодида (или селанилиодида) [199,201,202], а не через генерацию халькоген-центрированных радикалов. Такое суждение выдвинуто на основании экспериментов в присутствии радикальных ловушек (2,0 экв. ТЕМРО или ВНТ, см. схему 48), в результате которых по-прежнему наблюдалось формирование сульфенилированного азолопиримидина (**13aa**) в значительных количествах, а признаков наличия в реакционных массах тиольных радикалов зафиксировано не было (согласно анализу методом ЖХ–МС).

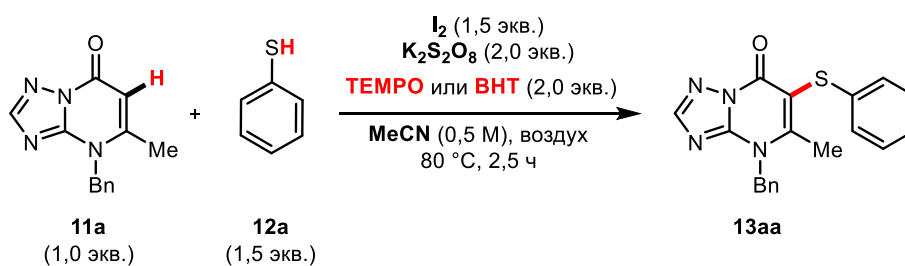


Схема 48 – Эксперименты в присутствии радикальных ловушек

Так, на хроматограмме, зарегистрированной в контрольном опыте в присутствии ТЕМРО (рисунок 8), можно наблюдать три основных интегральных пика. Пик при среднем времени удерживания (RT) 7,437 мин соответствует продукту сульфенилирования **13aa** (масс-спектр показан на рисунке 9), пик при RT = 3,970 мин относится к исходному соединению **11a** (рисунок 10), а пик при RT = 1,358 мин, вероятно, соответствует 2,2,6,6-тетрамethylпиперидину (дезоксигенированному ТЕМРО) (рисунок 11). Представленные данные показывают, что, несмотря на наличие радикальной ловушки, продукт **13aa** накапливается в существенных количествах (особенно с учетом того, что реакционная масса была подвергнута анализу спустя всего 2,5 ч нагрева вместо стандартных 12 ч). При этом следов возможного аддукта ТЕМРО с фенилтиильным радикалом не найдено.

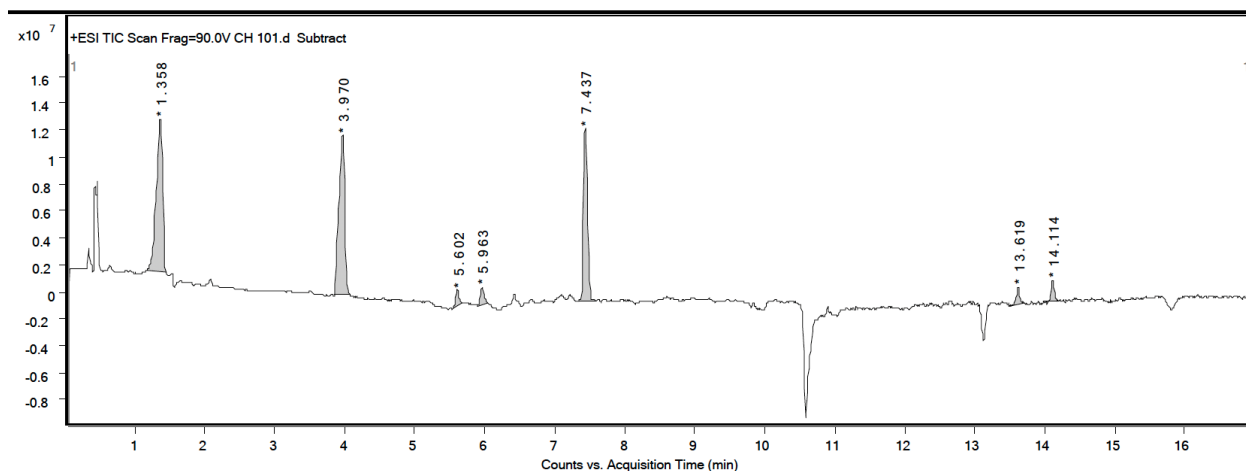


Рисунок 8 – Хроматограмма реакционной смеси в присутствии ТЕМРО

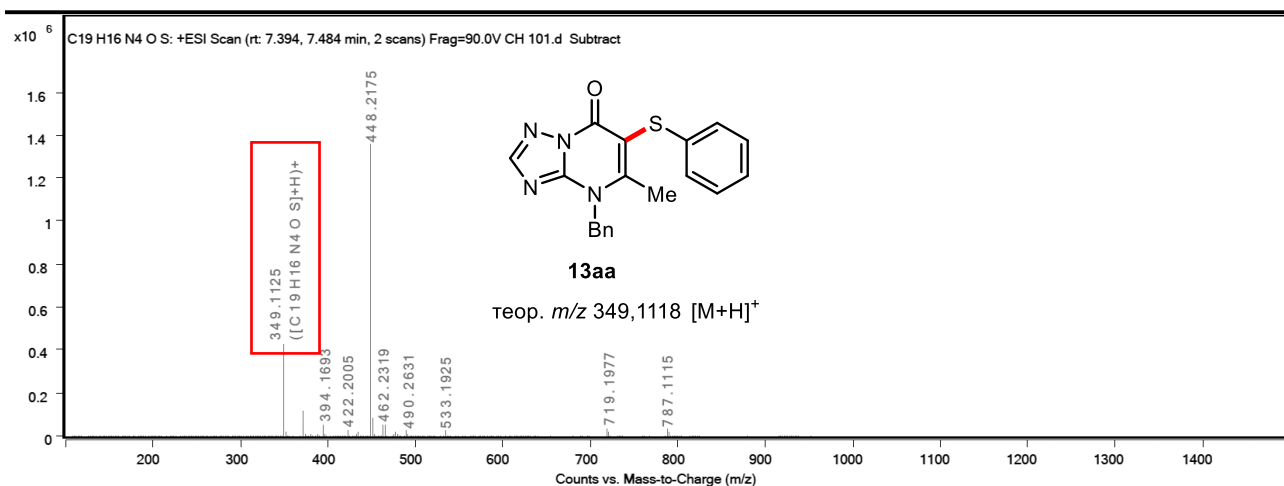


Рисунок 9 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при RT = 7,437 мин [эксперимент в присутствии ТЕМПО]

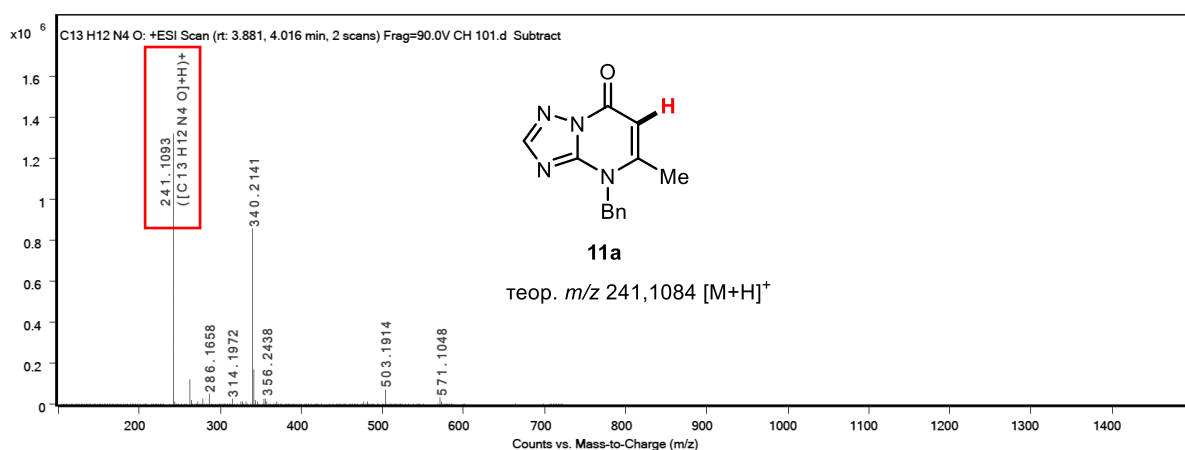


Рисунок 10 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при RT = 3,970 мин [эксперимент в присутствии ТЕМПО]

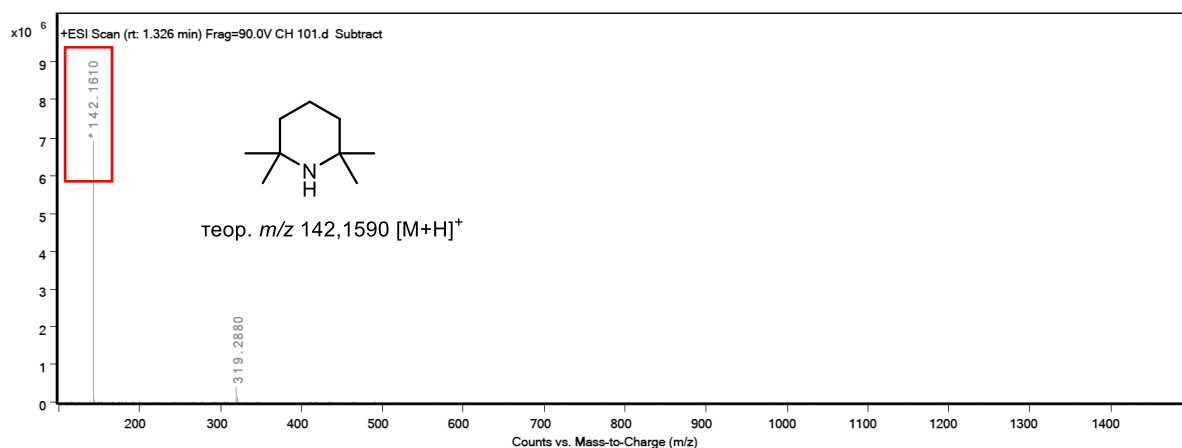


Рисунок 11 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при RT = 1,358 мин [эксперимент в присутствии ТЕМПО]

В случае эксперимента в присутствии ВНТ зафиксирована хроматограмма, представленная на рисунке 12. Здесь интегральный пик при $RT = 7,437$ мин аналогичным образом относится к продукту **13aa** (рисунок 13), а пик при $RT = 3,835$ мин – к исходному субстрату **11a** (рисунок 14).

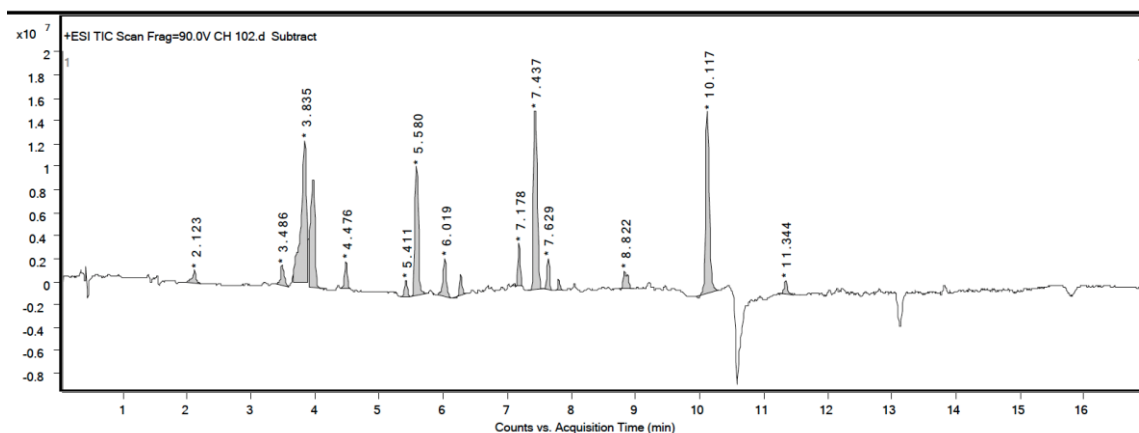


Рисунок 12 – Хроматограмма реакционной смеси в присутствии ВНТ

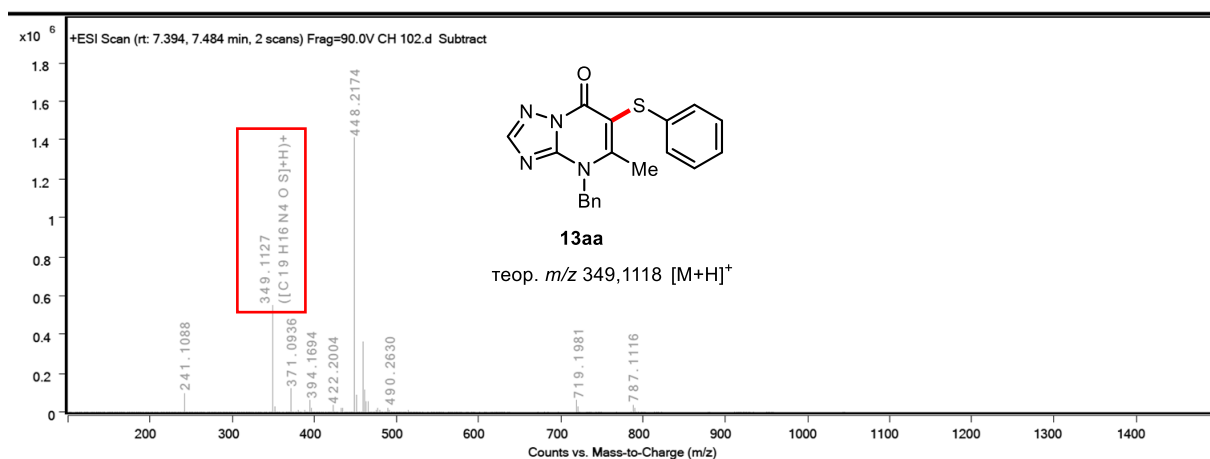


Рисунок 13 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при $RT = 7,437$ мин [эксперимент в присутствии ВНТ]

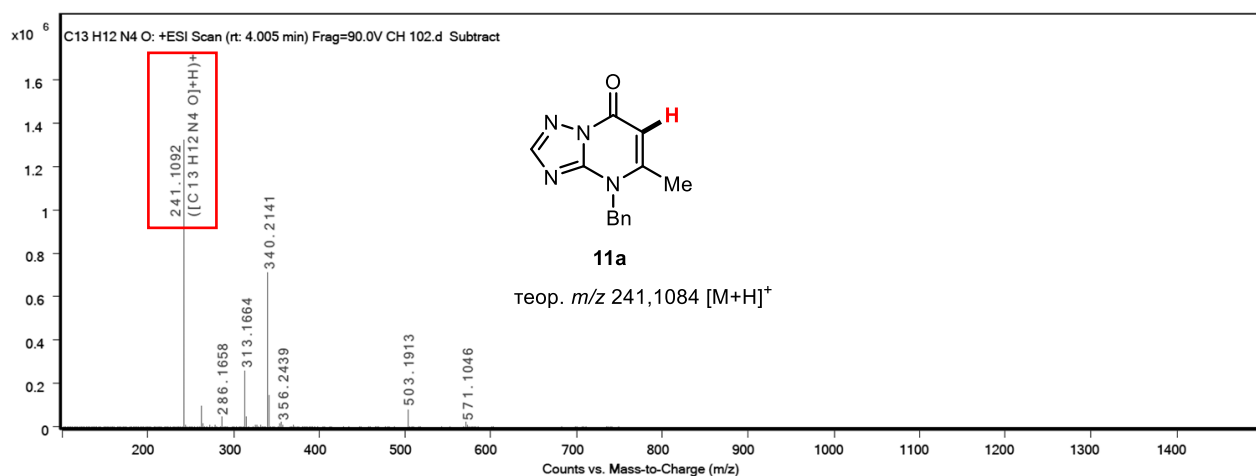


Рисунок 14 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при $RT = 3,835$ мин [эксперимент в присутствии ВНТ]

Несмотря на то, что пик при $RT = 10,117$ мин, похоже, принадлежит дегидрированному аддукту **11a** с ВНТ (рисунок 15), его появление связывается скорее с непосредственным окислением ВНТ в условиях реакции и последующей атакой образованного феноксильного радикала на **11a**, а не с «подлинным» радикальным захватом. Это подкрепляется фактом спектрометрического обнаружения ряда бутилированных продуктов в реакционной смеси, которые, вероятно, образуются в результате реакций с *трет*-бутильными радикалами, элиминированными из окисленных форм ВНТ. Опять же, каких-либо признаков генерации тиольных радикалов в рамках данного опыта зафиксировано не было, при этом продукт **13aa** был образован в значительном количестве.

Таким образом, результаты экспериментов в присутствии радикальных ловушек в совокупности позволили считать свободнорадикальный механизм сульфенилирования маловероятным.

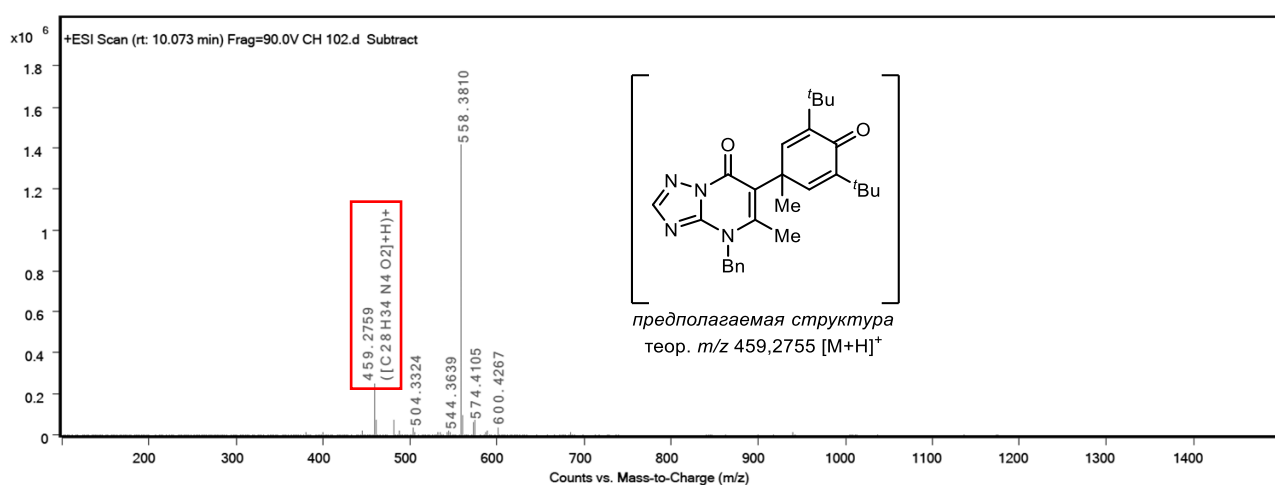


Рисунок 15 – Масс-спектр (ESI) для интегрального пика при $RT = 10,117$ мин [эксперимент в присутствии ВНТ]

Дополнительные аспекты изучаемого превращения были установлены в ходе последующих контрольных опытов. В частности, было выявлено, что в отсутствие тиола **12** в реакционной системе и при сохранении прочих стандартных условий субстрат **11a** подвергается C–H-иодированию, что приводит к получению продукта **16a** с выходом 85% (схема 49а). Та же реакция протекает гораздо менее охотно в отсутствие $K_2S_2O_8$, указывая на вероятную причастность персульфата к генерации более электрофильных (а значит, более реакционноспособных) соединений иода по сравнению с собственно молекулярным иодом I_2 . При вовлечении полученного иодированного производного **16a** в реакцию с тиофенолом **12a** в стандартных условиях (схема 49б) был получен продукт сульфенилирования **13aa** с выходом, практически идентичным выходу аналогичного сочетания между **11a** и **12a**, что свидетельствует о возможном участии соединения **16a** в данном сочетании в качестве образуемого *in situ* высокоактивного интермедиата. В то же время, сульфенилирования не наблюдалось в случае взаимодействия между **16a** и **12a** в отсутствие I_2 – вместо этого результатом опыта стало выделение исходного **16a** с выходом 79%

(схема 49в). Это показывает существенную роль иода не только в части иодирования **11a**, но и в части активации тиольного компонента – вероятно, за счет вышеупомянутого образования сульфенилиодида. Интересно заметить, что в случае проведения реакции между **16a** и **12a** в отсутствие как иода, так и персульфата, был выделен с хорошим выходом продукт тиол-опосредованного деиодирования **11a** (схема 49г). Это явление в некоторой степени напоминает процесс деиодирования тиреоидных гормонов под действием селеногидрильных или сульфгидрильных фрагментов [203,204] и протекает, предположительно, благодаря заметной кислотности [205] тиофенольной SH-группы. Судя по всему, при добавлении персульфата (как на схеме 49в) тиольная группа немедленно окисляется до дисульфидной, что блокирует возможность дегалогенирования.

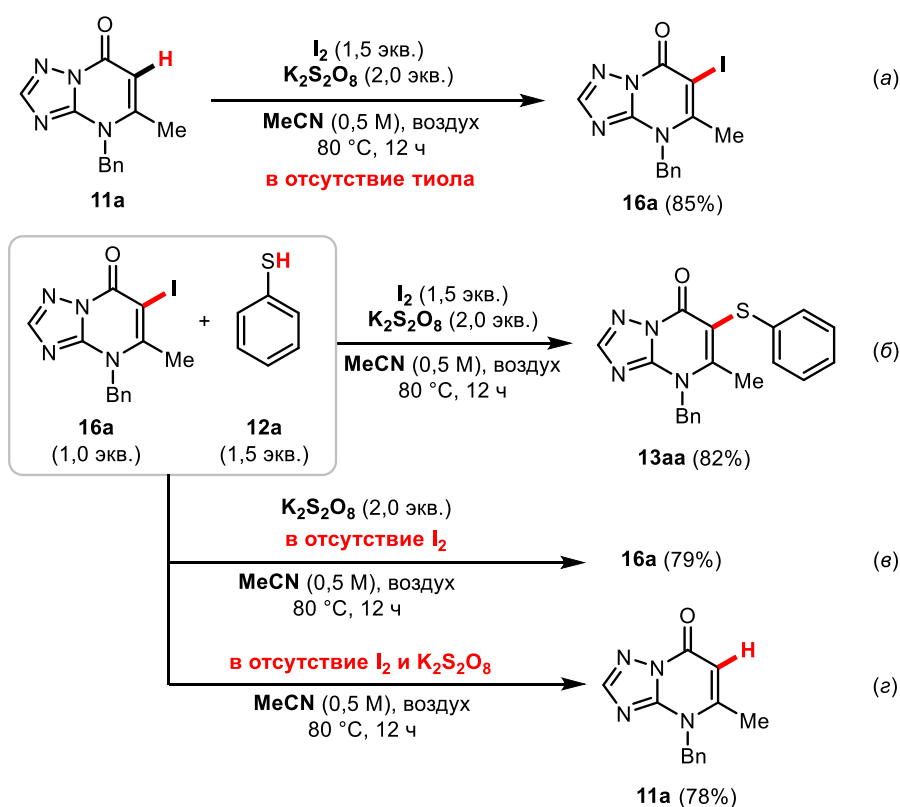


Схема 49 – Эксперименты по изучению механизма сочетания

С учетом результатов контрольных экспериментов был предложен возможный механизм сульфенилирования азолопиримидинов **11** (схема 50). На начальном этапе термолит персульфата инициирует окисление тиола **12** до дисульфида **ИМ-4**, а также образование высокоэлектрофильных соединений иода. Это активирует процесс иодирования субстрата **11**, приводя к интермедиату **16**. В то же время, диарилдисульфид **ИМ-4** реагирует с молекулярным иодом или его производными, в результате чего образуется *S*-электрофильный арилсульфенилиодид **ИМ-5** [202]. Последующее *ipso*-замещение иода в структуре **16** сульфенильным остатком из **ИМ-5** позволяет получить сульфенилированный азолопиримидин **13** вместе с I_2 в качестве побочного продукта [206–208].

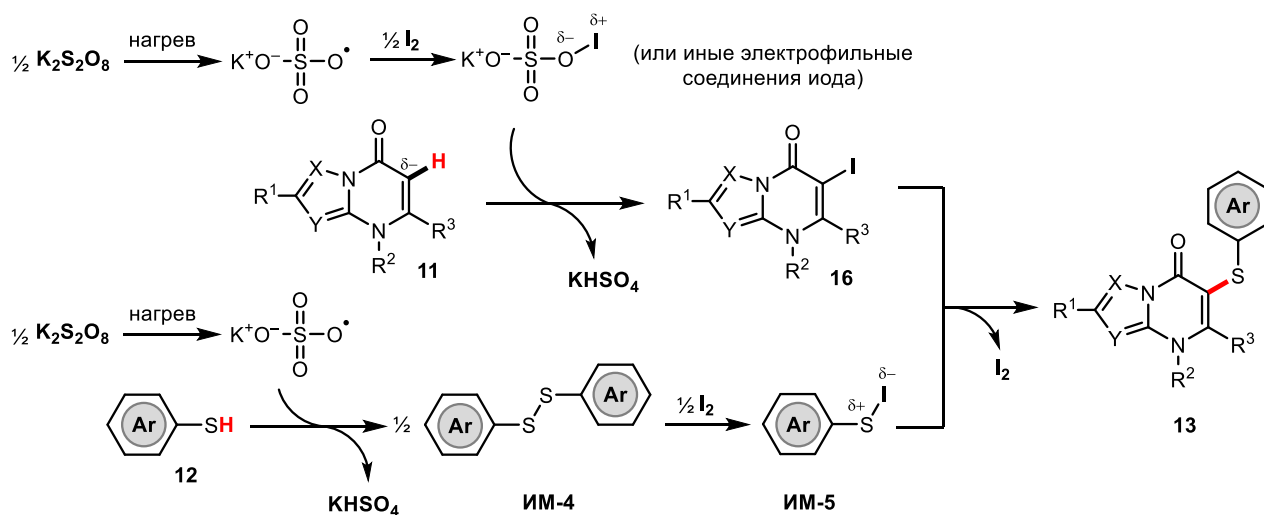


Схема 50 – Предполагаемый механизм реакции

Таким образом, разработанный подход позволил получить ряд из 17 ранее не описанных тио-/селеноэфирных производных азолопиримидинов. На примере синтеза **13ва** продемонстрирована возможность масштабирования процесса до граммовых загрузок. В дополнение, показан пример постмодификации полученных серосодержащих производных **13**: так, под действием *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*CPBA) сульфидную группу в модельном соединении **13аа** удалось окислить до сульфоновой с выходом 78% (схема 51).

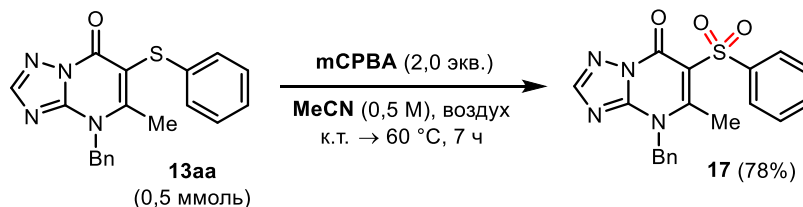


Схема 51 – Постмодификация соединения **13аа**

Одним из маркеров противовирусного потенциала полученных соединений **13** могло бы стать фармакофорное сходство с молекулами с подтвержденной и измеренной активностью в отношении SARS-CoV-2. В результате проведенного фармакофорного поиска было установлено, что среди всех соединений, сгруппированных по их основному вирусному белку-мишени (спайк-гликопротеин, нуклеопротеин, главная протеаза), достаточная степень сходства (>85%) имеет место только в отношении ингибиторов главной протеазы (M^{PrO}) (см. рисунок 16). Это обстоятельство позволило выбрать M^{PrO} в качестве основной мишени для дальнейшего молекулярного моделирования.

Наряду с этим, большая часть вновь синтезированных соединений была испытана на базе ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Кольцово, Новосибирская обл.) в экспериментах *in vitro* в отношении штамма SARS-CoV-2 hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 в перевиваемой линии клеток *Vero*. Среди исследованных веществ выявлено соединение-лидер **13ва**, для которого определены следующие значения цитотоксичности и противовирусной активности: $\text{TC}_{50} = 101,76 \text{ мкМ}$;

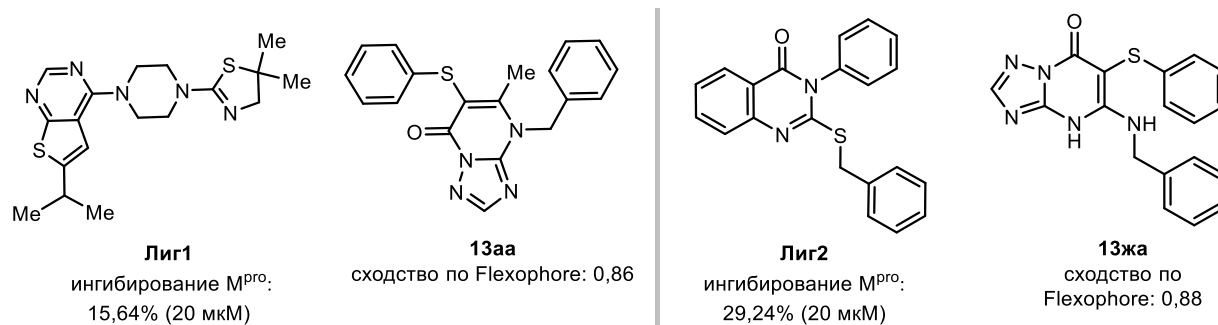


Рисунок 16 – Избранные результаты фармакофорного поиска [Лиг1–2 – известные ингибиторы M^{pro} [209], для которых выявлено сходство со структурами полученных соединений **13aa**, **13жа**]

IC₅₀ = 34,70 мкМ (индекс селективности TC₅₀/IC₅₀ = 2,93). Полученные данные позволили далее исследовать фармакологическое действие вещества в опытах *in vivo*. Так, в эксперименте на модели сирийского хомячка установлено, что соединение **13ва** в дозе 300 мг/кг при внутривенном введении обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2, что подтверждается достоверным ($p < 0,0001$) снижением в 3,4 раза вирусной нагрузки в тканях носовой полости животных на четвертые сутки после инфицирования.

Для оценки возможного механизма связывания с вирусной мишенью соединения **13ва**, а также изомерного ему **13aa**, показавшего несколько меньшую активность в эксперименте *in vitro* (IC₅₀ = 81,2 мкМ), проведен молекулярный докинг в сервисе Jamda (с веб-сервера ProteinsPlus) с использованием модели белок–лигандного комплекса главной протеазы SARS-CoV-2 с нековалентным микромолярным ингибитором Mcule-5948770040 (таблица 6, рисунок 17).

Таблица 6 – Результаты молекулярного докинга для соединений Mcule-5948770040, **13aa**, **13ва**

Соединение и его показатели	Двумерная карта нековалентных взаимодействий
<p>Mcule-5948770040</p> <p>Показатель оценочной функции Jamda (Jamda score): -3,01</p> <p>IC₅₀ = 4,2 мкМ</p>	

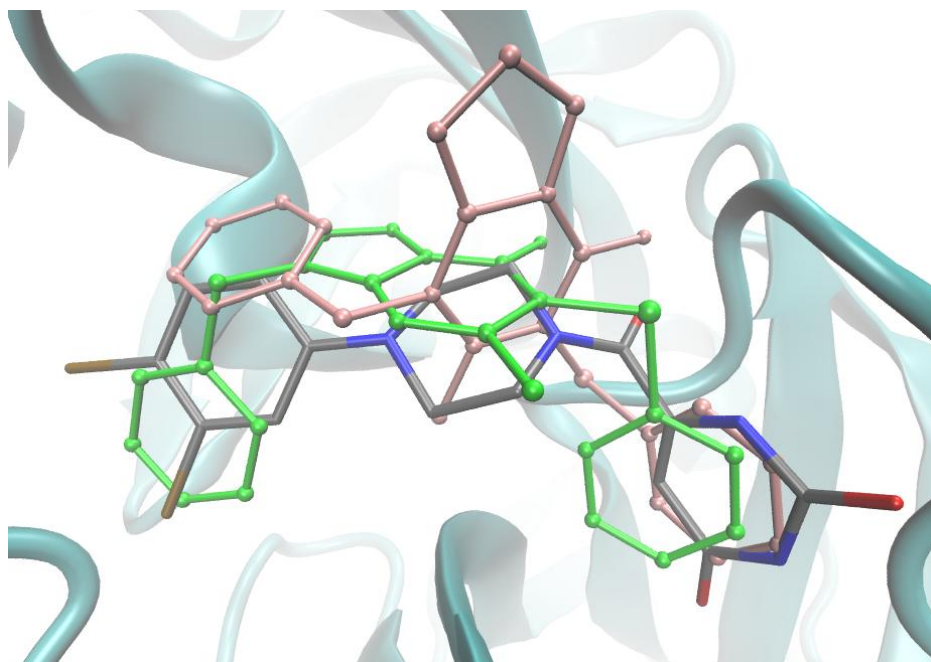
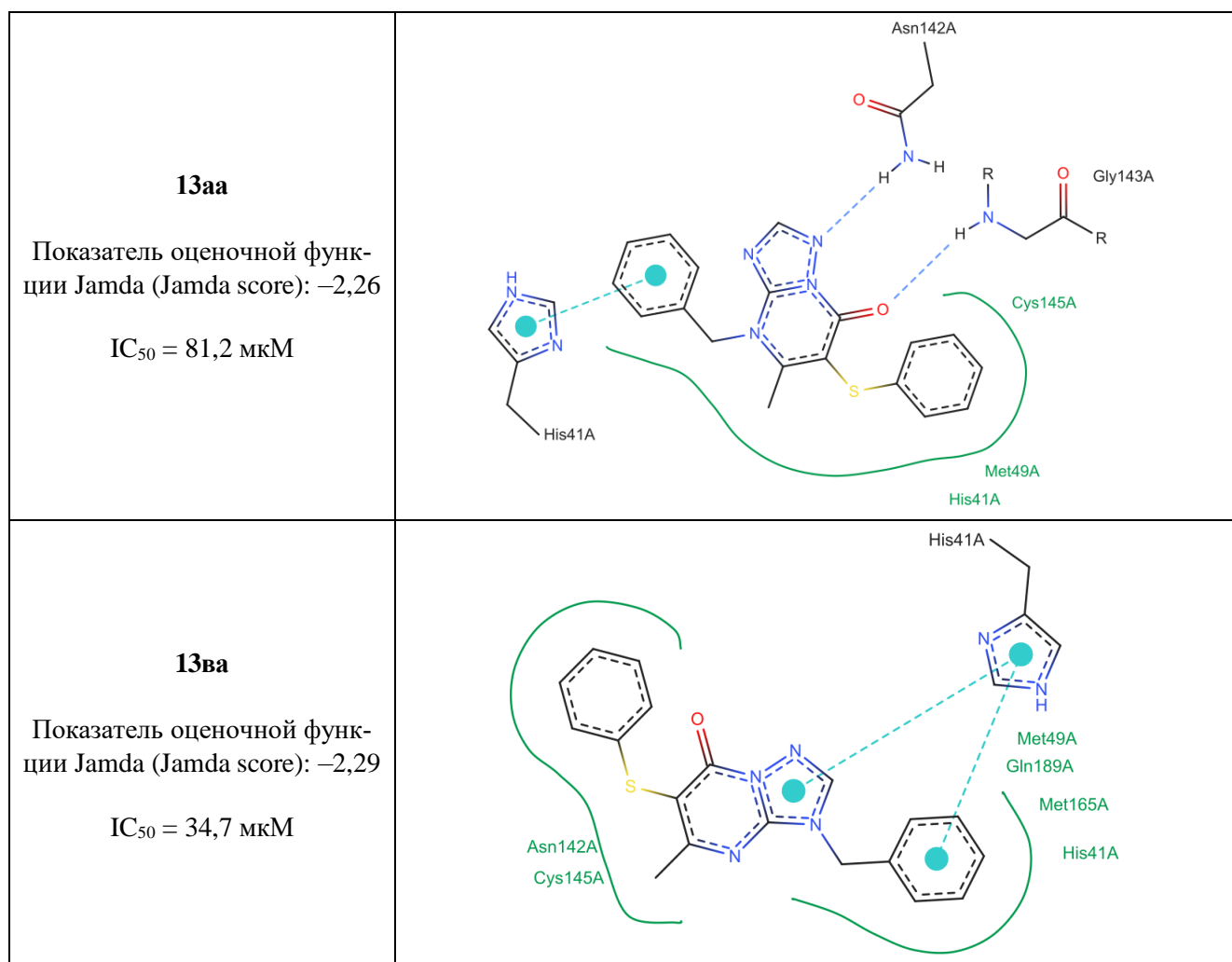


Рисунок 17 – Суперпозиция нативного лиганда Mscule-5948770040 (раскраска по СРК), **13аа** (розовый) и **13ва** (зеленый) в сайте связывания M^{pro}

Здесь стоит обратить внимание на различие профилей взаимодействий исследуемых соединений и нативного лиганда с мишенью. В отличие от структуры Mscle-5948770040, образующей водородные связи (с His163, Gly143), стэкинг (с His41) и гидрофобные взаимодействия в сайте связывания, соединение **13ва** связывается с ферментом только за счет π - π стэкинга с His41 и гидрофобных контактов. Любопытно, что производное **13аа** продемонстрировало худшую по сравнению с **13ва** активность не только в эксперименте *in vitro*, но и в опыте *in silico*, характеризуясь более низким по модулю показателем оценочной функции Jamda (т.е. худшей аффинностью к мишени), несмотря на наличие дополнительных водородных связей с остатками Asn142 и Gly143.

В целом, описанный в данном разделе подход к прямому кросс-дегидрогенативному C(sp²)-S-сочетанию азолопиримидинонов с (гетеро)ароматическими тиолами не только открыл доступ к серии ранее не описанных тиоэфирных производных, но и сформировал четкий задел для его дальнейшего применения в части получения новых малых молекул, обладающих антикоронавирусным действием, которое, в частности, может быть реализовано за счет ингибирования главной протеазы SARS-CoV-2.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Общая информация. Оборудование и материалы

Если не указано иное (см. п. 3.2), все использованные реагенты и растворители были приобретены у коммерческих организаций (Sigma-Aldrich[®], ABCR[®], Alfa Aesar[®], Lancaster[®], Реахим[®] и т.д.) и использованы без дальнейшей очистки. Все реакции проводились в атмосфере воздуха.

Спектры ядерного магнитного резонанса были зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance II 400 (рабочие частоты – 400, 101 и 376 МГц для спектров ¹H, ¹³C и ¹⁹F ЯМР соответственно) и Bruker Avance NEO 600 (600 и 151 МГц для спектров ¹H и ¹³C ЯМР) с использованием ДМСО-*d*₆ или CDCl₃ в качестве дейтерированного растворителя. Спектры ЯМР ¹³C были зарегистрированы в режиме «attached proton test» (APT) либо «broadband» (BB) с полной развязкой от протонов. Оценка спектральных характеристик произведена с использованием программного обеспечения MestReNova; химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно пиков остаточного недеийтерированного растворителя (ДМСО-*d*₆: 2,50 м.д. для ЯМР ¹H, 39,52 м.д. для ЯМР ¹³C; CDCl₃: 7,26 м.д. для ЯМР ¹H, 77,16 м.д. для ЯМР ¹³C). Сокращения и обозначения, принятые в данной главе для текстового описания спектров ЯМР: с – синглет, д – дублет, т – триплет, к – квартет, дд – дублет дублетов, уш с – уширенный сигнал, м – мультиплет; *J*, Гц – константа спин-спинового взаимодействия; *J*^F, Гц – константа спин-спинового взаимодействия с атомами фтора. Структурные соотношения выполнены в том числе с применением двумерных корреляций ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC. Копии спектров ЯМР для всех ранее не описанных соединений приведены в сопроводительных материалах статей, опубликованных по теме данной диссертации [П3–П5].

Спектры электронного парамагнитного резонанса регистрировали на спектрометре Bruker Elexsys E500 с монтированным высокочувствительным резонатором ER4122SHQE. Симуляция спектров ЭПР проводилась в ПО EasySpin 5.2 [210] с учетом констант сверхтонкого взаимодействия, рассчитанных в ПО ORCA v. 4.2.1 [211–213] на уровне B3LYP/def2-TZVP [214] теории функционала плотности (DFT) с дополнительным универсальным кулоновским базисом def2/J [215] и коррекцией дисперсии в рамках схемы D3BJ [216,217]. Эффекты растворителя учитывали в модели CPCM [218]. Полная геометрическая оптимизация TightOpt применялась для поиска стационарных точек минимума поверхности электронной энергии; в расчете использовалась опция TightSCF при самосогласовании поля. Остальные квантовохимические расчеты (в части структурной оптимизации производных циклических аминов **6** и оценки термодинамических параметров) были выполнены в ПО Gaussian 16 [219] на уровне теории ω B97XD/def2-TZVP [220]. Визуализация осуществлялась в ПО GaussView 6.0 [221].

Масс-спектры с ионизацией электронным ударом (70 эВ) были зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra. Эксперименты с применением ВЭЖХ–МС высокого разрешения были выполнены на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Agilent 6500 Series Q-TOF LC/MS (ионизация электрораспылением) в связке с хроматографической системой Agilent 1290 Infinity II, снабженной ультрафиолетовым диодноматричным детектором, а также хроматографической колонкой с обращенной фазой ZORBAX Eclipse Plus C-18 RRHD (2,1 мм × 50 мм × 1,8 мкм). Инфракрасные (ИК) спектры зарегистрированы на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием PerkinElmer Spectrum One B (с приставкой диффузного отражения). Элементный анализ был осуществлен на СНN-анализаторах PerkinElmer PE 2400 Series II и EuroVector EuroEA-3000. Рентгеноструктурный анализ соединения **3aa** был выполнен на дифрактометре Xcalibur 3, PCA комплекса **4** – на дифрактометре Bruker D8 QUEST.

Для синтеза соединения **10** использовался фотореактор EvoluChem[®] PhotoRedOx Box TC [222], снабженный лампой с зелеными светодиодами (18 Вт; $\lambda_{\text{макс}} = 525$ нм, относительная облученность $10 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$, угол рассеивания 25°). Некоторые эксперименты по оптимизации условий синтеза проводили при облучении синими (435–445 нм) или фиолетовыми (400–410 нм) светодиодами с использованием фотореактора Aldrich[®] Micro Photochemical Reactor [223], снабженного соответствующими светодиодными кольцами.

Мониторинг хода реакций проводился с использованием метода тонкослойной хроматографии (0,25 мм пластинки с силикагелевым покрытием, Merck 60F 254) с визуализацией УФ-излучением ($\lambda = 254$ нм). Колоночная хроматография осуществлялась на силикагеле (Macherey-Nagel, 60, 0,063–0,2 мм или 0,04–0,063 мм).

3.2. Синтез исходных материалов

3.2.1. Синтез бензотриазолов **2г–е** [ПЗ]

5,6-Дифтор-1*H*-бензотриазол **2г** [224], 5,6-дихлор-1*H*-бензотриазол **2д** [225] и 5,6-дибром-1*H*-бензотриазол **2е** [226] синтезированы и выделены с использованием ранее описанных методик, основанных на циклизации соответствующих *o*-фенилендиаминов (схема 52).

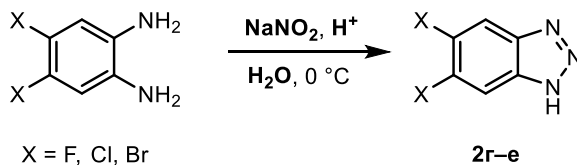


Схема 52 – Синтез бензотриазолов **2г–е**

3.2.2. Синтез имидазол-*N*-оксидов **5** [П4]

Все 2*H*-имидазол-*N*-оксиды **5**, за исключением 2,2-диметил-4-(тиофен-2-ил)-2*H*-имидазол-1,3-диоксида (**5к**), были синтезированы посредством трехкомпонентной конденсации α -

изонитрозокетонов **18**, кетонов **19** и ацетата аммония в уксусной кислоте (схема 53). Большая часть соединений была описана в литературе ранее [33,227–230], методики получения и аналитические характеристики для вновь синтезированных соединений представлены ниже.

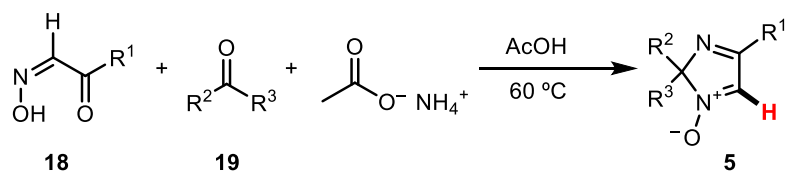
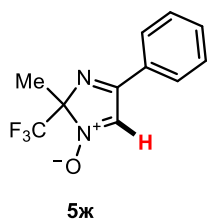


Схема 53 – Синтез 2*H*-имидазол-1-оксидов **5а–и**

2-Метил-4-фенил-2-(трифторметил)-2*H*-имидазол-1-оксид (**5ж**)



В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и магнитным якорем, загружают 2-изонитрозоацетофенон **18а** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$; 1,0 г; 6,7 ммоль; 1,0 экв.), ацетат аммония (3,1 г; 40 ммоль; 6,0 экв.), 1,1,1-трифторацетон **19а** ($\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$; 4,5 мл; 50 ммоль; 7,5 экв.) и ледяную уксусную кислоту (4,6 мл; 80 ммоль; 12,0 экв.). Смесь перемешивают 3 ч при нагреве до 60 °С, затем выливают в воду (250 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии на оксиде алюминия (элюент – ДХМ), после чего элюат концентрируют при пониженном давлении. Полученную массу растворяют в минимальном количестве гексана, раствор охлаждают до –20 °С, образованные кристаллы фильтруют, промывают гексаном и сушат с получением чистого **5ж**. Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл.}} = 105\text{--}110$ °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,97–7,90 (м, 2H); 7,87 (с, 1H); 7,65–7,58 (м, 1H); 7,53 (т, $^3J = 7,5$ Гц, 2H); 1,93 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 171,3; 133,2; 130,0; 129,4; 128,2; 127,8; 121,3 (к, $^1J^{\text{F}} = 285,2$ Гц); 101,2 (к, $^2J^{\text{F}} = 29,0$ Гц), 18,8 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –77,7 м.д. МС (ЭУ): m/z (%) 242 $[\text{M}]^+$ (100), 243 $[\text{M}+1]^+$ (14). Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: С, 54,55; Н, 3,75; N, 11,57. Найдено: С, 54,82; Н, 3,64; N, 11,39.

Имидазол-*N,N'*-диоксид **5к** [П4] предоставлен в пользование сотрудниками Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН д.х.н. А.Я. Тихоновым и к.х.н. Д.Г. Мажукиным. Принципиальный способ его получения изображен на схеме 54.

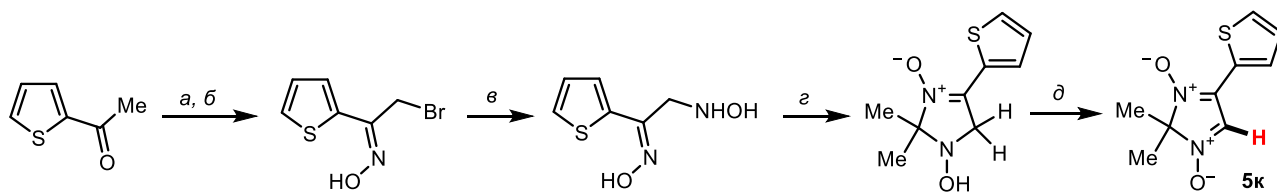


Схема 54 – Синтез имидазол-*N,N'*-диоксида **5к**. Условия: (а) Br_2 , 1,4-диоксан, Et_2O , к.т.; (б) 3,0 экв. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, MeOH , к.т., 3 д, 72%; (в) 10,0 экв. NH_2OH , MeOH , к.т., 15 ч; (г) ацетон, Δ , 35 мин; (д) MnO_2 , CHCl_3 , 5 ч

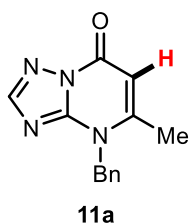
3.2.3. Синтез азолопиримидинов **11** [П5]

Соединение **11д** синтезировано с применением ранее описанной методики [231] (см. схему 45б); его спектральные характеристики коррелировали с литературными данными. Азолопиримидиновые производные **11б,г** и **11ж–и** предоставлены в пользование сотрудниками ХТИ УрФУ к.х.н. Р.А. Дрокиным и к.х.н. Д.Н. Ляпустиным соответственно (принципиальные способы получения этих соединений изображены на схеме 45а,в). Получение субстратов **11а,в,е,к,л** описано ниже (соответствующие способы получения также показаны на схеме 45).

3.2.3.1. Синтез *N*-бензилированных триазолопиримидинов **11а** и **11в**

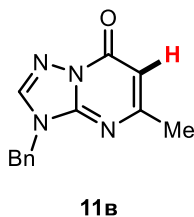
В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и магнитным якорем помещают 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он **11б** (1,50 г; 10,0 ммоль; 1,0 экв.) и карбонат калия (1,52 г; 11,0 ммоль; 1,1 экв.), затем добавляют ДМФА (40 мл) и бензилбромид (2,38 мл; 20,0 ммоль; 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивают на глицериновой бане при нагреве до 100 °С в течение 13 ч. По завершении, реакционную массу выливают в воду (150–200 мл) и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат: гексан, 7:3), в результате чего выделяют два изомерных продукта, **11а** и **11в**.

4-Бензил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**11а**)



Выход: 630 мг (26%), бесцветные кристаллы, $t_{пл.} = 182–184$ °С. $R_f = 0,22$ (этилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,10 (с, 1H); 7,35–7,28 (м, 3H); 7,25–7,22 (м, 2H); 5,97 (с, 1H); 5,55 (с, 2H); 2,39 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 154,9; 152,6; 152,4; 151,8; 135,5; 128,8; 127,7; 126,3; 100,5; 50,2; 18,3 м.д. ИК (DRA): ν 3086, 2995, 1694, 1558, 1179, 840, 716, 663, 642, 625, 574, 530 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 240 $[\text{M}]^+$ (100), 241 $[\text{M}+1]^+$ (16). Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$, %: С, 64,99; Н, 5,03; N, 23,32. Найдено, %: С, 64,82; Н, 5,11; N, 23,18.

3-Бензил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3*H*)-он (**11в**)

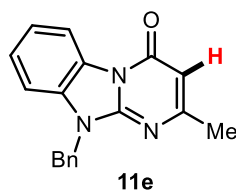


Выход: 540 мг (23%), бесцветные кристаллы, $t_{пл.} = 186–188$ °С. $R_f = 0,11$ (этилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,90 (с, 1H); 7,45–7,41 (м, 2H); 7,39–7,31 (м, 3H); 5,90 (с, 1H); 5,28 (с, 2H); 2,32 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,9; 155,5; 148,3; 142,7; 135,1; 128,8; 128,2; 127,8; 101,5; 46,6; 23,8 м.д. ИК (DRA): ν 3035, 2925, 1680, 1579, 1537, 830, 766, 755, 730, 700 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 240 $[\text{M}]^+$ (100), 241 $[\text{M}+1]^+$ (16). Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$, %: С, 64,99; Н, 5,03; N, 23,32. Найдено, %: С, 64,77; Н, 5,16; N, 23,21.

3.2.3.2. Синтез *N*-бензилированного бензимидазопиримидина **11e**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и магнитным якорем помещают 2-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он **11d** (0,199 г; 1,0 ммоль; 1,0 экв.) и карбонат калия (0,152 г; 1,1 ммоль; 1,1 экв.), затем добавляют ДМФА (4,0 мл) и бензилбромид (0,131 мл; 1,1 ммоль; 1,1 экв.). Полученную суспензию перемешивают на глицериновой бане при нагревании до 100 °С в течение 30 мин. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (60 мл) и экстрагируют этилацетатом (4×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток кипятят в течение нескольких минут с умеренным количеством толуола; затем смесь охлаждают и разбавляют *n*-гексаном. Выпавший осадок фильтруют и сушат с получением **11e** в качестве единственного региоизомера.

10-Бензил-2-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (**11e**)



Выход: 177 мг (61%), бесцветный порошок, $t_{пл.} = 242\text{--}245$ °С. $R_f = 0,52$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,48 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); 7,57–7,55 (м, 1H); 7,48–7,45 (м, 1H); 7,40–7,37 (м, 2H); 7,37–7,32 (м, 3H); 7,30–7,26 (м, 1H); 6,00 (с, 1H); 5,52 (с, 2H); 2,34 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 164,2; 159,0; 148,4; 135,6; 130,5; 128,6; 127,6; 127,3; 125,9; 125,0; 122,2; 115,5; 110,0; 100,7; 44,8; 24,0 м.д. ИК (DRA): ν 3030, 2985, 1672, 1574, 1534, 1474, 1416, 1165, 819, 768, 749, 735, 695 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 289 [M^+] (100), 290 [$\text{M}+1^+$] (21). Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$, %: С, 74,72; Н, 5,23; N, 14,52. Найдено, %: С, 74,51; Н, 4,97; N, 14,30.

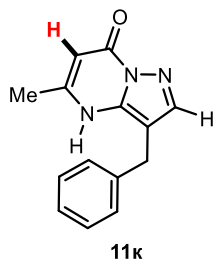
3.2.3.3. Синтез пиразолопиримидинов **11k** и **11l**

Соединения **11k** и **11l** получены с использованием 4-стадийной методики, исходящей из малонитрила и бензальдегида/4-фторбензальдегида. Получаемые в процессе данного синтеза промежуточные продукты **IIa** [232], **IIб** [233], **IIа,б** [234], **IV** [235] (см. схему 45г) были описаны ранее.

На первой стадии, малонитрил (1,05 экв.) и эфир Ганча (1,025 экв.) смешивают с метанолом (суммарная концентрация – 1,4 М). 1 М раствор бензальдегида в метаноле добавляют к полученной суспензии. После перемешивания при к.т. в течение 1 ч формируется прозрачный раствор, который концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в минимальном количестве смеси хлороформ: гексан (1:1). Дальнейшее добавление гексана при к.т. приводит к выпадению осадка. Осадок фильтруют и сушат с получением **II**. Впоследствии, **II** растворяют в метаноле (0,15 М), после чего добавляют 1,1 экв. гидразингидрата. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, после чего концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют дихлорметан, в результате чего образуется бесцветный

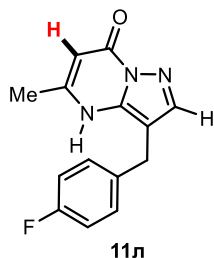
осадок, который фильтруют и сушат с получением **III**. Далее **III** смешивают с ацетоуксусным эфиром (1,7 экв.) и уксусной кислотой (концентрация 0,25 М по отношению к **III**). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин; после этого НОАс отгоняют при пониженном давлении. Остаток затирают с метанолом, что приводит к получению осадка, который фильтруют и промывают метанолом с получением **IV**. Далее **IV** смешивают с 50% водн. раствором фосфорноватистой кислоты (30 экв.); смесь разбавляют (осторожно!) водой (2 мл на 1,0 ммоль **IV**) и охлаждают до 0 °С. При этой температуре и при перемешивании по каплям добавляют изопропилнитрит (2,2 экв.), после чего реакционную массу перемешивают на ледяной бане еще 30 мин, а затем оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день массу разбавляют водой, экстрагируют хлороформом, и объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия (*примечание*: если после экстракции остаются нерастворимые твердые частицы, их следует удалить вместе с Na₂SO₄ после сушки). Экстракт концентрируют при пониженном давлении, и остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа, после чего высаживают добавлением гексана. Полученный осадок фильтруют и сушат с получением целевых соединений **11к,л**.

3-Бензил-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (**11к**)



Выход (для реакции дезаминирования в масштабе 1,0 ммоль): 120 мг (50%), коричневый порошок, $t_{пл.} = 255-260$ °С. $R_f = 0,23$ (этилацетат). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,01 (уш с, 1Н); 7,66 (с, 1Н); 7,32–7,25 (м, 2Н); 7,25–7,21 (м, 2Н); 7,20–7,16 (м, 1Н); 5,55 (с, 1Н); 3,95 (с, 2Н); 2,32 (с, 3Н) м.д. ¹³С{¹Н} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 156,3; 150,3; 143,1; 140,7; 138,8; 128,4; 128,0; 126,0; 101,2; 94,8; 27,4; 18,6 м.д. ИК (DRA): ν 3208, 2853, 1632, 1508, 1485, 1440, 1208, 1157, 811, 766, 686 см⁻¹. МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 239 [M]⁺ (100), 240 [M+1]⁺ (18). Рассчитано для C₁₄H₁₃N₃O, %: С, 70,28; Н, 5,48; N, 17,56. Найдено, %: С, 70,55; Н, 5,13; N, 17,21.

3-(4-Фторбензил)-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (**11л**)



Выход (для реакции дезаминирования в масштабе 1,0 ммоль): 139 мг (54%), коричневый порошок, $t_{пл.} = 223-225$ °С. $R_f = 0,25$ (этилацетат). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,87 (уш с, 1Н); 7,53 (с, 1Н); 7,03–6,98 (м, 2Н); 5,47 (с, 1Н); 3,92 (с, 2Н); 2,33 (с, 3Н) м.д. ¹³С{¹Н} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 160,7 (д, ¹J^F = 241,4 Гц); 156,3; 150,3; 143,0; 138,8; 136,9 (д, ⁴J^F = 2,9 Гц); 129,8 (д, ³J^F = 7,9 Гц); 115,1 (д, ²J^F = 21,2 Гц); 101,3; 94,8; 26,6; 18,6 м.д. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -117,4 м.д. ИК (DRA): ν 3446, 3208, 3265, 3171, 3086, 1680, 1632, 1592, 1521, 1135, 721 см⁻¹. МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 257 [M]⁺ (100), 258 [M+1]⁺ (21). Рассчитано для C₁₄H₁₂FN₃O, %: С, 65,36; Н, 4,70; N, 16,33. Найдено, %: С, 65,71; Н, 4,50; N, 15,98.

3.3. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии Selectfluor® [П2, П3]

3.3.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий

Эксперименты по оптимизации проводились в масштабе 0,25 ммоль. К смеси фенантридина **1a** и бензотриазола **2a** добавляют активатор реакции (в соответствии с данными, указанными в таблице 1) и растворитель (концентрация относительно реагента, взятого в недостатке, – 0,125 М). Смесь перемешивают при нагреве или при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную массу разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил–вода (3:1) при нагревании. Полученный осадок фильтруют и сушат с получением чистого продукта **3a**.

3.3.2. Общая методика А синтеза азолилфенантридинов **3**

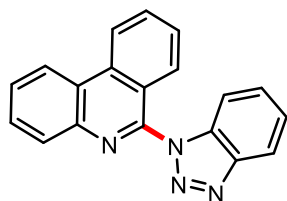
Смесь азола **2** (0,5 ммоль), фенантридина **1** (2,0 экв.) и Selectfluor® (1,3 экв.) в ацетонитриле (4 мл) нагревают на глицериновой бане до 60 °С в течение 4 ч. Затем реакционную массу разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил–вода (3:1) при нагревании. Полученный осадок фильтруют и сушат с получением чистого продукта **3**.

3.3.3. Общая методика Б синтеза азолилфенантридинов **3**

Смесь азола **2** (0,5 ммоль), фенантридина **1** (2,0 экв.) и Selectfluor® (1,3 экв.) в ацетонитриле (4 мл) нагревают на глицериновой бане до 60 °С в течение 4 ч. Затем реакционную массу разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Целевой продукт **3** выделяют путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат: гексан (1:9) в качестве элюента.

3.3.4. Характеристика полученных азолированных фенантридинов **3a–e**

6-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (**3a**)

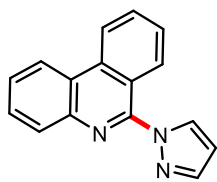


3a

Синтезировано с использованием методики А. Выход: 103 мг (70%), $t_{пл}$ = 130 °С. R_f = 0,59 (гексан: этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H); 8,87 (д, J = 7,7 Гц, 1H); 8,5 (д, J = 8,3 Гц, 1H); 8,27–8,02 (м, 4H); 7,90–7,80 (м, 3H); 7,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H); 7,56 (т, J = 7,6 Гц, 1H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 147,1; 145,1;

141,7; 135,1; 133,2; 132,4; 129,9; 129,5; 129,1; 128,8; 128,6; 126,7; 125,3; 124,1; 123,2; 123,1; 120,8; 119,6; 113,0 м.д. ИК (DRA): ν 1613, 1488, 1446, 1402, 1306, 1282, 1209, 1142, 1056, 959, 758 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 296 (100) $[\text{M}]^+$, 297 (23) $[\text{M}+1]^+$. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4$: С, 77,01; Н, 4,08; N, 18,91. Найдено: С, 76,74; Н, 4,14; N, 18,66.

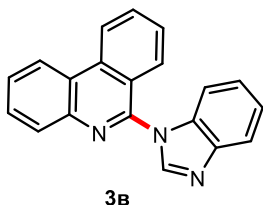
6-(1H-Пиразол-1-ил)фенантридин (3б)



3б

Синтезировано с использованием методики Б. Выход: 71 мг (58%), $t_{\text{пл.}} = 112$ °С. $R_f = 0,66$ (гексан: этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,02 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H); 8,87 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H); 8,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); 8,60 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H); 8,09–7,94 (м, 2H); 7,90 (с, 1H); 7,82–7,69 (м, 3H); 6,63 (с, 1H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 148,6; 142,1; 141,6; 134,8; 131,8; 131,6; 129,6; 129,1; 128,1; 127,8; 127,6; 123,7; 122,9; 122,8; 120,2; 107,3 м.д. ИК (DRA): ν 1610, 1578, 1484, 1435, 1359, 1140, 1078, 950, 773, 720, 621 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 245 (100) $[\text{M}]^+$, 246 (16) $[\text{M}+1]^+$, 263 (3) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$. Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$: С, 78,35; Н, 4,52; N, 17,13. Найдено: С, 78,30; Н, 4,67; N, 16,99.

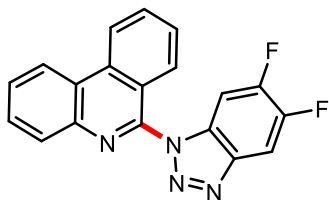
6-(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)фенантридин (3в)



3в

Синтезировано с использованием методики Б. Выход: 68 мг (46%), $t_{\text{пл.}} = 138$ °С. $R_f = 0,16$ (гексан: этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,01–8,99 (м, 1H); 8,89–8,88 (м, 1H); 8,67 (с, 1H); 8,12–8,05 (м, 2H); 7,90–7,77 (м, 5H); 7,40–7,29 (м, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 147,5; 144,2; 143,2; 142,3; 134,7; 134,4; 132,4; 129,8; 129,5; 128,8; 128,2; 125,7; 124,1; 123,7; 123,3; 123,1; 122,8; 121,6; 120,0; 111,9 м.д. ИК (DRA): ν 1610, 1494, 1445, 1983, 1302, 1187, 1003, 750, 667, 598 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 294 (100) $[\text{M}-1]^+$, 295 (67) $[\text{M}]^+$. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3$: С, 81,34; Н, 4,44; N, 14,23. Найдено: С, 81,08; Н, 4,29; N, 14,52.

6-(5,6-Дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (3г)

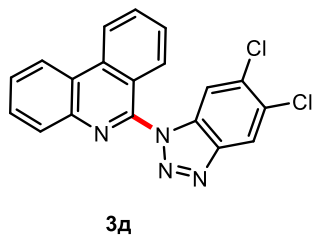


3г

Синтезировано с использованием методики А. Выход: 108 мг (65%), $t_{\text{пл.}} = 135$ °С. $R_f = 0,38$ (гексан: этилацетат, 3:2). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,01 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H); 8,89 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H); 8,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H); 8,36–8,27 (м, 1H); 8,23–8,14 (м, 2H), 8,09 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H); 7,96–7,82 (м, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6 , 333 К): δ 152,2–150,1 (м, C–F); 149,4–147,7 (м, C–F); 146,5; 141,4; 140,2 (д, $J^{\text{F}} = 10,4$ Гц); 135,0; 132,2; 129,6; 129,5; 129,3; 128,5; 128,4; 126,4; 124,0; 122,9; 122,8; 120,3; 106,4 (д, $J^{\text{F}} = 20,0$ Гц); 101,0 (д, $J^{\text{F}} = 24,1$ Гц) м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –131,6 (д, $J^{\text{F}} = 20,3$ Гц); –137,5 (д, $J^{\text{F}} = 20,3$ Гц) м.д. ИК (DRA): ν 1604, 1452, 1371, 1281, 1256, 839, 730 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 332 (100)

$[M]^+$, 333 (23) $[M+1]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{10}F_2N_4 \times \frac{1}{2}H_2O$: С, 66,86; Н, 3,25; N, 16,42. Найдено: С, 66,91; Н, 3,12; N, 16,30.

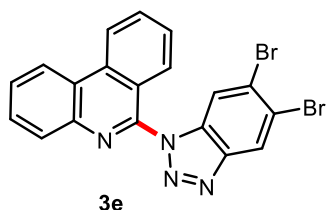
6-(5,6-Дихлор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (3д)



3д

Синтезировано с использованием методики А. Выход: 110 мг (60%), $t_{пл.} = 140$ °С. $R_f = 0,61$ (гексан: этилацетат, 3:2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,04 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); 8,97–8,90 (м, 1H); 8,64 (с, 1H); 8,51–8,42 (м, 2H); 8,26–8,05 (м, 2H); 7,96–7,83 (м, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6 , 333 К): δ 146,4; 144,0; 141,4; 135,0; 132,3; 132,2; 129,7; 129,4; 128,5; 126,4; 124,1; 122,91; 122,85; 120,7; 120,4; 114,6 м.д. ИК (DRA): ν 1614, 1486, 1448, 1394, 1232, 1203, 1139, 976, 951, 865, 844, 822, 718, 656 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 364 (100) $[M]^+$, 365 (25) $[M+1]^+$, 366 (68) $[M+2]^+$, 367 (15) $[M+3]^+$, 368 (11) $[M+4]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{10}Cl_2N_4$: С, 62,49; Н, 2,76; N, 15,34. Найдено: С, 62,36; Н, 2,50; N, 15,64.

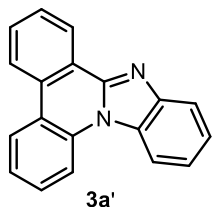
6-(5,6-Дибром-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (3е)



3е

Синтезировано с использованием методики А. Выход: 111 мг (49%), $t_{пл.} = 141$ °С. $R_f = 0,62$ (гексан: этилацетат, 3:2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,04–8,99 (м, 1H); 8,89 (с, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,57–8,50 (м, 2H); 8,18–8,09 (м, 2H); 7,87 (с, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6 , 323 К): δ 146,5; 145,0; 141,5; 135,0; 133,0; 132,3; 129,7; 129,5; 128,6; 128,5; 126,4; 124,1; 123,9; 123,0; 120,5; 120,0; 117,7 м.д. ИК (DRA): ν 1574, 1487, 1390, 1283, 1203, 962, 861, 812, 755, 720 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 452 (51) $[M]^+$, 453 (13) $[M+1]^+$, 454 (100) $[M+2]^+$, 455 (22) $[M+3]^+$, 456 (51) $[M+4]^+$, 457 (11) $[M+5]^+$. Рассчитано для $C_{19}H_{10}Br_2N_4$: С, 50,25; Н, 2,22; N, 12,34. Найдено: С, 49,97; Н, 2,38; N, 12,00.

3.3.5. Методика синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2-f]фенантридина (3а') [П2]

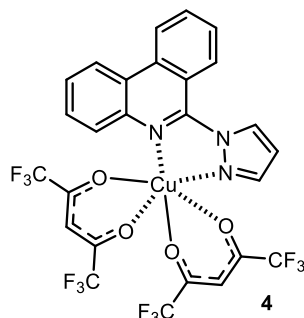


3а'

6-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин **3а** (296 мг, 1,0 ммоль) растворяют в смеси толуол – ацетонитрил (4:3; $7 \cdot 10^{-3}$ М), раствор перемешивают 24 ч в закрытой колбе Эрленмейера в атмосфере воздуха при воздействии УФ-облучения ($\lambda = 365$ нм). Полученную реакционную массу концентрируют при пониженном давлении, после чего остаток перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил – вода (2:1). Выход: 194 мг (72%), $t_{пл.} = 145$ °С (лит. 144–147 °С [236]). $R_f = 0,46$ (гексан/этилацетат, 3:2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,71 (к, $J = 7,7$ Гц, 3H); 8,66–8,55 (м, 2H); 7,95 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H); 7,83–7,70 (м, 3H); 7,60–7,45 (м, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 114,5; 116,3; 119,8; 120,9; 122,7; 123,0; 123,0; 124,0; 124,7; 124,8; 125,3; 128,8; 129,1; 129,9; 130,8; 131,4; 133,6;

144,0; 146,6 м.д. ИК (DRA): ν 1794, 1580, 1488, 1464, 1375, 1296, 1268, 1158, 1020, 942, 762 cm^{-1} .
 МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 268 (100) [M]⁺, 269 (21).

3.3.6. Методика синтеза (пиразолилфенантридин)содержащего комплекса меди **4** [ПЗ]



Эквимольные количества **3a** и $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ по отдельности растворяют в ДХМ (0,01 М). Полученные чистые растворы смешивают в колбе Эрленмейера при комнатной температуре и разбавляют *n*-гептаном (примерно на ¼ от объема ДХМ). Горлышко колбы закрывают ватой, после чего колбу оставляют в холодильнике до выпадения кристаллов (на 2–3 суток). Твердую фазу фильтруют и сушат, тем самым получая **4** в виде желто-зеленых игольчатых кристаллов. ИК (DRA): ν 1643, 1481, 1456, 1397, 1254, 1200, 1136, 798, 758, 741, 667, 580 cm^{-1} . УФ-вид (ДМСО): $\lambda_{\text{макс}}$. 260, 306, 352 нм. Рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{CuF}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 42,94; Н, 1,85; N, 5,79. Найдено: С, 42,62; Н, 1,90; N, 5,86.

3.3.7. Данные рентгеноструктурного анализа пиразолилфенантридинового лиганда **3a** и (пиразолилфенантридин)содержащего комплекса меди **4** [ПЗ]

Кристаллографические данные и основные параметры обработки для 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина **3a** и комплекса **4** показаны в таблицах 7–8.

Таблица 7 – Данные рентгеноструктурного анализа для соединения **3a**

Параметр	3a
Молекулярная формула	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$
Молекулярный вес	245,28
Т / К	295
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	P-1
$a / \text{Å}$	11,2355(14)
$b / \text{Å}$	7,1060(9)
$c / \text{Å}$	15,2492(16)
$\alpha / \text{град.}$	90
$\beta / \text{град.}$	99,759(10)
$\gamma / \text{град.}$	90
$V / \text{Å}^3$	1199,9(3)
Z	4
$d_{\text{расч}} / \text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1,358
$F(000)$	512
Размер кристалла / мм	0,48 × 0,39 × 0,31
Диапазон 2θ -сканирования / град.	21,29–107
Полнота на основании $2\theta_{\text{max}}$	0,857
Диапазоны hkl	$-14 \leq h \leq 16,$ $-9 \leq k \leq 9,$ $-14 \leq l \leq 20$

Общее число отражений	3116
Число независимых отражений	1495
Число обработанных параметров	172
GOOF (на основании F^2)	0,993
R -факторы (на основании отражений с $I > 2\sigma(I)$)	
R_1	0,1333
wR^2	0,1518
R -факторы (на основании всех отражений)	
R_1	0,0659
wR^2	0,2119
$\Delta\rho_{\max} / \Delta\rho_{\min}, \text{e}\text{\AA}^{-3}$	0,2 / -0,229

Таблица 8 – Данные рентгеноструктурного анализа для соединения 4

Параметр	4
Молекулярная формула	$\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{CuF}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$
Молекулярный вес	722,93
T / K	293,15
Сингония	триклинная
Пространственная группа	P-1
$a / \text{\AA}$	9,206(5)
$b / \text{\AA}$	11,602(7)
$c / \text{\AA}$	14,751(14)
$\alpha / \text{град.}$	78,87(3)
$\beta / \text{град.}$	75,31(4)
$\gamma / \text{град.}$	67,77(2)
$V / \text{\AA}^3$	1402,5(18)
Z	2
$d_{\text{расч}} / \text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1,712
$\mu / \text{мм}^{-1}$	0,898
$F(000)$	718,0
Размер кристалла / мм	$0,5 \times 0,3 \times 0,12$
Диапазон 2θ -сканирования / град.	6,134–56,66
Полнота на основании $2\theta_{\max}$	0,994
Диапазоны hkl	$-12 \leq h \leq 12,$ $-15 \leq k \leq 15,$ $-19 \leq l \leq 19$
Общее число отражений	47998
Число независимых отражений	6978
Число обработанных параметров	518
GOOF (на основании F^2)	1,019
R -факторы (на основании отражений с $I > 2\sigma(I)$)	
R_1	0,0512
wR^2	0,1071
R -факторы (на основании всех отражений)	
R_1	0,093
wR^2	0,1222
$\Delta\rho_{\max} / \Delta\rho_{\min}, \text{e}\text{\AA}^{-3}$	0,37 / -0,32

Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структур б-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина **3aa** и комплекса **4** были депонированы в Кембриджском кристаллографическом центре данных (CCDC) в виде дополнительной публикации с номером CCDC 2008292. Копии данных могут быть получены бесплатно при обращении в CCDC по адресу 12 Union Road, Кембридж CB2 1EZ, Соединенное Королевство, (факс: +44 (0)1223 336033 или e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

3.4. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания 2*H*-имидазол-*N*-оксидов с алициклическими аминами [П4]

3.4.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий

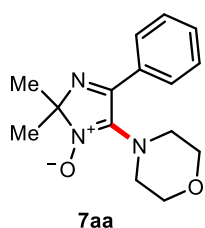
Все эксперименты по оптимизации проводились в масштабе 0,5 ммоль. В виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем, помещают растворитель (500 мкл), кислоту и окислитель в соответствии с данными, указанными в Приложении 1. К данному раствору добавляют иодсодержащий катализатор и еще 500 мкл растворителя. После этого добавляют морфолин **6a** и имидазол-оксид **5a** (94 мг; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) и вновь разбавляют полученную смесь 500 мкл растворителя (т.е. общий объем растворителя становится 1,5 мл (0,33 М)). Виал закупоривают и содержимое перемешивают при комнатной температуре или при нагреве в течение 4 ч (если не указано иное). Некоторые эксперименты проводили при облучении синими (435–445 нм) или фиолетовыми (400–410 нм) светодиодами с использованием фотореактора Aldrich Micro Photochemical Reactor [223], снабженного соответствующими светодиодными кольцами (примечание: для предотвращения рассеяния света, фотореактор закрывали алюминиевой фольгой). Прогресс реакции контролируют методом ТСХ. По завершении, смесь разбавляют насыщенными водными растворами Na₂SO₃ (5 мл) и NaHCO₃ (5 мл) и экстрагируют дихлорметаном или хлороформом (5×5 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле; условия элюирования: 150–200 мл ацетонитрила для отделения непрореагировавших исходных материалов и/или побочных продуктов, затем 200 мл изопропанола для выделения чистого продукта **7aa**.

3.4.2. Общая методика синтеза аминированных имидазол-*N*-оксидов **7**

В виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем, помещают 2-МеТГФ (500 мкл), уксусную кислоту (86 мкл; 1,5 ммоль; 3,0 экв.) и ТВНР (137 мкл 70%-го водн. р-ра; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) в атмосфере воздуха. К данному раствору добавляют кристаллический иод (13 мг; 0,05 ммоль; 0,1 экв.), еще 500 мкл 2-МеТГФ и морфолин **6a** (86 мкл; 1,0 ммоль; 2,0 экв.). После этого добавляют имидазол-оксид **5** (0,5 ммоль; 1,0 экв.) и вновь разбавляют полученную

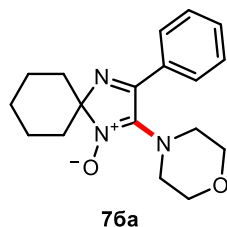
смесь 500 мкл 2-МеТГФ (т.е. общий объем растворителя становится 1,5 мл (0,33 М)). Вial закупоривают и содержимое перемешивают при комнатной температуре в течение ~ 4 ч, после чего оставляют на 2–3 дня без перемешивания. Прогресс реакции контролируют методом ТСХ. По завершении, смесь разбавляют насыщенными водными растворами Na₂SO₃ (5 мл) и NaHCO₃ (5 мл) и экстрагируют дихлорметаном (5×5 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разделяют при помощи флэш-хроматографии или обыкновенной колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевых продуктов **7аа–ка**, **7аб–аи**. Условия хроматографирования указаны в описании конкретных примеров.

2,2-Диметил-5-морфолино-4-фенил-2H-имидазол-1-оксид (**7аа**)



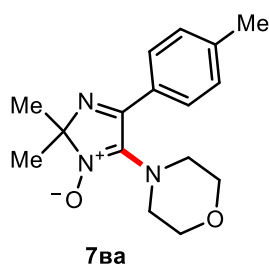
Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 127 мг (93%), светло-желтый порошок, $t_{пл.} = 105–110$ °С. $R_f = 0,21$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,90 (д, ³*J* = 5,8 Гц, 2H); 7,58–7,51 (м, 3H); 3,66–3,58 (м, 4H); 3,22–3,16 (м, 4H); 1,44 (с, 6H) м.д. ¹³С{¹Н} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 162,8; 138,8; 132,5; 130,8; 128,6; 127,4; 94,1; 66,2; 47,3; 24,1 м.д. ИК (DRA): ν 2962, 2919, 2857, 1947, 1711, 1563, 1485, 1338, 1233, 1155, 1023, 975, 837, 783, 614, 546 см⁻¹. МС (ЭУ): *m/z* (*I*_{отн.}, %) 273 [M]⁺ (100), 274 [M+1]⁺ (21). Рассчитано для C₁₅H₁₉N₃O₂: С, 65,91; Н, 7,01; N, 15,37. Найдено: С, 65,62; Н, 7,15; N, 15,12.

2-Морфолино-3-фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (**7ба**)



Очистка колоночной хроматографией; элюент – ацетонитрил, затем изопропиловый спирт. Выход: 117 мг (75%), светло-желтый порошок, $t_{пл.} = 145–150$ °С. $R_f = 0,80$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,93–7,86 (м, 2H); 7,55–7,44 (м, 3H); 3,65 (т, ³*J* = 4,6 Гц, 4H); 3,22 (т, ³*J* = 4,7 Гц, 4H); 2,07–1,99 (м, 2H); 1,88–1,81 (м, 5H); 1,43–1,36 (м, 1H); 1,32–1,25 (м, 2H) м.д. ¹³С{¹Н} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 163,1; 139,2; 132,8; 130,8; 128,6; 127,5; 96,2; 66,2; 47,4; 34,3; 24,4; 22,6 м.д. ИК (DRA): ν 2943, 2851, 1591, 1445, 1393, 1300, 1205, 1171, 1106, 1021, 978, 917, 882, 838, 776, 704, 617, 509 см⁻¹. МС (ЭУ): *m/z* (*I*_{отн.}, %) 313 [M]⁺ (100), 314 [M+1]⁺ (22). Рассчитано для C₁₈H₂₃N₃O₂ × ½ H₂O: С, 67,06; Н, 7,50; N, 13,03. Найдено: С, 66,87; Н, 7,55; N, 12,83.

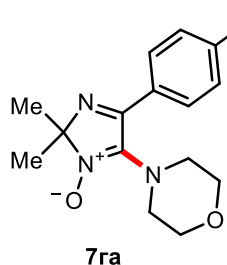
2,2-Диметил-5-морфолино-4-(*n*-толил)-2H-имидазол-1-оксид (**7ва**)



Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем изопропиловый спирт (200 мл). Выход: 110 мг (77%), светло-желтый порошок, $t_{пл.} = 130–135$ °С. $R_f = 0,27$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,79 (д, ³*J* = 6,4 Гц, 2H); 7,32–7,26 (м, 2H); 3,67–3,63 (м, 4H);

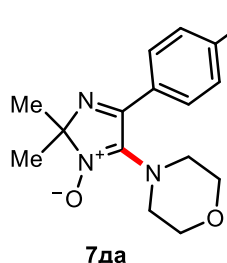
3,24–3,21 (м, 4H); 2,41 (с, 3H); 1,44 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,6; 140,7; 138,8; 129,8; 129,1; 127,4; 94,0; 66,3; 47,4; 24,2; 21,0 м.д. ИК (DRA): ν 2951, 2916, 2863, 1711, 1534, 1452, 1397, 1338, 1302, 1236, 1167, 1109, 1022, 875, 837, 740, 668, 509 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 287 $[\text{M}]^+$ (100), 288 $[\text{M}+1]^+$ (21). Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \times \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$: С, 65,51; Н, 7,44; N, 14,32. Найдено: С, 65,71; Н, 7,30; N, 14,29.

2,2-Диметил-5-морфолино-4-(4-(трифторметокси)фенил)-2H-имидазол-1-оксид (7га)



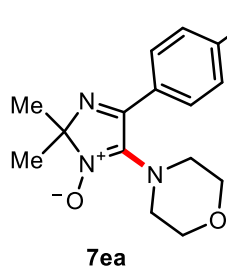
Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем изопропиловый спирт (200 мл). Выход: 146 мг (82%), желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 100\text{--}105$ °С. $R_f = 0,33$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,07 (д, $^3J = 8,9$ Гц, 2H); 7,42 (д, $^3J = 8,2$ Гц, 2H); 3,67 (т, $^3J = 4,7$ Гц, 4H); 3,22 (т, $^3J = 4,7$ Гц, 4H); 1,46 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 161,8; 150,1; 138,9; 131,6; 129,8; 120,9; 120,0 (к, $^1J^F = 257,1$ Гц); 94,3; 66,2; 47,3; 24,0 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –56,7 м.д. ИК (DRA): ν 2918, 2848, 1712, 1247, 1207, 1161, 1112, 1010, 944, 923, 886, 856, 812, 798, 719, 680, 627, 547 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 357 $[\text{M}]^+$ (100), 358 $[\text{M}+1]^+$ (22). Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: С, 53,78; Н, 5,08; N, 11,76. Найдено: С, 54,01; Н, 5,35; N, 11,38.

4-(4-Метоксифенил)-2,2-диметил-5-морфолино-2H-имидазол-1-оксид (7да)



Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем изопропиловый спирт (200 мл). Выход: 147 мг (97%), ярко-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 100\text{--}105$ °С. $R_f = 0,36$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,90 (д, $^3J = 8,4$ Гц, 2H); 7,01 (д, $^3J = 8,5$ Гц, 2H); 3,85 (с, 3H); 3,70–3,65 (м, 4H); 3,26–3,20 (м, 4H); 1,44 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 161,9; 161,3; 139,0; 129,1; 124,7; 114,0; 93,9; 66,3; 55,3; 47,4; 24,2 м.д. ИК (DRA): ν 2985, 2957, 2923, 2853, 1714, 1605, 1498, 1325, 1238, 1169, 1108, 1032, 954, 810, 746, 607, 590, 540 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 303 $[\text{M}]^+$ (100), 304 $[\text{M}+1]^+$ (21). Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: С, 63,35; Н, 6,98; N, 13,85. Найдено: 63,10; Н, 7,14; N, 14,02.

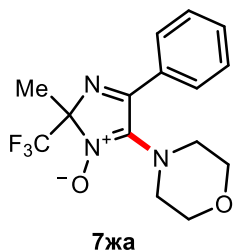
4-(4-Бромфенил)-2,2-диметил-5-морфолино-2H-имидазол-1-оксид (7еа)



Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем изопропиловый спирт (200 мл). Выход: 134 мг (76%), светло-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 140\text{--}145$ °С. $R_f = 0,13$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,87 (д, $^3J = 8,3$ Гц, 2H); 7,68 (д, $^3J = 8,2$ Гц, 2H); 3,68–3,64 (м, 4H); 3,23–3,19 (м, 4H); 1,45 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,1; 138,8; 131,7; 129,6; 124,6; 94,3; 66,2; 47,3; 24,0 м.д. ИК (DRA): ν 2987, 2955,

2923, 2847, 1596, 1481, 1389, 1335, 1240, 1192, 1116, 1064, 973, 852, 736, 696, 549, 527 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 351 $[\text{M}]^+$ (100), 352 $[\text{M}+1]^+$ (20), 353 $[\text{M}+2]^+$ (98), 354 $[\text{M}+3]^+$ (19). Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$: С, 51,15; Н, 5,15; N, 11,93. Найдено: С, 51,00; Н, 5,10; N, 11,89.

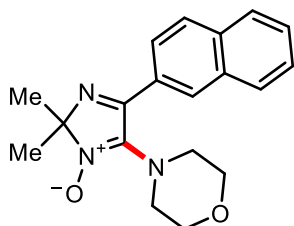
2-Метил-5-морфолино-4-фенил-2-(трифторметил)-2Н-имидазол-1-оксид (7жа)



7жа

Очистка колоночной хроматографией, элюент – ацетонитрил. Выход: 124 мг (76%), ярко-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 130\text{--}135$ °С. $R_f = 0,27$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,86 (д, $^3J = 7,4$ Гц, 2H); 7,66–7,54 (м, 3H); 3,68–3,57 (м, 4H); 3,37–3,28 (м, 4H); 1,82 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 169,8; 141,9; 131,8; 131,4; 128,8; 127,7; 121,8 (к, $^1J^{\text{F}} = 285,3$ Гц); 92,7 (к, $^2J^{\text{F}} = 27,8$ Гц); 66,3; 47,3; 17,5 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –77,2 м.д. ИК (DRA): ν 3037, 2968, 2921, 2859, 1731, 1576, 1446, 1362, 1266, 1166, 1101, 1071, 1006, 932, 840, 733, 579, 526 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 327 $[\text{M}]^+$ (100), 328 $[\text{M}+1]^+$ (18). Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: С, 55,04; Н, 4,93; N, 12,84. Найдено: С, 55,40; Н, 4,79; N, 12,51.

2,2-Диметил-5-морфолино-4-(нафталин-2-ил)-2Н-имидазол-1-оксид (7за)

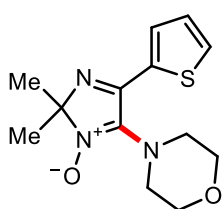


7за

Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 150 мг (93%), ярко-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 120\text{--}125$ °С. $R_f = 0,36$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,55 (с, 1H); 8,05–8,02 (м, 1H); 8,00–7,97 (м, 2H); 7,96–7,93 (м, 1H); 7,61–7,56 (м, 2H); 3,72–3,68 (м, 4H); 3,30–3,27 (м, 4H); 1,50 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,7; 139,0; 133,8; 132,3; 129,9; 128,8; 128,2; 127,71; 127,65; 126,9; 124,3; 94,2; 66,3; 47,5; 24,2 м.д. ИК (DRA): ν 3061, 2891, 2913, 2847, 2751, 1715, 1589, 1528, 1400, 1312, 1181, 1068, 1029, 939, 826, 750, 624, 536 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 323 $[\text{M}]^+$ (100), 324 $[\text{M}+1]^+$ (26), 325 $[\text{M}+2]^+$ (3). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \times \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$: С, 69,28; Н, 6,63; N, 12,76. Найдено: С, 69,61; Н, 6,52; N, 12,72.

Для проведения синтеза **7за** в граммовых масштабах реакцию проводили в круглодонной колбе с использованием 10-кратных загрузок всех компонентов по отношению к стандартной загрузке в 0,5 ммоль (например, было использовано 1,19 г [5,0 ммоль] нитрона **5з**). Выход **7за**: 1,36 г (84%).

2,2-Диметил-5-морфолино-4-(тиофен-2-ил)-2Н-имидазол-1-оксид (7иа)

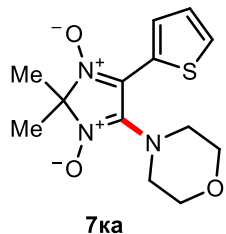


7иа

Очистка колоночной хроматографией, элюент – ацетонитрил. Выход: 105 мг (75%), бежевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 135\text{--}140$ °С. $R_f = 0,47$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,99–7,90 (м, 1H); 7,84–7,57 (м, 1H); 7,26–7,11 (м, 1H); 3,79–3,72 (м, 4H); 3,31–3,25 (м, 4H); 1,46 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 158,1; 139,3; 134,4; 131,1; 130,0; 128,3; 94,8; 66,2; 47,4; 24,2

м.д. ИК (DRA): ν 3070, 2986, 2966, 2913, 2853, 1574, 1453, 1372, 1258, 1166, 1109, 1089, 1039, 926, 864, 800, 738, 629 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 279 $[\text{M}]^+$ (100), 280 $[\text{M}+1]^+$ (17), 281 $[\text{M}+2]^+$ (6). Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: С, 55,89; Н, 6,13; N, 15,04. Найдено: С, 55,89; Н, 5,81; N, 14,78.

2,2-Диметил-4-морфолино-5-(тиофен-2-ил)-2H-имидазол-1,3-диоксид (7ка)

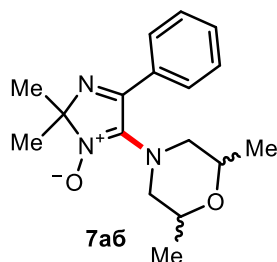


7ка

Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем изопропиловый спирт (200 мл). Выход: 138 мг (94%), ярко-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 195\text{--}200$ °С. $R_f = 0,29$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,23 (д, $^3J = 4,2$ Гц, 1H); 7,74 (д, $^3J = 5,0$ Гц, 1H); 7,26–7,22 (м, 1H); 3,82–3,79 (м, 4H); 3,38–3,34 (м, 4H); 1,67 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц,

ДМСО- d_6): δ 139,1; 130,3; 129,8; 128,9; 127,3; 125,5; 92,9; 66,1; 47,6; 23,6 м.д. ИК (DRA): ν 3086, 3066, 2965, 2915, 2851, 1733, 1653, 1367, 1299, 1205, 1140, 1064, 1021, 902, 810, 692, 571, 508 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 295 $[\text{M}]^+$ (100), 296 $[\text{M}+1]^+$ (16), 297 $[\text{M}+2]^+$ (6). Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: С, 52,87; Н, 5,80; N, 14,23. Найдено: С, 52,54; Н, 5,44; N, 14,46.

5-(2,6-Диметилморфолино)-2,2-диметил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксид (7аб)

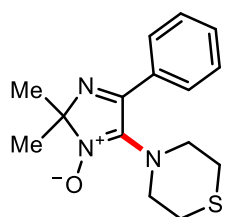


7аб

Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль. Очистка продукта флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход (для смеси диастереомеров): 261 мг (87%; dr 68:32), светло-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 120\text{--}125$ °С. $R_f = 0,31$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,92–7,81 (м, 2H); 7,58–7,49 (м, 3H);

4,04–3,94 (м, 0,64H); 3,72–3,62 (м, 1,36H); 3,32–3,29 (м, 0,64H); 3,19–3,11 (м, 1,36H); 2,83–2,72 (м, 2H); 1,43 (с, 6H); 1,06 (д, $^3J = 6,4$ Гц, 1,92H); 0,97 (д, $^3J = 6,2$ Гц, 4,08H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,0; 162,8; 139,4; 138,6; 132,5; 132,4; 130,9; 130,8; 128,5; 127,5; 127,4; 94,02; 93,98; 71,3; 65,3; 52,2; 51,7; 24,1; 24,0; 18,4; 17,1 м.д. ИК (DRA): ν 2975, 2933, 2883, 1537, 1448, 1404, 1231, 1193, 1132, 1082, 1059, 776, 692, 657, 645, 631 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 301 $[\text{M}]^+$ (100), 302 $[\text{M}+1]^+$ (16). Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 67,75; Н, 7,69; N, 13,94. Найдено: С, 67,69; Н, 8,05; N, 13,67.

2,2-Диметил-4-фенил-5-тиоморфолино-2H-имидазол-1-оксид (7ав)



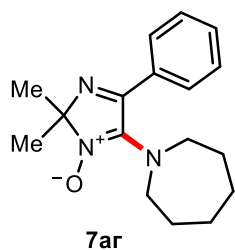
7ав

Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 75 мг (52%), ярко-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 140\text{--}145$ °С. $R_f = 0,29$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,90–7,84 (м, 2H); 7,54–7,49 (м, 3H); 3,45–3,34 (м, 4H), 2,69–2,62 (м, 4H); 1,45 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,9; 139,4; 132,5;

130,9; 128,6; 127,4; 93,9; 49,3; 26,7; 24,1 м.д. ИК (DRA): ν 2988, 2956, 2909, 2848, 1659, 1593, 1536, 1451, 1336, 1206, 1130, 1088, 953, 815, 772, 722, 695, 530 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 289

$[M]^+$ (100), 290 $[M+1]^+$ (21). Рассчитано для $C_{15}H_{19}N_3OS \times \frac{1}{2} H_2O$: С, 60,38; Н, 6,76; N, 14,08. Найдено: С, 60,36; Н, 6,84; N, 13,97.

5-(Азепан-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2Н-имидазол-1-оксид (7аг)



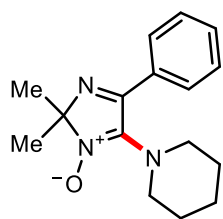
7аг

Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 53 мг (37%), вязкое коричневое масло.

$R_f = 0,33$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,86–7,77 (м, 2H); 7,54–7,46 (м, 3H); 3,28–3,21 (м, 4H); 1,65–1,62 (м, 6H); 1,56–1,50 (м, 2H); 1,44 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,9; 140,0;

133,0; 130,7; 128,6; 127,3; 93,5; 48,7; 29,2; 27,1; 24,3 м.д. ИК (DRA): ν 2982, 2927, 2854, 1641, 1568, 1487, 1446, 1339, 1236, 1176, 1104, 1076, 967, 880, 809, 775, 725, 671 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 285 $[M]^+$ (100), 286 $[M+1]^+$ (21). Рассчитано для $C_{17}H_{23}N_3O \times \frac{2}{3} H_2O$: С, 68,66; Н, 8,25; N, 14,13. Найдено: С, 68,34; Н, 8,37; N, 14,11.

2,2-Диметил-4-фенил-5-(пиперидин-1-ил)-2Н-имидазол-1-оксид (7ад)

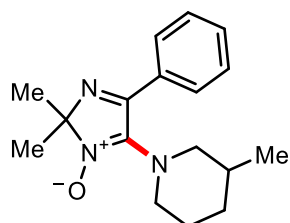


7ад

Очистка флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (100 мл), затем дихлорметан: метанол (8:2, 100 мл). Выход: 25 мг (21%), светло-коричневый порошок, $t_{пл.} = 75–80$ °С. $R_f = 0,33$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,89 (д, $^3J = 7,3$ Гц, 2H); 7,53–7,48 (м, 3H); 3,16 (уш с, 4H); 1,58

(уш с, 6H); 1,44 (с, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,1; 139,6; 132,8; 130,8; 128,5; 127,3; 93,8; 48,2; 25,4; 24,2; 23,4 м.д. ИК (DRA): ν 2984, 2933, 2854, 1713, 1598, 1448, 1399, 1338, 1254, 1172, 1113, 1087, 1002, 925, 871, 799, 775, 674 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 271 $[M]^+$ (100), 272 $[M+1]^+$ (21). Рассчитано для $C_{16}H_{21}N_3O \times H_2O$: С, 66,41; Н, 8,01; N, 14,52. Найдено: С, 66,43; Н, 7,92; N, 14,76.

2,2-Диметил-5-(3-метилпиперидин-1-ил)-4-фенил-2Н-имидазол-1-оксид (7ае).



7ае

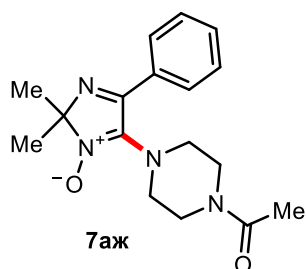
Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль. Очистка продукта флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол

(9:1, 100 мл). Выход: 60 мг (21%), светло-желтый порошок, $t_{пл.} = 75–80$ °С. $R_f = 0,35$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,93–7,81 (м, 2H); 7,58–7,49 (м, 3H); 3,26–3,20 (м, 1H); 3,19–3,14 (м, 1H);

2,97–2,89 (м, 1H); 2,67 (т, $^3J = 11,3$ Гц, 1H); 1,75–1,69 (м, 1H); 1,68–1,61 (м, 1H); 1,58–1,50 (м, 2H); 1,42 (с, 6H); 1,05–0,96 (м, 1H); 0,75 (д, $^3J = 6,5$ Гц, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,1; 139,4; 132,8; 130,8; 128,5; 127,3; 93,7; 54,7; 47,6; 31,9; 30,7; 24,9; 24,19; 24,15; 18,8 м.д. ИК (DRA): ν 2946, 2849, 1532, 1443, 1400, 1260, 1229, 1192, 777, 728, 696, 655, 633 cm^{-1} . МС

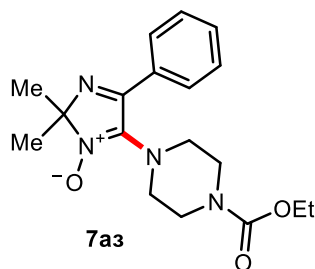
(ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 285 $[M]^+$ (100), 286 $[M+1]^+$ (18). Рассчитано для $C_{17}H_{23}N_3O$: С, 71,55; Н, 8,12; N, 14,72. Найдено: С, 71,39; Н, 8,41; N, 14,76.

5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2Н-имидазол-1-оксид (7аж)



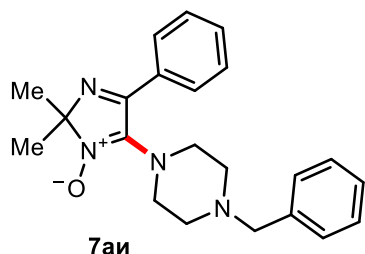
Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль. Очистка продукта флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 85 мг (27%), светло-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 140\text{--}145$ °С. $R_f = 0,18$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 7,89 (д, $^3J = 6,8$ Гц, 2H); 7,58–7,52 (м, 3H); 3,49 (т, $^3J = 5,0$ Гц, 4H); 3,20 (т, $^3J = 5,0$ Гц, 2H); 3,12 (т, $^3J = 5,2$ Гц, 2H); 1,99 (с, 3H); 1,44 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 168,5; 162,8; 139,0; 132,5; 131,0; 128,7; 127,5; 94,1; 47,3; 46,9; 46,1; 41,2; 24,1; 21,2 м.д. ИК (DRA): ν 2917, 2857, 1638, 1434, 1270, 1245, 988, 735, 699, 660, 649 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 314 $[M]^+$ (100), 315 $[M+1]^+$ (18). Рассчитано для $C_{17}H_{22}N_4O_2$: С, 64,95; Н, 7,05; N, 17,82. Найдено: С, 65,10; Н, 7,01; N, 17,69.

5-(4-Этоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2Н-имидазол-1-оксид (7аз)



Реакция проведена в масштабе 1,0 ммоль. Очистка продукта флэш-хроматографией, элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). Выход: 100 мг (29%), светло-желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 70\text{--}75$ °С. $R_f = 0,43$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 7,90 (д, $^3J = 7,5$ Гц, 2H); 7,58–7,50 (м, 3H); 4,04 (к, $^3J = 7,0$ Гц, 2H); 3,46–3,38 (м, 4H); 3,21–3,11 (м, 4H); 1,44 (с, 6H); 1,17 (т, $^3J = 7,0$ Гц, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 162,7; 154,7; 138,9; 132,4; 130,9; 128,6; 127,4; 94,1; 60,8; 46,8; 43,6; 24,1; 14,5 м.д. ИК (DRA): ν 2983, 2932, 2860, 1689, 1436, 1248, 1127, 1005, 695 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 344 $[M]^+$ (100), 345 $[M+1]^+$ (19). Рассчитано для $C_{18}H_{24}N_4O_3 \times \frac{3}{4} \text{H}_2\text{O}$: С, 60,40; Н, 7,18; N, 15,65. Найдено: С, 60,62; Н, 7,16; N, 15,64.

5-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2Н-имидазол-1-оксид (7аи).



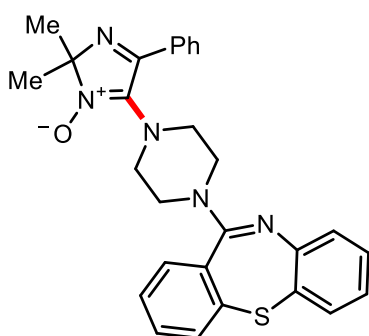
Очистка колоночной хроматографией, элюент – ацетонитрил: метанол (95:5). Выход: 25 мг (14%), светло-оранжевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 140\text{--}145$ °С. $R_f = 0,33$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,81 (д, $^3J = 6,8$ Гц, 2H); 7,51–7,44 (м, 3H); 7,32–7,27 (м, 4H); 7,25–7,21 (м, 1H); 3,52 (с, 2H); 3,40–3,34 (м, 4H); 2,53–2,47 (м, 4H); 1,60 (с, 6H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 163,7; 139,9; 138,0; 133,0; 131,1; 129,2; 128,8; 128,4; 127,7; 127,3; 94,9; 63,2; 53,4; 47,8; 24,6 м.д. ИК (DRA): ν 2982, 2955, 2919, 2848, 2810, 2766, 1569, 1371, 1232, 1191, 1123, 1053, 1016, 946, 814, 741, 721, 605 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z

($I_{\text{отн.}}$, %) 362 $[M]^+$ (0,3), 345 $[M-OH]^+$ (100), 346 $[(M-OH)+1]^+$ (28), 347 $[(M-OH)+2]^+$ (4). Рассчитано для $C_{22}H_{26}N_4O$: С, 72,90; Н, 7,23; N, 15,46. Найдено: С, 72,63; Н, 7,02; N, 15,82.

3.4.3. Методика синтеза (2*H*-имидазол)содержащего производного норкветиапина 7ам

11-(Пиперазин-1-ил)добензо[*b,f*][1,4]тиазепина дигидрохлорид **6м** (737 мг; 2,0 ммоль; 2,0 экв.) и ацетат натрия (328 мг; 4,0 ммоль; 4,0 экв.) суспендируют в 2 мл 2-МеТГФ в виале из прозрачного стекла, снабженном магнитным якорем, и смесь энергично взбалтывают в течение нескольких минут. К полученной суспензии добавляют имидазолксид **1а** (188 мг; 1,0 ммоль; 1,0 экв.), после чего приливают предварительно подготовленный раствор уксусной кислоты (172 мкл; 3,0 ммоль; 3,0 экв.), ТВНР (274 мкл 70%-го водн. р-ра; 2,0 ммоль; 2,0 экв.) и иода (25 мг; 0,1 ммоль; 0,1 экв.) в 1 мл 2-МеТГФ. Смесь разбавляют еще 2 мл 2-МеТГФ. Виал закупоривают и содержимое перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего оставляют без перемешивания на ~ 3 суток. По завершении, смесь разбавляют насыщенными водными растворами Na_2SO_3 (10 мл) и $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (5×10 мл). Органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разделяют при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетонитрил: метанол (95:5)). Полученный таким образом в форме смолистой субстанции продукт **7ам** растворяют в смеси гексана и *трет*-бутилметилового эфира и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают очищенный продукт в виде светло-желтого порошка.

5-(4-(Добензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ил)пиперазин-1-ил)-2,2-диметил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксид (**7ам**)



7ам

Выход: 198 мг (41%), желтый порошок, $t_{\text{пл.}} = 140-145$ °С. $R_f = 0,33$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,97–7,88 (м, 2H); 7,55–7,46 (м, 4H); 7,43–7,36 (м, 3H); 7,35–7,32 (м, 1H); 7,18–7,12 (м, 1H); 6,98–6,92 (м, 1H); 6,91–6,84 (м, 1H); 3,64–3,24 (м, 8H); 1,57–1,39 (м, 6H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,7; 160,2; 148,4; 139,0; 138,7; 133,4; 132,4; 132,01; 131,96; 131,4; 130,9; 129,3; 129,1; 129,0; 128,6; 127,4; 127,2; 125,0; 122,8; 94,2; 46,9; 24,2; 24,1 м.д. ИК (DRA): ν 3053, 2983, 2928, 2849, 1596, 1555, 1471, 1339, 1245, 1195, 1139, 1031, 974, 808, 761, 723, 657, 528 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 481 $[M]^+$ (3), 482 $[M+1]^+$ (1,2), 464 $[M-OH]^+$ (100), 465 $[(M-OH)+1]^+$ (37), 466 $[(M-OH)+2]^+$ (11). Рассчитано для $C_{28}H_{27}N_5OS$: С, 69,83; Н, 5,65; N, 14,54. Найдено: С, 69,51; Н, 5,84; N, 14,46.

3.4.4. Эксперименты в присутствии радикальных ловушек

Методика экспериментов с применением ВЭЖХ–МС. В виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем, помещают 2-МеТГФ (500 мкл), уксусную кислоту (86 мкл; 1,5

ммоль; 3,0 экв.) и ТВНР (137 мкл 70%-го водн. р-ра; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) в атмосфере воздуха. К данному раствору добавляют кристаллический иод (13 мг; 0,05 ммоль; 0,1 экв.), еще 500 мкл 2-МеТГФ и морфолин **6a** (86 мкл; 1,0 ммоль; 2,0 экв.). После этого одновременно добавляют имидазолксид **1a** (94 мг; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) и радикальную ловушку (ТЕМРО или ВНТ; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и вновь разбавляют полученную смесь 500 мкл 2-МеТГФ (т.е. общий объем растворителя становится 1,5 мл (0,33 М)). Вial закупоривают и содержимое перемешивают при комнатной температуре в течение ~ 4 ч, после чего оставляют на ночь без перемешивания. На следующий день смесь разбавляют ацетонитрилом (класса ВЭЖХ) до приемлемой для хроматографирования концентрации, полученный раствор центрифугируют и вводят в хроматограф в объеме 1 мкл. Хроматографическое разделение осуществляют на колонке Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (2,1 мм × 50 мм × 1,8 мкм), снабженной предколонкой 5 мм (градиентный режим; подвижная фаза – MeCN/0,1% водн. муравьиная кислота; скорость потока = 0,4 мл/мин; температура термостата колонки = 35 °С). Масс-спектрометр использовался с источником ионизации электрораспылением в режиме положительной ионизации. Азот применялся в качестве осушающего газа ($t = 350$ °С) при подаче со скоростью 10 л/мин. Перегретый газ ($t = 400$ °С) подавался со скоростью 12 л/мин. Напряжение фрагментатора – 90 В. Масс-спектры регистрировались в диапазоне 100–1700 Да со скоростью сканирования 1,5 спектра в секунду. Обнаруженный масс-пик (m/z 306,2436 [M+H]⁺), отнесенный к аддукту морфолин–ВНТ **8**, показан на рисунке 2.

*Определение выхода **7aa** в экспериментах с радикальными ловушками.* Как было подчеркнуто в разделе 2.2, ни в одном из опытов с участием радикальных ловушек не наблюдалось полного ингибирования образования **7aa** (о чем свидетельствовали результаты ТСХ и ВЭЖХ–МС). Для определения выходов **7aa** в данных реакциях применялась следующая процедура. В виал, снабженный магнитным якорем, помещали исходные компоненты и радикальную ловушку таким же образом, как описано выше. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение ~ 5 суток. После этого, смесь разбавляли насыщенными водными растворами Na₂SO₃ (5 мл) и NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×5 мл). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и, после фильтрации, концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ~ 20 мг 1,3,5-триметоксибензола (внутренний стандарт) и смесь растворяли в минимальном количестве дихлорметана. Аликвоту из данного раствора (~ 0,5 мл) помещали в чистый виал и оставляли на воздухе до полного испарения растворителя. Остаток растворяли в ДМСО-*d*₆ и анализировали методом спектроскопии ЯМР ¹H. Выход **7aa** рассчитывали посредством сопоставления интегральных интенсивностей пика **7aa** на δ 7,90 м.д. (д, ³J = 5,8 Гц, 2H) и пика 1,3,5-триметоксибензола на δ 6,01 м.д. (с, 3H).

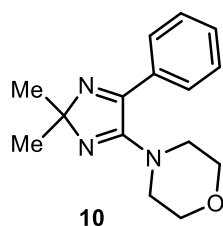
3.4.5. Методика синтеза **7аа** с использованием гидроиодида *N*-иодморфолина в качестве катализатора

В виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем, последовательно помещают 2-МеТГФ (500 мкл), уксусную кислоту (86 мкл; 1,5 ммоль; 3,0 экв.), и ТВНР (137 мкл 70%-го водн. р-ра; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) в атмосфере воздуха. К раствору добавляют гидроиодид *N*-иодморфолина (17 мг; 0,05 ммоль; 0,1 экв.) и еще 500 мкл 2-МеТГФ. После этого добавляют морфолин **6а** (86 мкл; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и имидазолксид **1а** (94 мг; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) и полученную смесь вновь разбавляют 500 мкл 2-МеТГФ (т.е. общий объем растворителя становится 1,5 мл (0,33 М)). Виал закупоривают и содержимое перемешивают при комнатной температуре в течение ~ 3 ч, после чего оставляют без перемешивания на ~ 3 суток при нормальных условиях. Прогресс реакции контролируют методом ТСХ. По завершении, смесь разбавляют насыщенными водными растворами Na₂SO₃ (5 мл) и NaHCO₃ (5 мл) и экстрагируют дихлорметаном (5×5 мл). Органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – ацетонитрил (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл)), тем самым получая **7аа** (119 мг; 87%).

3.4.6. Методика синтеза **10** путем дезоксигенирования имидазол-*N*-оксида **7аа**

В виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем, помещают эозин Y (2,6 мг; 4·10⁻³ ммоль; 0,02 экв.), 2,2-диметил-5-морфолино-4-фенил-2*H*-имидазол-1-oxide **7аа** (55 мг; 0,2 ммоль; 1,0 экв.), диэтиловый эфир 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (эфир Ганча; 76 мг; 0,3 ммоль; 1,5 экв.) и ацетонитрил (4 мл). Виал закупоривают и его содержимое перемешивают в течение 12 ч в атмосфере воздуха при облучении зеленым светом ($\lambda_{\text{max}} = 525$ нм) в фотореакторе EvoluChem PhotoRedOx Box TC™ (для предотвращения рассеивания лучей использовали алюминиевую фольгу; охлаждение реактора не задействовали, таким образом температура реакционной среды составляла 30±5 °С). По завершении реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток разделяют посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат: гексан (7:3), с последующим постепенным повышением полярности до чистого этилацетата). В результате получают целевой продукт **10**.

4-(2,2-Диметил-5-фенил-2*H*-имидазол-4-ил)морфолин (**10**)



Выход: 30 мг (60%), светло-бежевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 135\text{--}140$ °С. $R_f = 0,63$ (ацетонитрил: этанол, 9:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78–7,71 (м, 2H); 7,47–7,41 (м, 3H); 3,75–3,69 (м, 4H); 3,20–3,15 (м, 4H); 1,53 (с, 6H) м.д. ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 162,4; 160,7; 134,1; 130,3; 128,9; 127,8; 96,4; 66,4; 48,9; 31,1; 25,6 м.д. ИК (DRA): ν 2976, 2929, 2852, 1682, 1602, 1492, 1449, 1356, 1243, 1178, 1116, 1066, 940, 881, 790, 749, 651, 580 см⁻¹. МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 257

$[M]^+$ (100), 258 $[M+1]^+$ (17), 259 $[M+2]^+$ (2). Рассчитано для $C_{15}H_{19}N_3O \times \frac{1}{3} H_2O$: С, 68,41; Н, 7,53; N, 15,96. Найдено: С, 68,55; Н, 7,73; N, 16,12.

3.5. Экспериментальные данные для реакций кросс-дегидрогенативного сочетания азолопиримидинов с (гетеро)ароматическими тиолами [П5]

3.5.1. Общая методика для экспериментов по оптимизации условий

4-Бензил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он **11a** (0,048 г, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), иодсодержащий реагент и/или окислитель (например, $K_2S_2O_8$ или ТВНР) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. Затем добавляют растворитель и тиофенол **2a** (0,031 мл, 0,3 ммоль, 1,5 экв.). Виал закупоривают и реакционную массу перемешивают при нагреве на глицериновой бане в соответствии с избранными условиями (см. таблицу 5). По завершении реакции, массу разбавляют 4 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 4 мл воды, после чего экстрагируют дихлорметаном (4×4 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. После этого к остатку добавляют 1,3,5-триметоксибензол (~0,04 ммоль) и полученную смесь растворяют в минимальном количестве ДХМ (при этом должен образоваться чистый раствор). Из раствора берут аликвоту и оставляют ее в открытом виале до тех пор, пока ДХМ не улетучится. Остаток аликвоты растворяют в $DMCO-d_6$ и анализируют методом спектроскопии ЯМР 1H . Выходы **13aa** рассчитываются на основании сравнения интегральных интенсивностей пика **13aa** на δ 5,69 м.д. (с, 2H) и пика внутреннего стандарта (1,3,5-триметоксибензола) на δ 3,72 м.д. (с, 9H). Результаты экспериментов по оптимизации условий представлены в таблице 5 (раздел 2.3).

3.5.2. Общая методика А синтеза арилсульфенилированных азолопиримидинов 13

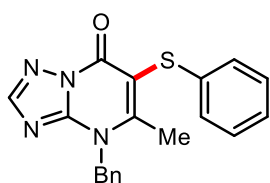
Азолопиримидин **11** (0,5 ммоль; 1,0 экв.), персульфат калия (0,27 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и кристаллический иод (0,19 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. К смеси добавляют ацетонитрил (1 мл, класс ВЭЖХ) и ароматический тиол **12** (0,75 ммоль; 1,5 экв.). Виал закупоривают и содержимое нагревают на глицериновой бане до 80 °С и перемешивают в течение 12–16 ч. По завершении, смесь разбавляют 10 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл воды и экстрагируют дихлорметаном (4×10 мл; в случае плохой растворимости может быть добавлено большее количество ДХМ, либо ДХМ может быть разбавлен умеренным количеством ацетона). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

пересаждают в соответствии с условиями, обозначенными ниже для конкретных случаев, с получением целевого продукта **13**.

3.5.3. Общая методика Б синтеза арилсульфенилированных азолопиримидинов **13**

Азолопиримидин **11** (0,5 ммоль; 1,0 экв.), персульфат калия (0,27 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и кристаллический иод (0,19 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. К смеси добавляют ацетонитрил (1 мл, класс ВЭЖХ) и ароматический тиол **12** (0,75 ммоль; 1,5 экв.). Виал закупоривают и содержимое нагревают на глицериновой бане до 80 °С и перемешивают в течение 12–16 ч. По завершении, смесь разбавляют 10 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл воды и экстрагируют дихлорметаном (4×10 мл; в случае плохой растворимости может быть добавлено большее количество ДХМ, либо ДХМ может быть разбавлен умеренным количеством ацетона). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта **13**, элюенты обозначены ниже для конкретных случаев.

4-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (**13аа**)

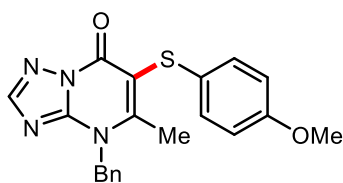


13аа

Синтезировано с использованием общей методики А. Условия пересаживания: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 148 мг (85%), светло-бежевый порошок, $t_{пл.} = 158–160$ °С. $R_f = 0,51$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600

МГц, ДМСО- d_6): δ 8,32 (с, 1H); 7,39–7,30 (м, 5H); 7,28–7,24 (м, 2H); 7,23–7,19 (м, 2H); 7,16–7,12 (м, 1H), 5,69 (с, 2H); 2,64 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 158,6; 154,5; 152,1; 152,0; 136,1; 135,1; 129,1; 128,9; 127,8; 126,4; 125,7; 125,5; 102,6; 52,1; 18,4 м.д. ИК (DRA): ν 3049, 2924, 1698, 1590, 1535, 1174, 750, 735, 722, 701, 690, 645, 510 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 348 $[\text{M}]^+$ (100), 349 $[\text{M}+1]^+$ (24), 350 $[\text{M}+2]^+$ (7). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$, %: С, 65,50; Н, 4,63; N, 16,08. Найдено, %: С, 65,35; Н, 4,84; N, 15,97.

4-Бензил-6-((4-метоксифенил)тио)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (**13аб**)

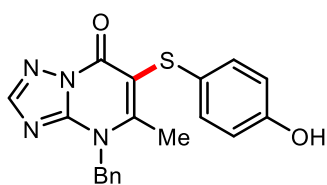


13аб

Синтезировано с использованием общей методики Б. Элюент для колоночной хроматографии – этилацетат: гексан, 7:3. Выход: 162 мг (85%), кремово-белый порошок, $t_{пл.} = 95–100$ °С. $R_f = 0,21$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,29 (с, 1H); 7,37–7,34 (м, 2H); 7,32–7,28 (м, 3H); 7,23 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H); 6,85 (д, $J = 8,4$ Гц,

2H); 5,66 (с, 2H); 3,70 (с, 3H); 2,68 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 158,1; 157,8; 154,5; 152,1; 151,9; 135,2; 129,3; 128,9; 127,8; 126,4; 126,3; 114,8; 104,7; 55,2; 52,1; 18,4 м.д. ИК (DRA): ν 2962, 2934, 2834, 1698, 1589, 1176, 1145, 1026, 823, 725, 697, 647, 530 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 378 $[\text{M}]^+$ (100), 379 $[\text{M}+1]^+$ (26), 380 $[\text{M}+2]^+$ (8). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, %: С, 63,47; Н, 4,79; N, 14,80. Найдено, %: С, 63,22; Н, 4,53; N, 15,15.

4-Бензил-6-((4-гидроксифенил)тио)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13ав)

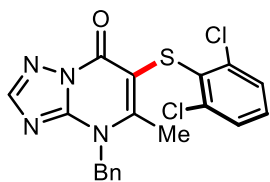


13ав

Синтезировано с использованием общей методики Б. Элюент для колоночной хроматографии – этилацетат: гексан, 7:3. Выход: 116 мг (64%), светло-бежевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 220\text{--}223$ °С. $R_f = 0,44$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,25 (с, 1H); 7,36–7,33 (м, 2H); 7,32–7,29 (м, 1H); 7,28–7,25 (м, 2H); 7,15–7,10 (м, 2H); 6,70–6,65

(м, 2H); 5,65 (с, 2H), 2,71 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 157,4; 156,5; 154,5; 152,1; 151,8; 135,1; 130,0; 128,9; 127,8; 126,3; 123,9; 116,1; 105,5; 95,5; 52,0; 18,4 м.д. ИК (DRA): ν 3336, 3063, 2925, 1586, 1536, 1493, 1453, 1266, 1150, 833, 760, 694 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 364 $[\text{M}]^+$ (100), 365 $[\text{M}+1]^+$ (23), 366 $[\text{M}+2]^+$ (7). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{H}_2\text{O}$, %: С, 56,99; Н, 5,03; N, 13,99. Найдено, %: С, 56,82; Н, 5,15; N, 13,65.

4-Бензил-6-((2,6-дихлорфенил)тио)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13ар)

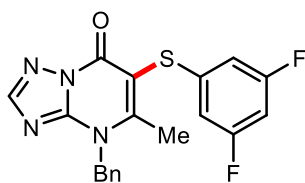


13ар

Синтезировано с использованием общей методики Б. Элюент для колоночной хроматографии – этилацетат: гексан, 3:7. Выход: 115 мг (55%), кремово-белый порошок, $t_{\text{пл.}} = 190\text{--}195$ °С. $R_f = 0,54$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,27 (с, 1H); 7,50 (с, 1H); 7,49 (с, 1H); 7,37–7,36 (м, 1H); 7,35–7,34 (м, 1H); 7,34–7,29 (м, 2H); 7,21–7,19 (м, 2H); 5,68 (с, 2H); 2,70 (с,

3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 155,1; 152,9; 152,3; 151,5; 138,1; 135,2; 130,8; 130,3; 129,2; 128,9; 127,8; 126,0; 104,7; 51,7; 18,4 м.д. ИК (DRA): ν 3061, 2962, 1593, 1540, 1474, 1149, 756, 725, 692, 701 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 417 $[\text{M}]^+$ (100), 418 $[\text{M}+1]^+$ (24). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: С, 54,69; Н, 3,38; N, 13,43. Найдено, %: С, 54,63; Н, 3,32; N, 13,67.

4-Бензил-6-((3,5-дифторфенил)тио)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13ад)



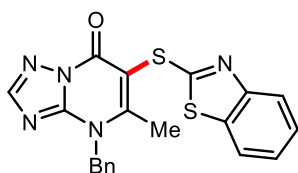
13ад

Синтезировано с использованием следующей методики выделения: реакционную массу разбавляют насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагируют толуолом (4×10 мл). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии на

силикагеле, элюент – толуол: ацетонитрил (9:1, 100 мл), затем ацетон (100 мл). Элюат концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении. Дальнейшее высаживание посредством добавления к полученному раствору гексана при комнатной температуре позволяет получить очищенный продукт **13ад**. Выход: 61 мг (32%), коричневый порошок, $t_{пл.} = 123–125$ °С. $R_f = 0,54$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,33 (с, 1H); 7,36 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H); 7,33–7,30 (м, 1H); 7,06–7,02 (м, 2H); 7,00–6,96 (м, 1H); 5,69 (с, 2H); 2,61 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 162,7 (дд, $^1J^F = 247,8$ Гц, $^3J^F = 13,5$ Гц); 159,3; 154,4; 152,2; 152,1; 141,4 (т, $^3J^F = 9,9$ Гц); 135,1; 128,8; 127,8; 126,5; 108,7–108,2 (м); 100,83; 100,80 (т, $^2J^F = 26,1$ Гц); 52,2; 18,3 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –109,1 м.д. ИК (DRA): ν 3147, 3010, 1546, 1507, 1476, 1055, 903, 869, 737 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 384 $[\text{M}]^+$ (100), 385 $[\text{M}+1]^+$ (26), 386 $[\text{M}+2]^+$ (7). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: С, 59,37; Н, 3,67; N, 14,58. Найдено, %: С, 59,74; Н, 3,32; N, 14,20.

6-(Бензо[*d*]тиазол-2-илтио)-4-бензил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (13ae)

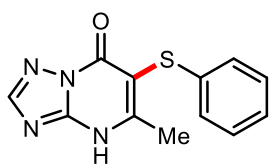


13ae

Синтезировано с использованием общей методики Б в масштабе 1,0 ммоль. Элюент для колоночной хроматографии – хлороформ. Выход: 117 мг (29%), светло-бежевый порошок, $t_{пл.} = 92–95$ °С. $R_f = 0,37$ (этилацетат).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,41 (с, 1H); 7,93 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H); 7,83 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H); 7,47–7,44 (м, 1H); 7,41–7,38 (м, 2H); 7,35–7,31 (м, 4H); 5,77 (с, 2H), 2,76 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 168,2; 160,2; 154,0; 153,7; 152,6; 151,9; 134,79; 134,75; 129,0; 128,0; 126,5; 126,3; 124,5; 121,8; 121,4; 101,6; 52,3; 18,6 м.д. МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 405 $[\text{M}]^+$ (100), 406 $[\text{M}+1]^+$ (27), 407 $[\text{M}+2]^+$ (12). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$, %: С, 59,24; Н, 3,73; N, 17,27. Найдено, %: С, 59,43; Н, 3,52; N, 17,55.

5-Метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (13ба)

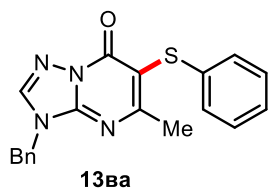


13ба

Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 112 мг (86%), кремово-белый порошок, $t_{пл.} = 238–240$ °С. $R_f = 0,21$ (этилацетат).

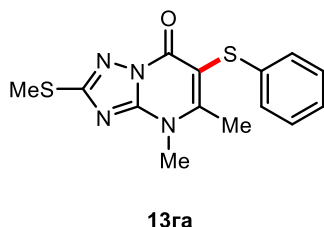
^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,21 (с, 1H); 7,25–7,22 (м, 2H); 7,15–7,09 (м, 3H); 2,52 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 159,8; 155,8; 152,0; 151,4; 137,1; 129,0; 125,5; 125,1; 98,6; 20,5 м.д. ИК (DRA): ν 3050, 2926, 1690, 1644, 1551, 1474, 1197, 1152, 757, 739, 649 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 258 $[\text{M}]^+$ (100), 259 $[\text{M}+1]^+$ (16), 260 $[\text{M}+2]^+$ (5). Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$, %: С, 55,80; Н, 3,90; N, 21,69. Найдено, %: С, 55,41; Н, 3,52; N, 21,95.

3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(3H)-он (13ва)



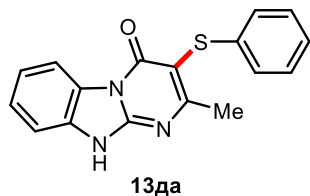
Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 147 мг (84%), светло-бежевый порошок, $t_{пл.} = 186\text{--}188^\circ\text{C}$. $R_f = 0,34$ (этилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,05 (с, 1H); 7,46–7,35 (м, 5H); 7,24 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H); 7,13–7,08 (м, 3H); 5,33 (с, 2H); 2,52 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 169,5; 155,1; 148,1; 143,2; 137,1; 134,8; 128,9; 128,8; 128,3; 127,9; 125,5; 125,5; 103,0; 46,7; 24,4 м.д. ИК (DRA): ν 3049, 1686, 1592, 1536, 1476, 1136, 761, 739, 708, 690, 638 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 348 (100) $[\text{M}]^+$, 349 (23) $[\text{M}+1]^+$, 350 (7) $[\text{M}+2]^+$. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$, %: С, 65,50; Н, 4,63; N, 16,08. Найдено, %: С, 65,31; Н, 4,47; N, 15,92.

4,5-Диметил-2-(метилтио)-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13га)



Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 134 мг (87%), кремово-белый порошок, $t_{пл.} = 216\text{--}218^\circ\text{C}$. $R_f = 0,28$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,27–7,24 (м, 2H); 7,20–7,17 (м, 2H); 7,16–7,13 (м, 1H); 3,84 (с, 3H); 2,73 (с, 3H); 2,61 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 163,3; 158,8; 153,4; 152,3; 136,4; 129,0; 125,7; 125,4; 101,6; 36,2; 18,5; 13,5 м.д. ИК (DRA): ν 3080, 2952, 1600, 1546, 1393, 1289, 1258, 1154, 1083, 848, 740, 692 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 318 $[\text{M}]^+$ (100), 319 $[\text{M}+1]^+$ (20), 320 $[\text{M}+2]^+$ (11). Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$, %: С, 52,81; Н, 4,43; N, 17,60. Найдено, %: С, 52,93; Н, 4,10; N, 17,28.

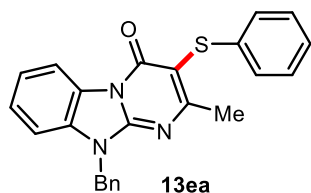
2-Метил-3-(фенилтио)бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (13да)



Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола с добавлением ДМФА при кипячении, после чего фильтрат охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 35 мг (22%), бесцветный порошок, $t_{пл.} = 300\text{--}302^\circ\text{C}$. $R_f = 0,31$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H); 7,57–7,51 (м, 1H); 7,48 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H); 7,34 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H); 7,26–7,20 (м, 2H); 7,15–7,07 (м, 3H); 2,53 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 168,1; 158,4; 148,3; 137,7; 132,4; 128,9; 126,4; 126,1; 125,3; 124,8; 122,1; 115,5; 112,5; 99,9; 23,4 м.д. ИК (DRA): ν 2987, 2756, 1693, 1644, 1550, 1475, 1233, 872, 743 cm^{-1} . МС (ЭУ):

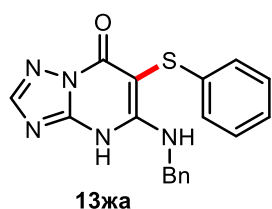
m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 307 $[M]^+$ (100), 308 $[M+1]^+$ (21), 309 $[M+2]^+$ (7). Рассчитано для $C_{17}H_{13}N_3OS \times \frac{2}{3} H_2O$, %: С, 63,93; Н, 4,52; N, 13,16. Найдено, %: С, 63,59; Н, 4,13; N, 13,27.

10-Бензил-2-метил-3-(фенилтио)бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (13ea)



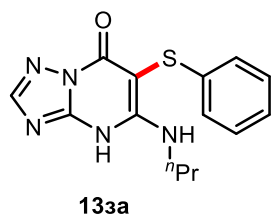
Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола с добавлением ДМФА при кипячении, после чего фильтрат охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 82 мг (41%), серо-бежевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 168\text{--}170$ °С. $R_f = 0,68$ (этилацетат). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); 7,62–7,56 (м, 1H); 7,52–7,43 (м, 3H); 7,42–7,29 (м, 4H); 7,27–7,22 (м, 2H); 7,19–7,14 (м, 2H); 7,13–7,08 (м, 1H); 5,58 (с, 2H); 2,57 (с, 3H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 169,9; 158,3; 147,9; 137,5; 135,4; 130,6; 128,9; 128,7; 127,8; 127,5; 126,3; 125,5; 125,2; 124,9; 122,9; 115,7; 110,5; 101,7; 45,0; 24,5 м.д. ИК (DRA): ν 3053, 1667, 1575, 1499, 1475, 773, 755, 733, 710, 688 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 397 $[M]^+$ (100), 398 $[M+1]^+$ (29), 399 $[M+2]^+$ (9). Рассчитано для $C_{24}H_{19}N_3OS$, %: С, 72,52; Н, 4,82; N, 10,57. Найдено, %: С, 72,50; Н, 4,53; N, 10,51.

5-(Бензиламино)-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13жа)



Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 111 мг (64%), бесцветный порошок, $t_{\text{пл.}} = 198\text{--}200$ °С. $R_f = 0,06$ (этилацетат). 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,58 (уш с, 1H); 8,33 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,25–7,22 (м, 4H); 7,19–7,16 (м, 3H); 7,13–7,09 (м, 3H); 5,12 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H) м.д. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 160,7; 152,1; 150,9; 150,2; 139,5; 137,7; 128,9; 128,3; 126,8; 126,6; 125,1; 124,9; 80,1; 47,0 м.д. ИК (DRA): ν 3259, 2914, 1650, 1547, 1441, 1360, 1255, 1048, 782, 695, 634 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 349 $[M]^+$ (100), 350 $[M+1]^+$ (23), 351 $[M+2]^+$ (7). Рассчитано для $C_{18}H_{15}N_5OS$, %: С, 61,87; Н, 4,33; N, 20,04. Найдено, %: С, 62,20; Н, 4,20; N, 19,82.

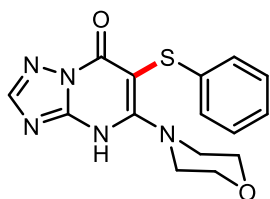
6-(Фенилтио)-5-(пропиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13за)



Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 120 мг (79%), бежевый порошок, $t_{\text{пл.}} = 170\text{--}172$ °С. $R_f = 0,16$ (этилацетат). 1H ЯМР (600 МГц,

ДМСО- d_6): δ 12,50 (уш с, 1H); 8,17 (с, 1H); 7,84 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H); 7,25 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H); 7,15–7,13 (м, 2H); 7,12–7,09 (м, 1H); 3,77 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H); 1,53 (секстет, $J = 7,3$ Гц, 2H); 0,75 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 160,8; 152,0; 150,6; 150,0; 138,1; 128,9; 124,90; 124,86; 78,8; 45,6; 23,8; 10,7 м.д. ИК (DRA): ν 3216, 2953, 1651, 1556, 1339, 1156, 894, 734, 664 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 301 $[\text{M}]^+$ (100), 302 $[\text{M}+1]^+$ (19), 303 $[\text{M}+2]^+$ (6). Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$, %: С, 55,80; Н, 5,02; N, 23,24. Найдено, %: С, 55,88; Н, 4,90; N, 23,36.

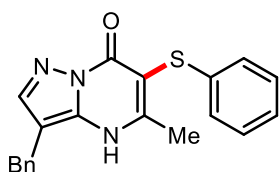
5-Морфолино-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13иа)



13иа

Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 102 мг (62%), коричневый порошок, $t_{\text{пл.}} = 244\text{--}246$ °С. $R_f = 0,06$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,87 (уш с, 1H); 8,15 (с, 1H); 7,25 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H); 7,20–7,18 (м, 2H); 7,12 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H); 3,69–3,66 (м, 4H); 3,53–3,50 (м, 4H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 161,2; 153,2; 151,8; 150,2; 137,8; 129,0; 125,3; 125,0; 92,2; 66,3; 50,6 м.д. ИК (DRA): ν 3147, 2965, 2907, 1546, 1507, 1106, 869, 737, 645 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 329 $[\text{M}]^+$ (100), 330 $[\text{M}+1]^+$ (19), 331 $[\text{M}+2]^+$ (6). Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, %: С, 54,70; Н, 4,59; N, 21,26. Найдено, %: С, 54,43; Н, 4,53; N, 21,22.

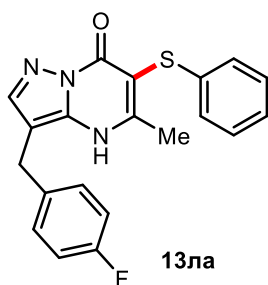
3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13ка)



13ка

Синтезировано с использованием общей методики А. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола с добавлением ДМФА при кипячении, раствор фильтруют горячим, после чего фильтрат охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 117 мг (75%), коричневый порошок, $t_{\text{пл.}} = 290\text{--}293$ °С. $R_f = 0,23$ (этилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,62 (уш с, 1H); 7,75 (с, 1H); 7,32–7,24 (м, 5H); 7,24–7,19 (м, 2H); 7,16–7,09 (м, 3H); 4,01 (с, 2H); 2,58 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 156,3; 155,7; 143,8; 140,5; 137,7; 137,3; 129,0; 128,5; 128,2; 126,1; 125,5; 125,1; 102,5; 95,7; 27,3; 19,2 м.д. ИК (DRA): ν 3060, 2910, 2807, 1679, 1635, 1581, 1494, 1151, 998, 806, 756, 707, 686 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 347 $[\text{M}]^+$ (100), 348 $[\text{M}+1]^+$ (26), 349 $[\text{M}+2]^+$ (7). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$, %: С, 69,14; Н, 4,93; N, 12,09. Найдено, %: С, 69,00; Н, 4,69; N, 12,40.

3-(4-Фторбензил)-5-метил-6-(фенилтио)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (13ла)



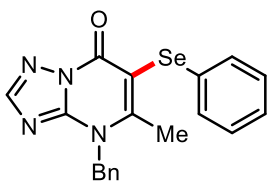
13ла

Синтезировано с использованием общей методики А в масштабе 1,0 ммоль. Условия переосаждения: загрязненный продукт растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего охлаждают до комнатной температуры и высаживают добавлением гексана. Выход: 251 мг (69%), коричневый порошок, $t_{пл.} = 302-304$ °С. $R_f = 0,08$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,83 (с, 1H); 7,76 (с, 1H); 7,36–7,31 (м, 2H); 7,27–7,23 (м, 2H); 7,15–7,09 (м, 5H); 4,02 (с, 2H); 2,58 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 160,8 (д, $^1J^F = 241,3$ Гц); 156,4; 155,8; 143,8; 137,7; 137,3; 136,8; 130,0 (д, $^3J^F = 7,8$ Гц); 129,0; 125,4; 125,1; 115,1 (д, $^2J^F = 21,3$ Гц); 102,6; 95,6; 26,6; 19,2 м.д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –117,3 м.д. ИК (DRA): ν 3198, 3095, 2919, 1476, 1396, 1200, 1155, 839, 733 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 365 $[\text{M}]^+$ (100), 366 $[\text{M}+1]^+$ (26), 367 $[\text{M}+2]^+$ (7). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$: С, 65,74; Н, 4,41; N, 11,50. Найдено, %: С, 65,38; Н, 4,04; N, 11,76.

3.5.4. Методика синтеза 4-бензил-5-метил-6-(фенилселанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (15)

Азолопиримидин **11a** (0,12 г; 0,5 ммоль; 1,0 экв.), персульфат калия (0,27 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и кристаллический иод (0,19 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. К смеси добавляют ацетонитрил (1 мл, класс ВЭЖХ) и дифенилдиселенид **14** (0,23 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.). Виал закупоривают и содержимое нагревают на глицериновой бане до 80 °С и перемешивают в течение 16 ч. По завершении, смесь разбавляют 10 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл воды и экстрагируют дихлорметаном (4×10 мл). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюент – толуол: ацетонитрил (9:1, 100 мл), затем ацетон (100 мл). Элюат концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении. Раствор охлаждают до комнатной температуры и продукт высаживают путем добавления к раствору гексана. Осадок фильтруют, промывают гексаном и сушат.

4-Бензил-5-метил-6-(фенилселанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (15)



15

Выход: 162 мг (82%), бежевый порошок, $t_{пл.} = 136-139$ °С. $R_f = 0,38$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,30 (с, 1H); 7,37–7,28 (м, 7H); 7,26–7,16 (м, 3H); 5,69 (с, 2H); 2,70 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 157,5; 154,4; 152,1; 135,2; 131,6; 129,3; 128,9; 128,8; 127,8; 126,3; 126,2; 101,7; 52,2; 20,9 м.д. ИК (DRA): ν 3375, 3052, 1619, 1590,

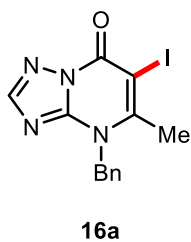
1537, 1416, 1174, 1138, 793, 734, 645, 476 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 394 $[\text{M}-2]^+$ (53), 395 $[\text{M}-1]^+$ (15), 396 $[\text{M}]^+$ (100), 397 $[\text{M}+1]^+$ (25), 398 $[\text{M}+2]^+$ (20), 399 $[\text{M}+3]^+$ (5). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OSe}$, %: С, 57,73; Н, 4,08; N, 14,17. Найдено, %: С, 57,52; Н, 4,32; N, 14,00.

3.5.5. Методика проведения экспериментов в присутствии радикальных ловушек

Азолопиримидин **11a** (0,12 г; 0,5 ммоль; 1,0 экв.), персульфат калия (0,27 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.), кристаллический иод (0,19 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) и радикальную ловушку (ТЕМРО (0,156 г; 1,0 ммоль, 2,0 экв.) или ВНТ (0,22 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.)) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. К смеси добавляют ацетонитрил (1 мл, класс ВЭЖХ) и тиофенол **12a** (0,077 мл; 0,75 ммоль; 1,5 экв.). Виал закупоривают и содержимое нагревают на глицериновой бане до 80 °С и перемешивают в течение 2,5 ч, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре без перемешивания. На следующий день смесь разбавляют ацетонитрилом (класса ВЭЖХ) до приемлемой для хроматографирования концентрации, полученный раствор центрифугируют и вводят в хроматограф в объеме 1 мкл. Хроматографическое разделение осуществляют на колонке Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (2,1 мм × 50 мм × 1,8 мкм), снабженной предколонкой 5 мм (градиентный режим; подвижная фаза – MeCN/0,1% водн. муравьиная кислота; скорость потока = 0,4 мл/мин; температура термостата колонки = 35 °С). Масс-спектрометр использовался с источником ионизации электрораспылением в режиме положительной ионизации. Азот применялся в качестве осушающего газа ($t = 350$ °С) при подаче со скоростью 10 л/мин. Перегретый газ ($t = 400$ °С) подавался со скоростью 12 л/мин. Напряжение фрагментатора – 90 В. Масс-спектры регистрировались в диапазоне 100–1700 Да со скоростью сканирования 1,5 спектра в секунду. Результаты экспериментов подробно обсуждаются в разделе 2.3.

3.5.6. Методика холостого эксперимента в отсутствие тиола **12**

Азолопиримидин **11a** (0,24 г; 1,0 ммоль; 1,0 экв.), персульфат калия (0,54 г; 2,0 ммоль; 2,0 экв.) и кристаллический иод (0,381 г; 1,5 ммоль; 1,5 экв.) последовательно помещают в виал из прозрачного стекла, снабженный магнитным якорем. К смеси добавляют ацетонитрил (2 мл, класс ВЭЖХ), виал закупоривают и содержимое нагревают на глицериновой бане до 80 °С и перемешивают в течение ~12 ч. По завершении, смесь разбавляют 20 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 20 мл воды и экстрагируют дихлорметаном (4×20 мл). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и высаживают продукт путем добавления к раствору гексана. Образованный в результате осадок соответствует иодированному производному **16a**.

4-Бензил-6-иод-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (**16a**)

Выход: 310 мг (85%), бесцветный порошок, $t_{пл.} = 210-212$ °С. $R_f = 0,36$ (этилацетат). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,26 (с, 1H); 7,36–7,33 (м, 2H); 7,32–7,29 (м, 1H); 7,27–7,25 (м, 2H); 5,69 (с, 2H); 2,67 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 153,5; 152,9; 152,2; 151,9; 135,2; 128,9; 127,8; 126,3; 75,5; 52,5; 24,8 м.д. ИК (DRA): ν 3364, 3106, 2990, 1701, 1587, 1537, 1452, 1407, 1176, 1139, 744, 715, 544 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{отн.}$, %) 366 $[\text{M}]^+$ (100), 367 $[\text{M}+1]^+$ (17). Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}$, %: С, 42,64; Н, 3,03; N, 15,30. Найдено, %: С, 42,70; Н, 2,82; N, 15,10.

3.5.7. Контрольные реакции иодированного азолазина **16a** с тиофенолом **12a**

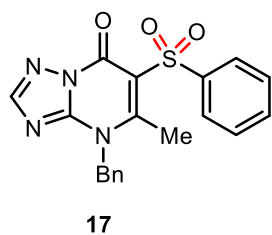
Все контрольные реакции между соединением **16a** и тиофенолом **12a** проводились в соответствии со следующей процедурой. Иодазолазин **16a** (0,183 г; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) и тиофенол **12a** (0,077 мл; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) подвергали взаимодействию в ацетонитриле (1 мл, класс ВЭЖХ) в присутствии или в отсутствие персульфата калия (0,27 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.) и молекулярного иода (0,19 г; 0,75 ммоль; 1,5 экв.) [исходные данные реакций см. на схеме 49б–г, раздел 2.3]. Реакции проводились в винтовых виалах из прозрачного стекла в условиях нагрева на глицериновой бане до 80 °С при перемешивании в течение 12 ч. По завершении реакций, каждую смесь разбавляли 10 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (4×10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Для каждой реакции остаток растворяли в минимальном количестве толуола при кипячении, после чего полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и высаживали продукт путем добавления к раствору гексана. Характеристика полученных осадков методом спектроскопии ЯМР ^1H позволила установить структуры продуктов – **13a**, **16a** или **11a** (см. схему 49).

3.5.8. Синтез сульфона **17** путем окисления азолопиримидинсодержащего тиоэфира **13aa**

4-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (**13aa**; 0,174 г; 0,5 ммоль; 1,0 экв.) растворяют в ацетонитриле (1 мл, класс ВЭЖХ) в виале из прозрачного стекла, снабженном магнитным якорем. К этому раствору при комнатной температуре добавляют *m*-хлорпербензойную кислоту (77%; 0,224 г; 1,0 ммоль; 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивают около 3 ч при комнатной температуре, а затем еще 4 ч при нагреве на глицериновой бане до 60 °С. По завершении, реакционную массу обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве толуола с добавлением этилацетата при

кипячении, после чего раствор охлаждают до комнатной температуры и продукт высаживают путем добавления к раствору гексана. Осадок фильтруют, промывают гексаном и сушат.

4-Бензил-5-метил-6-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (17)



Выход: 149 мг (78%), бесцветный порошок, $t_{пл.} = 115-120$ °С. $R_f = 0,58$ (этилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,31 (с, 1H); 8,07–7,96 (м, 2H); 7,71–7,66 (м, 1H); 7,64–7,57 (м, 2H); 7,42–7,29 (м, 5H); 5,70 (с, 2H); 2,93 (с, 3H) м.д. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 158,5; 152,5; 151,7; 151,4; 142,0; 134,6; 133,3; 128,8; 128,7; 127,8; 127,4; 126,5; 113,0; 51,8; 16,1

м.д. ИК (DRA): ν 3062, 3031, 1712, 1582, 1539, 1449, 1311, 1156, 759, 590 cm^{-1} . МС (ЭУ): m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 380 $[\text{M}]^+$ (1), 316 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (100). Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, %: С, 59,99; Н, 4,24; N, 14,73. Найдено, %: С, 59,62; Н, 4,34; N, 14,57.

3.5.9. Методики экспериментов *in silico*

3.5.9.1. Фармакофорный поиск

Фармакофорный поиск был проведен в ПО DataWarrior v. 5.5.0 [237] на базе трехмерных фармакофорных дескрипторов [238]. Набор данных в части известных соединений с измеренной антикоронавирусной активностью был сформирован в ПО DataWarrior с применением поискового инструмента базы данных ChEMBL (фильтр по биомишени, запрос по ключевой фразе «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2»).

3.5.9.2. Молекулярный докинг

Докинг проведен с использованием инструмента Jamda с эмпирической оценочной функцией и параметрами по умолчанию (веб-сервер ProteinsPlus). Все лиганды были подготовлены с использованием ПО DataWarrior 5.5.0 с генерацией конформеров (1 на лиганд) на силовом поле MMFF94s+ и самоорганизующимся алгоритмом. Валидация протокола докинга выполнена путем редокинга нативного лиганда с последующим расчетом среднеквадратичного отклонения (RMSD = 0,5 Å). Двумерные карты нековалентных взаимодействий сгенерированы с использованием инструмента PoseEdit [239] с веб-сервера ProteinsPlus. Трехмерная визуализация докированных и нативного лигандов в сайте связывания были представлены с использованием ПО VMD 1.9.3 [240]. Результаты докинга представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты докинга для азолопиримидинов **11a–в**, **13aa–ae**, **13ба–ла**, **17**

Лиганд	Показатель оценочной функции Jamda (Jamda score) [PDB: 7LTJ]	SMILES
Mcule-5948770040	–3,01	<chem>c1cc(c(cc1N2CCN(CC2)C(=O)C3=CC(=O)NC(=O)N3)Cl)Cl</chem>
11a	–1,78	<chem>CC(N(Cc1cccc1)c1cnnc1)=CC1=O</chem>

11б	-1,26	CC(Nc1ncnn11)=CC1=O
11в	-1,77	CC(N=C1N2N=CN1Cc1cccc1)=CC2=O
13аа	-2,26	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc1cccc1
13аб	-2,23	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc(cc1)ccc1 O
13ав	-2,42	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc(cc1)ccc1 O
13аг	-1,95	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc(c(Cl)ccc1)c1Cl
13ад	-2,36	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc1cc(F)cc(F)c1
13ае	-2,31	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1Sc1nc(cccc2) c2s1
13ба	-1,75	CC(Nc1ncnn1C1=O)=C1Sc1cccc1
13ва	-2,29	CC(N=C1N(C2=O)N=CN1Cc1cccc1)=C2Sc1ccc cc1
13га	-1,91	CC(N(C)c1nc(SC)nn1C1=O)=C1Sc1cccc1
13да	-2,22	CC(N=C(Nc1c2cccc1)N2C1=O)=C1Sc1cccc1
13еа	-2,56	CC(N=C(N(Cc1cccc1)c1c2cccc1)N2C1=O)=C1S c1cccc1
13жа	-2,59	O=C1n2ncnc2NC(NCc2cccc2)=C1Sc1cccc1
13за	-2,06	CCCNC(Nc1ncnn1C1=O)=C1Sc1cccc1
13иа	-1,78	O=C1n2ncnc2NC(N2CCOCC2)=C1Sc1cccc1
13ка	-2,39	CC(Nc1c(Cc2cccc2)enn1C1=O)=C1Sc1cccc1
13ла	-2,26	CC(Nc1c(Cc(cc2)ccc2F)enn1C1=O)=C1Sc1cccc1
17	-2,09	CC(N(Cc1cccc1)c1ncnn1C1=O)=C1S(c1cccc1)(=O)=O

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного диссертационного исследования получены новые сведения о реакциях кросс-дегидрогенативного $C(sp^2)$ - X -сочетания (X = гетероатом) применительно к химии азолов, азинов и их аннелированных производных, а также о возможностях практического использования синтезированных в рамках работы молекулярных систем. Ключевые результаты выполненной работы тезисно изложены ниже.

1. На основании проведенного анализа литературной информации выявлены основные тенденции и особенности, характерные для методологии $C(sp^2)$ - H -функционализации в ароматических и неароматических циклических соединениях в контексте ее соответствия базовым принципам зеленой химии и концепции PASE. Определено текущее положение и перспективы реализации стратегии кросс-дегидрогенативного сочетания в рамках данной методологии.

2. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ - N -сочетанию фенантридина с NH -содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor[®]. При помощи данного подхода синтезировано 6 азолилфенантридиновых производных, 5 из которых синтезировано впервые. Показана возможность использования полученных соединений как бидентатных N,N' -лигандов в дизайне координационных соединений на основе меди с перспективой дальнейшего применения в качестве чувствительных элементов электрохимических сенсоров для бесферментного количественного определения холестерина в апротонной среде.

3. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ - N -сочетанию $2H$ -имидазол-1-оксидов с алициклическими аминами в присутствии иодного катализа. При помощи данного подхода и сопутствующих реакций синтезировано 20 новых соединений с выходами до 97%. Исследованы особенности механизма сочетания, свидетельствующие о радикал-опосредованной природе превращения, что позволяет характеризовать его как один из первых описанных примеров направленной *радикальной* функционализации азометиновой $C(sp^2)$ - H -связи в альдонитронах. Показаны перспективы применения полученных продуктов аминирования в разработке препаратов с эндотелиопротекторным и кардиопротекторным действием.

4. Разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ - S -сочетанию азолопиримидинонов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы $I_2/K_2S_2O_8$. При помощи данного подхода синтезировано 19 новых соединений с выходами до 87%. Одно из соединений запатентовано как вещество, проявляющее выраженную противовирусную активность в отношении возбудителя COVID-19 в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявленные в рамках данной работы синтетические закономерности в будущем могут быть использованы для реализации кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием родственных классов гетероциклических соединений. Также будет продолжаться применение данных подходов для расширения субстратных рядов в рамках уже исследованных классов, в ряду которых были найдены структуры с потенциалом фармакотерапевтического действия. В частности, представляет интерес получение водорастворимых азолопиримидинсодержащих тиоэфиров, обладающих повышенной биодоступностью, которая, в свою очередь, может способствовать кратному усилению их противовирусной активности по сравнению с синтезированными прототипами. Перспективным является и поиск в ряду аминокислотсодержащих имидазолов с целью выявления новых эндотелиопротекторов с усовершенствованным фармакологическим профилем. Работы по всем вышперечисленным направлениям ведутся в настоящее время в нашей лаборатории.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

- П1. Zlotin, S.G. The green chemistry paradigm in modern organic synthesis / S.G. Zlotin, K.S. Egorova, V.P. Ananikov, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, K.P. Bryliakov, A.D. Averin, I.P. Beletskaya, E.L. Dolengovski, Y.H. Budnikova, O.G. Sinyashin, Z.N. Gafurov, A.O. Kantyukov, D.G. Yakhvarov, A.V. Aksenov, M.N. Elinson, V.G. Nenajdenko, A.M. Chibiryaev, N.S. Nesterov, E.A. Kozlova, O.N. Martyanov, I.A. Balova, V.N. Sorokoumov, D.A. Guk, E.K. Beloglazkina, D.A. Lemenovskii, I.Y. Chukicheva, L.L. Frolova, E.S. Izmet'ev, I.A. Dvornikova, A.V. Popov, A.V. Kutchin, D.M. Borisova, A.A. Kalinina, A.M. Muzafarov, I.V. Kuchurov, A.L. Maximov, A.V. Zolotukhina // Russ. Chem. Rev. – 2023. – Vol. 92. – № 12. – RCR5104. [Scopus/WoS] (11,69 п.л./0,29 п.л.)^{§§}
- П2. **Akulov, A.A.** Direct Cross-Dehydrogenative C–N-Coupling of Phenanthridine with 1*H*-Benzotriazole / **A.A. Akulov**, A.A. Pershin, D.S. Kopchuk, M.V. Varaksin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // Russ. J. Org. Chem. – 2023. – Vol. 59. – № 7. – P. 1255–1259. [Scopus/WoS] (0,38 п.л./0,06 п.л.)^{***}
- П3. Okhokhonin, A.V. Azolyphenanthridine-ligated Cu(II) catalyst for electrochemical oxidation of cholesterol in aprotic medium / A.V. Okhokhonin, **A.A. Akulov**, Y.V. Izmozherova, A.A. Pershin, A.N. Tsmokalyuk, T.S. Svalova, V.V. Sharutin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin, M.V. Varaksin, A.N. Kozitsina // Inorg. Chim. Acta. – 2024. – Vol. 572. – 122305. [Scopus/WoS; Q2] (0,5 п.л./0,05 п.л.)
- П4. **Akulov, A.A.** Iodine-Catalyzed Radical C–H Amination of Nonaromatic Imidazole Oxides: Access to Cyclic α -Aminonitrones / **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokaluk, D.G. Mazhukin, A.Ya. Tikhonov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // J. Org. Chem. – 2024. – Vol. 89. – № 1. – P. 463–473. [Scopus/WoS; Q1 (JCR)] (0,69 п.л./0,09 п.л.)
- П5. **Akulov, A.A.** Azolopyrimidine-Based Thioethers: Synthesis via Cross-Dehydrogenative C–S Coupling and *In Silico* Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Activity / **A.A. Akulov**, A.I. Silaeva, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, D.N. Lyapustin, R.A. Drokin, S.K. Kotovskaya, A.V. Zaykovskaya, O.V. Pyankov, V.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // ChemPlusChem. – 2025. – Vol. 90. – № 2. – e202400594. [Scopus/WoS; Q1 (SJR)] (0,5 п.л./0,04 п.л.)

^{§§} Русскоязычная версия: Злотин, С.Г. Парадигма «зеленой» химии в современном органическом синтезе / С.Г. Злотин, К.С. Егорова, В.П. Анаников, **А.А. Акулов** [и др.] // Успехи химии. – 2023. – Т. 92. – № 12. – RCR5104. (10,94 п.л./0,27 п.л.)

^{***} Русскоязычная версия: **Акулов, А.А.** Прямое кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание фенантридина с 1*H*-бензотриазолом / **А.А. Акулов** [и др.] // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 7. – С. 961–966. (0,31 п.л./0,05 п.л.)

Патенты:

П6. Пат. 2808622 РФ, МПК C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 31/14. 3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3*H*)-он, обладающий противовирусной активностью в отношении коронавируса SARS-CoV2 / **А.А. Акулов**, С.К. Котовская, А.И. Силаева, М.В. Вараксин, В.Л. Русинов, В.Н. Чарушин, О.В. Пьянков, А.В. Шиповалов, Г.А. Кудров, А.В. Зайковская, М.О. Скарнович, Е.И. Филиппова; заявители и патентообладатели Урал. фед. ун-т и ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. – № 2022134461; заявл. 26.12.22; опубл. 30.11.23, Бюл. № 34. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=56018138>. (0,75 п.л./0,06 п.л.)

Тезисы докладов и материалы конференции:

П7. Першин, А.А. Реакции С–Н-азолирования фенантридина в присутствии реагента Select-fluor[®] / А.А. Першин, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: сборник тезисов / г. Сочи (12–16 октября 2021 г.). – М.: Изд-во МГУ им. М.В. Ломоносова, 2021. – С. 261. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П8. **Акулов, А.А.** Реакции прямого радикального С–Н-аминирования циклических нитронов при использовании иодного катализа / **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, А.А. Нелюбина, А.Н. Цмокалюк, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. – С. 36. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П9. Першин, А.А. Реакции прямого С–Н-азолирования фенантридина в синтезе лигандов и металлокомплексов на их основе / А.А. Першин, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. – С. 161. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П10. Силаева, А.И. Реакции прямого С–Н-тиолирования азолопиримидинов в синтезе структурных аналогов Триазавирин[®] / А.И. Силаева, **А.А. Акулов**, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сборник тезисов / пос. Лоо, Краснодарский край (16–21 сентября 2022 г.). – М., 2022. – С. 172. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П11. **Akulov, A.A.** Radical C–H Amination of Cyclic Nitrones Enabled by Iodine Catalysis / **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // VI Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. – I-31. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П12. Pershin, A.A. Transition Metal-Free C–H-Azolation of Phenanthridine in the Ligand Synthesis Catalysis / А.А. Pershin, **А.А. Akulov**, M.V. Varaksin, G.V. Zyryanov, O.N. Chupakhin // VI

Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. – I-32. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П13. Silaeva, A.I. Direct C–H Thiolation of Azolopyrimidines in the Synthesis of Triazavirin[®] Structural Analogues / A.I. Silaeva, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, V.N. Charushin, V.L. Rusinov // VI Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург (7–11 ноября 2022 г.). – Екатеринбург, 2022. – I-33. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П14. Чарушин, В.Н. Новые методы C(sp²)–H-функционализации: вклад в зеленую химию / В.Н. Чарушин, **A.A. Акулов**, М.В. Вараксин, О.Н. Чупахин // VII Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург–Пермь (10–16 сентября 2023 г.). – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2023. – С. 23. (0,06 п.л./0,02 п.л.)

П15. Нелюбина, А.А. Катализируемое йодом C–H-аминирование циклических нитронов: исследование механизма реакции / А.А. Нелюбина, **A.A. Акулов**, М.В. Вараксин, А.Н. Цмокалюк, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // VII Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов / г. Екатеринбург–Пермь (10–16 сентября 2023 г.). – Пермь: Изд-во ПГНИУ, 2023. – С. 296. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П16. **Akulov, A.A.** C–H Sulfenylation of Azolopyrimidines in the Design of Novel Antiviral Triazavirin[®] Congeners / **A.A. Akulov**, A.I. Silaeva, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, V.N. Charushin, V.L. Rusinov // «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023): Book of Abstracts / Yerevan, Armenia (September 24–28, 2023). – Yerevan: Printway, 2023. – P. 101. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П17. Nelyubina, A.A. Iodine-Catalyzed C–H Amination of Cyclic Nitrones: A Mechanistic Study / A.A. Nelyubina, **A.A. Akulov**, M.V. Varaksin, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023): Book of Abstracts / Yerevan, Armenia (September 24–28, 2023). – Yerevan: Printway, 2023. – P. 244. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

П18. **Акулов, А.А.** Конструирование новых связей C(sp²)–гетероатом путем прямого кросс-дегидрогенативного сочетания азагетероциклов / **A.A. Акулов**, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // VI Всероссийская конференция по органической химии: сборник тезисов / г. Москва (23–27 сентября 2024 г.). – М., 2024. – С. 86. (0,06 п.л./0,02 п.л.)

П19. **Акулов, А.А.** Радиальная C–H-функционализация циклических нитронов как дивергентный подход к синтезу перспективных азагетероциклических производных / **A.A. Акулов**, А.А. Нелюбина, А.А. Першин, А.А. Делева, М.В. Чугаев, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сборник тезисов докладов (в 7 томах) / Федеральная территория «Сириус» (7–12 октября 2024 г.). – М.: ООО «Буки Веди», 2024. – Т. 1. – С. 76. (0,06 п.л./0,01 п.л.)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

- Ac – ацетил (acetyl)
- AE – присоединение–отщепление (addition–elimination)
- AO – присоединение–окисление (addition–oxidation)
- Ar – ароматический либо гетероароматический фрагмент
- BHT – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (butylated hydroxytoluene)
- BINOL – 1,1'-би-2-нафтол (1,1' -bi-2-naphthol)
- Bn – бензил (benzyl)
- BODIPY – 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен (boron-dipyromethene)
- Bpin – пинаколовый эфир бороновой кислоты (boronic pinacol ester)
- CMD – согласованное металлирование–депротонирование (concerted metalation-deprotonation)
- cod – 1,5-циклооктадиен (1,5-cyclooctadiene)
- CPA – хиральная фосфорная кислота (chiral phosphoric acid)
- CuTc – тиофен-2-карбоксилат меди(I) (copper(I) thiophene-2-carboxylate)
- DABCO – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
- DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
- DCE – 1,2-дихлорэтан (1,2-dichloroethane)
- DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)
- DFT – теория функционала плотности (density functional theory)
- DMAP – 4-диметиламинопиридин (4-dimethylaminopyridine)
- DMPO – 5,5-диметилпирролин-1-оксид
- DRA – приставка диффузного отражения (diffuse reflectance accessory)
- ED₅₀ – полуэффективная доза
- e.r.* – энантиомерное соотношение (enantiomeric ratio)
- ESI – ионизация электрораспылением (electrospray ionization)
- EWG – электроноакцепторная группа (electron-withdrawing group)
- FLP – стерически затрудненная некомпенсированная пара Льюиса (frustrated Lewis pair)
- Fmoc – флуоренилметоксикарбонил (fluorenylmethoxycarbonyl)
- HAT – перенос атома водорода (hydrogen atom transfer)
- Het – гетероароматический фрагмент
- HFIP – гексафторизопропанол (hexafluoroisopropanol)
- IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
- LA – кислота Льюиса (Lewis acid)
- LB – основание Льюиса (Lewis base)

LD₅₀ – полулетальная доза
LG – уходящая группа (leaving group)
LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития (lithium hexamethyldisilazide)
L_n – лиганд(ы)
*m*CPBA – *m*-хлорпербензойная кислота (*meta*-chloroperoxybenzoic acid)
M^{pro} – главная протеаза (main protease)
NHC – *N*-гетероциклический карбен (*N*-heterocyclic carbene)
NMP – *N*-метил-2-пирролидон (*N*-methyl-2-pyrrolidone)
PASE – *Pot-Atom-Step Economy*
PCET – взаимосвязанный перенос электрона и протона (proton-coupled electron transfer)
PIDA – (диацетокси)иодбензол (phenyliodine(III) diacetate)
r.r. – региоизомерное соотношение (regioisomeric ratio)
S_EAr – электрофильное ароматическое замещение
SET – одноэлектронный перенос (single electron transfer)
S_N^H – нуклеофильное замещение водорода
TBAI – иодид тетра-*n*-бутиламмония (tetra-*n*-butylammonium iodide)
TC₅₀ – концентрация, при которой наблюдается гибель половины клеток
TDG – «транзитная» направляющая группа (transient directing group)
TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
TFA – трифторуксусная кислота (trifluoroacetic acid)
TM – переходный металл (transition metal)
TS – переходное состояние (transition state)
ВЭЖХ–МС – высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
DMCO – диметилсульфоксид
DMFA – *N,N*-диметилформамид
ДХМ – дихлорметан
РСА – рентгеноструктурный анализ
ТГФ – тетрагидрофуран
ТСХ – тонкослойная хроматография
УФ-А – ближний ультрафиолет
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
ЭУ – электронный удар
ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang, W.; Yi, W. *Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis* / W. Zhang, W. Yi. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – P. 1–49.
2. Designing for a green chemistry future / J.B. Zimmerman [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 367. – № 6476. – P. 397–400.
3. Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *C–H Activation: Toward Sustainability and Applications* / T. Dalton, T. Faber, F. Glorius // *ACS Cent. Sci.* – 2021. – Vol. 7. – № 2. – P. 245–261.
4. C–H activation / T. Rogge [et al.] // *Nat. Rev. Methods Primers*. – 2021. – Vol. 1 – № 1. – P. 43.
5. Altus, K.M.; Love, J.A. The continuum of carbon–hydrogen (C–H) activation mechanisms and terminology / K.M. Altus, J.A. Love // *Commun. Chem.* – 2021. – Vol. 4. – № 1. – P. 173.
6. Late-stage C–H functionalization offers new opportunities in drug discovery / L. Guillemard [et al.] // *Nat. Rev. Chem.* 2021. – Vol. 5. – № 8. – P. 522–545.
7. *Handbook of CH-Functionalization* / ed. D. Maiti. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2022. – DOI: 10.1002/9783527834242.
8. Zhao, B.; Prabagar, B.; Shi, Z. Modern strategies for C–H functionalization of heteroarenes with alternative coupling partners / B. Zhao, B. Prabagar, Z. Shi // *Chem.* – 2021. – Vol. 7. – № 10. – P. 2585–2634.
9. En route sustainability: metal free C–H bond functionalisation / S. Roy [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2023. – Vol. 52. – № 7. – P. 2391–2479.
10. CH-Functionalization of Heterocycles with the Formation of C–O, C–N, C–S/Se, and C–P Bonds by Intermolecular Addition of Heteroatom-Centered Radicals / A.S. Budnikov [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2023. – Vol. 365. – № 11. – P. 1714–1755.
11. Maes, B.U.W.; Cossy, J.; Slovenko, P. *Metal Free C–H Functionalization of Aromatics: Nucleophilic Displacement of Hydrogen* / ed. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin – 1st ed. – Cham: Springer. – 2017. – 289 p.
12. Recent Advances in Direct C–H Functionalization of Pyrimidines / E.V. Verbitskiy [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50. – № 2. – P. 193–210.
13. Окислительная C–H-функционализация аренов: инструмент “зеленой химии” XXI века. Обзор / А.В. Щепочкин [и др.] // *Доклады РАН. Химия, науки о материалах*. – 2021. – Т. 499. – № 1. – С. 3–39.
14. Hartwig, J.F. Evolution of C–H Bond Functionalization from Methane to Methodology / J.F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138. – № 1. – P. 2–24.
15. Anastas, P.; Eghbali, N. *Green Chemistry: Principles and Practice* / P. Anastas, N. Eghbali // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – № 1. – P. 301–312.

16. Чарушин, В.Н.; Чупахин, О.Н. Нуклеофильная СН-функционализация аренов: вклад в "зеленую" химию / В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. – Т. 68. – С. 453.
17. Chupakhin, O.N.; Charushin, V.N. Nucleophilic C–H functionalization of arenes: A new logic of organic synthesis Expanding the scope of nucleophilic substitution of hydrogen in aromatics / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Pure Appl. Chem.* – 2017. – Vol. 89. – № 8. – P. 1195–1208.
18. Chupakhin, O.N.; Charushin, V.N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – № 25. – P. 2665–2672.
19. Чупахин, О.Н.; Постовский, И.Я. Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах / О.Н. Чупахин, И.Я. Постовский // *Успехи химии.* – 1976. – Т. 45. – № 5. – С. 908–937.
20. Пожарский, А.Ф.; Симонов, А.М.; Доронькин, В.Н. Успехи в изучении реакции Чичибабина / А.Ф. Пожарский, А.М. Симонов, В.Н. Доронькин // *Успехи химии.* – 1978. – Т. 47. – № 11. – С. 1933–1969.
21. Gulevskaya, A.V.; Pozharskii, A.F. The S_N^H -Amination of Heteroaromatic Compounds / A.V. Gulevskaya, A.F. Pozharskii // *Metal Free C–H Functionalization of Aromatics* / ed. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin. – Cham: Springer. – 2014. – P. 179–239.
22. S_N^H - and S_N^{ipso} -arylamination of 1,3,7-triazapyrenes / I. Borovlev [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014. – № 34. – P. 7675–7683.
23. van der Plas, H. Oxidative Amino-Dehydrogenation of Azines / H. van der Plas // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 86. – P. 1–40.
24. Mąkosza, M.; Wojciechowski, K. Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry / M. Mąkosza, K. Wojciechowski // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – № 5. – P. 2631–2666.
25. Mąkosza, M. Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions are Mechanistically Similar with Opposite Polarity / M. Mąkosza // *Chem. Eur. J.* – 2020. – Vol. 26. – № 67. – P. 15346–15353.
26. Chupakhin, O.N.; Charushin, V.N.; van der Plas, H.C. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas. – San Diego: Academic Press, 1994. – 367 p.
27. Charushin, V.N.; Chupakhin, O.N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions / V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Commun.* – 2007. – Vol. 17. – № 5. – P. 249–254.
28. Amination of Nitro-Substituted Heteroarenes by Nucleophilic Substitution of Hydrogen / M.D. Mandler [et al.] // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – № 41. – P. 7643–7648.
29. C2-Selective, Functional-Group-Divergent Amination of Pyrimidines by Enthalpy-Controlled Nucleophilic Functionalization / W.S. Ham [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – Vol. 144. – № 7. – P. 2885–2892.

30. Direct C–H alkoxylation of BODIPY dyes via cation radical accelerated oxidative nucleophilic hydrogen substitution: a new route to building blocks for functionalized BODIPYs / H. Li [et al.] // *Chem. Commun.* – 2021. – Vol. 57. – № 13. – P. 1647–1650.
31. C(sp²)–H functionalization in non-aromatic azomethine-based heterocycles / A.A. Akulov [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 297–312.
32. Методология прямой функционализации связи C(sp²)–H в альдимидах и родственных соединениях: современное состояние и перспективы / А.А. Акулов, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // *Успехи химии.* – 2021. – Т. 90. – № 3. – С. 374–394.
33. Transition-Metal-Free C–H/C–Li Coupling of Nonaromatic 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Pentafluorophenyl Lithium in the Design of Novel Fluorophores with Intramolecular Charge Transfer Effect / T.D. Moseev [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – № 17. – P. 11124–11133.
34. Литийорганические соединения в реакциях нуклеофильного замещения атома водорода в ряду аренов и гетаренов / И.С. Ковалев [и др.] // *Успехи химии.* – 2015. – Т. 84. – № 12. – С. 1191–1225.
35. Electrochemical Aromatization of Dihydroazines: Effect of Chalcogenophosphoryl (CGP) Substituents on Anodic Oxidation of 9-CGP-9,10-dihydroacridine / A.V. Shchepochkin [et al.] // *Synthesis.* – 2021. – Vol. 53. – № 20. – P. 3791–3798.
36. Chupakhin, O.N.; Shchepochkin, A.V.; Charushin, V.N. Chapter One – Application of electrochemical oxidative methods in the C(sp²)–H functionalization of heterocyclic compounds / O.N. Chupakhin, A.V. Shchepochkin, V.N. Charushin // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2020. – Vol. 131. – P. 1–47.
37. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp²)–H связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами / А.В. Щепочкин, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, В.А. Петросян // *Успехи химии.* – 2013. – Т. 82. – № 8. – С. 747–771.
38. Proton-Coupled Electron Transfer Guidelines, Fair and Square / R. Tyburski [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – Vol. 143. – № 2. – С. 560–576.
39. Photochemical and Electrochemical Applications of Proton-Coupled Electron Transfer in Organic Synthesis / P.R.D. Murray [et al.] // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 122. – № 2. – С. 2017–2291.
40. Gentry, E.C.; Knowles, R.R. Synthetic Applications of Proton-Coupled Electron Transfer / E.C. Gentry, R.R. Knowles // *Acc. Chem. Res.* – 2016. – Vol. 49. – № 8. – P. 1546–1556.
41. Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis / L. Capaldo, D. Ravelli // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – № 15. – P. 2056–2071.
42. Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration / L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 122. – № 2. – P. 1875–1924.

43. Capaldo, L.; Quadri, L.L.; Ravelli, D. Photocatalytic hydrogen atom transfer: The philosopher's stone for late-stage functionalization? / L. Capaldo, L.L. Quadri, D. Ravelli // *Green Chem.* – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 3376–3396.
44. Photoinduced intermolecular hydrogen atom transfer reactions in organic synthesis / H. Cao [et al.] // *Chem Catal.* – 2021. – Vol. 1. – № 3. – P. 523–598.
45. Sarkar, S.; Cheung, K.P.S.; Gevorgyan, V. C–H functionalization reactions enabled by hydrogen atom transfer to carbon-centered radicals / S. Sarkar, K.P.S. Cheung, V. Gevorgyan // *Chem. Sci.* – 2020. – Vol. 11. – № 48. – P. 12974–12993.
46. Kumar, G.; Pradhan, S.; Chatterjee, I. N-Centered Radical Directed Remote C–H Bond Functionalization via Hydrogen Atom Transfer / G. Kumar, S. Pradhan, I. Chatterjee // *Chem. Asian J.* 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. 651–672.
47. Proctor, R.S.J.; Phipps, R.J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions / R.S.J. Proctor, R.J. Phipps // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – № 39. – P. 13666–13699.
48. Wang, W.; Wang, S. Recent Advances in Minisci-type Reactions and Applications in Organic Synthesis / W. Wang, S. Wang // *Curr. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 25. – № 8. – P. 894–934.
49. Bacoş, P.D.; Lahdenperä, A.S.K.; Phipps, R.J. Discovery and Development of the Enantioselective Minisci Reaction / P.D. Bacoş, A.S.K. Lahdenperä, R.J. Phipps // *Acc. Chem. Res.* – 2023. – Vol. 56. – № 14. – P. 2037–2049.
50. Mooney, D.T.; Moore, P.R.; Lee, A.L. Direct Minisci-Type C–H Amidation of Purine Bases / D.T. Mooney, P.R. Moore, A.L. Lee // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – № 43. – P. 8008–8013.
51. Bieszczad, B.; Perego, L.A.; Melchiorre, P. Photochemical C–H Hydroxyalkylation of Quinolines and Isoquinolines / B. Bieszczad, L.A. Perego, P. Melchiorre // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – № 47. – P. 16878–16883.
52. Hypervalent iodine mediated C–H amination of quinoxalinones with heteroaromatic amines under metal-free conditions / Q.-Q. Han [et al.] // *Chin. Chem. Lett.* – 2021. – Vol. 32. – № 8. – P. 2559–2561.
53. Smith, M.B. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure / M.B. Smith. – 8th ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2020. – 2144 p.
54. Zhou, L.; Lu, W. Towards ideal synthesis: Alkenylation of aryl C–H bonds by a Fujiwara-Moritani reaction / L. Zhou, W. Lu // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 634–642.
55. Pareek, M.; Reddi, Y.; Sunoj, R.B. Tale of the Breslow intermediate, a central player in N-heterocyclic carbene organocatalysis: then and now / M. Pareek, Y. Reddi, R.B. Sunoj // *Chem. Sci.* – 2021. – Vol. 12. – № 23. – P. 7973–7992.
56. Liu, K.; Schwenger, M.; Studer, A. Radical NHC Catalysis / K. Liu, M. Schwenger, A. Studer // *ACS Catal.* – 2022. – Vol. 12. – № 19. – P. 11984–11999.

57. Prier, C.K.; Rankic, D.A.; MacMillan, D.W.C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis / C.K. Prier, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113. – № 7. – P. 5322–5363.
58. 3d Transition Metals for C–H Activation / P. Gandeepan [et al.] // *Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 119. – № 4. – P. 2192–2452.
59. Enantioselective C–H Activation with Earth-Abundant 3d Transition Metals / J. Loup [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – № 37. – P. 12803–12818.
60. Using nature’s blueprint to expand catalysis with Earth-abundant metals / R.M. Bullock [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 369. – № 6505.
61. Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. C–H Bond activation in transition metal species from a computational perspective / D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110. – № 2. – P. 749–823.
62. Gallego, D.; Baquero, E.A. Recent advances on mechanistic studies on C–H activation catalyzed by base metals / D. Gallego, E.A. Baquero // *Open Chemistry.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 1001–1058.
63. Kapdi, A.R. Organometallics aspects of C–H bond activation/functionalization / A.R. Kapdi // *Organomet. Chem.* – 2012. – Vol. 38. – P. 48–74.
64. Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. Metal-catalyzed C–H activation/functionalization: The fundamentals / F. Roudesly, J. Oble, G. Poli // *J. Mol. Catal. A Chem.* – 2017. – Vol. 426. – P. 275–296.
65. Removal and modification of directing groups used in metal-catalyzed C–H functionalization: The magical step of conversion into ‘conventional’ functional groups / R.L. Carvalho [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 3. – P. 525–547.
66. Zhang, F.; Spring, D.R. Arene C–H functionalization using a removable/modifiable or a traceless directing group strategy / F. Zhang, D.R. Spring // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – № 20. – P. 6906–6919.
67. Rani, G.; Luxami, V.; Paul, K. Traceless directing groups: A novel strategy in regiodivergent C–H functionalization / G. Rani, V. Luxami, K. Paul // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56. – № 83. – P. 12479–12521.
68. Traceless directing groups in sustainable metal-catalyzed C–H activation / A. Zarkadoulas [et al.] // *Catalysts.* – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 554.
69. Goswami, N.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. Transient directing ligands for selective metal-catalysed C–H activation / N. Goswami, T. Bhattacharya, D. Maiti // *Nat. Rev. Chem.* – 2021. – Vol. 5. – № 9. – P. 646–659.
70. Jacob, C.; Maes, B.U.W.; Evano, G. Transient Directing Groups in Metal–Organic Cooperative Catalysis / C. Jacob, B.U.W. Maes, G. Evano // *Chem. Eur. J.* – 2021. – Vol. 27. – № 56. – P. 13899–13952.

71. Higham, J.I.; Bull, J.A. Transient imine directing groups for the C–H functionalisation of aldehydes, ketones and amines: An update 2018–2020 / J.I. Higham, J.A. Bull // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 37. – P. 7291–7315.
72. Gandeepan, P.; Ackermann, L. Transient Directing Groups for Transformative C–H Activation by Synergistic Metal Catalysis / P. Gandeepan, L. Ackermann // *Chem.* – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 199–222.
73. The Transient Directing Group Strategy: A New Trend in Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalization / Q. Zhao [et al.] // *Synthesis.* – 2017. – Vol. 49. – № 21. – P. 4808–4826.
74. Transient Ligand-Enabled Transition Metal-Catalyzed C–H Functionalization / B. Niu [et al.] // *ChemSusChem.* – 2019. – Vol. 12. – № 13. – P. 2955–2969.
75. Transition Metal-Catalyzed Enantioselective C–H Functionalization via Chiral Transient Directing Group Strategies / G. Liao [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – Vol. 59. – № 45. – P. 19773–19786.
76. Higham, J.I.; Ma, T.-K.; Bull, J.A. Dual Copper- and Aldehyde-Catalyzed Transient C–H Sulfonation of Benzylamines / J.I. Higham, T.-K. Ma, J.A. Bull // *Org. Lett.* – 2023 – Vol. 25. – № 28. – P. 5285–5290.
77. Campeau, L.C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. A solution to the 2-pyridyl organometallic cross-coupling problem: Regioselective catalytic direct arylation of pyridine N-oxides / L.C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – № 51. – P. 18020–18021.
78. Campeau, L.C.; Schipper, D.J.; Fagnou, K. Site-selective sp^2 and benzylic sp^3 palladium-catalyzed direct arylation / L.C. Campeau, D.J. Schipper, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – № 11. – P. 3266–3267.
79. C2, C5, and C4 azole N-oxide direct arylation including room-temperature reactions / L.C. Campeau [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – № 11. – P. 3276–3277.
80. Huestis, M.P.; Fagnou K. Site-selective azaindole arylation at the azine and azole rings via N-oxide activation / M.P. Huestis, K. Fagnou // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 1357–1360.
81. Direct Functionalization of C(sp^2)–H Bond in Nonaromatic Azaheterocycles: Palladium-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Pyrroles and Thiophenes / A.A. Akulov, M.V. Varaksin, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *ACS Omega.* – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 825–834.
82. Arene diversification through distal C(sp^2)–H functionalization / U. Dutta [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 372. – № 6543.
83. Toolbox for Distal C–H Bond Functionalizations in Organic Molecules / S.K. Sinha [et al.] // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 122. № 6. – P. 5682–5841.
84. Hartwig, J.F.; Larsen, M.A. Undirected, homogeneous C–H bond functionalization: Challenges and opportunities / J.F. Hartwig, M.A. Larsen // *ACS Cent. Sci.* – 2016. – Vol. 2. – № 5. – P. 281–292.

85. Remote steric control for undirected meta-selective C–H activation of arenes / B. Ramadoss [et al.] // *Science*. – 2022. – Vol. 375. – № 6581. – P. 658–663.
86. Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Activation for the Formation of C–C Bonds in Complex Molecules / J.H. Docherty [et al.] // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 123. – № 12. – P. 7692–7760.
87. Transition metal-catalysed directed C–H functionalization with nucleophiles / S. Barranco [et al.] // *Nat. Synth.* – 2022. – Vol. 1. – № 11. – P. 841–853.
88. Zhang, Q.; Wu, L.S.; Shi, B.F. Forging C–heteroatom bonds by transition-metal-catalyzed enantioselective C–H functionalization / Q. Zhang, L.S. Wu, B.F. Shi // *Chem.* – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. 384–413.
89. Rej, S.; Das, A.; Chatani, N. Strategic evolution in transition metal-catalyzed directed C–H bond activation and future directions / S. Rej, A. Das, N. Chatani // *Coord. Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 431. – № 213683.
90. Lam, N.Y.S.; Wu, K.; Yu, J.Q. Advancing the Logic of Chemical Synthesis: C–H Activation as Strategic and Tactical Disconnections for C–C Bond Construction / N.Y.S. Lam, K. Wu, J.Q. Yu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – Vol. 60. – № 29. – P. 15767–15790.
91. Transition Metal Catalyzed Enantioselective C(sp²)–H Bond Functionalization / T.K. Achar [et al.] // *ACS Catal.* – 2020. – Vol. 10. – № 23. – P. 13748–13793.
92. Rej, S.; Chatani, N. Rhodium-Catalyzed C(sp²)- or C(sp³)–H Bond Functionalization Assisted by Removable Directing Groups / S. Rej, N. Chatani // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – № 25. – P. 8304–8329.
93. N-Heterocyclic Carbene Complexes in C–H Activation Reactions / Q. Zhao [et al.] // *Chem. Rev.* – 2020. – Vol. 120. – № 4. – P. 1981–2048.
94. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis / A.Y. Chan [et al.] // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 122. – № 2. – P. 1485–1542.
95. Dual Metallaphotoredox-Catalyzed Directed C(sp²)–H Functionalization: Access to C–C/C–Heteroatom Bonds / T. Sarkar [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 2022. – № 39. – e202200541.
96. Guillemard, L.; Wencel-Delord, J. When metal-catalyzed C–H functionalization meets visible-light photocatalysis / L. Guillemard, J. Wencel-Delord // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 16. – P. 1754–1804.
97. Merging Transition-Metal Catalysis with Photoredox Catalysis: An Environmentally Friendly Strategy for C–H Functionalization / W.J. Zhou [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50. – № 17. – P. 3359–3378.
98. Dwivedi, V.; Kalsi, D.; Sundararaju, B. Electrochemical/Photoredox Aspects of Transition Metal-Catalyzed Directed C–H Bond Activation / V. Dwivedi, D. Kalsi, B. Sundararaju // *ChemCatChem*. – 2019. – Vol. 11. – № 21. – P. 5160–5187.

99. Shee, M.; Singh, N.D.P. Cooperative photoredox and palladium catalysis: recent advances in various functionalization reactions / M. Shee, N.D.P. Singh // *Catal. Sci. Technol.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 742–767.
100. Saha, P.S.; Gopinath, P. Dual Palladium-Photoredox Catalyzed C–H functionalization / P.S. Saha, P. Gopinath // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 2022. – № 35. – e202200733.
101. C–H bond functionalization by dual catalysis: Merging of high-valent cobalt and photoredox catalysis / P. Chakraborty [et al.] // *Chem. Commun.* – 2021. – Vol. 57. – № 97. – P. 13075–13083.
102. Photoredox catalysis in nickel-catalyzed C–H functionalization / L. Mantry [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 17. – P. 2209–2259.
103. Witzel, S.; Hashmi, A.S.K.; Xie, J. Light in Gold Catalysis / S. Witzel, A.S.K. Hashmi, J. Xie // *Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 121. – № 14. – P. 8868–8925.
104. Transition Metal-Catalyzed C–H Functionalization Through Electrocatalysis / P.K. Baroliya [et al.] // *ChemSusChem.* – 2023. – Vol. 16. – № 12. – e202202201.
105. Resource Economy by Metallaelectrocatalysis: Merging Electrochemistry and C–H Activation / T.H. Meyer [et al.] // *Trends Chem.* – 2019. – Vol. 1. – № 1. – P. 63–76.
106. Sauermann, N.; Meyer, T.H.; Ackermann, L. Electrochemical Cobalt-Catalyzed C–H Activation / N. Sauermann, T.H. Meyer, L. Ackermann // *Chem. Eur. J.* – 2018. – Vol. 24. – № 61. – P. 16209–16217.
107. Chen, J.; Lv, S.; Tian, S. Electrochemical Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalization: Electricity as Clean Surrogates of Chemical Oxidants / J. Chen, S. Lv, S. Tian // *ChemSusChem.* – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 115–132.
108. Renewable resources for sustainable metallaelectro-catalysed C–H activation / R.C. Samanta [et al.] // *Chem. Sci.* – 2020. – Vol. 11. – № 33. – P. 8657–8670.
109. Site-Selective C–H Functionalization via Synergistic Use of Electrochemistry and Transition Metal Catalysis / K.J. Jiao [et al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2020. – Vol. 53. – № 2. – P. 300–310.
110. Changmai, S.; Sultana, S.; Saikia, A.K. Review of electrochemical transition-metal-catalyzed C–H functionalization reactions / S. Changmai, S. Sultana, A.K. Saikia // *ChemistrySelect.* – 2023. – Vol. 8. – № 11. – e202203530.
111. Evolution of High-Valent Nickela-Electrocatalyzed C–H Activation: From Cross(-Electrophile)-Couplings to Electrooxidative C–H Transformations / S.K. Zhang [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2020. – Vol. 26. – № 48. – P. 10936–10947.
112. Erchinger, J.E.; van Gemmeren, M. Electrochemical Methods for Pd-catalyzed C–H Functionalization / J.E. Erchinger, M. van Gemmeren // *Asian J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 50–60.
113. Recent Advances in Rhodium-Catalyzed Electrochemical C–H Activation / V. Kumar [et al.] // *Chem. Asian J.* – 2023. – Vol. 18. – № 9. – e202300060.

114. Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. Organocatalysis in Inert C–H Bond Functionalization / Y. Qin, L. Zhu, S. Luo // *Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 117. – № 13. – P. 9433–9520.
115. Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D.A. Photoredox-Catalyzed C–H Functionalization Reactions / N. Holmberg-Douglas, D.A. Nicewicz // *Chem Rev.* – 2022. – Vol. 122. – № 2. – P. 1925–2016.
116. Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. Organic Photoredox Catalysis / N.A. Romero, D.A. Nicewicz // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116. – № 17. – P. 10075–10166.
117. Redox-active molecules as organocatalysts for selective oxidative transformations – an unperceived organocatalysis field / E.R. Lopat'eva [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 18. – P. 1672–1695.
118. Redox-Neutral TEMPO Catalysis: Direct Radical (Hetero)Aryl C–H Di- and Trifluoromethoxylation / J.W. Lee [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – Vol. 59. – № 48. – P. 21475–21480.
119. Das, T.K.; Biju, A.T. Imines as acceptors and donors in N-heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis / T.K. Das, A.T. Biju // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56. – № 61. – P. 8537–8552.
120. Barik, S.; Shee, S.; Biju, A.T. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Umpolung of Cyclopent-4-ene-1,3-diones for Activated Olefin-Isatin Cross-Coupling / S. Barik, S. Shee, A.T. Biju // *Org Lett.* – 2022. – Vol. 24. – № 32. – P. 6066–6071.
121. Basavaiah, D.; Naganaboina, R.T. The Baylis-Hillman reaction: A new continent in organic chemistry – our philosophy, vision and over three decades of research / D. Basavaiah, R.T. Naganaboina // *New J. Chem.* – 2018. – Vol. 42. – № 17. – P. 14036–14066.
122. Biswas, S.; Bania, N.; Chandra Pan, S. Recent Developments in Intermolecular Cross-Rauhut-Currier Reactions / S. Biswas, N. Bania, S. Chandra Pan // *Chem. Rec.* – 2023. – Vol. 23. – № 7. – e202200257.
123. Bugarin, A.; Connell, B.T. Acceleration of the Morita-Baylis-Hillman reaction by a simple mixed catalyst system / A. Bugarin, B.T. Connell // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – № 12. – P. 4638–4641.
124. Diastereoselective Synthesis of Rauhut-Currier-Type Adducts via an Unexpected α -Addition of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactams to Coumarin Derivatives / S.M. Yang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – № 1. – P. 781–789.
125. Access to 3-Aminomethylated Maleimides via a Phosphine-Catalyzed Aza-Morita-Baylis-Hillman Type Coupling / W.-K. Wang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – № 11. – P. 7489–7497.
126. Liu, Q.; Zu, L. Organocatalytic Enantioselective Cross-Vinylogous Rauhut-Currier Reaction of Methyl Coumalate with Enals / Q. Liu, L. Zu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57. – № 30. – P. 9505–9509.
127. Basavaiah, D.; Jaganmohan Rao, A. 1-Benzopyran-4(4H)-ones as novel activated alkenes in the Baylis-Hillman reaction: A simple and facile synthesis of indolizine-fused-chromones / D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – № 23. – P. 4365–4368.

128. Shao, Y.D.; Cheng, D.J. Chiral Phosphoric Acid: A Powerful Organocatalyst for the Asymmetric Synthesis of Heterocycles with Chiral Atropisomerism / Y.D. Shao, D.J. Cheng // *ChemCatChem*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 1271–1289.
129. Asymmetric Catalytic Friedel–Crafts Reactions of Unactivated Arenes / S. Brunen [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – Vol. 145. – № 29. – P. 15708–15713.
130. Li, N.; Zhang, W.X. Frustrated Lewis Pairs: Discovery and Overviews in Catalysis / N. Li, W.X. Zhang // *Chin. J. Chem.* – 2020. – Vol. 38. – № 11. – P. 1360–1370.
131. Stephan, D.W. Catalysis, FLPs, and Beyond / D.W. Stephan // *Chem.* – 2020. – Vol. 6. – № 7. – P. 1520–1526.
132. Stephan, D.W.; Erker, G. Frustrated Lewis pair chemistry: Development and perspectives / D.W. Stephan, G. Erker // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – Vol. 54. – № 22. – P. 6400–6441.
133. Metal-free catalytic C–H bond activation and borylation of heteroarenes / M.A. Légaré [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 349. – № 6247. – P. 513–516.
134. Frustrated Lewis Pair Catalyzed C–H Activation of Heteroarenes: A Stepwise Carbene Mechanism Due to Distance Effect / Y. Shao [et al.] // *Org Lett.* – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 1102–1105.
135. Josephitis, C.M.; Nguyen, H.M.H.; McNally, A. Late-Stage C–H Functionalization of Azines / C.M. Josephitis, H.M.H. Nguyen, A. McNally // *Chem. Rev.* – 2022. – Vol. 123. – № 12. – P. 7655–7691.
136. Lasso, J.D.; Castillo-Pazos, D.J.; Li, C.J. Green chemistry meets medicinal chemistry: A perspective on modern metal-free late-stage functionalization reactions / J.D. Lasso, D.J. Castillo-Pazos, C.J. Li // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – Vol. 50. – № 19. – P. 10955–10982.
137. Zhang, L.; Ritter, T. A Perspective on Late-Stage Aromatic C–H Bond Functionalization / L. Zhang, T. Ritter // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – Vol. 144. – № 6. – P. 2399–2414.
138. Synthetic approaches and supramolecular properties of 2,2':n',m"-terpyridine domains (n = 3,4,5,6; m = 2,3,4) based on the 2,2'-bipyridine core as ligands with k²N-bidentate coordination mode / O.S. Taniya [et al.] // *Coord. Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 442. – № 213980.
139. Tumir, L.M.; Stojković, M.R.; Piantanida, I. Come-back of phenanthridine and phenanthridinium derivatives in the 21st century / L.M. Tumir, M.R. Stojković, I. Piantanida // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – P. 2930–2954.
140. Титова, Е.М.; Титов, А.А.; Шубина, Е.С. Функционализированные пирозолилпиридиновые лиганды в дизайне металлокомплексов с настраиваемыми свойствами / Е.М. Титова, А.А. Титов, Е.С. Шубина // *Успехи химии*. – 2023. – Т. 92. – № 11. – RCR5099.
141. Tris(2-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridine)cobalt(III) as *p*-Type Dopant for Organic Semiconductors and Its Application in Highly Efficient Solid-State Dye-Sensitized Solar Cells / J. Burschka [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – № 45. – P. 18042–18045.

142. Herbert, D.E. When is a pyridine not a pyridine? Benzannulated *N*-heterocyclic ligands in molecular materials chemistry / D.E. Herbert // *Can. J. Chem.* – 2023. – Vol. 101. – № 12. – P. 892–902.
143. Ruthenium(II) Complexes of CNC Pincers and Bipyridine in the Photocatalytic CO₂ Reduction Reaction to CO Using Visible Light: Catalysis, Kinetics, and Computational Insights / L.A. Hunt [et al.] // *ACS Catal.* – 2023. – Vol. 13. – № 9. – P. 5986–5999.
144. Araki, K.; Kuwata, S.; Ikariya, T. Isolation and Interconversion of Protic *N*-Heterocyclic Carbene and Imidazolyl Complexes: Application to Catalytic Dehydrative Condensation of *N*-(2-Pyridyl)benzimidazole and Allyl Alcohol / K. Araki, S. Kuwata, T. Ikariya // *Organometallics.* – 2008. – Vol. 27. – № 10. – P. 2176–2178.
145. Thenarukandiyil, R.; Dutta, C.; Choudhury, J. Switching of Reaction Pathway from C–C Rollover to C–N Ring-Extension Annulation / R. Thenarukandiyil, C. Dutta, J. Choudhury // *Chem. Eur. J.* – 2017. – Vol. 23. – № 61. – P. 15529–15533.
146. Pipe, D.F.; Rees, C.W. New rearrangements in the pyrolysis of nitrocarbodiimides / D.F. Pipe, C.W. Rees // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1982. – № 9. – P. 520.
147. Houghton, P.G.; Pipe, D.F.; Rees, C.W. Intramolecular reaction between nitro and carbodiimide groups; a new synthesis of 2-arylbenzotriazoles / P.G. Houghton, D.F. Pipe, C.W. Rees // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1985. – Vol. 1985. – P. 1471–1479.
148. C–H Functionalization of Azines / K. Murakami [et al.] // *Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 117. – № 13. – P. 9302–9332.
149. 2,7-Diazapyrenes: a brief review on synthetic strategies and application opportunities / A. Mukherjee [et al.] // *RSC Adv.* – 2022. – Vol. 12. – № 15. – P. 9323–9341.
150. Azapyrene-based fluorophores: Synthesis and photophysical properties / O.S. Taniya [et al.] // *New J. Chem.* – 2021. – Vol. 45. – P. 20955–20971.
151. Mono- and Polyazatriphenylene-Based Ligands: An Updated Library of Synthetic Strategies (2001–2018) / S. Santra [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018. – № 32. – P. 4351–4375.
152. 2-Azaanthracenes: A chronology of synthetic approaches and bright prospects for practical applications / O.S. Taniya [et al.] // *New J. Chem.* 2019. – Vol. 43. – № 28. – P. 11382–11390.
153. Blue-light-promoted radical C–H azolation of cyclic nitrones enabled by Selectfluor® / A.A. Akulov [et al.] // *Green Chem.* – 2021. – Vol. 23. – № 5. – P. 2049–2057.
154. Первый пример катализируемого палладием(II) окислительного C–N-кросс-сочетания 1-оксида 2*H*-имидазола с азолами / А.А. Акулов, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // *ХГС.* – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 783–787.
155. Selectfluor-mediated regioselective nucleophilic functionalization of *N*-heterocycles under metal- and base-free conditions / L.Y. Xie [et al.] // *Green Chem.* – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 760–764.

156. Morgan, G.T.; Walls, L.P. 312. Researches in the phenanthridine series. Part II. Nitro- and amino-phenanthridines / G.T. Morgan, L.P. Walls // *J. Chem. Soc.* – 1932. – Vol. 1932. – P. 2225–2231.
157. General One-Pot, Three-Step Methodology Leading to an Extended Class of N-Heterocyclic Cations: Spontaneous Nucleophilic Addition, Cyclization, and Hydride Loss / A.D.C. Parenty [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – № 18. – P. 5934–5946.
158. Mild and Direct Conversion of Quinoline N-Oxides to 2-Amidoquinolines with Primary Amides / M. Couturier [et al.] // *Org Lett.* – 2006. – Vol. 8. – № 9. – P. 1929–1932.
159. Deoxygenative Amination of Azine-N-oxides with Acyl Azides via [3+2] Cycloaddition / D. Kim [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – № 4. – P. 2476–2485.
160. Common laboratory research methods for detection and quantification of cholesterol / A.N. Bukiya [et al.] // *Cholesterol* / ed. A.N. Bukiya, A.M. Dopico. – Chapter 12. – Academic Press, 2022. – P. 259–288.
161. A new electrocatalytic system based on copper(II) chloride and magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles in 3D printed microfluidic flow cell for enzymeless and low-potential cholesterol detection / A.V. Okhokhonin [et al.] // *J. Electroanal. Chem.* – 2022. – Vol. 924. – № 116853.
162. Domínguez-Renedo, O.; Navarro-Cuñado, A.M.; Alonso-Lomillo, M.A. Electrochemical devices for cholesterol detection / O. Domínguez-Renedo, A.M. Navarro-Cuñado, M.A. Alonso-Lomillo // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2023. – Vol. 224. – № 115195.
163. Proton conduction and electrochemical glucose sensing property of a newly constructed Cu(II) coordination polymer / Y. Lu [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2023. – Vol. 1274. – № 134550.
164. Man Ngo, F.; Tse, E.C.M. Bioinorganic Platforms for Sensing, Biomimicry, and Energy Catalysis / F. Man Ngo, E.C.M. Tse // *Chem. Lett.* – 2021. – Vol. 50. – № 5. – P. 974–986.
165. Rosselin, M.; Poeggeler, B.; Durand, G. Nitron Derivatives as Therapeutics: From Chemical Modification to Specific-targeting / M. Rosselin, B. Poeggeler, G. Durand // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17. – № 18. – P. 2006–2022.
166. Murahashi, S.I.; Imada, Y. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis / S.I. Murahashi, Y. Imada // *Chem Rev.* – 2019. – Vol. 119. – № 7. – P. 4684–4716.
167. Grigor'ev, I.A. Nitrones: Novel Strategies in Synthesis / I.A. Grigor'ev // *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis* / ed. H. Feuer. – 2nd ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2008. – P. 129–434.
168. Вараксин, М.В. Стратегия прямой C(sp²)-Н функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы: дис. ... д-ра хим. наук: 1.4.3 / Вараксин Михаил Викторович. – Екатеринбург, 2022. – 369 с.
169. A mild and metal-free synthesis of 2- and 1-alkyl/aryl/dialkyl-aminoquinolines and isoquinolines / Y. Nanaji [et al.] // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10. – № 13. – P. 7628–7634.

170. A direct metal-free C2–H functionalization of quinoline *N*-oxides: A highly selective amination and alkylation strategy towards 2-substituted quinolines / W.Z. Bi [et al.] // *Org. Chem. Front.* – 2017. – Vol. 4. – № 8. – P. 1595–1600.
171. A General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines / J. Yin [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – № 12. – P. 4554–4557.
172. Practical and regioselective amination of arenes using alkyl amines / A. Ruffoni [et al.] // *Nat. Chem.* – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 426–433.
173. Cosgrove, S.C.; Plane, J.M.C.; Marsden, S.P. Radical-mediated direct C–H amination of arenes with secondary amines / S.C. Cosgrove, J.M.C. Plane, S.P. Marsden // *Chem. Sci.* – 2018. – Vol. 9. – № 32. – P. 6647–6652.
174. Hendrick, C.E.; Wang, Q. Synthesis of *ortho*-Haloaminoarenes by Aryne Insertion of Nitrogen–Halide Bonds / C.E. Hendrick, Q. Wang // *J. Org. Chem.* 2015. – Vol. 80. – № 2. – P. 1059–1069.
175. Ortiz Jr., G.X.; Kang, B.; Wang, Q. One-Pot Synthesis of 3-Azido- and 3-Aminopiperidines by Intramolecular Cyclization of Unsaturated Amines / G.X. Ortiz Jr., B. Kang, Q. Wang // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – № 2. – P. 571–581.
176. An Efficient Synthesis of Fluorinated Azaheterocycles by Aminocyclization of Alkenes / H.-T. Huang [et al.] // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – № 8. – P. 1818–1821.
177. Li, M.; Liang, F. Direct α -amination of nitrones achieved by DBU-activated *N*-haloimides / M. Li, F. Liang // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – № 34. – P. 3823–3826.
178. Slathia, N.; Gupta, A.; Kapoor, K.K. I₂/TBHP Reagent System: A Modern Paradigm for Organic Transformations / N. Slathia, A. Gupta, K.K. Kapoor // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 2022. – № 30. – e202200460.
179. Combination of Tetrabutylammonium Iodide (TBAI) with *tert*-Butyl Hydroperoxide (TBHP): An Efficient Transition-Metal-Free System to Construct Various Chemical Bonds / R. Chen [et al.] // *Chem. Rec.* – 2018. – Vol. 18. – № 9. – P. 1292–1305.
180. Wu, X.-F.; Gong, J.-L.; Qi, X. A powerful combination: recent achievements on using TBAI and TBHP as oxidation system / X.-F. Wu, J.-L. Gong, X. Qi // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol. 12. – № 31. – P. 5807–5817.
181. Ghosh, P.; Ganguly, B.; Das, S. NaI/KI/NH₄I and TBHP as powerful oxidation systems: use for the formation of various chemical bonds / P. Ghosh, B. Ganguly, S. Das // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 10. – P. 2146–2167.
182. A metal-free amination of benzoxazoles – The first example of an iodide-catalyzed oxidative amination of heteroarenes / T. Froehr [et al.] // *Org Lett.* – 2011. – Vol. 13. – № 14. – P. 3754–3757.

183. Lamani, M.; Prabhu, K.R. Iodine-catalyzed amination of benzoxazoles: A metal-free route to 2-aminobenzoxazoles under mild conditions / M. Lamani, K.R. Prabhu // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – № 19. – P. 7938–7944.
184. Изучение методом функционала плотности электронного строения и реакционной способности иодирующих агентов в газовой фазе и растворах / В.Д. Филимонов [и др.] // *Изв. АН Сер. хим.* – 2006. – № 8. – С. 1280–1288.
185. Migita, C.T.; Migita, K. Spin trapping of the nitrogen-centered radicals. Characterization of the DMPO/DEPMPO spin adducts / C.T. Migita, K. Migita // *Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 32. – № 5. – P. 466–467.
186. The interplay of polar effects in controlling the selectivity of radical reactions / A. Ruffoni [et al.] // *Nat. Synth.* – 2022. – Vol. 1. – P. 682–695.
187. Rüchardt, C. Relations Between Structure and Reactivity in Free-Radical Chemistry / C. Rüchardt // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1970. – Vol. 9. – № 11. – P. 830–843.
188. Liu, L.L.; Stephan, D.W. Radicals derived from Lewis acid/base pairs / L.L. Liu, D.W. Stephan // *Chem. Soc. Rev.* – 2019. – Vol. 48. – № 13. – P. 3454–3463.
189. Activation of perfluoroalkyl iodides by anions: extending the scope of halogen bond activation to C(sp³)-H amidation, C(sp²)-H iodination, and perfluoroalkylation reactions / Y. Wang [et al.] // *Chem. Sci.* – 2023. – Vol. 14. – № 7. – P. 1732–1741.
190. Oxoammonium salts are catalysing efficient and selective halogenation of olefins, alkynes and aromatics / W. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 3873.
191. Role of Lewis-Base-Coordinated Halogen(I) Intermediates in Organic Synthesis: The Journey from Unstable Intermediates to Versatile Reagents / S. Guha [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – № 37. – P. 5497–5518.
192. Kim, S.H.; An, J.H.; Lee, J.H. Highly Chemoselective Deoxygenation of N-Heterocyclic N-Oxides Under Transition Metal-Free Conditions / S.H. Kim, J.H. An, J.H. Lee // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – № 16. – P. 3735–3742.
193. Исследование острой токсичности, эндотелио- и кардиопротекторной активности 5-(пиррол-2-ил)- и 5-морфолинозамещенных производных 2*H*-имидазола в эксперименте / А.А. Болгов [и др.] // *Экспер. и клин. фармакол.* – Т. 87. – № 10. – С. 31–37.
194. Измеров, Н.Ф.; Саноцкий, И.В.; Сидоров, К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии (Справочник) / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. – М.: Медицина, 1977. – 240 с.
195. Remdesivir for the treatment of COVID-19 / F. Grundeis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2023. – Vol. 2023. – № 1. – DOI: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.

196. Triazavirin – A Novel Effective Antiviral Drug / O.N. Chupakhin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – № 23. – P. 14537.
197. Pat. WO2011/114148 A1 WO. IPC C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 11/00, A61P 9/10, A61P 19/02. Preparation of 4*H*-1,2,4]triazolo[5,1-*b*]pyrimidin-7-one derivatives as CCR2b receptor antagonists / B. A. Bengtsson, W. Blackaby, J. Cumming, A. W. Faull, J. Larsson, I. A. Nash, K. Oldham, A. Pape; appl. AstraZeneca AB, AstraZeneca UK Ltd. – № PCT/GB2011/050515; prior. 17.03.10; publ. 16.03.11.
198. Rationale of using the dual chemokine receptor CCR2/CCR5 inhibitor cenicriviroc for the treatment of COVID-19 / D.C. Files [et al.] // PLoS Pathog. – 2022. – Vol. 18. – № 6. – e1010547.
199. Beukeaw, D.; Noikham, M.; Yotphan, S. Iodine/persulfate-promoted site-selective direct thiolation of quinolones and uracils / D. Beukeaw, M. Noikham, S. Yotphan // Tetrahedron. – 2019. – Vol. 75. – № 39. – 130537.
200. Синтез новых 5-*R*-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов из *N,S*-ацетального производного кислоты Мельдрума / Д.Н. Ляпустин [и др.] // ХГС. – 2023. – Т. 59. – № 1/2. – С. 63–72.
201. Transition Metal-Free Sulfenylation of C–H Bonds for C–S Bond Formation in Recent Years: Mechanistic Approach and Promising Future / M. Saroha [et al.] // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – № 46. – P. 13077–13208.
202. Iodine-enabled organoelectrocatalysis: enantioselective cross dehydrogenative coupling of sulfides and aldehydes / Z. Wang [et al.] // Green Chem. – 2024. – Vol. 26. – № 5. – P. 2546–2551.
203. Iodotyrosine Deiodinase Is the First Mammalian Member of the NADH Oxidase/Flavin Reductase Superfamily / J.E. Friedman [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – № 5. – P. 2812–2819.
204. Manna, D.; Mugesh, G. A Chemical Model for the Inner-Ring Deiodination of Thyroxine by Iodothyronine Deiodinase / D. Manna, G. Mugesh // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – Vol. 49. – № 48. – P. 9246–9249.
205. Черникова, И.Б.; Юнусов, М.С. О механизме деиодирования 5-иод-1,3,6-триметилурацила / И.Б. Черникова, М.С. Юнусов // Изв. АН Сер. хим. – 2022. – Т. 71. – № 3. – С. 584–586.
206. Electrochemical transient iodination and coupling for selenylated 4-anilincoumarin synthesis / Y. Wu [et al.] // Green Synth. Catal. – 2021. – Vol. 2. – № 2. – P. 233–236.
207. Sequential Regioselective Diorganochalcogenations of Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines Using I₂/H₃PO₄ in Dimethylsulfoxide / A.R. Obah Kosso [et al.] // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – № 5. – P. 3071–3081.
208. Electrochemical Oxidative C(sp²)–H Bond Selenylation of Activated Arenes / A.G. Meirinho [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019. – № 38. – P. 6465–6469.
209. Identification of Inhibitors of SARS-Cov2 M-Pro Enzymatic Activity Using a Small Molecule Repurposing Screen [Electronic resource] // EMBL-EBI. – 2021. – DOI: 10.6019/ CHEMBL4495564.

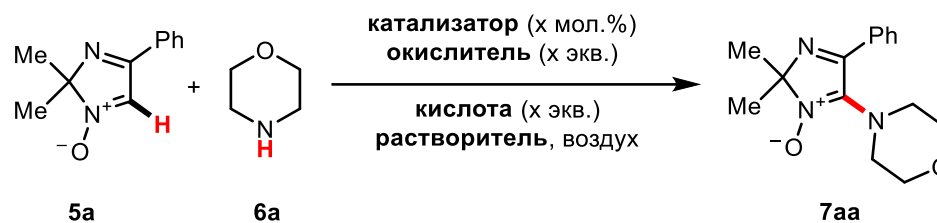
210. Stoll, S.; Schweiger, A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR / S. Stoll, A. Schweiger // *J. Magn. Reson.* – 2006. – Vol. 178. – № 1. – P. 42–55.
211. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 2. – № 1. – P. 73–78.
212. Neese, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0 / F. Neese // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 8. – № 1. – e1327.
213. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese [et al.] // *J. Chem. Phys.* – 2020. – Vol. 152. – № 22. – P. 224108.
214. Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – Vol. 7. – № 18. – P. 3297–3305.
215. Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn / F. Weigend // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2006. – Vol. 8. – № 9. – P. 1057–1065.
216. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *J. Comput. Chem.* – 2011. – Vol. 32. – № 7. – P. 1456–1465.
217. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme [et al.] // *J. Chem. Phys.* – 2010. – Vol. 132. – № 15. – P. 154104.
218. York, D.M.; Karplus, M. A Smooth Solvation Potential Based on the Conductor-Like Screening Model / D.M. York, M. Karplus // *J. Phys. Chem. A.* – 1999. – Vol. 103. – № 50. – P. 11060–11079.
219. Gaussian 16: Revision C.01. [Software] / M.J. Frisch [et al.]. – Wallingford, CT: Gaussian, Inc., 2016.
220. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2008. – Vol. 10. – № 44. – P. 6615–6620.
221. Dennington, R. GaussView: 6.1. [Программное обеспечение] / R. Dennington, T.A. Keith, J.M. Millam. – KS: Semichem Inc.: Shawnee Mission, 2016.
222. EvoluChem PhotoRedOx Box TC™ [Электронный ресурс]. URL: <https://hepatochem.com/photoreactors-leds-accessories/photoredox-temperature-controlled/> (дата доступа: 30.12.2024).
223. Aldrich Micro Photochemical Reactor [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/chemistry-and-synthesis/photocatalysis/micro-photochemical-reactor/> (дата доступа: 30.12.2024).
224. 4,5-Difluoro-1,2-dehydrobenzene: Generation and cycloaddition reactions / V.N. Charushin [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2005. – Vol. 15. – № 2. – P. 45–46.

225. Wiley, R.H.; Hussung, K.F. Halogenated Benzotriazoles / R.H. Wiley, K.F. Hussung // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – Vol. 79. – № 16. – P. 4395–4400.
226. Synthesis and properties of an unsymmetrical triazole-functionalized (phthalocyaninato)zinc complex / S. Vagin [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 2005. – № 15. – P. 3271–3278.
227. Кириллюк, И.А.; Григорьев, И.А.; Володарский, Л.Б. Синтез 2*H*-имидазол-1-оксидов и стабильных нитроксильных радикалов на их основе / И.А. Кириллюк, И.А. Григорьев, Л.Б. Володарский // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1991. – Т. 40. – № 9. – С. 2113–2122.
228. Palladium(II)-catalyzed oxidative C–H/C–H coupling and eliminative S_N^H reactions in direct functionalization of imidazole oxides with indoles / M.V. Varaksin, I.A. Utepova, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – № 20. – P. 9087–9093.
229. Transition metal-free oxidative and deoxygenative C–H/C–Li cross-couplings of 2*H*-imidazole 1-oxides with carboranyl lithium as an efficient synthetic approach to azaheterocyclic carboranes / L.A. Smyshliaeva [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 14. – P. 2618–2626.
230. Metal-Free C–H/C–H Coupling of 2*H*-Imidazole 1-Oxides with Polyphenols toward Imidazole-Linked Polyphenolic Compounds / T.D. Moseev [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86. – № 19. – P. 13702–13710.
231. Галогенсодержащие 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны / Е.Н. Уломский [и др.] // *ХГС.* – 2014. – № 7. – С. 1090–1099.
232. Yang, Y.Q.; Lu, Z. A convenient heterogeneous reduction of Knoevenagel product by Hantzsch ester and its development into reductive alkylation of malononitrile / Y.Q. Yang, Z. Lu // *Chin. J. Chem.* – 2014. – Vol. 32. – № 7. – P. 650–653.
233. Base-Promoted Cascade Approach for the Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using Hantzsch Esters as Reducing Agent in Water / T. He [et al.] // *Synlett.* – 2016. – Vol. 27. – № 12. – P. 1864–1869.
234. Jedinák, L.; Kryštof, V.; Cankara, P. The synthesis of some derivatives based on the 4-benzyl-1*H*-pyrazole-3,5-diamine core / L. Jedinák, V. Kryštof, P. Cankara // *Heterocycles.* – 2011. – Vol. 83. – № 2. – P. 371–383.
235. Al-Mousawi, S.M.; Moustafa, M.S.; Elnagdi, M.H. Studies with Malononitrile Derivatives: Synthesis and Reactivity of 4-Benzylpyrazole-3,5-diamine, 4-Benzylisoxazole-3,5-diamine and Thiazolidin-3-phenylpropanenitrile / S.M. Al-Mousawi, M.S. Moustafa, M.H. Elnagdi // *Heterocycles.* – 2008. – Vol. 75. – № 6. – P. 1371–1383.
236. Palladium-catalyzed tandem N–H/C–H arylation: regioselective synthesis of *N*-heterocycle-fused phenanthridines as versatile blue-emitting luminophores / L. Yan [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. – № 45. – P. 7966–7977.

237. DataWarrior: An open-source program for chemistry aware data visualization and analysis / T. Sander [et al.] // *J. Chem. Inf. Model.* – 2015. – Vol. 55. – № 2. – P. 460–473.
238. von Korff, M.; Freyss, J.; Sander, T. Flexophore, a new versatile 3D pharmacophore descriptor that considers molecular flexibility / M. von Korff, J. Freyss, T. Sander // *J. Chem. Inf. Model.* – 2008. – Vol. 48. – № 4. – P. 797–810.
239. PoseEdit: enhanced ligand binding mode communication by interactive 2D diagrams / K. Die-drich [et al.] // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 2023. – Vol. 37. – № 10. – P. 491–503.
240. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD: Visual molecular dynamics / W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten // *J. Mol. Graph.* – 1996. – Vol. 14. – № 1. – P. 33–38.
241. Ohkubo, K.; Kobayashi, T.; Fukuzumi, S. Direct oxygenation of benzene to phenol using quinolinium ions as homogeneous photocatalysts / K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50. – № 37. – P. 8652–8655.
242. Metal-Free C(sp²)-H/N-H Cross-Dehydrogenative Coupling of Quinoxalinones with Aliphatic Amines under Visible-Light Photoredox Catalysis / W. Wei [et al.] // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – № 22. – P. 7125–7130.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Оптимизация условий реакции аминирования имидазол-*N*-оксида **5a** (полная таблица). *Примечание:* общая методика экспериментов описана в разделе 3.4.1 диссертации. Отклонения от общей методики (если имеются) указаны в сносках к нижеприведенной таблице.



№ п/п	Мольное соотн. 5a : 6a	Кат. (мол.%)	Окислитель (экв.)	Кислота (экв.)	Растворитель	<i>t</i> , °C	Освещение	Выход 7aa ^a
1	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	70	обыкн.	74 мг (54%)
2	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	–	MeCN	70	обыкн.	12.5 мг (9%, выход по ЯМР)
3 ^e	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	70	обыкн.	61 мг (45%)
4	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ДТВР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	70	обыкн.	н.о. ^б
5	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	PivOH (3,0)	MeCN	70	обыкн.	56 мг (41%)
6	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	BF ₃ · Et ₂ O (0,2)	MeCN	70	обыкн.	6.5 мг (5%)
7	1,0:2,0	ТВАИ (10)	<i>m</i> CPBA, 77% (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	70	обыкн.	н.о.
8	1,0:2,0	ТВАИ (10)	H ₂ O ₂ , 30% водн. (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	70	обыкн.	следы (ТСХ)
9	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	TFA (3,0)	MeCN	70	обыкн.	н.о.
10	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	40±5	440 нм	98 мг (71%)
11	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	40±5	410 нм	99 мг (72%)
12	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	MeCN	45	обыкн.	84 мг (62%)
13	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	EtOAc	40±5	440 нм	77 мг (56%)
14	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	ТГФ	40±5	440 нм	93 мг (68%)
15	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	АсОН (3,0)	толуол	40±5	440 нм	42 мг (31%)

16	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	<i>i</i> PrOH	40±5	440 нм	86 мг (63%)
17	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	DCE	40±5	440 нм	40 мг (29%)
18	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	MeCN: H ₂ O = 1:1	40±5	440 нм	следы (ТСХ)
19	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	106 мг (78%)
20	1,0:1,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	52 мг (38%)
21	1,5:1,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	39 мг (28%)
22	1,0:2,0	I ₂ (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	106 мг (78%)
23	1,0:2,0	PhI(OAc) ₂ (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	н.о.
24	1,0:2,0	NH ₄ I (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	80 мг (58%)
25	1,0:2,0	CuI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	28 мг (21%)
26	1,0:2,0	KI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	84 мг (62%)
27	1,0:3,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	103 мг (76%)
28	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (4,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	54 мг (40%)
29	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	BF ₃ · Et ₂ O (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	н.о.
30 ^г	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	75 мг (55%)
31	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (1,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	86 мг (63%)
32	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (1,2)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	86 мг (63%)
33	1,0:2,0	TBAI (20)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	94 мг (69%)
34	1,0:2,0	–	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	следы (ТСХ)
35	1,0:2,0	TBAI (10)	–	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	н.о.
36	1,0:2,0	TBAI (5)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	55 мг (41%)
37 ^д	1,0:2,0	TBAI (5)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	46 мг (33%)
38 ^е	1,0:2,0	TBAI (10)	TBHP (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	90 мг (66%)

39 ^e	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (5,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	67 мг (49%)
40 ^e	1,0:2,0	I ₂ (5)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	440 нм	73 мг (53%)
41	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	40±5	410 нм	78 мг (57%)
42 ^{жс}	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	101 мг (74%)
43 ^з	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	106 мг (78%)
44 ^з	1,0:2,0	I ₂ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	112 мг (82%)
45 ^з	1,0:2,0	ТВАИ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	MeCN	к.т.	обыкн.	102 мг (75%)
46 ^з	1,0:1,5	ТВАИ (10)	ТВНР (1,5)	AcOH (2,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	94 мг (69%)
47 ^з	1,0:2,0	–	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	следы (ТСХ)
48 ^з	1,0:2,0	I ₂ (10)	–	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	21 мг (15%)
49 ^з	1,0:2,0	I ₂ (10)	ТВНР (2,0)	–	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	55 мг (40%)
50 ^з	1,0:2,0	I ₂ (100)	–	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	88 мг (64%)
51^и	1,0:2,0	I₂ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	обыкн.	127 мг (93%)
52 ^к	1,0:2,0	I ₂ (10)	ТВНР (2,0)	AcOH (3,0)	2-МеТГФ	к.т.	в темноте	51 мг (37%)

^a Представлены выходы выделенных продуктов (если не указано иное). ^б Н.о. = не обнаружено. ^в **ба** и ТВНР добавляли двумя порциями (в начале и спустя 2 ч перемешивания). ^г Молекулярные сита 3Å добавляли в качестве осушающего агента. ^д AcOH и ТВНР добавляли в последнюю очередь при охлаждении на бане с холодной водой. ^е Перемешивание в течение 8 ч. ^{жс} Перемешивание использовали только для растворения исходных материалов, после этого 48 ч без перемешивания. ^з Перемешивали ~ 4 ч, затем оставляли на ~ 44 ч без перемешивания. ^и Перемешивали 1,5 ч, затем оставляли на ~ 3 суток без перемешивания; условия флэш-хроматографии: силикагель, элюирование MeCN (150 мл), затем хлороформ: метанол (9:1, 100 мл). ^к Реакцию проводили в виале, покрытом алюминиевой фольгой для ограждения от окружающего освещения. Продукт выделяли аналогично опыту № 51 по прошествии выдерживания в течение ~ 5 суток.