

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



на правах рукописи

ГРИШИН СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**«СИНТЕЗ 5- И 6-ЧЛЕННЫХ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ С УЧАСТИЕМ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА: ПРОЦЕССЫ СОЗДАНИЯ СВЯЗЕЙ С-С И
С-ГЕТЕРОАТОМ»**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН, д.х.н.
Терентьев А.О.

Москва – 2025

Выражаю искреннюю признательность и благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и соруководителю к.х.н. Виль Вере Андреевне за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.

Благодарю д.х.н. Баранина Сергея Викторовича за ценные советы по диссертации, к.х.н. Баберкину Елену Петровну, к.х.н. Цаплина Григория Валерьевича за ценные советы, предложения и конструктивную критику в ходе выполнения исследования.

Выражаю огромную благодарность всему коллективу лаборатории исследования гомолитических реакций №13 в особенности к.х.н. Иловайскому Алексею Игоревичу, к.х.н. Крылову Игорю Борисовичу, к.х.н. Мулиной Ольге Михайловне, к.х.н. Павельеву Станиславу Алексеевичу, к.х.н. Битюкову Олегу Вадимовичу, к.х.н. Барсегян Яне Артуровне, к.х.н. Будникову Александру Сергеевичу, к.х.н. Радулову Петру Сергеевичу, к.х.н. Сегиде Олегу Олеговичу, аспиранту Устюжанину Александру Олеговичу, аспиранту Доронину Михаилу Максимовичу за полезные дискуссии, советы и консультирование в процессе выполнения научного исследования.

Благодарю к.х.н. Колотыркину Наталью Георгиевну и к.х.н. Чижова Александра Олеговича за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, к.х.н. Даеву Елену Дмитриевну за регистрацию спектров ЯМР, Измалкову Екатерину Сергеевну за регистрацию ИК-спектров.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Простые эфиры как строительные блоки для синтеза и модификации <i>N</i> -гетероциклов (литературный обзор).....	9
1.1 Введение	9
1.2. Синтез <i>N</i> -гетероциклов путем циклизации с простыми эфирами.	13
1.2.1 Введение трех атомов эфира.....	13
1.2.2 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов с включением в образующийся цикл двух атомов простого эфира.....	14
1.2.3 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов с включением в образующийся цикл одного атома простого эфира.....	20
1.2.4 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов без включения атомов простого эфира в образующийся цикл.....	28
1.3 Модификация азотсодержащих гетероциклов простыми эфирами по атому азота....	43
1.3.1 Методы <i>N</i> -функционализации азолов и бензазолов простыми эфирами.....	43
1.3.2 Методы <i>N</i> -функционализации азотистых оснований простыми эфирами	49
1.3.3 Методы <i>N</i> -функционализации производных индола/карбазола	52
простыми эфирами.....	52
1.4 Модификация азотсодержащих гетероциклов простыми эфирами по атому углерода	53
1.4.1 Методы <i>C</i> -функционализации азолов, бензоазолов и их производных простыми эфирами.....	53
1.4.2 Методы <i>C</i> -функционализации шестичленных азотсодержащих гетероциклов и их производных простыми эфирами	58
1.4.3 Методы <i>C</i> -функционализации азотистых оснований простыми эфирами	67
1.4.4 Методы <i>C</i> -функционализации индола и его производных простыми эфирами.....	69
1.4.5 Методы синтеза симметричных и ассиметричных 1,1-бис-индолилметанов с использованием простых эфиров.	70
1.4.6 Методы <i>C</i> - <i>H</i> формилирования и ацилирования азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием в качестве реагентов ацеталей.....	73
1.5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	75
ГЛАВА 2. Окислительные процессы создания связей <i>C</i> - <i>C</i> или <i>C</i> -гетероатом под действием электрического тока в синтезе 5- и 6-членных <i>N</i> -гетероциклов (обсуждение результатов)	76
2.1 Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров	76
2.2 Присоединение простых эфиров к имиnam под действием <i>трет</i> -бутилгидропероксида	86

2.3 Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока.....	92
2.4. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и аминов с использованием NH ₄ SCN в качестве цианирующего агента.....	100
2.5. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксилатов, 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5- <i>a</i>]пиридинов и 4-оксо-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, α-аминоэфиров и NH ₄ SCN	110
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	125
Экспериментальная часть 2.1. Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров	125
Экспериментальная часть 2.2. Присоединение простых эфиров к имидам под действием <i>трет</i> -бутилгидропероксида	157
Экспериментальная часть 2.3. Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока.....	168
Экспериментальная часть 2.4. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и аминов с использованием NH ₄ SCN в качестве цианирующего агента.	185
Экспериментальная часть 2.5. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксилатов, 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5- <i>a</i>]пиридинов и 4-оксо-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, α-аминоэфиров и NH ₄ SCN.....	211
ВЫВОДЫ	245
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	246
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	247

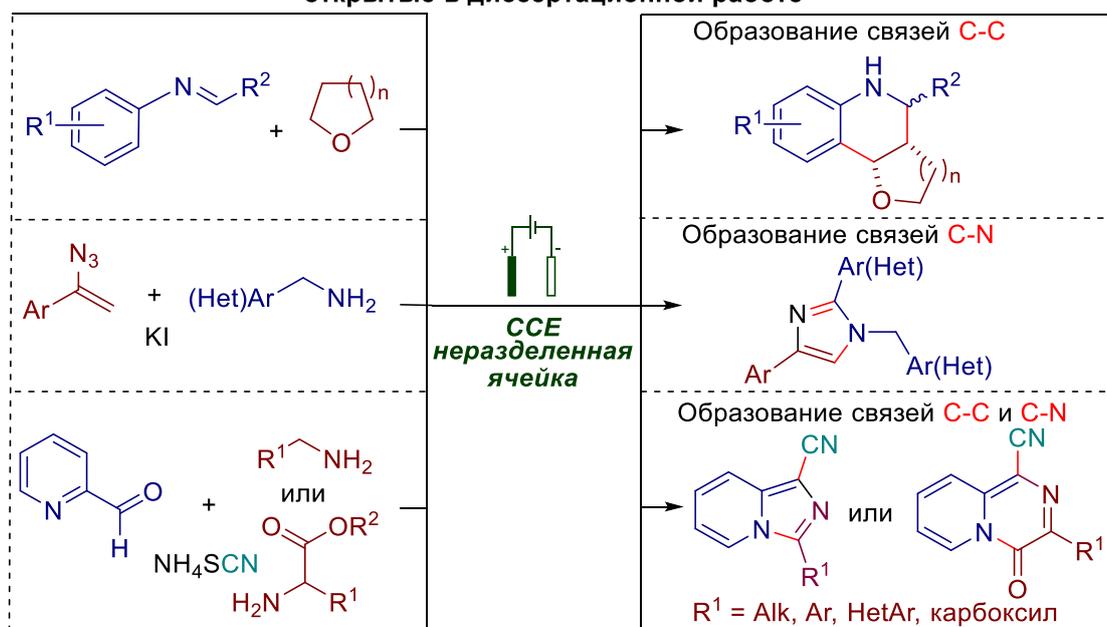
ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа посвящена развитию новых подходов к построению гетероциклических систем, основанных на процессах образования связей С-С и С-гетероатом с участием электрического тока.

В последние годы все больше исследований посвящено использованию электрического тока для осуществления редокс-превращений как альтернативе классическим химическим реагентам. Несмотря на значительный прогресс в области синтетической электрохимии, все еще остается нерешенной проблема селективности многостадийных процессов окисления/конденсации при использовании реагентов со множеством $C(sp^3)$ -Н связей. Возможность образования схожих по реакционной способности интермедиатов может приводить к непредсказуемым направлениям протекания процессов.

Азотсодержащие гетероциклические соединения имеют практическое значение во многих областях современной органической химии. Традиционно, синтез гетероциклических соединений включает в себя использование субстратов, содержащих кратную связь или хорошую уходящую группу. В качестве альтернативной стратегии предлагается использовать исходные соединения с $C(sp^3)$ -Н связями, способные под действием окислительных систем генерировать реакционноспособные интермедиаты, которые далее вступают в процессы конденсации и циклизации с образованием гетероциклических структур. Таким образом, применение данной концепции позволяет, с одной стороны, использовать более доступные исходные соединения и уменьшить количество синтетических стадий, а с другой - ставит сложные задачи, требующие тонкой настройки реакционной системы в присутствии редокс-активных реагентов и интермедиатов.

Процессы окислительного синтеза *N*-гетероциклов с участием электрического тока, открытые в диссертационной работе



Идея настоящей диссертационной работы заключается в создании селективных методов синтеза гетероциклических соединений путем многостадийных процессов, включающих образование связей С-С и С-гетероатом через окислительные процессы с участием электрического тока.

Цель работы. Поиск и исследование методов синтеза *N*-гетероциклических соединений, включающих образование связей С-С и С-гетероатом с участием электрического тока.

Научная новизна и практическая значимость работы.

В работе развивается сложное комплексное направление, охватывающее химию радикальных и ионных частиц, реакции в растворе и на поверхности, процессы с участием электрического тока и редокс-активных органических соединений в синтезе гетероциклических соединений.

Предложен электрохимический метод синтеза производных тетрагидрохинолина из иминов и циклических простых эфиров путем формального окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения. Было показано, что циклические простые эфиры, которые ранее рассматривались, главным образом, как среда для проведения реакций, в процессе электролиза генерируют эфиры енолов, эффективные диенофилы.

Реализовано селективное присоединение простых эфиров к имидам с образованием β-аминоэфиров под действием *трет*-бутилгидропероксида. Несмотря на то, что в присутствии большого избытка сильного окислителя, как исходные реагенты, так и конечные продукты склонны к окислению, в обнаруженной реакции селективно образуются продукты присоединения.

Предложен электрохимический метод синтеза производных имидазола из винилазидов и бензиламинов с использованием йодида калия в качестве электролита и медиатора. Несмотря на возможное катодное восстановление промежуточных интермедиатов, содержащих С=N связь, целевые имидазолы были получены с хорошими выходами.

Впервые продемонстрирована возможность применения системы NH₄SCN/электрический ток для введения нитрильной группы в гетероциклический фрагмент. На основе этой находки был разработан электрохимический метод синтеза 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, аминов и NH₄SCN.

Открыт подход к сборке имидазо[1,5-*a*]пиридинового каркаса с введением карбоксильной и нитрильной группы при использовании пиридин-2-карбоксальдегидов и эфиров глицина в качестве исходных субстратов, а также NH₄SCN как источника цианофрагмента под действием электрического тока. Показано, что выбор исходного α-аминоэфира влияет на тип образующегося гетероциклического соединения. Так, применение эфиров глицина приводит исключительно к образованию 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, а алкил- или арил- замещенных α-аминоэфиров - к двум типам гетероциклических систем: 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилам и 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилам.

Синтезированные тетрагидрохинолины, имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилы показали высокую фунгицидную активность по отношению к некоторым классам фитопатогенных грибов, наносящих ущерб сельскому хозяйству и растениеводству. Результаты исследований показали, что синтезированные соединения обладают потенциалом для дальнейшего их изучения в качестве средств защиты растений.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в ведущих международных журналах, 1 патент и 10 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

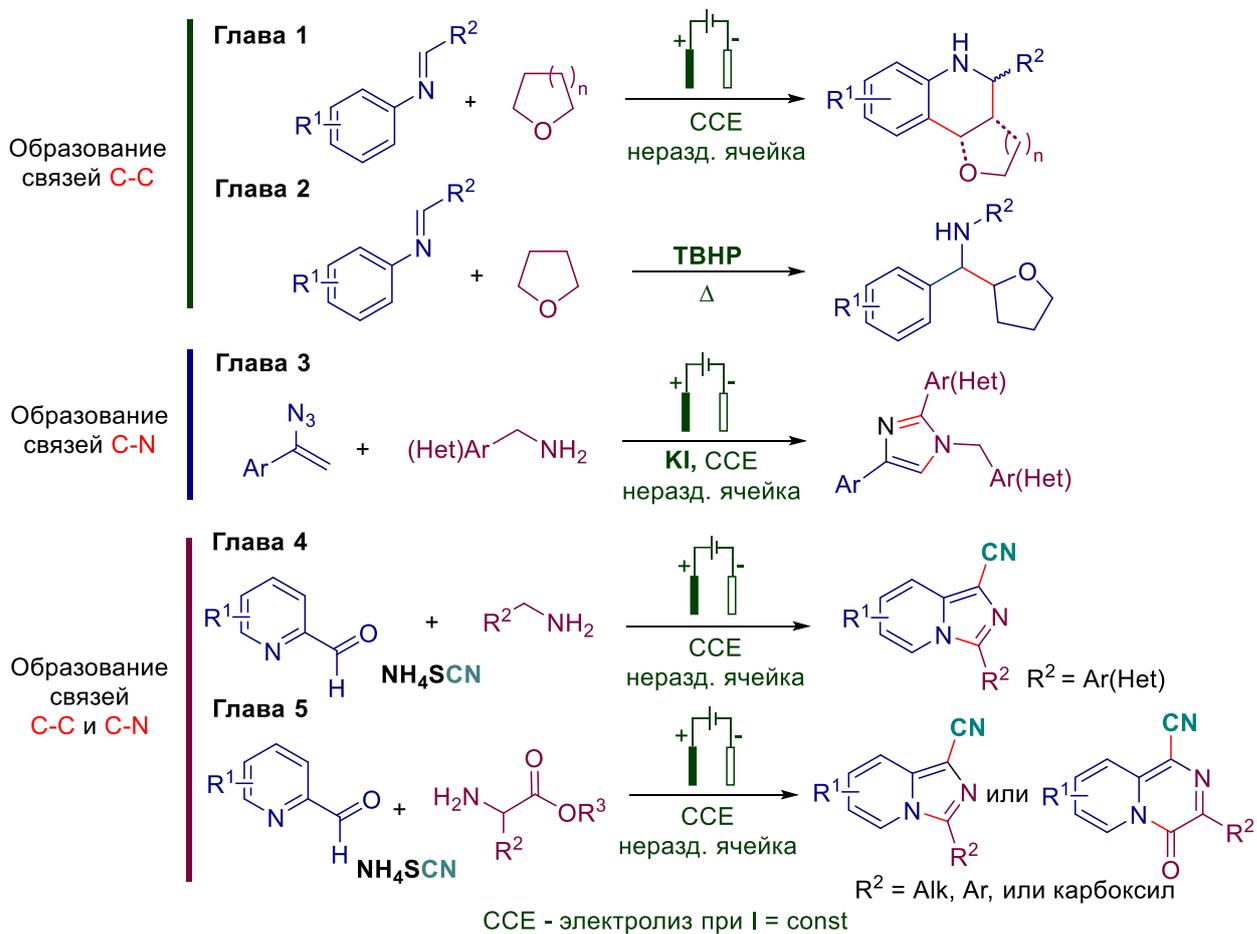
Апробация работы. WSOC 2020 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Красновидово, 2020), XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020» (МГУ, Москва, 2020), WSOC 2021 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Сочи, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL-2021 (Новосибирск, 2021), I Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2021), III Всероссийская конференция «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2023), IV Школа молодых ученых с международным участием. Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации (РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, 2024)

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 271 странице и состоит из введения, обзора литературы «Простые эфиры как строительные блоки для синтеза и модификации *N*-гетероциклов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 326 источников.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и соруководителю диссертационной работы с.н.с, к.х.н. Виль Вере Андреевне за предоставленную интересную тему работы, за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Схема 1. Общий план диссертационной работы



ГЛАВА 1. Простые эфиры как строительные блоки для синтеза и модификации *N*-гетероциклов (литературный обзор)

1.1 Введение

Гетероциклические соединения, в особенности азотсодержащие гетероциклы, являются самым многочисленным и разнообразным классом органических соединений и имеют практическое значение во всех областях современной органической химии. Они содержатся во многих природных соединениях, играют важную роль в различных физиологических процессах, широко используются в медицинской химии и фармацевтике. На сегодняшний день существует огромное количество методов получения азотсодержащих гетероциклов из коммерчески доступных соединений [1–7].

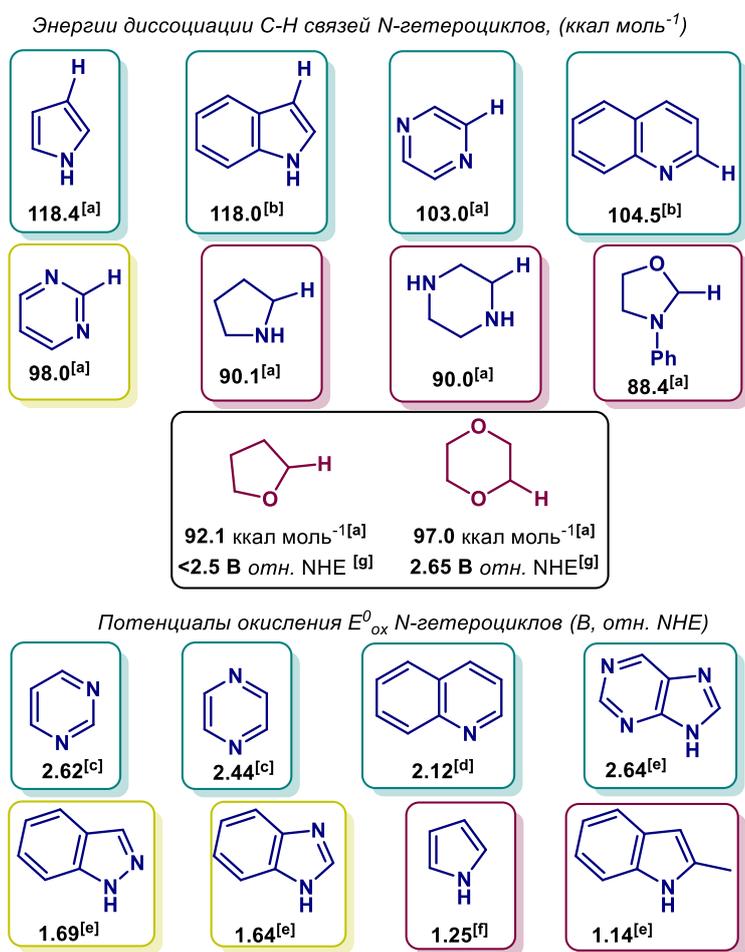
Традиционно синтез или модификацию *N*-гетероциклов проводят с использованием предшественников, содержащих функциональную группу (-ОН, -Hal, -B(OR)₂, - SiR₃, - OR), которая направляет реакцию. Одной из новых тенденций в органическом синтезе является использование нефункционализированных C-H соединений в качестве субстратов, которые до недавнего времени считались инертными. Например, неактивированные алканы, амины, тиоэфиры используются в качестве CН-партнеров в процессах окислительного кросс-сочетания [8–12].

Применение простых эфиров в качестве синтонов для построения *N*-гетероциклов встречается крайне редко, главным образом из-за их низкой реакционной способности по сравнению со многими другими реагентами. Циклические и алифатические эфиры, такие как тетрагидрофуран (далее - ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, тетрагидропиран (далее - ТГП), диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, *трет*-бутилметилловый эфир, химически инертны в большинстве реакций и часто используются в органическом синтезе в качестве растворителей. Однако, в отличие от насыщенных углеводородов, энергия диссоциации α -C(sp³)-H связи в простых эфирах ниже, что способствует образованию α -алкоксильного радикала, который стабилизирован атомом кислорода, в относительно мягких условиях химического, фотохимического или электрохимического окисления или отрыва атома водорода [13]. Образующиеся α -алкоксильные радикалы могут присоединяться к ненасыщенным связям, участвовать в каскадных процессах присоединения/циклизации или подвергаться дальнейшему окислению с образованием ионов оксокарбения или эфиров енолов [14–16]. Более подробный анализ стереоэлектронных аспектов C-H активации кислородом в простых эфирах можно найти в работах профессора Алабугина [17–19]. Таким образом, простые

эфиры можно рассматривать не только как растворители, но и как перспективные прекурсоры для построения новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом.

Область синтетических превращений простых эфиров быстро развивается, но все еще остается менее изученной, чем химия других С-Н-соединений, таких как кетоны, амины или алкиларены. Синтез *N*-гетероциклов с использованием простых эфиров требует учета фундаментальных свойств, таких как энергия диссоциации С-Н связей (BDE) [20] и окислительные потенциалы субстратов (E^0_{ox}) [21] для эффективного планирования реакции (Схема 1).

Схема 1. Энергии диссоциации С-Н связей и потенциалы окисления E^0_{ox} простых эфиров и *N*-гетероциклов



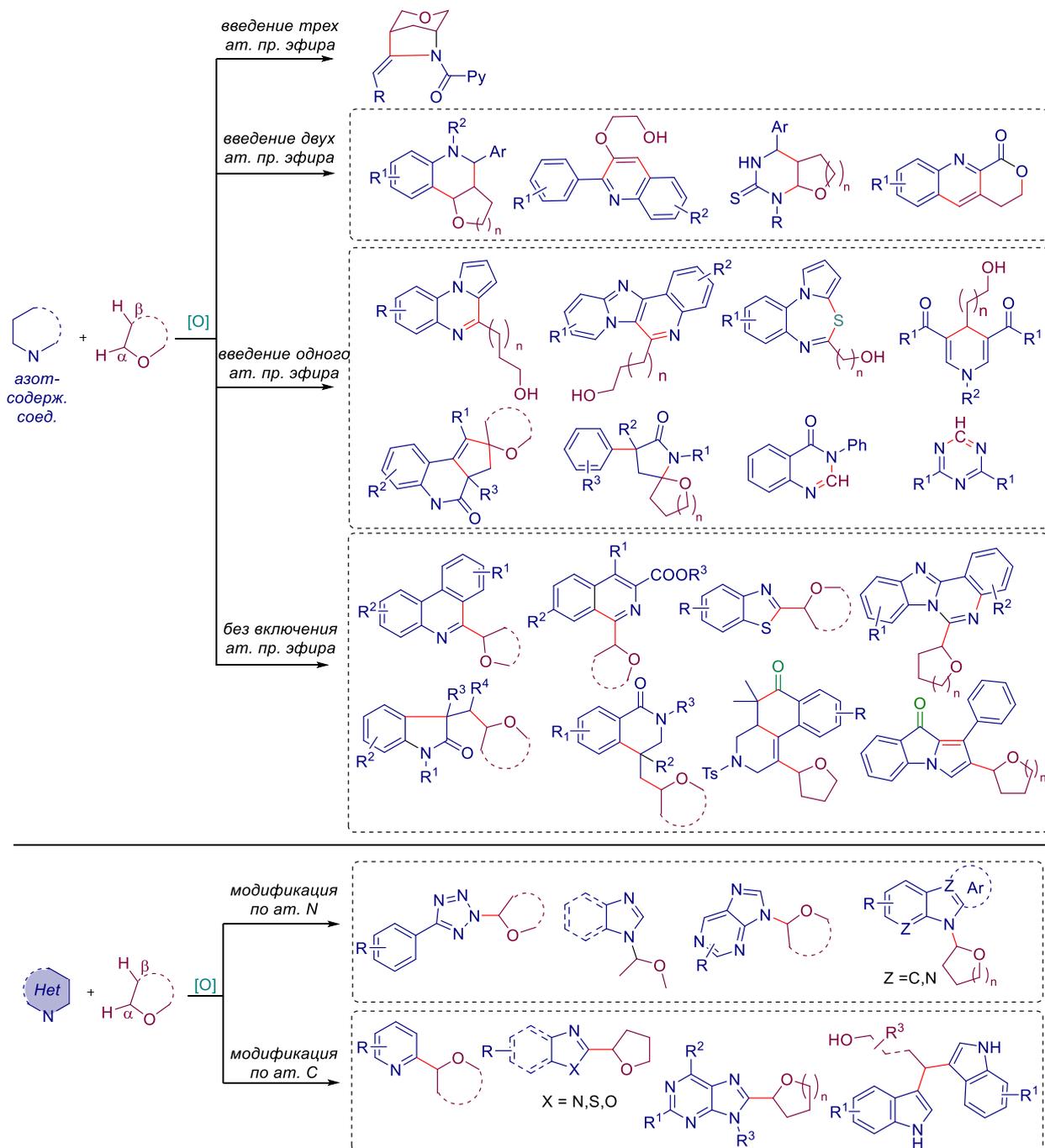
[a] Данные из книги [22], [б] Данные из статьи [23], [с] Данные из ссылки [21], [d] Данные из ссылки [24], [e] Данные из ссылки [25], [f] Данные из ссылки [26], [g] Данные из ссылки [27].

Некоторые простые эфиры имеют более низкие значения энергии диссоциации С-Н связей, чем большинство ароматических гетероциклов, что делает их более реакционноспособными в этих процессах. В то же время насыщенные гетероциклические системы имеют схожие или даже более низкие энергии С-Н связи, и поэтому селективные радикальные каскадные процессы, как с простыми эфирами, так и с насыщенными

гетероциклами могут быть неселективными. С другой стороны, пирролы и индолы обладают относительно низким потенциалом окисления, поэтому эти соединения в первую очередь окисляются сильными окислителями в смеси с простыми эфирами (Схема 1). Таким образом, разработка эффективных селективных процессов синтеза или модификации *N*-гетероциклов с использованием простых эфиров является сложной задачей, требующей тонкой настройки реакционной системы.

Основное внимание в этом обзоре уделяется использованию простых эфиров в качестве синтонов для конструирования азотсодержащих гетероциклов и их модификации (Схема 2).

Схема 2. Общая схема рассматриваемых процессов и обсуждаемых *N*-гетероциклов



В ранее опубликованных обзорах сообщалось о процессах образования связей С-С и С-гетероатом методами окислительного кросс-сочетания между простыми эфирами и различными ароматическими или алифатическими соединениями [13–16]. Также обсуждалась стратегия фоторедокс катализа для селективной С(sp³)-Н функционализации циклических эфиров [28].

Синтез гетероциклов, в которых простые эфиры или их производные выступают в качестве одного из реагентов при сборке гетероциклического каркаса, обсуждается в первой части обзора (Схема 2). При этом в конечный цикл включаются три, два или один атом простого эфира, либо атомы простого эфира не входят в состав конечного цикла. В описанных реакциях α-С-Н-связь простых эфиров разрывается под действием химических окислителей, ультрафиолетового/видимого излучения или электрического тока, что приводит к генерации α-алкоксильных радикалов. В некоторых случаях, в зависимости от условий реакции, дополнительно разрываются С-О или β-С(sp³)-Н связи.

Спектр рассматриваемых в настоящем обзоре *N*-гетероциклических структур, синтезированных с использованием простых эфиров, широк, и включает производные норморфана; тетрагидрохинолина, хинолина и изохинолина; пиримидиноны; хиноксалины; имидазопиридины; фенантридины; бензотиазолы; триазапины; и имидазохиназолины. Также приведены примеры синтеза алкилированных 1,4-дигидропиридинов, 1,3,5-триазинов и карбонилсодержащих *N*-гетероциклов - хиназолонов, пирролидинонов, оксиндолов, дигидрохинолинонов, дигидроизохинолинонов и других.

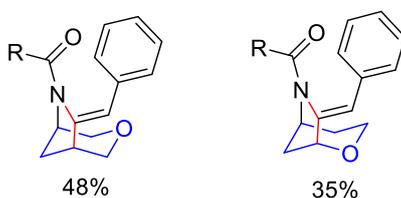
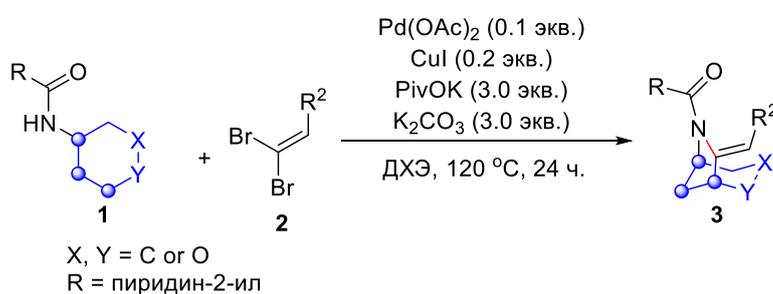
В следующих главах обзора кратко описываются процессы, в которых простые эфиры или циклические ацетали выступают в качестве алкилирующих реагентов в реакциях с азотсодержащими гетероциклами. Проанализированы реакции алкилирования *N*-гетероциклов: азолов, бензазолов, производных индола/карбазола или азотистых оснований, производных хинолина и пиридина, а также симметричных и несимметричных 1,1-бис-индолилметанов как по азоту, так и по углероду. Также упоминаются реакции, в которых С-О связь циклического ацетала разрывается в присутствии кислот с образованием формильного или ацильного фрагментов. Следует отметить, что данный обзор не включает внутримолекулярное конструирование *N*-гетероциклов из субстратов, содержащих фрагмент простого эфира [29–31]. Внутри глав методы обсуждаются в порядке возрастания сложности структуры гетероцикла.

1.2. Синтез *N*-гетероциклов путем циклизации с простыми эфирами

1.2.1 Введение трех атомов эфира

Предложен метод синтеза мостиковых бициклических *N*-гетероциклов с использованием Pd/Cu катализа [32]. В ходе реакции происходит межмолекулярное палладий-катализируемое C(sp³)-Н-олефинирование *N*-тетрагидропиранилзамещенных амидов **1** с 1,1-дибром-1-алкенами **2**, за которым следует катализируемое медью C(sp²)-Br-амидирование 3-(1-бromo-1-алкенил)циклогексан-1-амина, которое приводит к образованию оксоаналогов норморфана **3** (Схема 3).

Схема 3. Палладий- и медь- катализируемая тандемная реакция *N*-тетрагидропиранил-замещенных амидов **1** с 1,1-дибром-1-алкенами **2**

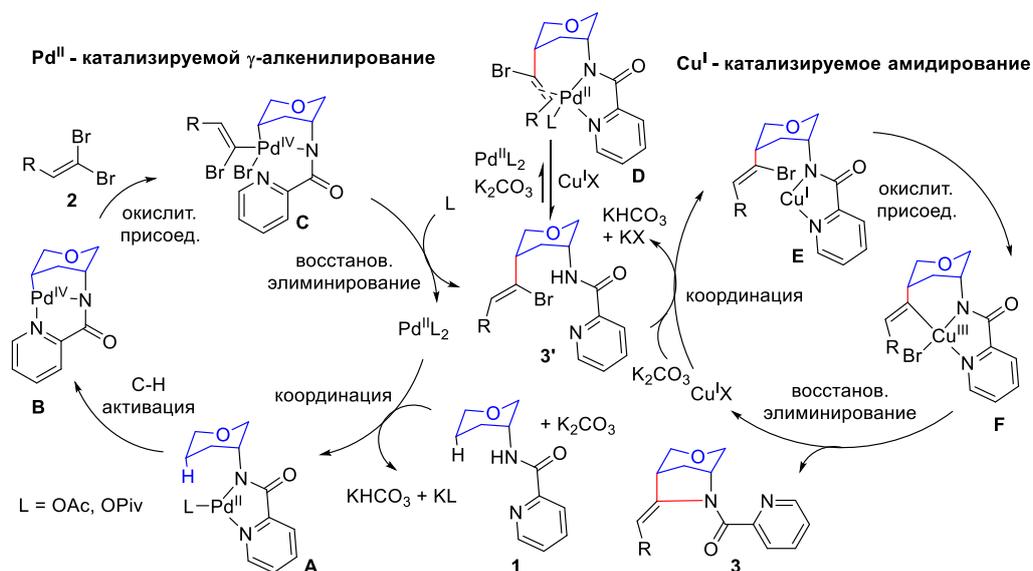


Среди множества бициклических азотсодержащих систем норморфан (6-азабицикло[3.2.1]октан) представляет особый интерес благодаря своим свойствам: жесткости молекулярной структуры, большому количеству sp³-атомов углерода C(sp³) и небольшой молекулярной массе [33–35]. Кроме того, норморфан входит в состав природных соединений и представляет интерес для разработки новых лекарственных препаратов с различной биологической активностью [36–40].

На первом этапе образуется бидентатно-палладиевый комплекс **A** в результате координации исходного соединения **1** и Pd^{II}L в присутствии основания. Последующая γ-C(sp³)-H активация посредством согласованного металлирования-депротонирования (CMD) приводит к образованию комплекса **B**. Далее происходит окислительное присоединение исходного 1,1-дибромалкенильного производного **2** к металлу, что приводит к образованию Pd^{IV}-комплекса **C**. В результате последующего восстановительного элиминирования алкенилированного продукта **3'** из активного центра комплекса **C**, регенерируется Pd^{II}L₂. Образовавшийся продукт **3'** взаимодействует с Pd^{II}L₂,

образуя η^2 - координированный комплекс **D**, который может быть причиной неполного превращения **1** при катализируемом палладием γ -алкенилировании. В присутствии медного катализатора $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}$ и дополнительного количества основания, соединение **3'** участвует во втором каталитическом цикле и высвобождает $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2$ из комплекса **D**. Катализируемый медью цикл начинается с координации амидной части соединения **3'** с $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}$, образуя комплекс **E**, который затем подвергается внутримолекулярному окислительному присоединению с образованием **F**. В результате восстановительного элиминирования из промежуточного продукта **F** образуется конечный продукт **3**, а $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}$ регенерируется (Схема 4).

Схема 4. Предполагаемый путь образования норморфанов **3**



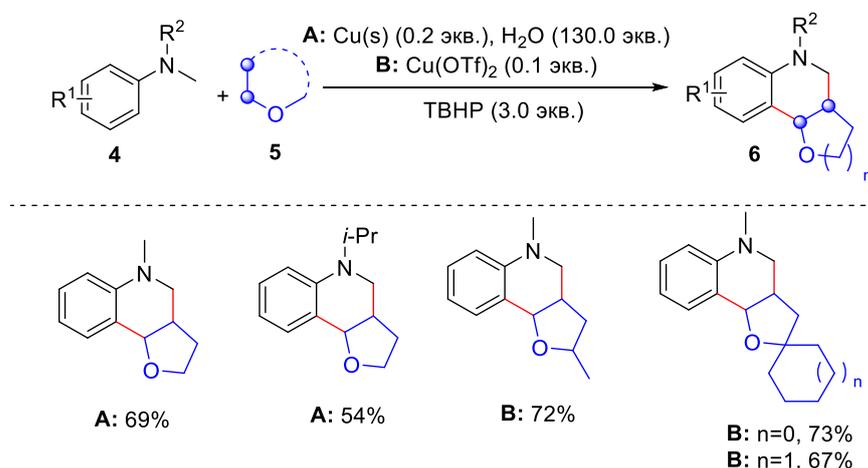
1.2.2 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов с включением в образующийся цикл двух атомов простого эфира

Одним из известных методов сборки тетрагидрохинолинового и хинолинового каркасов является реакция формального аза-[4+2]-циклоприсоединения ароматических оснований Шиффа к активированным алкенам, известная в литературе, как реакция Поварова [1,41–46]. В качестве диенофильного реагента в реакции Поварова могут выступать виниловые эфиры. Однако эфиры енолов являются труднодоступными субстратами, для их получения необходимо несколько стадий синтеза. Ниже будут приведены методы сборки тетрагидрохинолинового и хинолинового циклов, где простые эфиры под действием окислительных систем образуют эфиры енолов, которые затем вступают в процесс [4+2]-циклоприсоединения с азотсодержащими соединениями.

В работе [47] впервые в качестве диенофильного реагента были использованы насыщенные простые эфиры. В реакцию окислительного циклоприсоединения вступали

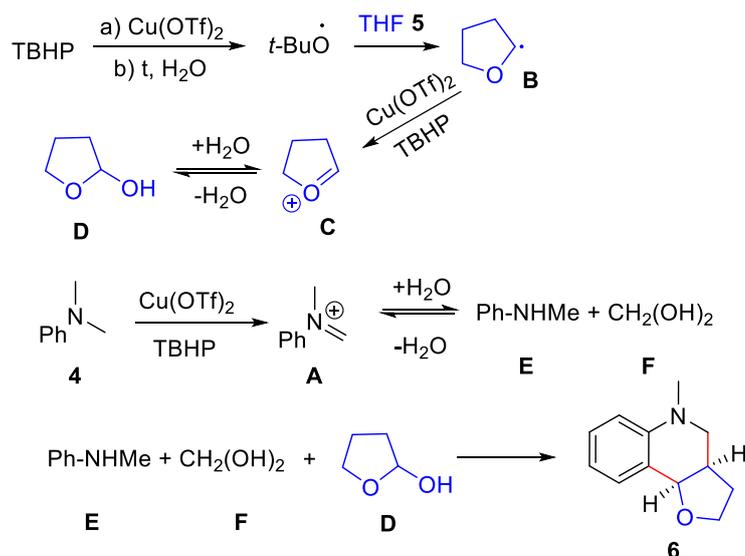
ароматические амины **4** и насыщенные окса- или тио- циклы **5** с образованием соответствующих замещенных тетрагидрохинолинов **6** (Схема 5). Реакция катализируется солями Cu^{2+} , при этом наиболее эффективным оказалось использование трифлата меди $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Ди-*трет*-бутилпероксид (далее ДТВР) и *трет*-бутилгидропероксид (далее ТВНР) использовались в качестве окислителя. Вода оказалась наиболее подходящим растворителем для данного процесса. Примечательным открытием стало то, что использование медного порошка и ТВНР в качестве окислительной системы также позволило получать продукты циклоприсоединения **6** с высокими выходами. Применимость данного процесса была изучена на различных *N*-этил-*N*-метил анилинах **4**, а также производных тетрагидрофурана **5**. Предложенные условия реакции оказались применимы при использовании тетрагидропирана в качестве субстрата (Схема 5).

Схема 5. Взаимодействие ароматических аминов **4** с насыщенными окса – циклами **5** под действием системы $\text{Cu}/\text{ТВНР}$



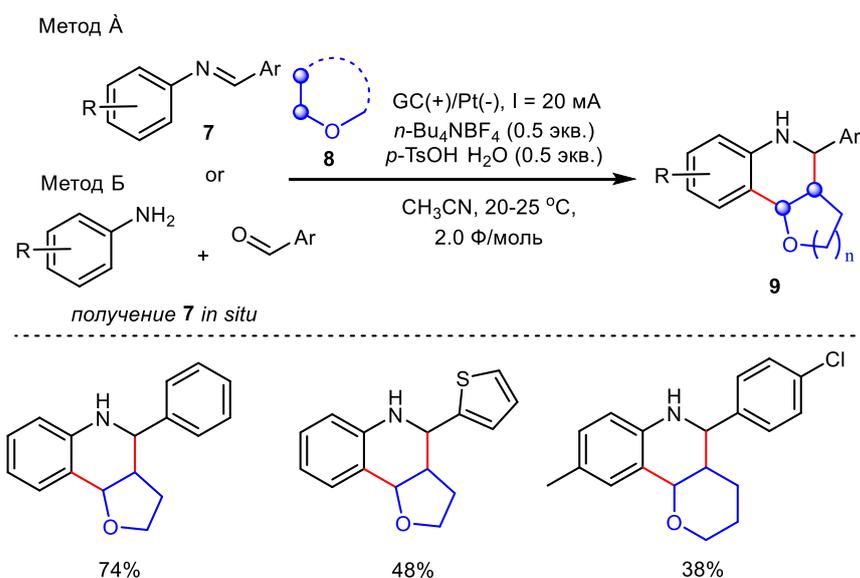
Окисление исходного амина **4** системой $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{ТВНР}$ приводит к образованию ключевого иминиевого интермедиата **A**. В тоже время, система $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{ТВНР}$ генерирует *трет*-бутоксид-радикал, который отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **5** с образованием радикала **B** (a). Кроме того, в малых количествах *трет*-бутоксид-радикал может генерироваться посредством термического распада *трет*-бутилгидропероксида, после чего происходит образование радикала **B** по аналогичному механизму (b). В результате процесса одноэлектронного переноса радикал **B** претерпевает дальнейшее окисление с образованием оксониевого интермедиата **C**. Гидролиз иминиевого интермедиата **A** приводит к образованию *N*-метиланилина (**E**) и $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ (**F**), а гидролиз оксокарбениевого интермедиата **C** – к лактолу (**D**). Образовавшиеся интермедиаты **E**, **F** и **D** далее вступают в реакцию циклоприсоединения с образованием продуктов **6** (Схема 6).

Схема 6. Предполагаемый путь образования продуктов **6**



Нашим коллективом был предложен электрохимический метод синтеза производных тетрагидрохинолина **9** из иминов **7** и простых эфиров **8** (Схема 7) [48].

Схема 7. Электрохимический синтез производных тетрагидрохинолина **9** из иминов **7** и простых эфиров **8**

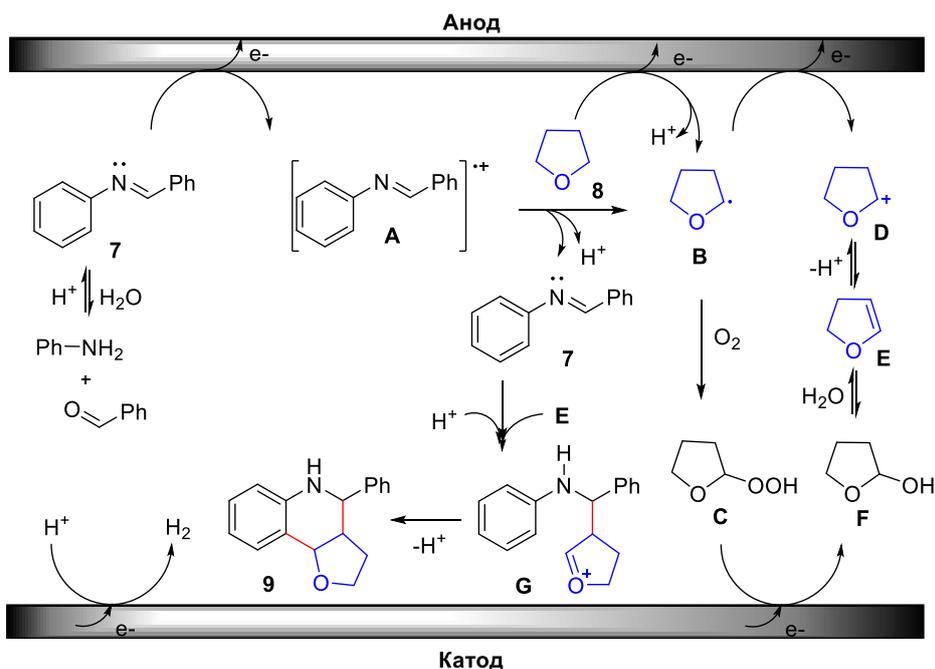


Электросинтез протекает через образование эфира енола из простого эфира с последующим [4+2]-циклоприсоединением. Реакция проводится в неразделенной электрохимической ячейке с платиновым катодом и стеклоуглеродным анодом. Примечательно, что при использовании в данном процессе различных химических окислителей вместо электрического тока, таких как аммоний церий (IV) нитрата, триацетата марганца (III), фенилдозоацетата или системы CuBr/t -бутилгидропероксид, приводило к высокой конверсии исходного имиона **7**, при этом продуктов **9** в реакционной смеси не наблюдалось. Кроме того, использование в качестве

исходных субстратов аминов и альдегидов (Метод Б), вместо иминов **7** (Метод А) не приводило к значительному снижению выходов продуктов **9**. (Схема 7)

В результате проведенных контрольных экспериментов был сделан вывод, что образование катиона **D** может происходить по двум направлениям: посредством двухэлектронного анодного окисления циклического простого эфира **8**, либо посредством анодного окисления исходного имина **7** с образованием катион-радикала **A**, который далее может оторвать атом водорода от простого эфира **8** с образованием радикала **B**, после чего происходит его анодное окисление до катиона **D**. Образовавшийся катион **D** подвергается депротонированию с образованием эфира енола **E**. В присутствии воды нельзя исключить образования соответствующего спирта **F**. Также нельзя исключить реакцию радикала **B** с растворенным в растворе кислородом, приводящую к образованию гидропероксида **C**, который восстанавливается на катоде с образованием спирта **F**. Катализируемое кислотой взаимодействие эфира енола **E** с имином **7** приводит к образованию катиона **G**, который подвергается циклизации и депротонированию с образованием продукта **9** (Схема 8).

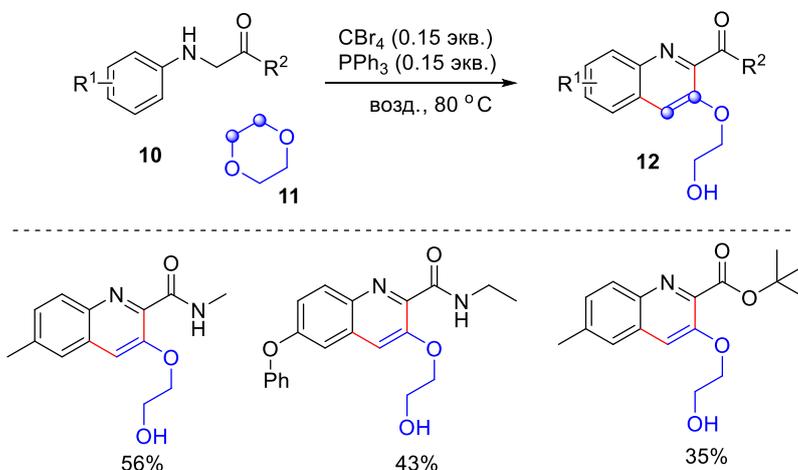
Схема 8. Предполагаемый путь образования продуктов **9**



В работе [49] авторы предложили метод окислительной циклизации ароматических производных глицина **10** с диоксаном **11** с образованием продуктов **12** под действием системы $SBBr_4/PPh_3/O_2$ (Схема 9). В реакцию вступали различные производные глицина **10**, амиды глицина и эфиры глицина с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце. Согласно предполагаемому механизму на начальной стадии в результате взаимодействия $SBBr_4$ с PPh_3 и последующего гомолитического

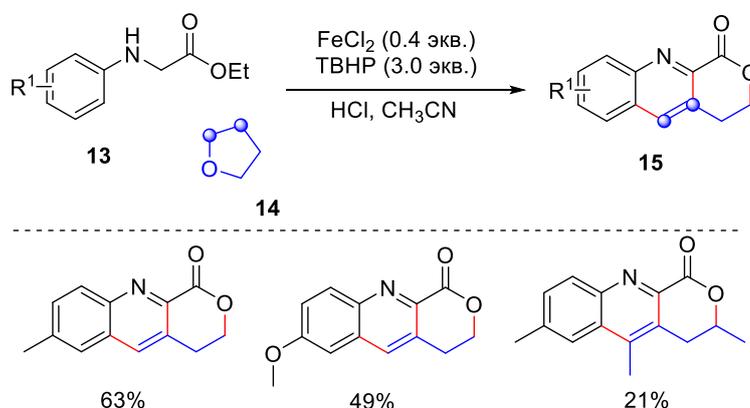
разрыва связи P-Br, генерируется радикал брома, который инициирует радикальный процесс окисления исходных субстратов.

Схема 9. Окислительная циклизация ароматических производных глицина **10** с диоксаном **11**



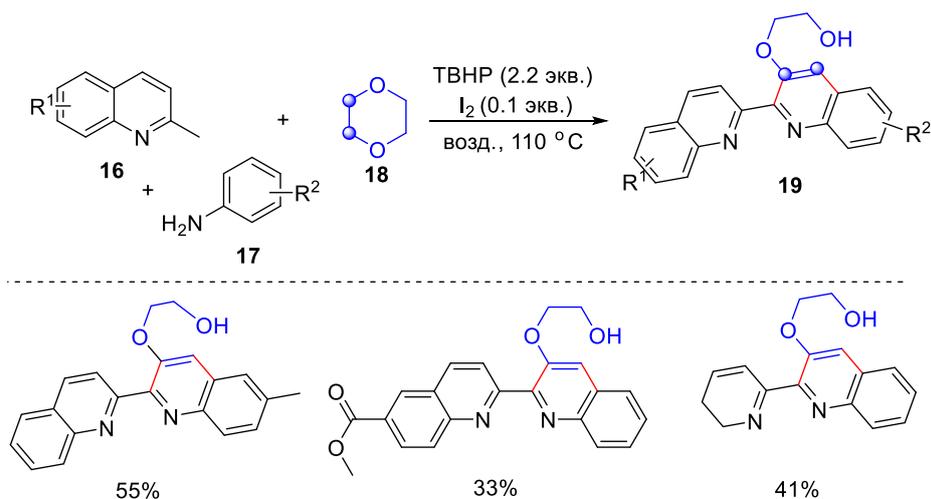
При использовании системы $\text{FeCl}_2/\text{HCl}/\text{TBHP}$ производные глицина **13** вступали в окислительную реакцию циклоприсоединения с тетрагидрофураном **14** с образованием аннелированных хинолинов **15** [50] (Схема 10).

Схема 10. Взаимодействие производных глицина **13** с тетрагидрофураном **14**



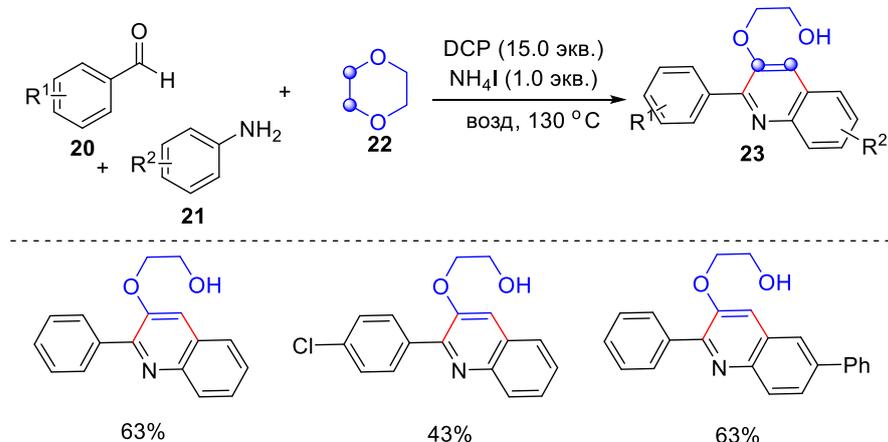
Разработана окислительная тандемная трехкомпонентная циклизация 2-метилхинолинов/2-метилхиноксалина/2-метилпиридина **16**, ариламинов **17** и 1,4-диоксана **18** с образованием производных 2-((2,2'-бихинолин)-3-илокси)этан-1-ола **19** [51] (Схема 11). Под действием системы I_2/TBHP происходит как окисление 1,4-диоксана с образованием эфира енола, так и окисление 2-метилзамещенных *N*-гетероциклов с образованием карбонильных соединений, которые затем образуют основания Шиффа, вступая в реакцию конденсации с анилинами. Полученные аддукты далее вступают в реакцию формального [4+2]-циклоприсоединения по механизму Поварова, с образованием производных 2-((2,2'-бихинолин)-3-илокси)этан-1-ола **19**.

Схема 11. Окислительная тандемная циклизация 2-метилхинолинов **16**, ариламинов **17** и 1,4-диоксана **18** под действием системы I₂/ТВНР



Этим же коллективом авторов был разработан метод получения производных 2-((2-арилхинолин-4-ил)окси)этан-1-ола **23** из ароматических альдегидов **20**, ариламинов **21** и 1,4-диоксана **22** под действием системы NH₄I/DCP (дикумилпероксид) (Схема 12) [52].

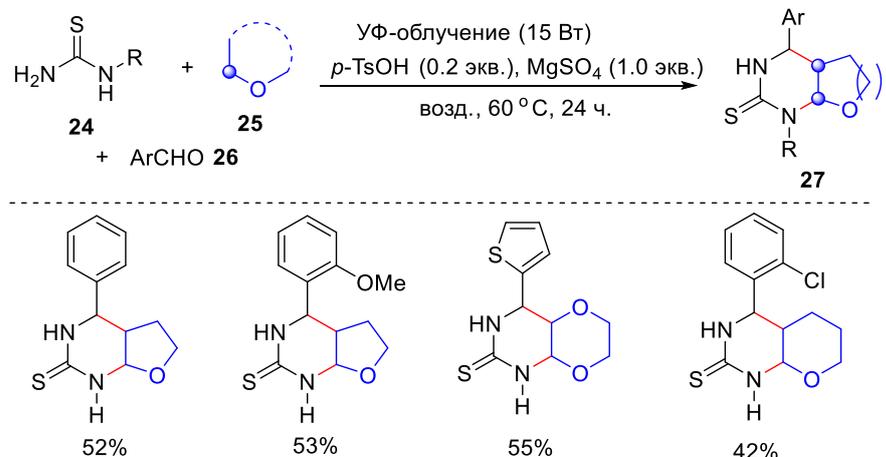
Схема 12. Трёхкомпонентная тандемная циклизация ароматических альдегидов **20**, ариламинов **21**, и 1,4 диоксана **22** под действием системы NH₄I/DCP



Было показано, что основным промежуточным интермедиатом в данном процессе является бензальанилин, полученный в результате конденсации бензальдегида **20** и анилина **21**. Авторами был сделан вывод, что механизм реакции предполагает образование радикальных интермедиатов, которые в результате тандемных процессов присоединения к ненасыщенной С-Н связи и последующей внутримолекулярной циклизации приводят к производным 2-((2-арилхинолин-4-ил)окси)этан-1-ола **23**.

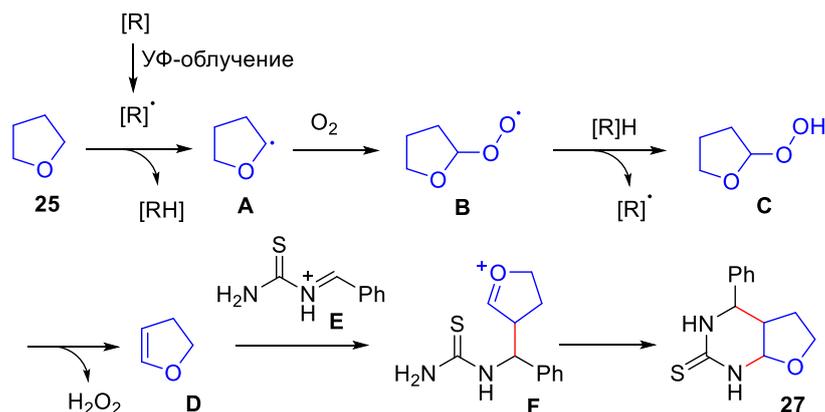
Похожий подход был использован для синтеза пиримидинов **27** [53]. Окислительная мультикомпонентная реакция конденсации производных тиомочевин **24**, циклических простых эфиров **25** и ароматических альдегидов **26** проводилась при УФ-облучении люминисцентной лампой (15 Вт) (Схема 13).

Схема 13. Окислительная мультикомпонентная реакция конденсации производных тиомочевины **24**, циклических простых эфиров **25** и ароматических альдегидов **26**, под действием УФ-излучения



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 14.

Схема 14. Предполагаемый путь образования пиридинонов **27**



Реакция протекает по свободно-радикальному механизму. Под действием УФ-излучения на вещество $[\text{R}]$ образуются радикалы, которые могут отрывать атом водорода от исходного эфира **25** с образованием радикала **A**. Взаимодействие радикала **A** с молекулярным кислородом приводит к образованию перокси-радикала **B**, который отрывает атом водорода от неизвестного интермедиата $[\text{R}]\text{H}$ с образованием гидропероксида **C**. Потеря молекулы H_2O_2 приводит к образованию дигидрофурана **D**. Далее происходит конденсация тиомочевины **24** и арилальдегида **26** с образованием имина **E**, который взаимодействует с дигидрофураном **D**, образуя конечный продукт **27**.

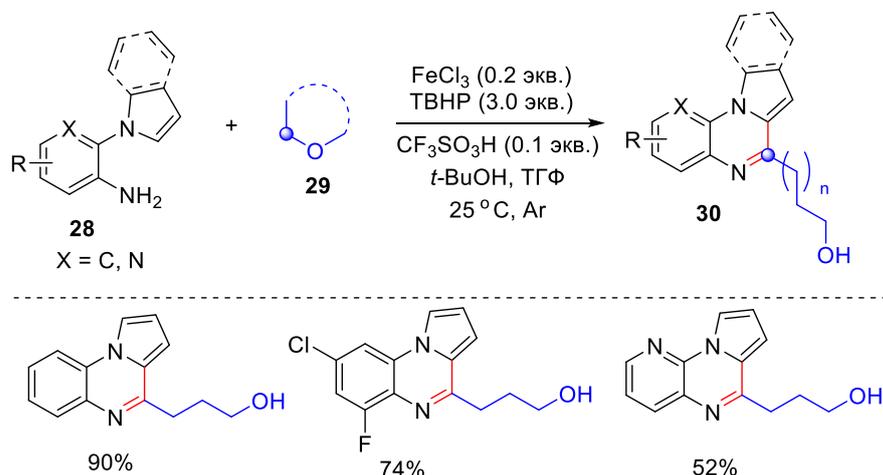
1.2.3 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов с включением в образующийся цикл одного атома простого эфира

Генерируемый под действием окислительных систем α -алкокси-радикал, может присоединяться по ненасыщенным С-С связям гетероароматического кольца исходных

субстратов с образованием промежуточных интермедиатов, которые подвергаются последующему окислению и внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, образуя новые, более сложные гетероциклические системы. Такой подход был применен для синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинового и имидазо[1,2-*a*]пиридинового каркасов.

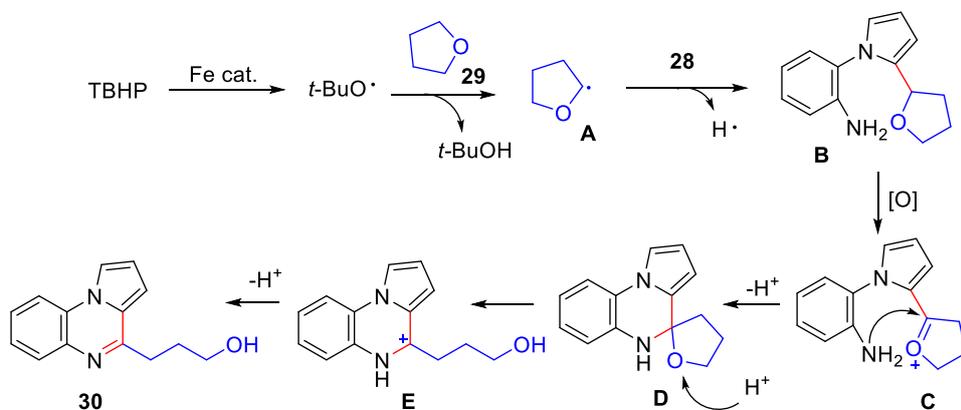
В работе [54] был предложен метод синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **30** из 1-(2-аминофенил)пирролов **28** и циклических простых эфиров **29**. Окислительная C-N функционализация простых эфиров с образованием новых C-C и C-N связей проводили под действием системы Fe³⁺/ТВНР (Схема 15). В реакцию вступали 1-(2-аминофенил)пирролы **28** с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце. Также в качестве субстратов были использованы различные циклические простые эфиры, тетрагидротиофен и пирролидин.

Схема 15. Синтез пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **30** из 1-(2-аминофенил)пирролов **28** и циклических простых эфиров **29** под действием системы Fe³⁺/ТВНР



Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 16.

Схема 16. Предполагаемый путь образования продуктов **30**

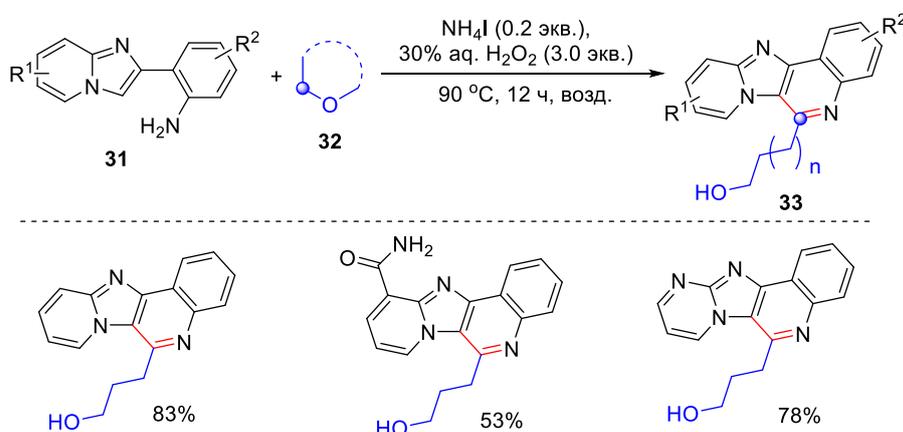


В присутствии солей Fe³⁺ ТВНР подвергается распаду с образованием *трет*-бутоксид радикала. *Трет*-бутоксид радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **29** с образованием радикала **A**. На следующей стадии происходит взаимодействие радикала **A**

с исходным соединением **28** с образованием интермедиата **В** и отщеплением атома водорода. Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация интермедиата **С**, который образуется в результате окисления интермедиата **В**, приводит к образованию интермедиата **Д**. В результате протонирования промежуточного соединения **Д** происходит образование интермедиата **Е**, из которого в результате элиминирования протона образуется продукт **30**.

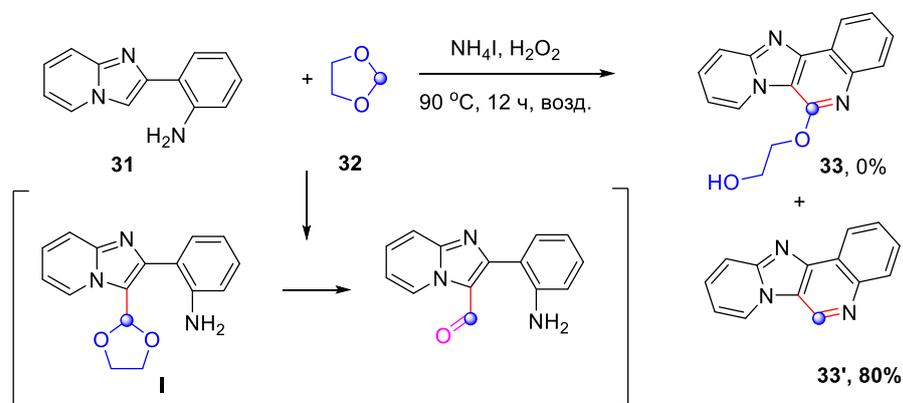
Был предложен новый подход для синтеза хинолин-аннелированных имидазопиридинов **33** на основе окислительного кросс-сочетания имидазопиридинов **31** и простых эфиров **32**. Водный раствор пероксида водорода выступал в качестве окислителя (Схема 17) [55].

Схема 17. Синтез хинолин-аннелированных имидазопиридинов **33** из имидазопиридинов **31** и простых эфиров **32** под действием системы $\text{NH}_4\text{I}/\text{H}_2\text{O}_2$



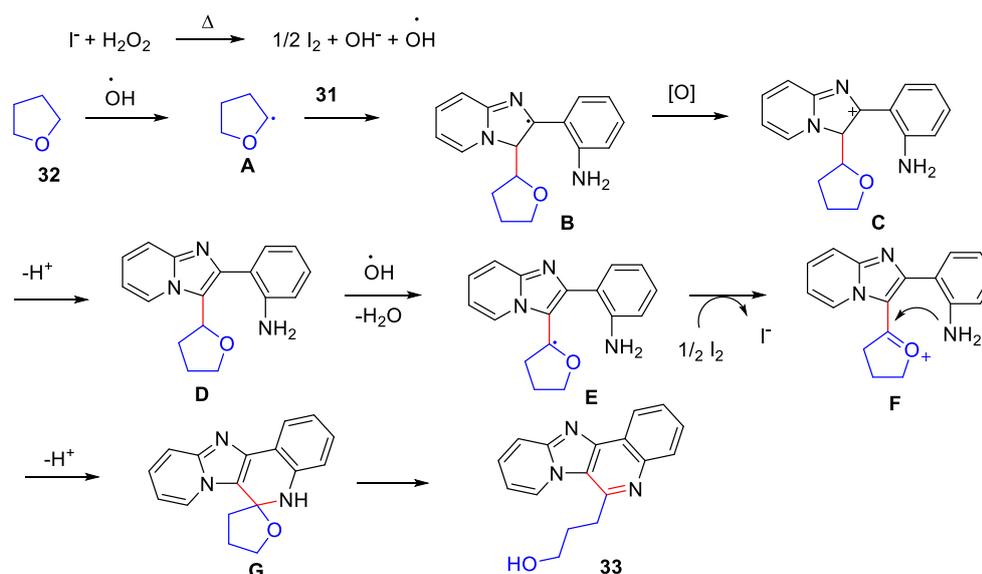
При использовании 1,3-диоксолана в качестве субстрата в стандартных условиях образовывался продукт **33'**, а продукта **33** обнаружено не было (Схема 18).

Схема 18. Реакция 2-(имидазо [1,2-а] пиридин-2-ил) анилина **31** с 1,3-диоксоланом **32** в оптимальных условиях



Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 19.

Схема 19. Предполагаемый путь образования хинолин-аннелированных имидазопиридинов **33**



Реакция начинается с распада H_2O_2 , инициируемого NH_4I , с образованием гидроксильного радикала. Гидроксильный радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **32** с образованием радикала **A**. Радикал **A** атакует исходное соединение **31** с образованием интермедиата **B**. Окисление **B** приводит к образованию карбокатиона **C**, который преобразуется в **D** посредством элиминирования протона. Далее гидроксильный радикал отрывает атом водорода от интермедиата **D**. Образовавшийся α -оксиалкильный радикал **E** подвергается дальнейшему окислению до катиона **F**. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная циклизация приводит к образованию нестабильного интермедиата **G**, который легко превращается в конечный продукт **33**.

Похожий подход использовался и для сборки серу-содержащих гетероциклов. В работе [56] сообщается о мультикомпонентном синтезе аннелированных 1,3,6-бензотиадиазепинов **36** из 1-(2-аминоарил)пирролов **34**, в котором участвует элементарная сера и происходит разрыв C-O связи простого эфира **35**. (Схема 20).

Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 21. Трет-бутокси радикал, образованный в результате взаимодействия ТВНР с $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **35** с образованием радикала **A**, который перехватывается S_8 , образуя радикал **B**. Присоединение радикала **B** к исходному субстрату **34** приводит к образованию интермедиата **C**, который преобразуется в интермедиат **D** посредством депротонирования. Образование интермедиата **F** происходит в результате отрыва атома водорода от интермедиата **D** и последующего за этим процесса одноэлектронного переноса. Внутримолекулярная циклизация, раскрытие кольца и депротонирование промежуточного продукта **H** приводит к образованию продукта **36**.

Схема 20. Взаимодействие 1-(2-аминоарил)пирролов **34**, простых эфиров **35** и элементарной серы под действием системы ТВНП/*n*-Bu₄NI

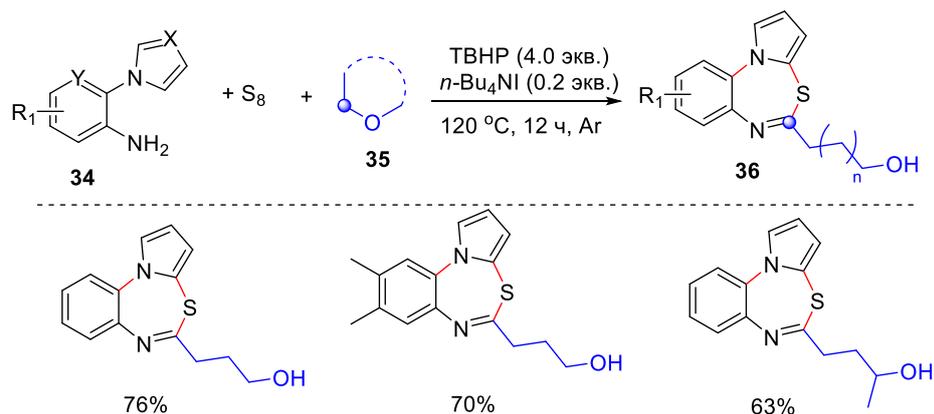
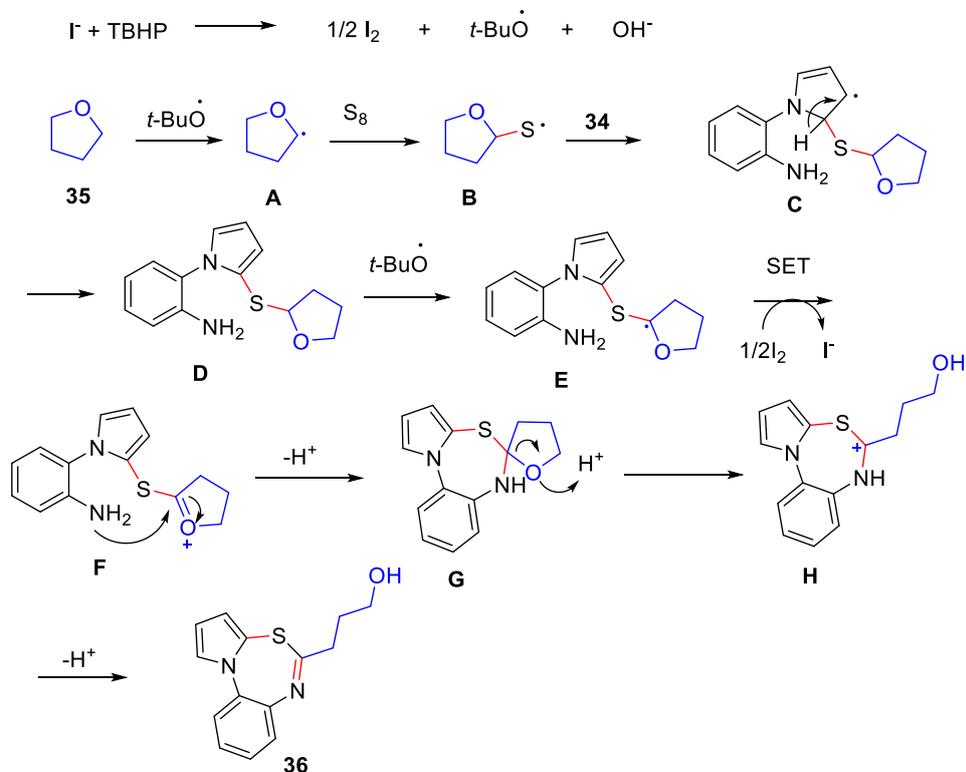


Схема 21. Возможный путь образования продуктов **36**

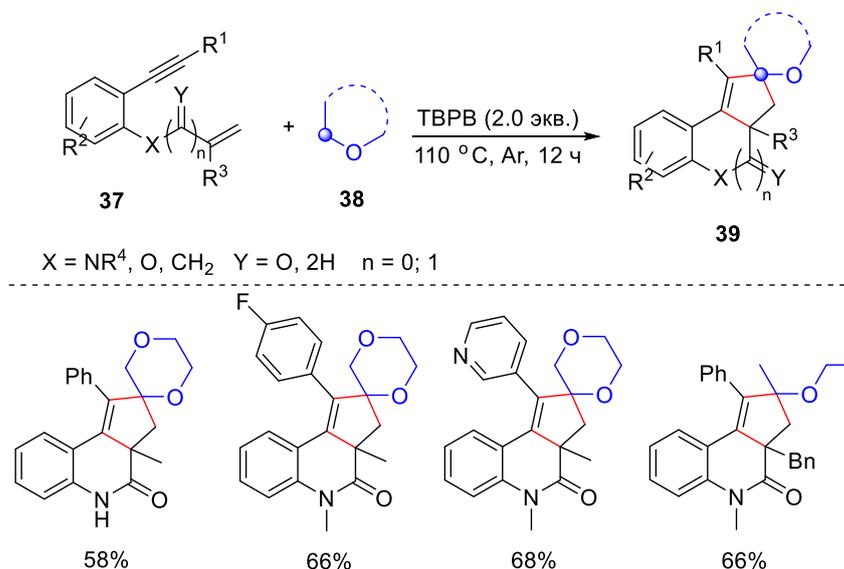


В качестве исходных субстратов для синтеза азотсодержащих гетероциклов с использованием простых эфиров могут выступать субстраты, содержащие кратные связи. Образовавшиеся в результате присоединения α -алкокси-радикала по C-C двойным связям промежуточные радикальные интермедиаты далее вступают в процессы внутримолекулярной циклизации. В нижеописанных работах был осуществлен именно такой подход к сборке азотсодержащих гетероциклов.

В работе [57] авторы впервые осуществили процесс, который включает в себя повторяющуюся дважды последовательность: окислительная C(sp³)-H-функционализация связей простого эфира / циклизация. Окислительная радикальная [2+2+1]

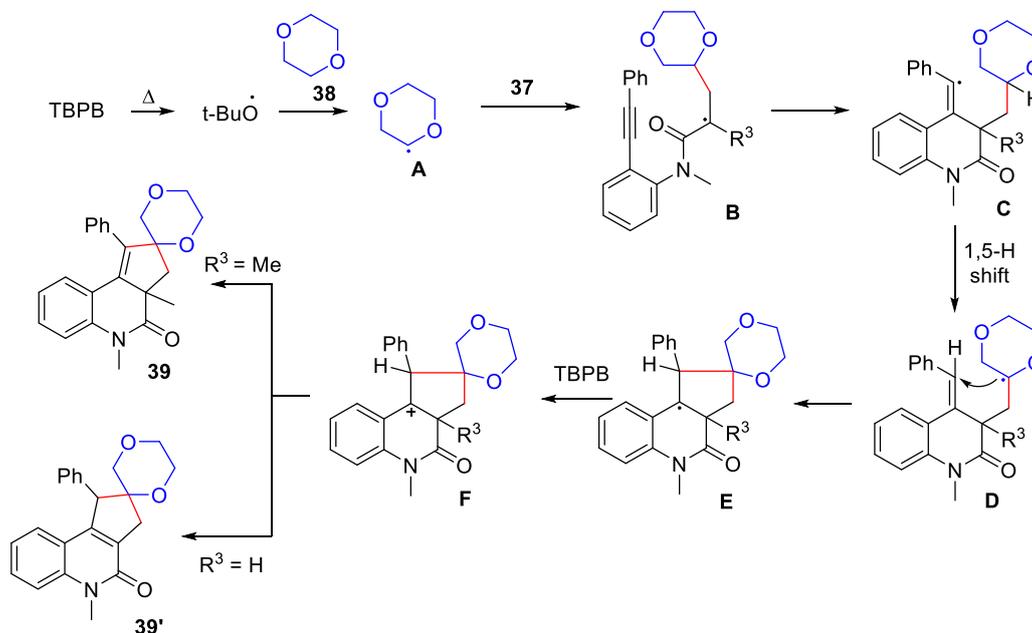
карбоциклизация бензол-связанных 1,п-енинов ($n = 6,7$) **37** с простыми эфирами **38** протекает под действием *трет*-бутилпероксибензоата (ТВРВ) с образованием аннелированных пятичленных карбоциклов **39**, включая циклопента[с]хромен-4-оны, циклопента[с]хромены, циклопента[*b*]бензофуран и циклопента[*a*]инден (Схема 22).

Схема 22. Окислительная радикальная [2+2+1] карбоциклизация бензол-связанных 1,п-енинов ($n = 6,7$) **37** с простыми эфирами **38**



Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 23.

Схема 23. Предполагаемый механизм образования продуктов **39**

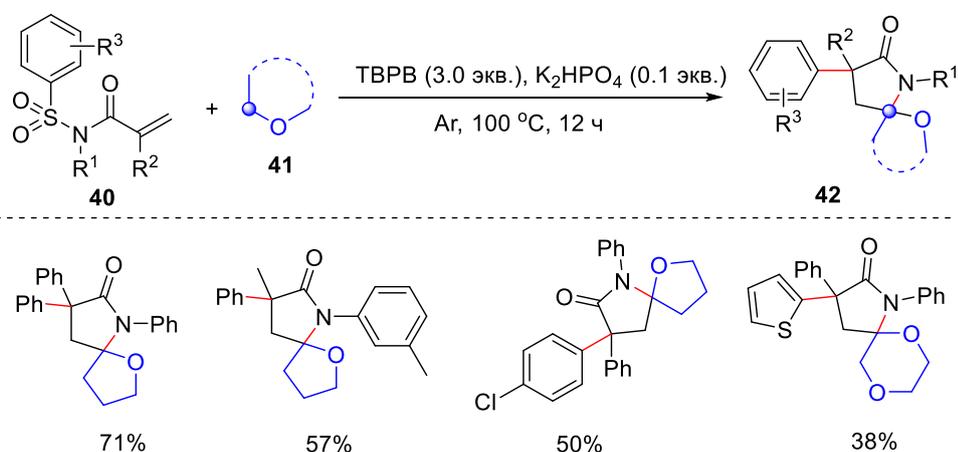


В результате разрыва С-Н связи простого эфира **38** под действием *трет*-бутоксид радикала, сгенерированного из ТВРВ при нагревании, происходит образование радикала **A**. Присоединение **A** по С=С связи енина **37** приводит к образованию интермедиата **B**, после чего происходит циклоприсоединение по тройной С-С связи с образованием

винильного радикального интермедиата **C**. Интермедиат **C** подвергается 1,5-Н сдвигу, после чего происходит второе циклоприсоединение по двойной связи С-С с образованием промежуточного соединения **E**. Интермедиат **E** взаимодействует с ТВРВ с образованием интермедиата **F**. На последней стадии происходит отрыв протона от интермедиата **F**, в результате чего образуется конечный продукт **39**.

Описан метод получения пирролидин-2-онов **42** посредством межмолекулярной [4+1] каскадной реакции гетероаннелирования *N*-(арилсульфонил)акриламидов **40** с простыми эфирами **41** (Схема 24) [58]. При этом образуются две новые С-С и одна С-Н связи. Реакция протекает в присутствии ТВРВ в качестве окислителя при 100 °С. Гидроортофосфат калия (K₂HPO₄) использовали в качестве основания.

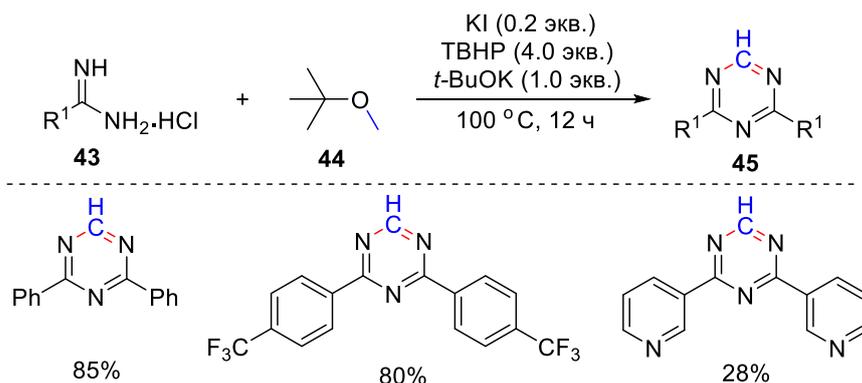
Схема 24. [4+1] каскадная реакция гетероаннелирования *N*-арилзамещенных акриламидов **40** с простыми эфирами **41**



Описаны методы сборки азотсодержащих гетероциклов, в которых простой эфир выступает в качестве источника метинового фрагмента.

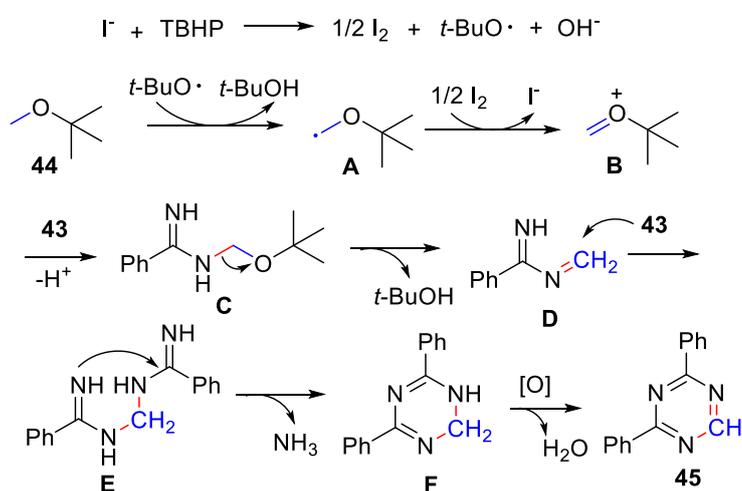
В работе [59] приведен метод получения 2,4-дизамещенных 1,3,5-триазинов **45** посредством формального [3+2+1] окислительного циклоприсоединения амидинов **43** к простым эфирам **44** под действием системы KI/ТВНР (Схема 25).

Схема 25. Окислительное [3+2+1] циклоприсоединение амидинов **43** к простым эфирам **44** для синтеза 2,4-дизамещенных 1,3,5-триазинов **45**



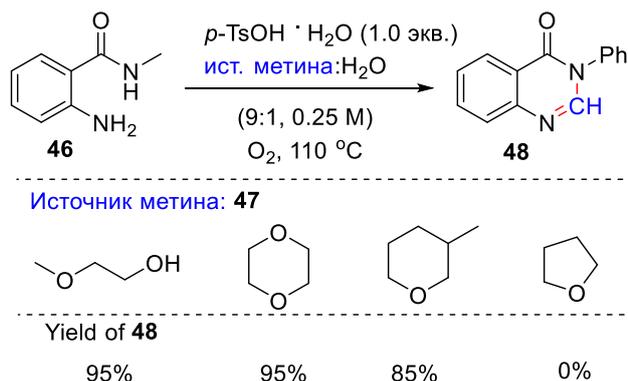
Под действием KI на ТВНР происходит образование *tert*-бутоксильного радикала и молекулярного йода. Образовавшийся *tert*-бутоксильный радикал отрывает атом водорода от метил-*tert*-бутилового эфира **44** с образованием *tert*-бутоксиметильного радикала **A**, который подвергается дальнейшему окислению с образованием оксониевого иона **B**. В результате нуклеофильного присоединения исходного амидина **43** к **B** образуется интермедиат **C**. Последующий разрыв C-O связи интермедиата **C** приводит к образованию имида **D**. Нуклеофильное присоединение амидина **43** к **D** приводит к образованию интермедиата **E**, который внутримолекулярно циклизуется с элиминированием молекулы аммиака и последующей ароматизации с образованием конечного триазина **45** (Схема 26).

Схема 26. Предполагаемый механизм окислительного [3+2+1] циклоприсоединения амидинов **43** к простым эфирам **44**



Простые эфиры **47** использовались в качестве источника метинового фрагмента для синтеза хиначолонов **48** из 2-амино-*N*-фенилбензамидов **46** (Схема 27) [60]. Наибольшие выходы продукта были достигнуты при использовании 2-метоксиэтанола, 1,4-диоксана и 3-метилтетрагидро-2*H*-пирана.

Схема 27. Взаимодействие 2-амино-*N*-фенилбензида **46** с простыми эфирами **47** в присутствии толуолсульфо кислоты и молекулярного кислорода

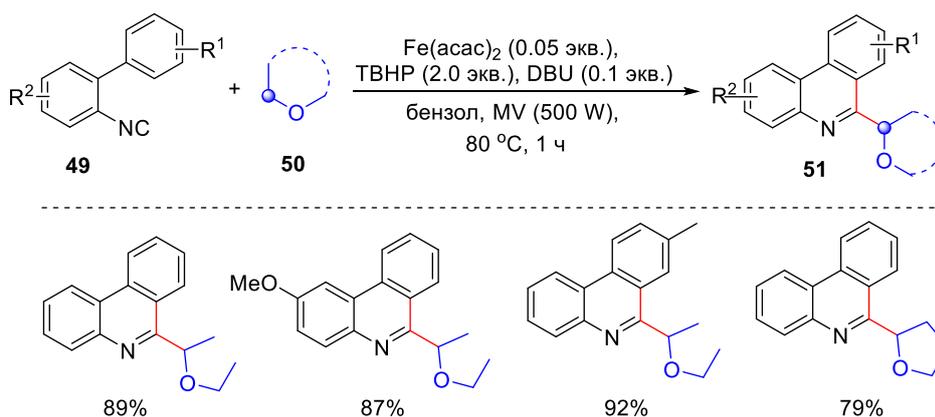


1.2.4 Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов без включения атомов простого эфира в образующийся цикл

Изоцианидная группа – единственная стабильная функциональная группа, содержащая двухвалентный углерод. Благодаря своей классической карбеноподобной реакционной способности, арилизоцианиды могут легко присоединять α -оксиалкильные радикалы, и таким образом, быть универсальными строительными блоками для сборки азотсодержащих каркасов. Такая стратегия была использована для синтеза фенантридинового, изохинолинового, бензотиазольного циклов, а также для гетероциклов, в состав которых входят два фрагмента – бензимидазол и хиназолин.

В работе [61] описан метод получения производных фенантридина **51** из бифенил изоцианидов **49** и простых эфиров **50**, под действием микроволнового излучения (Схема 28). Реакция катализировалась ацетилацетонатом железа, ТВНП использовался в качестве окислителя, а 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (далее DBU) в качестве лиганда.

Схема 28. Получение производных фенантридина **51** окислительной каскадной реакцией бифенил изоцианидов **49** с простыми эфирами **50**



Селективная С-Н функционализация, инициируемая борил-радикалами для синтеза функционализированных фенантридинов **54** представлена в работе [62] (Схема 29). В качестве окислителя в рассматриваемом процессе был взят 4-цианопиридин-*N*-оксид.

Основываясь на контрольных экспериментах, был предложен механизм реакции, представленный на Схеме 30. На первой стадии происходит взаимодействие B_2Pin_2 (бис(пинаколато)диборона) с 4-цианопиридином, в результате чего образуется пиридин-борил-радикал **A**. Далее происходит обмен лигандами с образованием координированного с простым эфиром борил-радикала **B**, который отрывает атом водорода от простого эфира **53** с образованием радикала **C**. На последней стадии радикал **C** присоединяется к изоцианиду **52** с образованием интермедиата **D**, после чего происходит ароматизация и образуется конечный продукт **54**.

Схема 29. Взаимодействие изоцианидов **52** с простыми эфирами **53**, инициируемое борил-радикалами

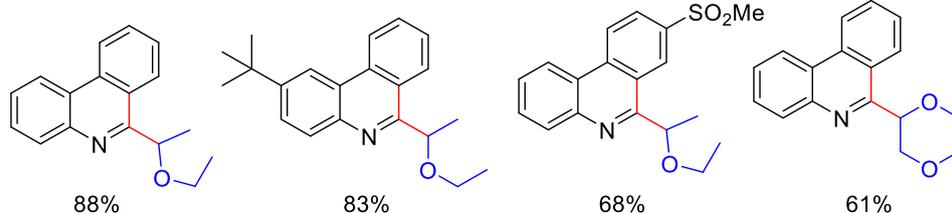
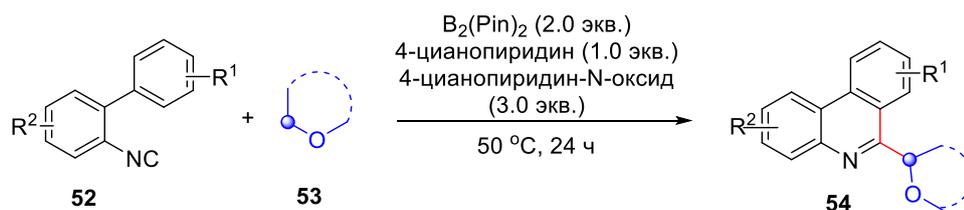
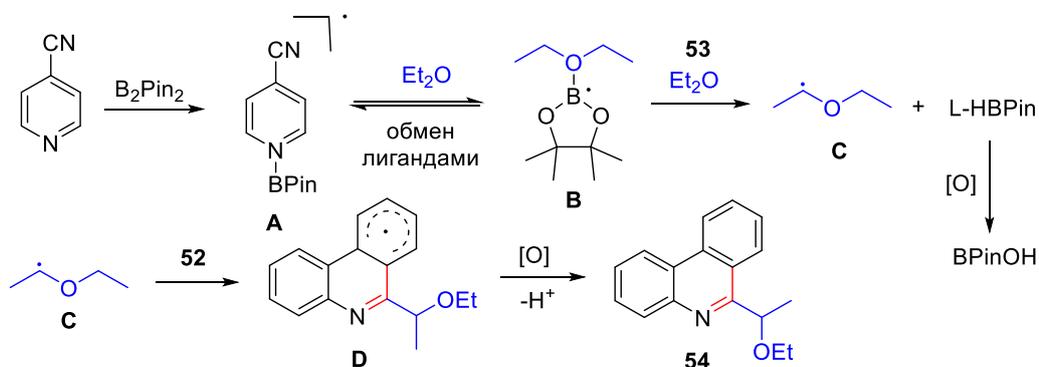
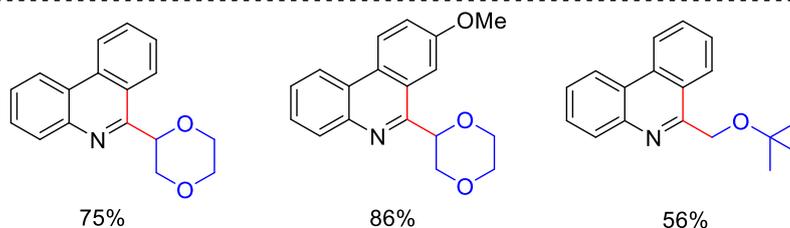
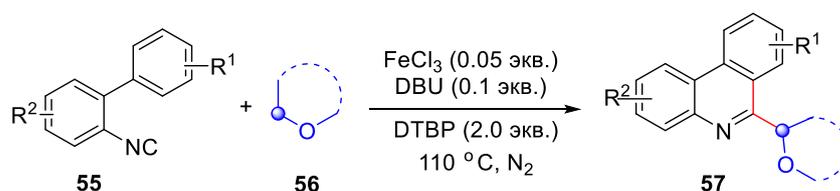


Схема 30. Предполагаемый путь образования продуктов **54**



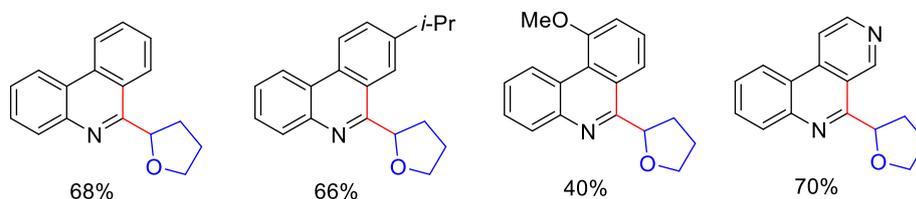
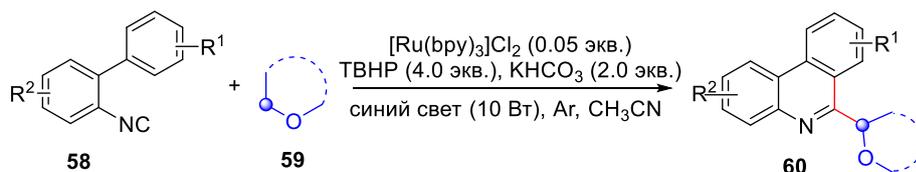
Система $\text{Fe}^{3+}/\text{DBU}/\text{DTBP}$ была использована для реакции между бифенил изоцианидами **55** и простыми эфирами **56** (Схема 31) [63].

Схема 31. Взаимодействие изоцианидов **55** с простыми эфирами **56** под действием системы $\text{Fe}^{3+}/\text{DBU}/\text{DTBP}$



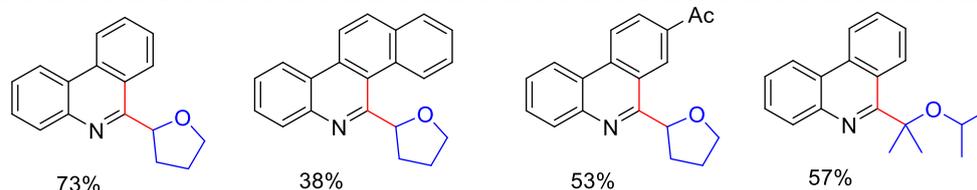
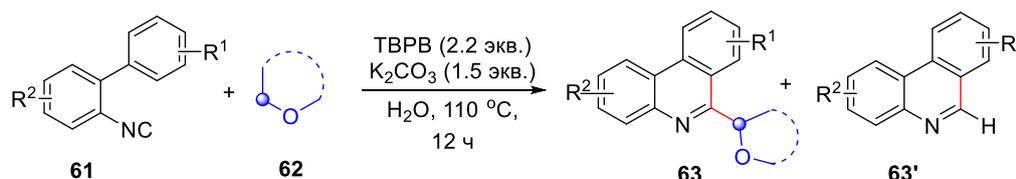
Окислительная радикальная каскадная реакция, инициируемая видимым светом и приводящая к алкилированным изохинолинам и фенантридинам **58** из бифенил изоцианидов **59** и простых эфиров **60** была продемонстрирована в работе [64] (Схема 32).

Схема 32. Синтез алкилированных фенантридинов и изохинолинов **60** из бифенил изоцианидов **58** и простых эфиров **59** под действием видимого света



Производные фенантридина **63** были получены реакцией присоединения/циклизации изоцианидов **61** с различными простыми эфирами **62**, инициируемой ТВРВ, в слабощелочных водных растворах [65] (Схема 33).

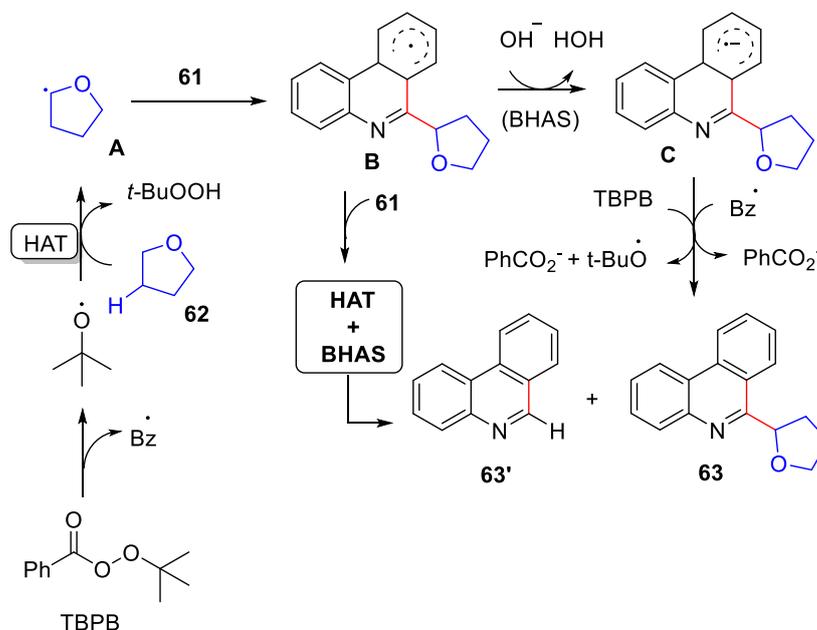
Схема 33. Взаимодействие изоцианидов **61** с простыми эфирами **62** под действием системы ТВРВ/ K_2CO_3 , H_2O



Отличительной особенностью метода является решающая роль водного раствора K_2CO_3 в образовании продуктов циклоприсоединения. Основываясь на литературных данных, авторы решили отнести данное превращение к типу «гомолитических реакций замещения, катализируемых основанием» (далее ВНАС). Предполагается радикальный каскадный механизм реакции, показанный на Схеме 34. На первой стадии происходит термический распад ТВРВ. Образовавшийся *трет*-бутокси-радикал отрывает атом водорода от простого эфира **62**, с образованием радикала **A**. Присоединение радикала **A** к исходному изоцианиду **61** и последующее внутримолекулярное присоединение к ароматическому кольцу приводит к образованию интермедиата **B**. Образовавшийся радикал **B** является сильной кислотой и может быть депротонирован водным раствором основания (водным раствором K_2CO_3), в результате чего образуется анион радикал **C**. Образовавшийся интермедиат **C** является сильным восстановителем, который может

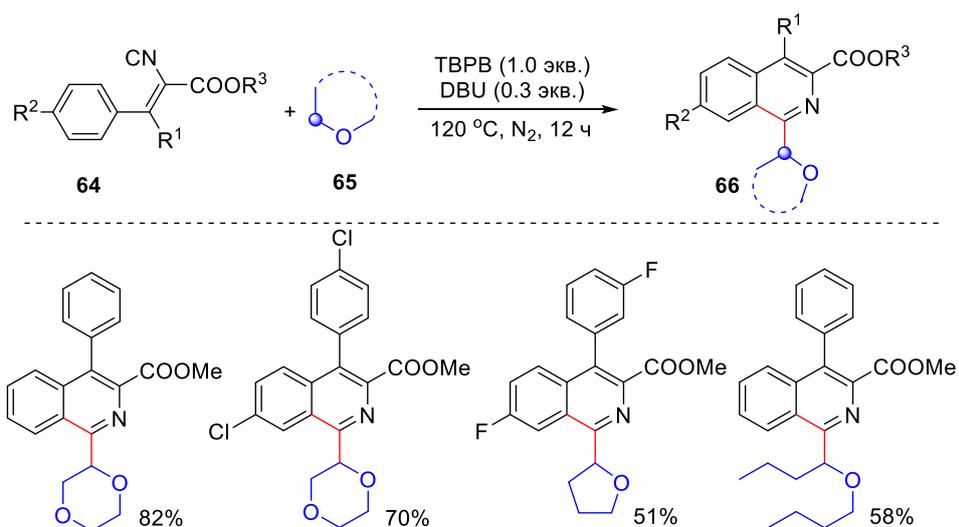
легко отдавать электрон бензоильному радикалу или ТВРВ с образованием продукта **63**. Образование побочного продукта объясняется тем, что интермедиат **B** может переносить атом водорода на исходный изоцианид (НАТ), что после аналогичного процесса ВНАС приводит к образованию побочного продукта **63'**. Это объяснение согласуется с наблюдением авторов, что ни ТГФ, ни H₂O не были источником водорода для **63'**.

Схема 34. Предполагаемый путь образования продуктов **63**



При взаимодействии винилизоцианидов **64** с простыми эфирами **65** в присутствии ТВРВ и DBU были получены функционализированные изохинолины **66** [66] (Схема 35).

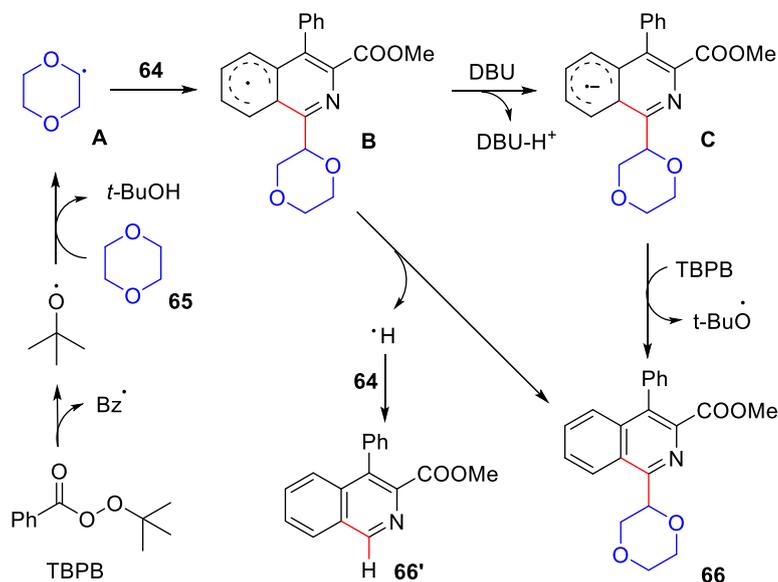
Схема 35. Взаимодействие винилизоцианидов **64** и простых эфиров **65** под действием системы ТВРВ/DBU



Роль DBU в данном процессе сводится к депротонированию интермедиата **B**, в результате чего образуется анион-радикал **C**. Далее анион-радикал **C** окисляется ТВРВ с образованием продукта циклоприсоединения **66**. В отсутствие DBU, как отмечают

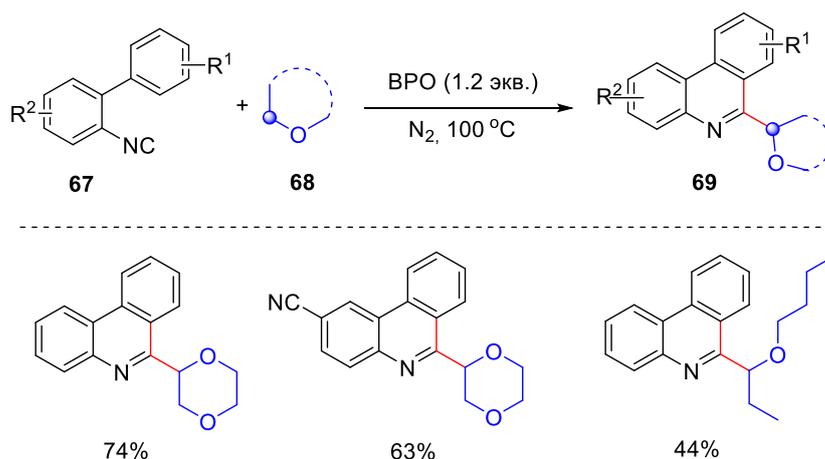
авторы, промежуточный продукт **B** отщепляет атом водорода с образованием конечного продукта **66**. Атом водорода, в свою очередь, реагирует с исходным винилизоцианидом **64**, образуя побочный продукт **66'** (Схема 36).

Схема 36. Возможный путь образования изохинолинов **66**



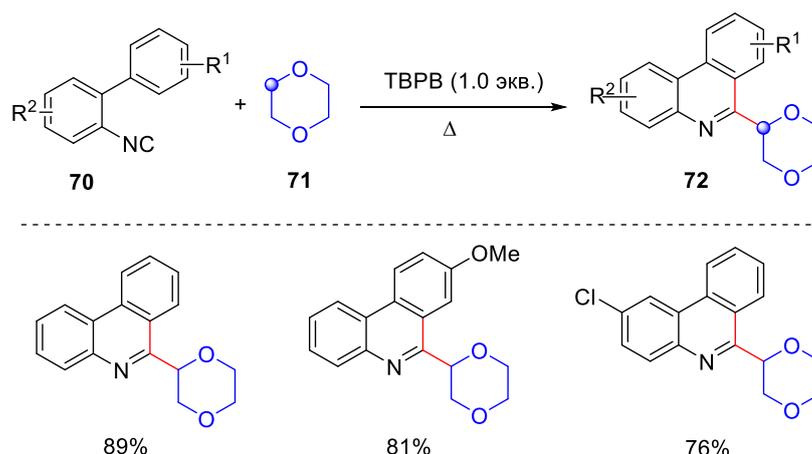
Были получены различные функционализированные фенантридины **69** из изоцианидов **67** и простых эфиров **68** окислительной радикальной каскадной реакцией, инициируемой бензоилпероксидом (далее ВРО) при нагревании [67]. В реакцию вступали исходные арилизоцианиды с донорными и акцепторными заместителями в бензольных кольцах. Также были использованы различные простые эфиры (Схема 37).

Схема 37. Взаимодействие изоцианидов **67** и простых эфиров **68** инициируемое бензоилпероксидом



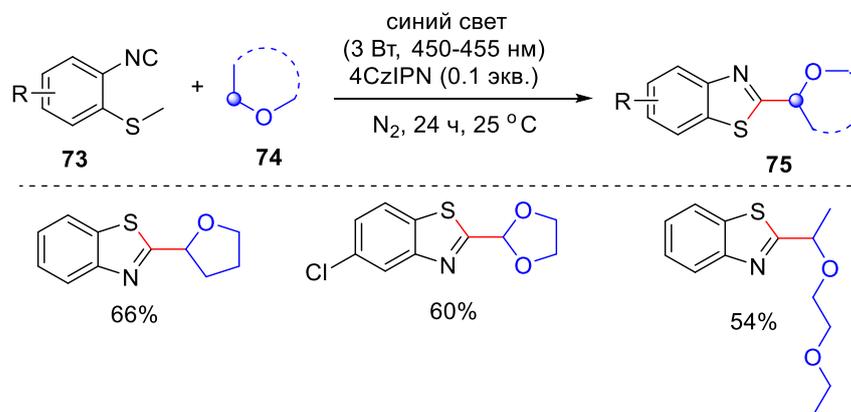
В работе [68] алкилированные фенантридины **72** были получены из изоцианидов **70** и диоксана **71** под действием ТВРВ при кипячении (Схема 38).

Схема 38. Синтез алкилированных фенантридинов **72** из изоцианидов **70** и диоксана **71**, инициируемый ТВРВ



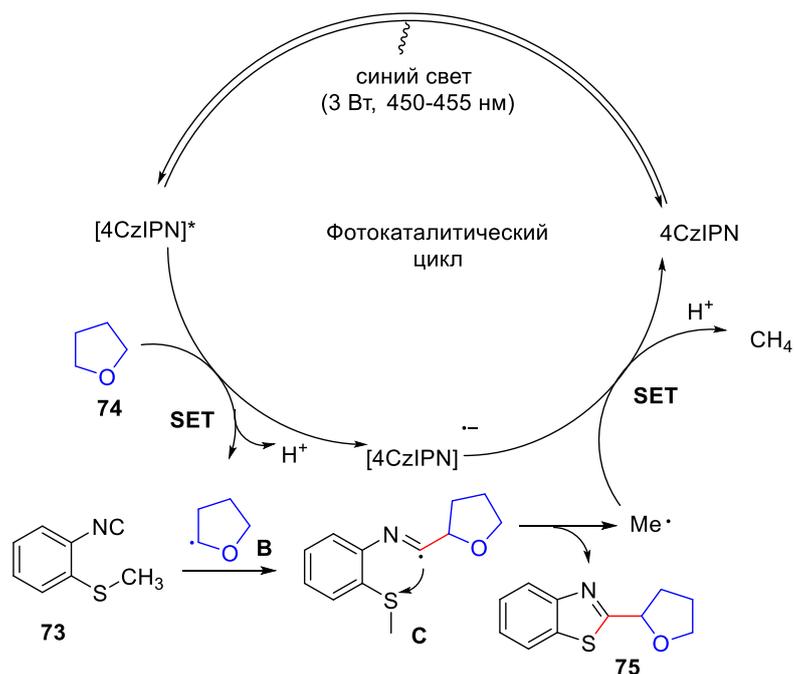
Был предложен эффективный подход для синтеза бензотиазолов **75**, содержащих фрагмент простого эфира, по реакции 2-изоцианоарилтиоэфиров **73** с простыми эфирами **74**, инициируемой видимым светом. В качестве фотокатализатора в данном процессе использовался 1,2,3,5-тетракис-(карбазол-9-ил)-4,6-дицианобензол (4CzIPN) (Схема 39) [69].

Схема 39. Иницируемая видимым светом каскадная циклизация 2-изоцианоарилтиоэфиров **73** с простыми эфирами **74**



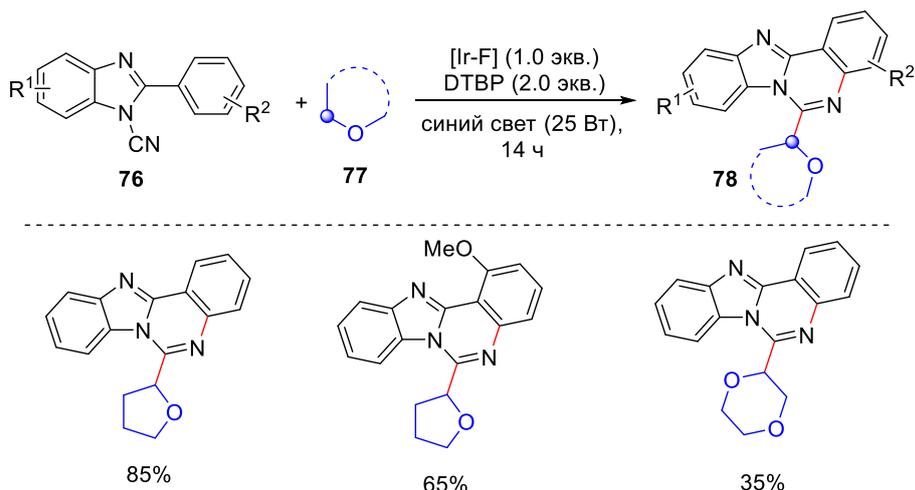
Механизм реакции представлен на Схеме 40. Под действием видимого света **4CzIPN** переходит в возбужденное состояние **4CzIPN***. В результате процесса одноэлектронного переноса (SET) от ТГФ (**74**) к **4CzIPN*** происходит образование радикала **B**, который реагирует с исходным изоцианоарилтиоэфиром **73**, образуя имидоильный радикал **C**, который затем подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием продукта **75** и элиминированием метильного радикала. Метильный радикал взаимодействует с протоном, образуя катион-радикал метана, который затем превращается в метан под действием анион-радикала фотокатализатора, что в свою очередь приводит к регенерации фотокатализатора **4CzIPN**.

Схема 40. Предполагаемый механизм взаимодействия изоцианоарилтиоэфиров **73** с простыми эфирами **74** в условиях фотоокислительного катализа



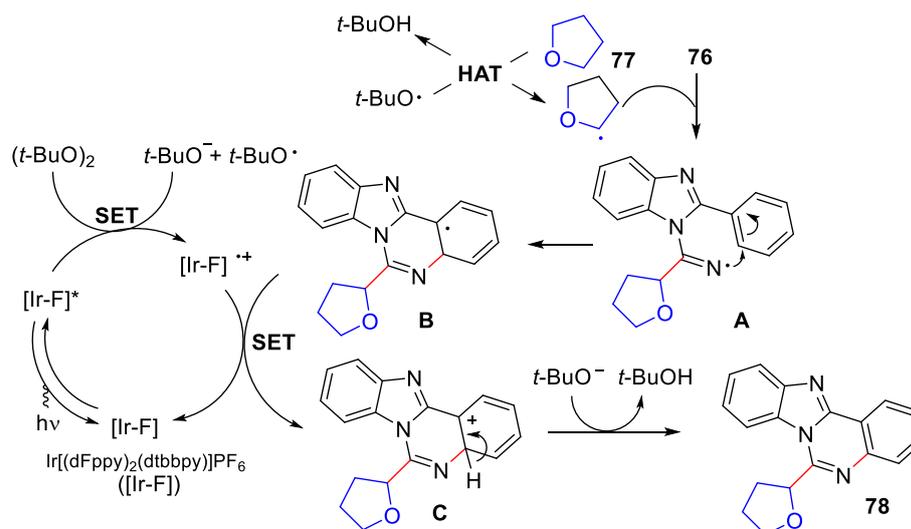
Иницируемая видимым светом циклизация простых эфиров **76** с цианамидами **77** была продемонстрирована в работе [70]. Этот метод позволяет эффективно получать тетрациклические бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **78**, в структуру которых входят два базовых гетероцикла – бензимидазол и хиназолин, входящих в состав многих природных соединений и биологически активных веществ [71,72] (Схема 41).

Схема 41. Иницируемая видимым светом окислительная радикальная каскадная циклизация простых эфиров **77** с цианамидами **76**



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 42.

Схема 42. Предполагаемый путь образования продуктов **78**

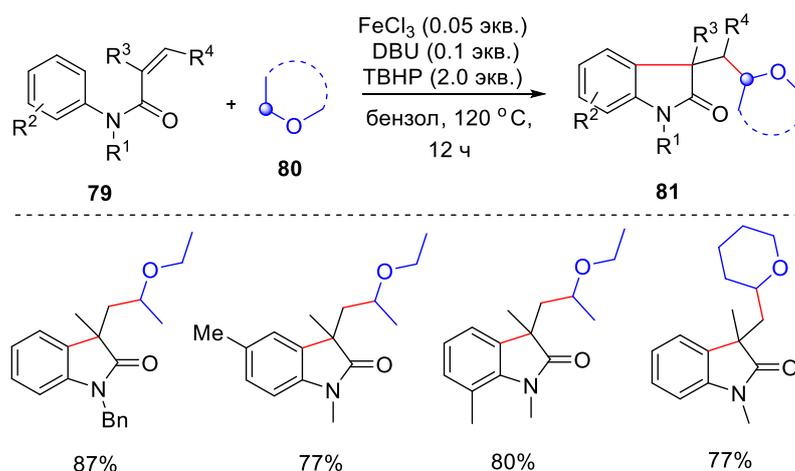


Облучение видимым светом фотокатализатора $[\text{Ir-F}]$ приводит к образованию возбужденных частиц $[\text{Ir-F}]^*$, которые восстанавливают DTBP до *трет*-бутоксильного радикала и *трет*-бутоксильного аниона, при этом образуется катион-радикал $[\text{Ir-F}]^{\bullet+}$. Образовавшийся *трет*-бутоксильный радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **77** с образованием C-центрированного радикала ТГФ, который затем присоединяется к цианогруппе исходного цианоамина **76**, образуя интермедиат **A**. В результате внутримолекулярной радикальной циклизации образуется интермедиат **B**, который окисляется до катиона **C** частицами $[\text{Ir-F}]^{\bullet+}$, генерируемых *in-situ*, при этом регенерируется сам фотокатализатор. На последней стадии происходит депротонирование интермедиата **C** *трет*-бутоксильным анионом, в результате чего образуется конечный продукт **78**.

Другой стратегией для сборки азотсодержащих гетероциклов, в структуру которых не входят атомы простого эфира, является присоединение α -оксиалкильного радикала к кратным связям субстратов с последующей внутримолекулярной циклизацией. Такой подход был использован для сборки 2-карбонил-содержащих *N*-гетероциклов.

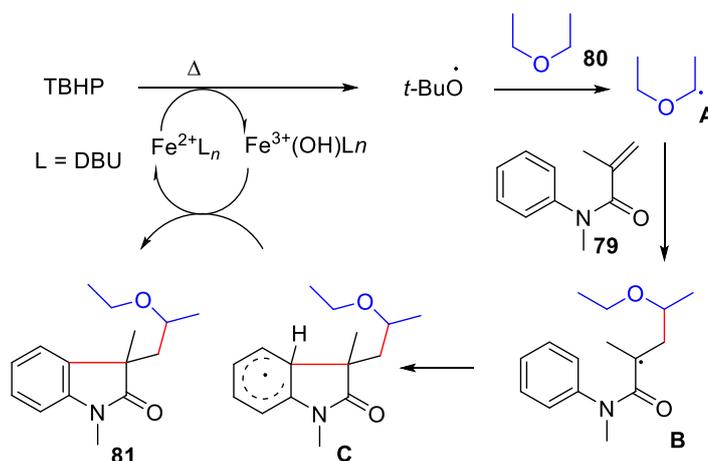
В работе [73] предложен селективный метод получения функционализированных 3-(2-оксоэтил)индолин-2-онов **81** посредством взаимодействия активированных алкенов **79** с простыми эфирами **80**. Окислительное циклоприсоединение проводили под действием системы $\text{Fe}^{3+}/\text{ТВНР}/\text{DBU}$. В реакцию вступали различные простые эфиры **80**. (Схема 43).

Схема 43. Взаимодействие активированных алкенов **79** с простыми эфирами **80** под действием системы $\text{Fe}^{3+}/\text{TBHP}/\text{DBU}$



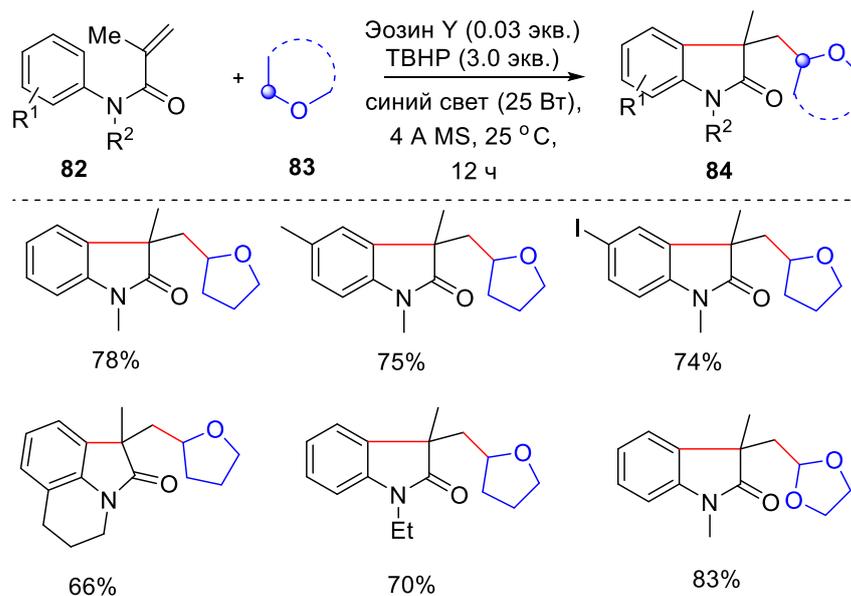
Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 44. На первой стадии происходит распад TBHP инициируемый солью Fe^{2+} на *трет*-бутоксид-радикал и $\text{Fe}^{3+}(\text{OH})$. *Трет*-бутоксид-радикал отрывает атом водорода от простого эфира **80**, образуя интермедиат **A**. Присоединение интермедиата **A** по $\text{C}=\text{C}$ связи амида **79** приводит к формированию радикала **B**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием интермедиата **C**. Отрыв атома водорода $\text{Fe}^{3+}(\text{OH})$ от интермедиата **C** приводит к образованию продукта **81**.

Схема 44. Предполагаемый путь образования 3-(2-оксоэтил)индолин-2-онов **81**



Иницируемая видимым светом окислительная дифункционализация активированных алкенов **82** с простыми эфирами **83** для синтеза алкилированных оксииндолов **84** продемонстрирована в работе [74] (Схема 45).

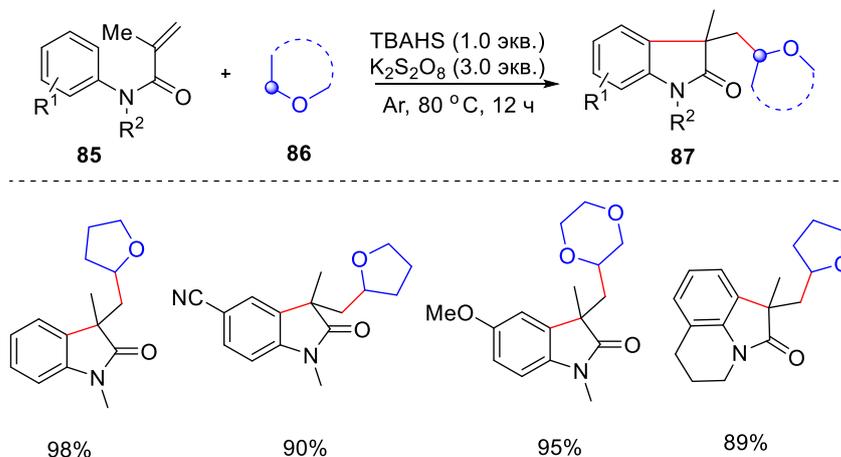
Схема 45. Окислительная дифункционализация активированных алкенов **82** простыми эфирами **83** под действием видимого света



Под действием источника голубого света Эозин Y переходит в возбужденное состояние Эозин Y*. Посредством переноса электрона от Эозина Y* *трет*-бутилгидропероксиду происходит образование *трет*-бутокси-радикала. Образовавшийся *трет*-бутокси-радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана с образованием C-центрированного радикала тетрагидрофурана, который затем вступает в каскадный процесс присоединения/циклизации.

В качестве окислительной системы для дифункционализации активированных алкенов **85** простыми эфирами **86** также была использована система K₂S₂O₈/ТВАНС (гидросульфат тетрабутиламмония) (Схема 46) [75].

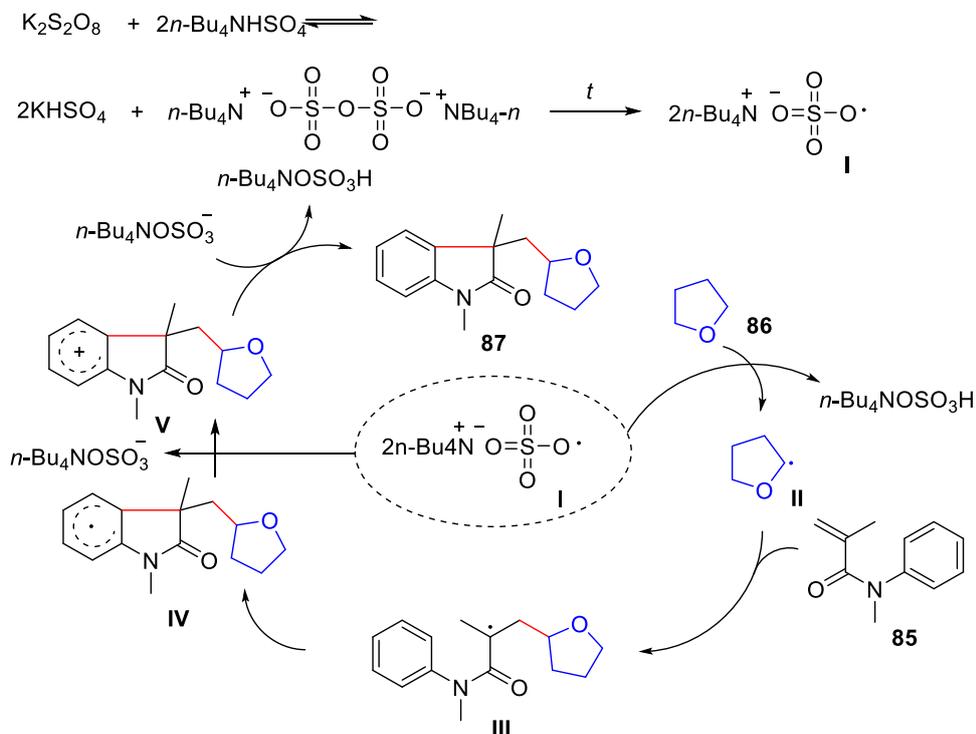
Схема 46. Окислительная дифункционализация активированных алкенов **85** простыми эфирами **86** действием системы K₂S₂O₈/ТВАНС



В отличие от вышеописанной работы в предлагаемом методе, отсутствует необходимость использовать избыток пероксида (3 экв. ТВНР). Кроме того, условия

реакции позволяют вводить в процесс широкий ряд субстратов, содержащих C(sp³)-H связь (простые эфиры, (гетеро)ароматические/алифатические кетоны, алкилбензолы, алкилгетероциклы, циклоалканы и галогеналканы). При этом функционализированные оксиндолы **87** были получены с достаточно высокими выходами. Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 47.

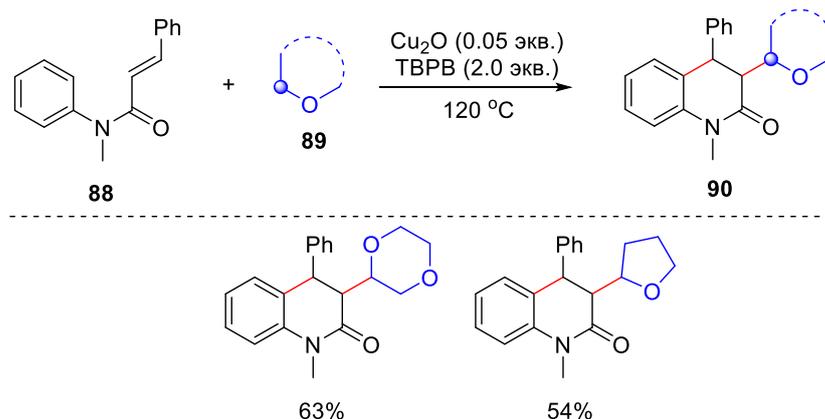
Схема 47. Возможный путь образования продуктов **87**



В результате взаимодействия $K_2S_2O_8$ с ТВАНС образуется бис(тетрабутиламмония) пероксидисульфат, который при нагревании подвергается гомолитическому распаду по связи O-O с образованием анион-радикала тетрабутиламмония сульфата ($n-Bu_4N^+SO_4^{2-}$, I). Анион-радикал I отрывает атом водорода от ТГФ **86** с образованием радикала II. Радикал II присоединяется к алкenu **85**, образуя сначала C-центрированный радикал III, после чего происходит внутримолекулярная циклизация с образованием арильного радикала IV. На последней стадии происходит одноэлектронное окисление радикала IV анион-радикалом I с образованием карбокатиона V, который далее депротонируется образующимся сульфат-анионом ($n-Bu_4N^+SO_4^{2-}$), образуя целевой продукт **87**.

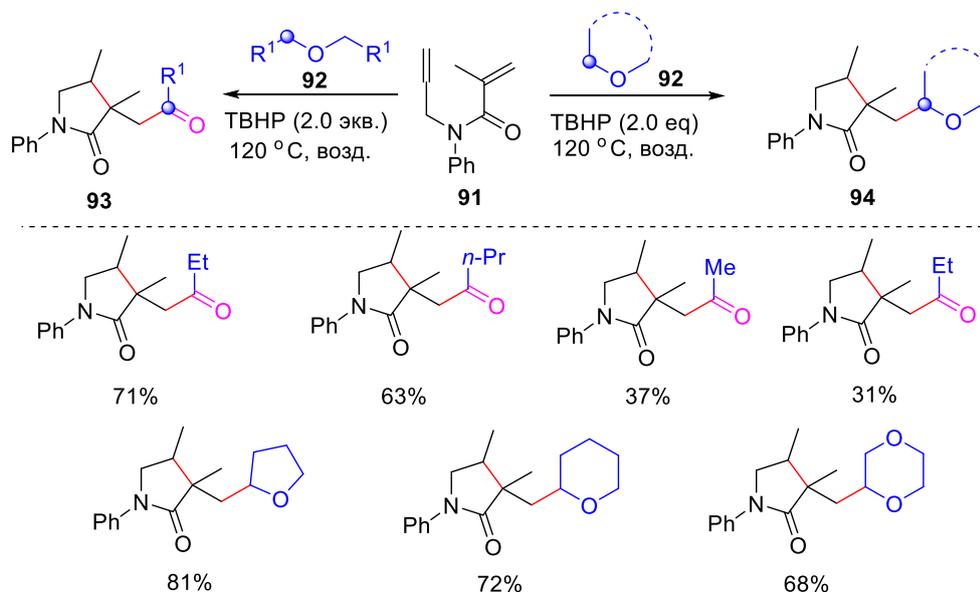
Катализируемая оксидом меди (I) реакция амидов коричной кислоты **88** с циклическими простыми эфирами **89** и ТВРВ приводит к образованию функционализированных дигидрохинолинонов **90** [76] (Схема 48).

Схема 48. Взаимодействие амидов коричной кислоты **88** с простыми эфирами **89** под действием системы $\text{Cu}_2\text{O}/\text{ТВНР}$



В работе [77] был продемонстрирован пример окислительной радикальной каскадной реакции 1,6-диенов **91** с простыми эфирами **92**, в которой происходит последовательный разрыв С-Н связи простого эфира, присоединение по двойной связи С-С, внутримолекулярная циклизация, 1,5-Н сдвиг, одноэлектронное окисление и гидролиз (разрыв С-О связи простого эфира), что приводит к сборке алкилированных пирролидинонов с ацильным фрагментом **93**. При использовании циклических простых эфиров **92** в качестве субстратов происходит образование продуктов этерификации/циклизации **94**, а продукты **93** при этом не образуются. (Схема 49)

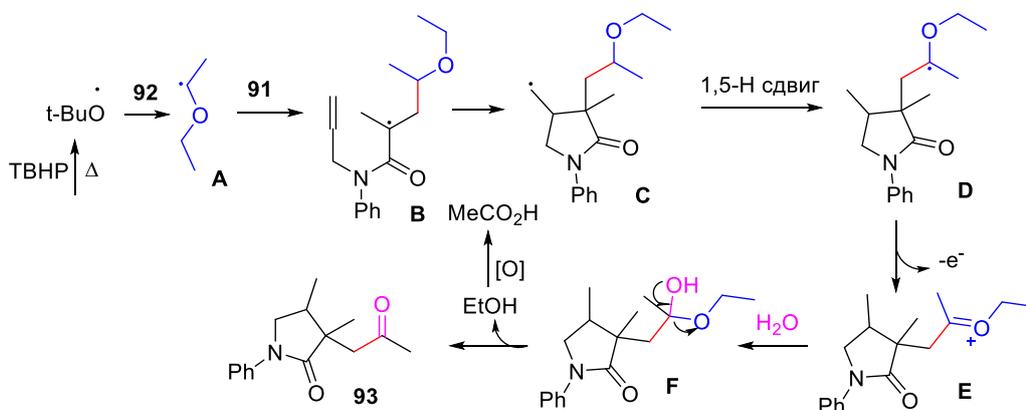
Схема 49. Окислительная реакция ацилирования/циклизации 1,6-диенов **91** с простыми эфирами **92** под действием ТВНР



Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 50. На первой стадии происходит генерация радикала **A** за счет разрыва С-Н связи простого эфира **92** под действием $t\text{BuO}\cdot$. Затем происходит присоединение радикала **A** по двойной связи С-С и последующая циклизация интермедиата **B** с образованием промежуточного соединения **C**.

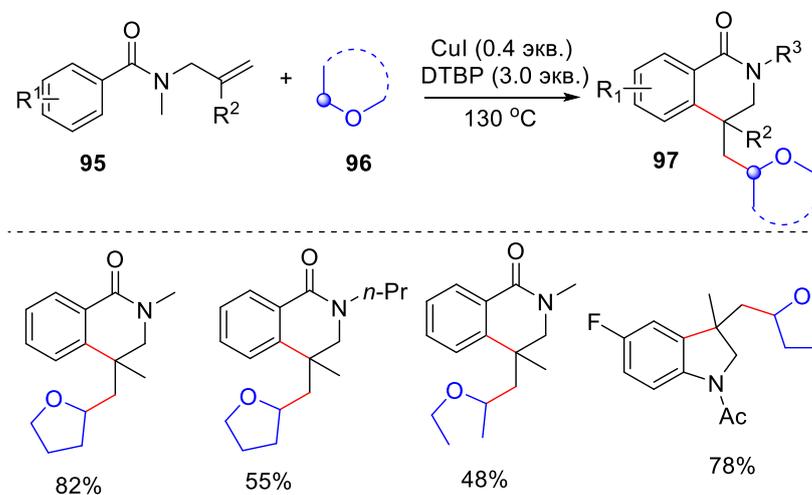
В результате 1,5-Н сдвига происходит образование радикала **D**, который претерпевает одноэлектронное окисление и последующий гидролиз с разрывом С-О связи. Образовавшийся интермедиат **F** быстро распадается с образованием конечного продукта **93** и этанола.

Схема 50. Предполагаемый путь образования продукта **93**



В работе [78] алкил-замещенные дигидроизохинолиноны и индолины **97** получали из *N*-арилбензамидов **95** и простых эфиров **96**. Реакция проводилась под действием системы CuI/DTBP при нагревании (Схема 51).

Схема 51. Взаимодействие *N*-арилбензамидов **95** и простых эфиров **96** под действием системы CuI/DTBP

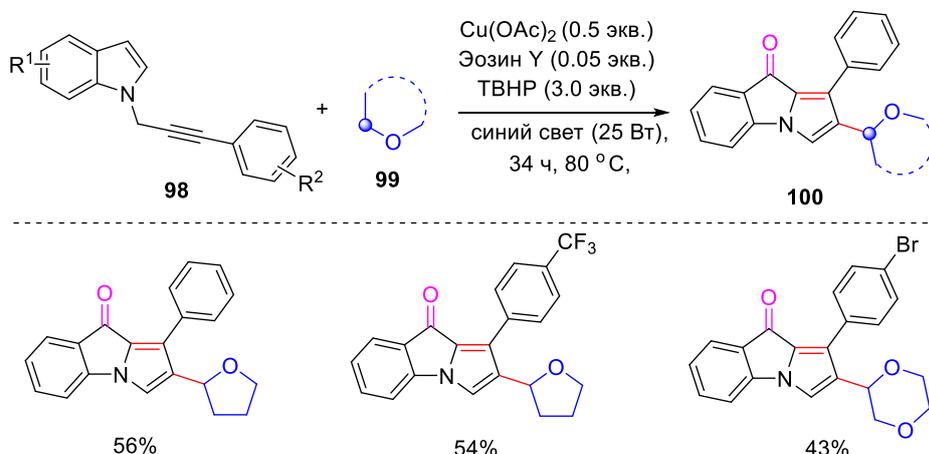


В качестве исходных субстратов для синтеза карбонил-содержащих *N*-гетероциклов могут выступать алкины. При этом происходит присоединения α-оксиалкильного радикала по тройной углерод-углеродной связи алкинов и последующая внутримолекулярная циклизация.

Под действием видимого света в присутствии солей меди (II) *N*-пропаргилиндолы **98** вступали в реакцию присоединения/циклизации с простыми эфирами **99** с образованием 2-оксоалкил-9*H*-пирроло[1,2-*a*]индол-9-онов **100** [79] (Схема 52). Эксперимент с изотопной меткой (15 экв. H₂¹⁸O) показал, что источником атома кислорода в конечном индолиноне

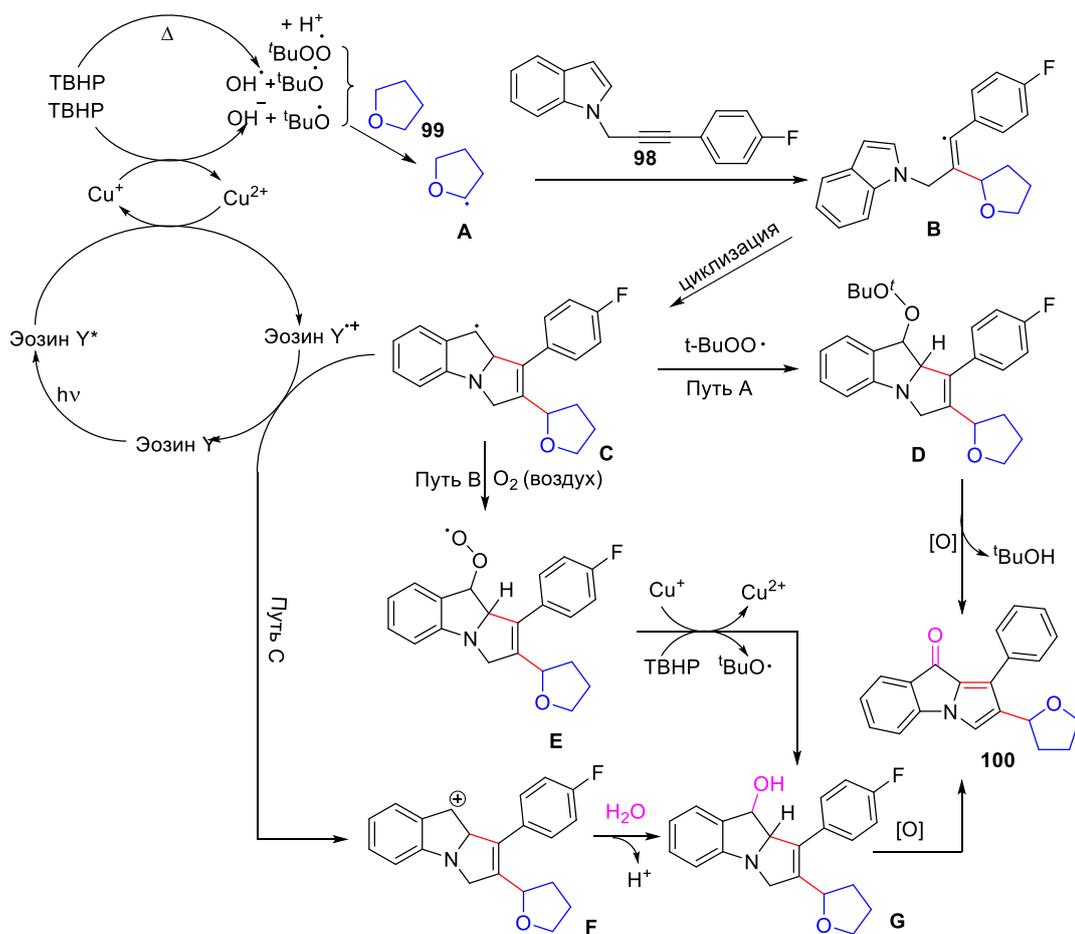
является главным образом *трет*-бутилгидропероксид, а не вода, содержащаяся в водном *трет*-бутилгидропероксиде.

Схема 52. Катализируемая солями меди фотоокислительная каскадная радикальная циклизация *N*-пропаргилиндолов **98** с простыми эфирами **99**



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 53.

Схема 53. Предполагаемый механизм фотоокислительной циклизации *N*-пропаргилиндолов **98** с простыми эфирами **99**, катализируемой солями меди

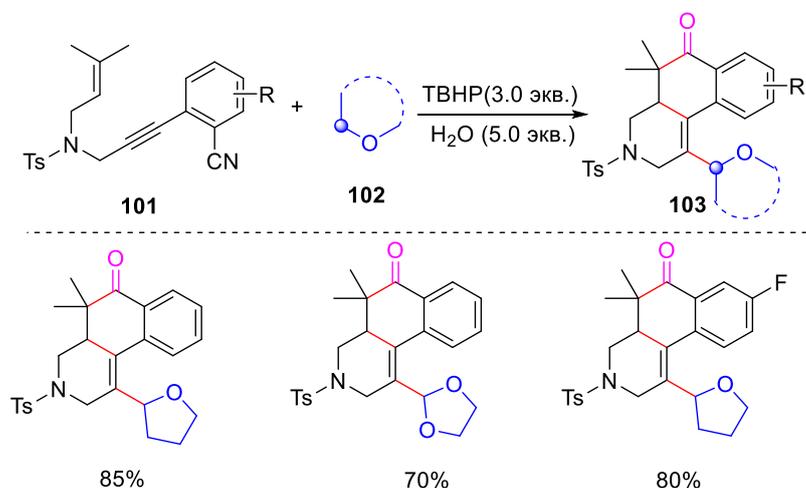


При нагревании происходит распад *трет*-бутилгидропероксида с образованием *трет*-бутоксильного радикала и *трет*-бутилпероксильного радикала. *Трет*-

бутоксильный радикал также может образовываться при распаде *трет*-бутилгидропероксида в присутствии солей меди (I). *Трет*-бутоксильный радикал отрывает атом водорода от ТГФ **99** с образованием α -оксиалкильного радикала **A**, который далее присоединяется по тройной связи С-С N-пропаргилиндола **98** с образованием винильного радикала **B**. Интермедиат **B** внутримолекулярно циклизуется с образованием интермедиата **C**. Продукт **100** может быть образован тремя различными путями. В первом случае индолинон **100** может быть получен путем сочетания радикала **C** с *трет*-бутилпероксильным радикалом, через промежуточное образование интермедиата **D**, который подвергается дальнейшему расщеплению и окислению (путь А). Этот путь является основным для образования продуктов **100**. Так как реакция протекает в присутствии кислорода воздуха, то нельзя исключить, что интермедиат **C** может окислиться до интермедиата **E**, а затем под действием системы $\text{Cu}^+/\text{ТВНР}$ образовать интермедиат **G** (путь В). Наконец, Эозин **Y** под действием облучения может перейти в возбужденное состояние Эозин Y^* , который подвергается процессу одноэлектронного переноса с Cu^{2+} с образованием Cu^+ и катион-радикала Эозин $\text{Y}^{\bullet+}$. Промежуточный интермедиат **F** может образоваться путем процесса одноэлектронного переноса из интермедиата **C** и катион-радикала Эозина $\text{Y}^{\bullet+}$ (путь С). Таким образом, происходит регенерация Эозина **Y**. Катион **F** далее взаимодействует с водой, образуя интермедиат **G**, который окисляется с образованием индолинона **100**.

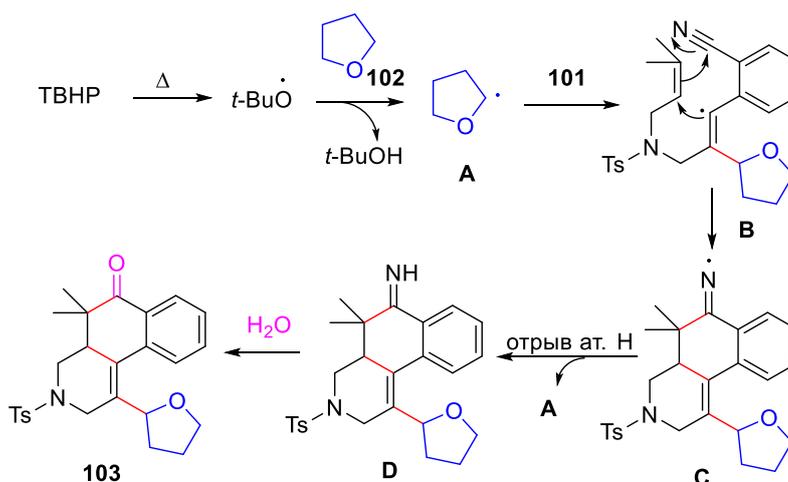
В работе [80] в качестве субстратов, содержащих тройную С-С связь были взяты цианид-содержащие 1,6-енины **101**, которые под действием ТВНР при нагревании вступали в реакцию с циклическими простыми эфирами **102**, образуя полигетероциклические соединения **103**. (Схема 54).

Схема 54. Взаимодействие цианид-содержащие 1,6-енинов **101** с простыми эфирами **102** под действием ТВНР



В результате гомолитического распада ТВНР образуется *tert*-бутоксильный радикал, который отрывает атом водорода от ТГФ **102**, с образованием α -оксиалкильного радикала **A**. Присоединение радикала **A** по тройной связи 1,6-енина **101** и последующая внутримолекулярная циклизация, приводит к N-центрированному радикалу **C**. Имин **D** образуется в результате отрыва атома водорода иминоподобным радикалом **C**. На последней стадии происходит гидролиз имина **D**, в результате чего образуется конечный продукт **103** (Схема 55).

Схема 55. Предполагаемый механизм радикальной каскадной циклизации/гидролиза CN-замещенных 1,6-енинов **101** с простыми эфирами **102**



1.3 Модификация азотсодержащих гетероциклов простыми эфирами по атому азота

В этом разделе будут рассмотрены методы образования C-N связей между простыми эфирами и N-гетероциклическими соединениями посредством окислительного C(sp³)-H / N(sp²)-H кросс-сочетания. Все методы в этом разделе сгруппированы по классам гетероциклических систем.

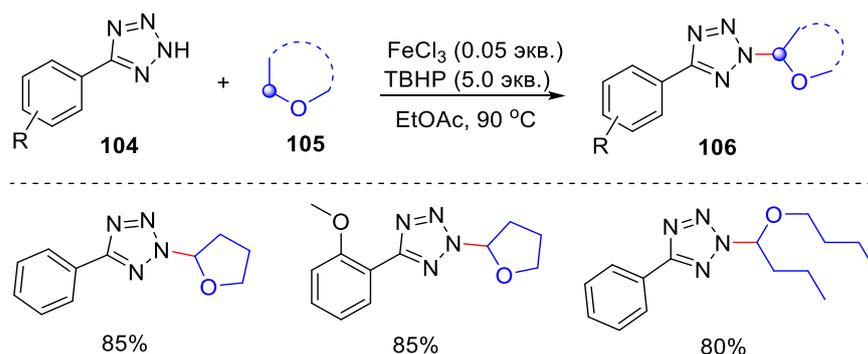
1.3.1 Методы N-функционализации азолов и бензазолов простыми эфирами

N-замещенные азолы, особенно, N-алкилированные азолы, представляют класс соединений, который находит широкое применение в медицинской химии [81]. Следовательно, разработка эффективных методов для синтеза функционализированных азолов вызывает особый интерес. Традиционно N-алкилирование азолов проводят по реакции нуклеофильного замещения, используя стехиометрические количества сильного основания и соответствующего алкилирующего реагента (алкил галогениды, алкил трифлаты и др). Однако такой подход имеет ряд недостатков. Во-первых, необходимо

использование сильных оснований для депротонирования исходного *NH*-гетероцикла. Во-вторых, возможно образование изомерных диалкилированных смесей. В последнее время все большее синтетическое применение приобретают реакции окислительного кросс-сочетания, которые позволяют использовать в качестве реакционного партнера соединения с малореакционноспособными C-H связями, к которым относятся, в том числе, и простые эфиры. Таким образом, окислительные реакции, в которых происходит разрыв C-H связи простого эфира и последующая её функционализация, нашли широкое применение при создании новых C-N связей. Ниже будут приведены примеры реакций окислительного C(sp³)-H/N(sp²)-H кросс-сочетания азолов и бензолов с простыми эфирами, приводящие к образованию N-алкилированных гетероциклов.

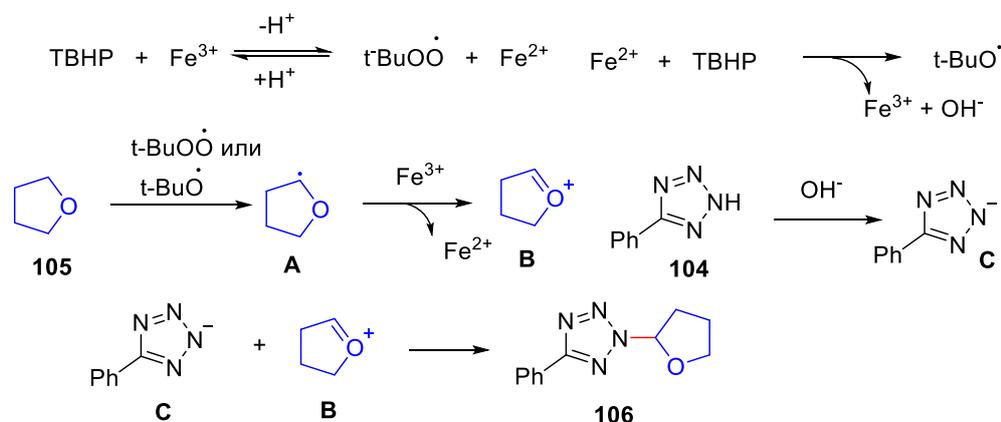
Катализируемое солями Fe³⁺ окислительное кросс-сочетание простых эфиров **105** с арил-замещенными тетразолами **104** представлено в работе (Схема 56) [82].

Схема 56. Взаимодействие арил-замещенных тетразолов **104** с простыми эфирами **105** под действием системы Fe³⁺/ТВНР



Разработанный метод позволил получать N-алкилированные арил тетразолы **106** с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце.

Схема 57. Предполагаемый путь образования продуктов **106**

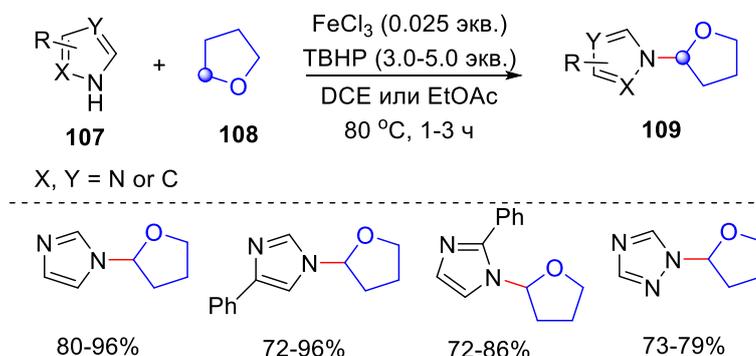


В результате взаимодействия солей Fe³⁺ с ТВНР может генерироваться *трет*-бутилпероксильный радикал. В присутствии солей Fe²⁺ ТВНР подвергается распаду с образованием *трет*-бутоксильного радикала и гидроксид-аниона. Образовавшиеся

радикалы могут отрывать атом водорода от ТГФ **105**, при этом образуется α -оксиалкильный радикал **A**, который в присутствии солей Fe^{3+} может дальше окислиться до алкоксикарбениевого иона **B**. В результате депротонирования исходного тетразола **104** до аниона **C** и последующего нуклеофильного присоединения **C** к **B** образуется алкилированный продукт **106** (Схема 57).

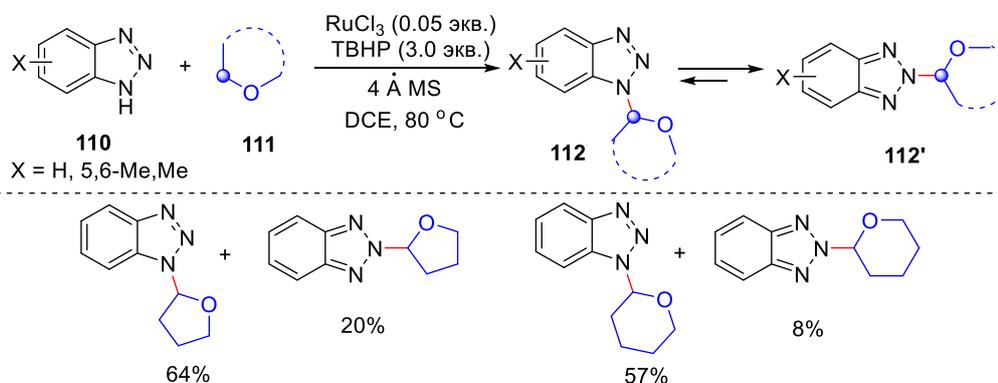
Практически идентичные условия реакции были применены в работе [83]. В качестве исходных субстратов использовались имидазолы, индазолы и бензимидазолы и 1,2,4-триазол **107**. Простые эфиры **108** успешно вступали в окислительную реакцию кросс-сочетания с *NH*-гетероциклами с образованием C-N связи (Схема 58). Практически все *N*-алкилированные производные азолов и бензазолов **109** были получены с высокими выходами.

Схема 58. Взаимодействие азолов и бензазолов **107** с простыми эфирами **108** под действием системы $Fe^{3+}/TBHP$



Катализируемая солями Ru^{3+} CН-функционализация алифатических и циклических простых эфиров **111** с бензотриазолом и 5,6-диметилбензотриазолом **110** была исследована в работе (Схема 59). [84].

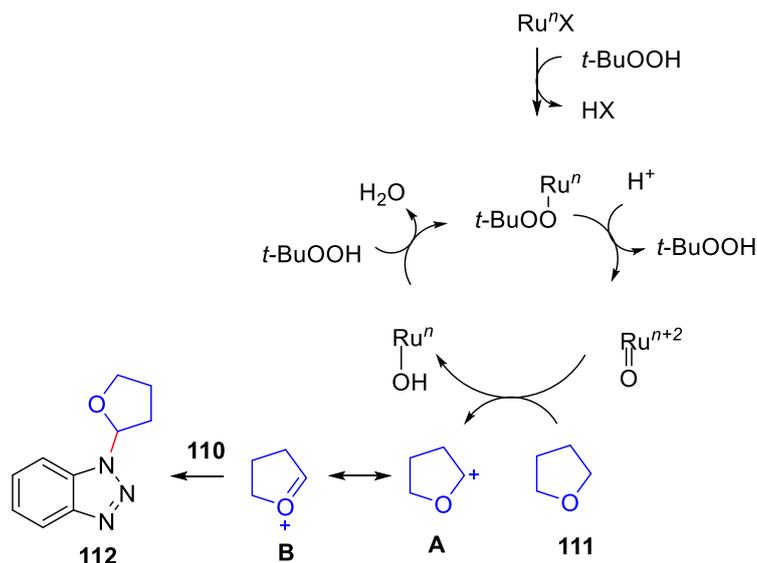
Схема 59. Взаимодействие бензотриазола и 5,6-диметилбензотриазола **110** с простыми эфирами **111** под действием системы $Ru^{3+}/TBHP$



Были получены продукты алкилирования по первому и второму атому азота **112**, **112'**, которые были разделены колоночной хроматографией.

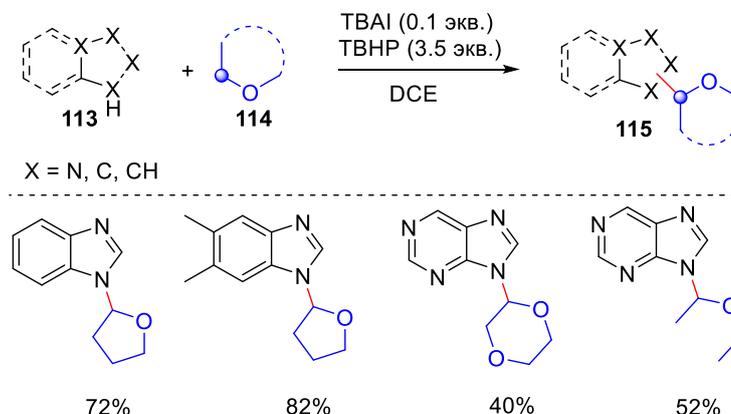
Как подчеркивают авторы, по-видимому, на первой стадии этого процесса происходит образование оксорутениевого интермедиата при взаимодействии RuCl_3 с ТВНР. Образовавшийся интермедиат далее реагирует с ТГФ **111**, образуя резонансно-стабилизированный оксокарбениевый ион **A**, который затем перехватывается исходным бензотриазолом **110**. Предполагаемый механизм реакции показан на Схеме 60.

Схема 60. Предполагаемый механизм реакции



Был предложен метод N-алкилирования азолов, основанный на реакции окислительного кросс-сочетания между азолами **113** и простыми эфирами **114** под действием системы ТВАI/ТВНР [81]. Разработанный способ позволил успешно получать N-алкилированные производные различных замещенных/незамещенных азолов **115**, таких как 1*H*-бензимидазол, 1*H*-бензотриазол, 9-*H*-пурин, 1-*H*-1,2,3-триазол, 1-*H*-1,2,4-триазол и 1*H*-пиразол (Схема 61).

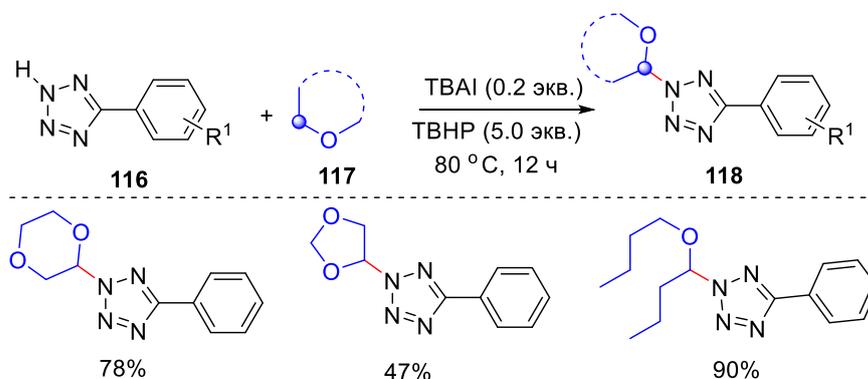
Схема 61. Взаимодействие замещенных/незамещенных азолов **113** с простыми эфирами **114** под действием системы ТВАI/ТВНР



N-Алкилированные тетразолы и триазолы **118** были получены под действием системы ТВАI/ТВНР (Схема 62) [85]. Образование радикалов из простых эфиров и последующее

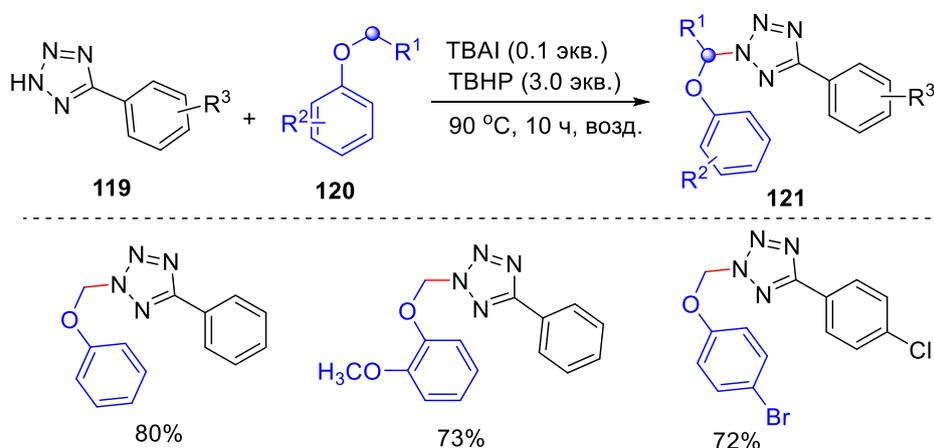
их окисление до оксониевых катионов происходит в результате воздействия гипойодита аммония, который образуется в результате окисления тетрабутиламмоний йодида *трет*-бутилгидропероксидом.

Схема 62. Окислительное кросс-сочетание арилтетразолов **116** с простыми эфирами **117** под действием системы ТВАИ/ТВНР



В работе [86] в качестве окислителя была также применялась система ТВАИ/ТВНР. Однако в отличие от вышеописанной работы в предлагаемом методе в качестве реагентов с C(sp³)-H связью были использованы арилзамещенные простые эфиры **120** (Схема 63).

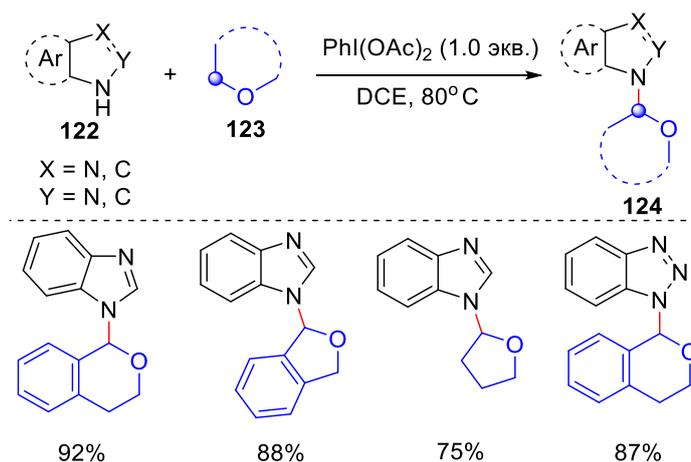
Схема 63. Окислительное кросс-сочетание тетразолов **119** с арилзамещенными простыми эфирами **120**



Реакцию кросс-сочетания между азолами **122** и простыми эфирами **123** также проводили в присутствии PhI(OAc)₂, относящегося к соединениям гипервалентного йода [87] (Схема 64).

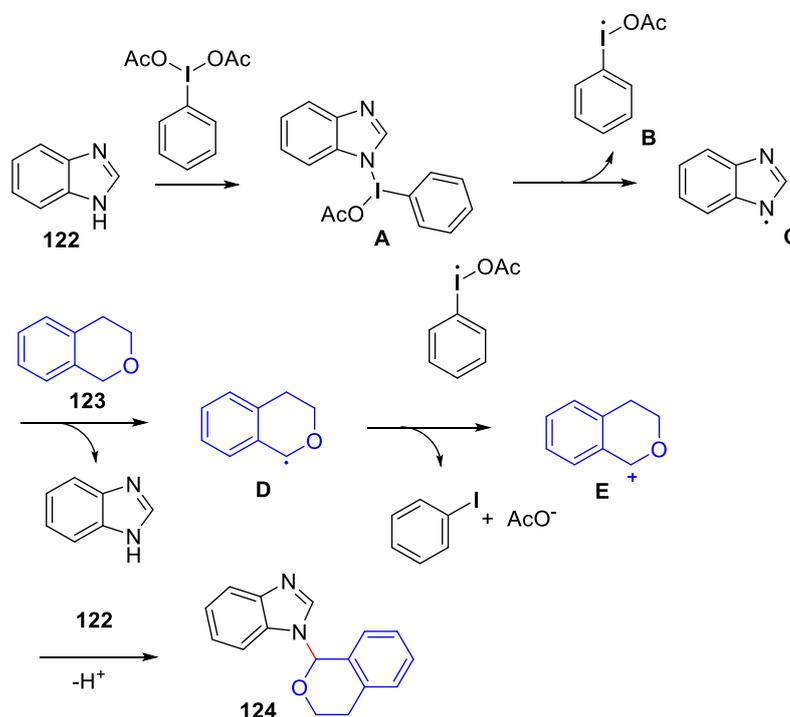
Разработанный метод позволил получать N-алкилированные производные различных азолов: имидазолов, бензимидазолов, пиразолов, бензпиразолов, бензотриазолов **124**. Кроме того, было показано, что разработанный метод применим для алкилирования простыми эфирами пуринов.

Схема 64. Взаимодействие азолов **122** и простых эфиров **123** под действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$



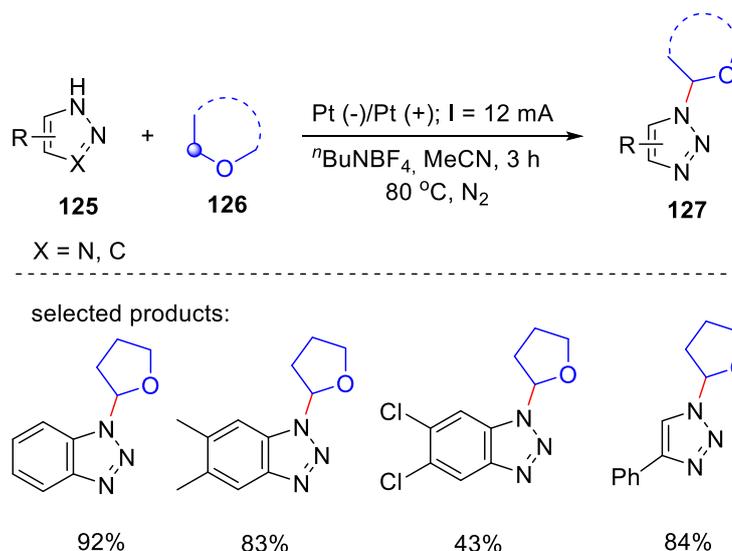
На первой стадии образуются I-центрированный радикал **B** и N-центрированный радикал **C**, в результате взаимодействия бензимидазола **122** с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, за которым следует гомолиз связи I-N. Затем радикал **C** отрывает атом водорода от изохромана **123** с образованием радикала **D**, после чего происходит его окисление до промежуточного катиона **E**. Продукт **124** образуется в результате взаимодействия исходного бензимидазола **122** с интермедиатом **E** (Схема 65).

Схема 65. Предполагаемый путь образования продуктов **124**



Также был разработан электрохимический способ алкилирования азолов **125** простыми эфирами **126** [88]. Реакцию проводили в неразделенной электрохимической ячейке в гальваностатических условиях ($I = 12 \text{ mA}$). В качестве анода и катода использовались пластины из Pt ($1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$), ${}^n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ выступал в качестве электролита (Схема 66).

Схема 66. Электрохимическая окислительная реакция кросс-сочетания между азолами **125** и простыми эфирами **126**



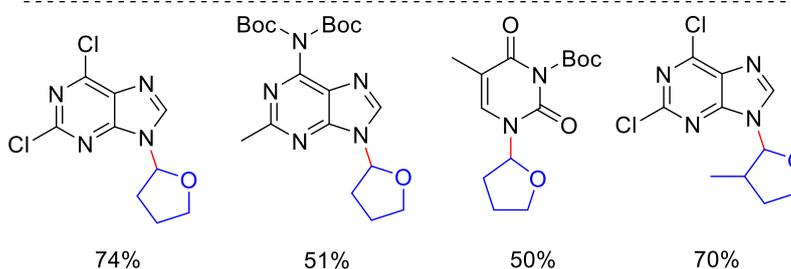
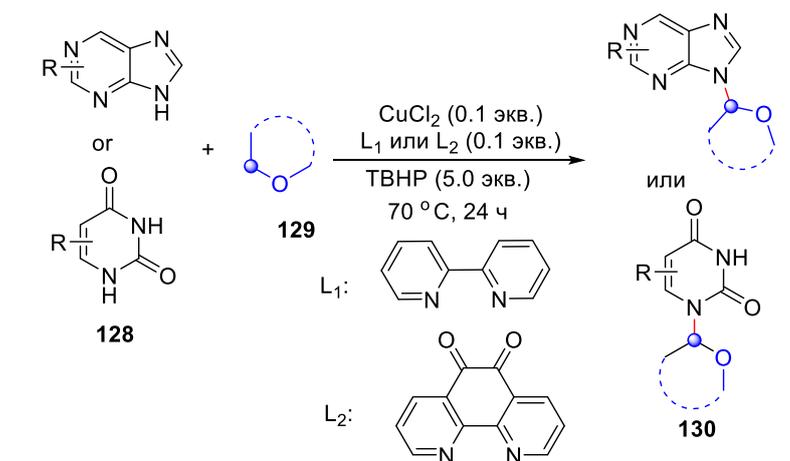
1.3.2 Методы N-функционализации азотистых оснований простыми эфирами

К азотистым основаниям относят гетероциклические органические соединения, производные пиримидина и пурина, которые входят в состав нуклеиновых кислот. N-Алкилированные азотистые основания представляют большой интерес, поскольку они являются основными структурными единицами во многих биологически активных аналогах природных нуклеозидов [89]. Так, например, алкилированные по N(9) атому пурины могут препятствовать экспрессии вирусных генов и репликации опухолевых клеток [90]. Эти соединения играют ключевую роль в таких биологических процессах, как метаболизм, накопление энергии, трансдукция сигнала (сигнальные системы клеток) [91].

Ниже будут приведены методы N-алкилирования азотистых оснований простыми эфирами, основанные на стратегии окислительного кросс-сочетания связи C-H и N-H.

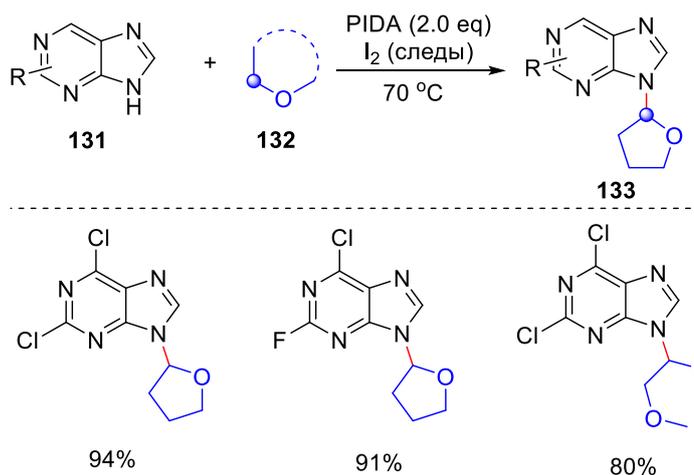
В работе [89] был разработан метод N-алкилирования азотистых оснований **128** простыми эфирами **129** под действием системы $\text{Cu}^{2+}/\text{ТВНР}$ (Схема 67). В данном процессе соединения, содержащие бидентатный азот, применялись в качестве лигандов. Для алкилирования пуринов наиболее эффективным оказался 2,2'-бипиридин (L_1), а для алкилирования пиримидиновых азотистых оснований лучше себя проявил 1,10-фенантролин-5,6-дион (L_2).

Схема 67. Взаимодействие азотистых оснований **128** с простыми эфирами **129** под действием системы Cu^{2+} /ТВНР



Система (диацетоксийод)бензол (далее PIDA) / I_2 использовалась для получения -алкилированных по N(9) атому пуринов **133** из пуриновых азотистых оснований **131** и простых эфиров (Схема 68) [92].

Схема 68. Взаимодействие пуриновых азотистых оснований **131** с простыми эфирами **132** под действием системы (диацетоксийод)бензол (PIDA)/ I_2

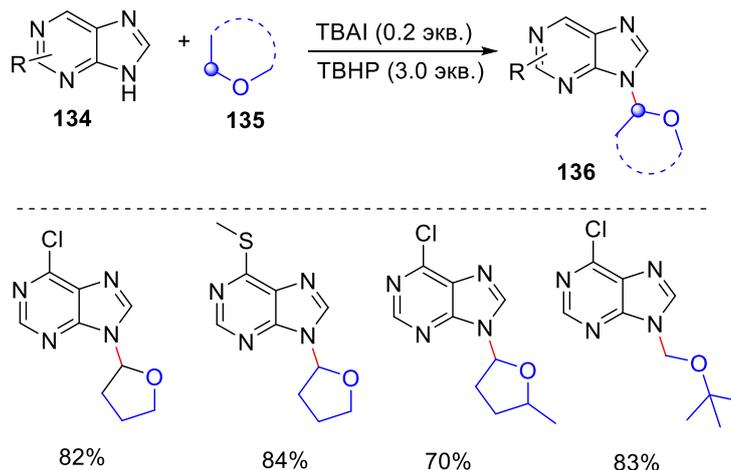


Под действием системы PIDA/ I_2 при облучении лампой накаливания с вольфрамовой нитью (200 Вт, 70 °C) из **131** образуется N-центрированный радикал исходного азотистого основания. Далее он отрывает атом водорода от исходного простого эфира **132** с образованием C-центрированного радикала, который затем окисляется до

оксокарбениевого иона. На последней стадии оксокарбениевый ион перехватывается нуклеофильным пурином с образованием алкилированного по 9 положению продукта **133**.

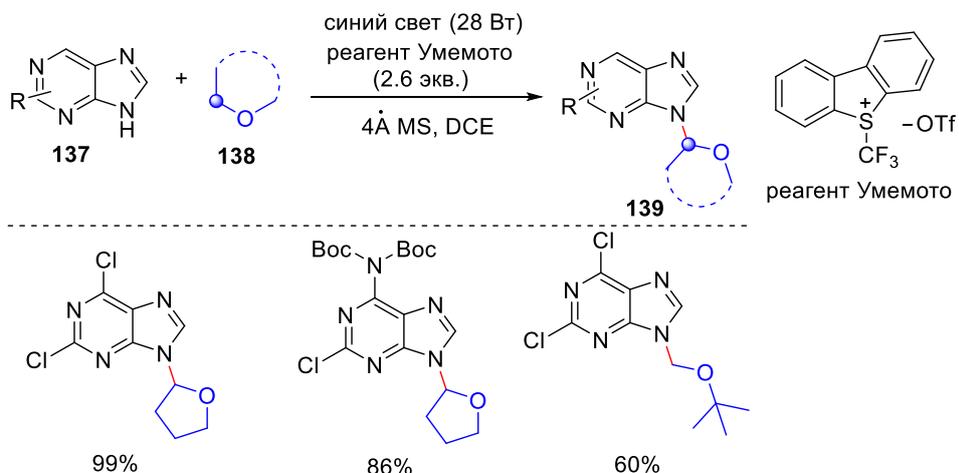
В работе [90] для синтеза алкилированных по N(9) атому пуринов **136** в качестве катализатора использовали *n*-Bu₄NI, а ТВНП в качестве окислителя. Окислительная реакция кросс-сочетания между пуринами **134** и простыми эфирами **135** представлена на Схеме 69.

Схема 69. Взаимодействие пуриновых азотистых оснований **134** с простыми эфирами **135** под действием системы *n*-Bu₄NI/ТВНП



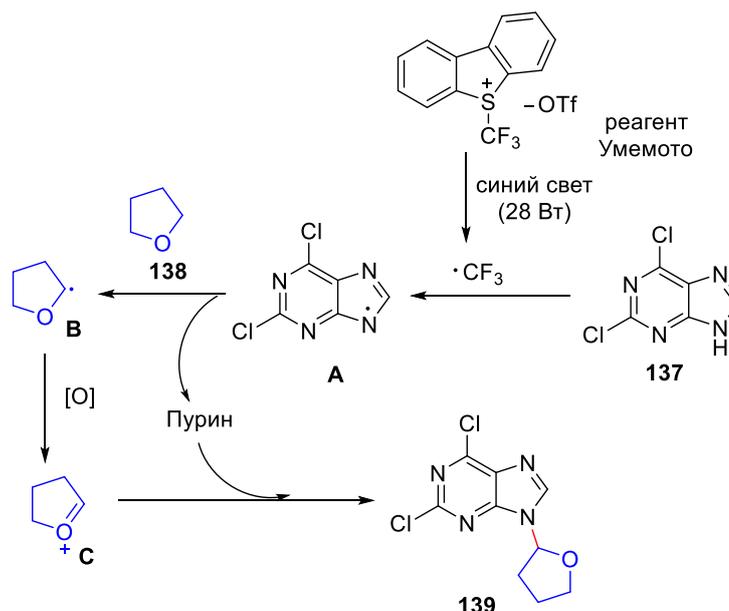
Описан метод алкилирования пуриновых азотистых оснований **137** простыми эфирами **138** под действием видимого света [91]. Взаимодействие пуриновых азотистых оснований **137** с простыми эфирами **138** в присутствии реагента Уемето под действием видимого света (синие светодиоды, 28 Вт, λ_{max}=455 нм) представлено на Схеме 70.

Схема 70. Реакция окислительного кросс-сочетания между пуриновыми азотистыми основаниями **137** и простыми эфирами **138** под действием синего света.



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 71.

Схема 71. Предполагаемый путь образования продуктов **139**



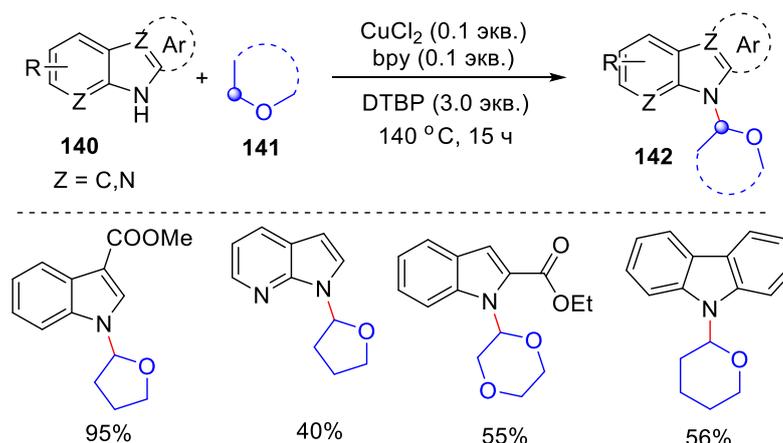
Облучение видимым светом (синие светодиоды, 28 Вт, $\lambda_{\text{max}}=455$ нм) реагента Умемото приводит к образованию CF_3 -радикала, который отрывает атома водорода от исходного пурина **137** с образованием радикала **A**. Далее радикал **A** отрывает атом водорода от исходного тетрагидрофурана **138**, образуя радикал **B**, который быстро окисляется избытком реагента Умемото до оксокарбениевого иона **C**, который вступает в реакцию с исходным пурином с образованием продуктов **139**. Стоит отметить, что в большинстве примеров для CF_3 -радикала не свойственны реакции отрыва атома водорода. Как правило, CF_3 -радикал присоединяется к ненасыщенным связям с образованием трифторметилированных продуктов [93,94].

1.3.3 Методы N-функционализации производных индола/карбазола простыми эфирами

Разработан метод α -C-H аминирования циклических простых эфиров производными индола/карбазола [95]. В качестве каталитической системы в этом процессе применялась система CuCl_2/bpy (2,2'-бипиридин). Под действием ДТВР как окислителя циклические простые эфиры **141** успешно вступали в окислительную реакцию C-H/N-H кросс-сочетания с различными производными индола и карбазола **140** (Схема 72).

Схема 72. Взаимодействие производных индола/карбазола **140** с простыми эфирами

141 под действием системы $\text{Cu}^{2+}/\text{bpy}/\text{DTBP}$



1.4 Модификация азотсодержащих гетероциклов простыми эфирами по атому углерода

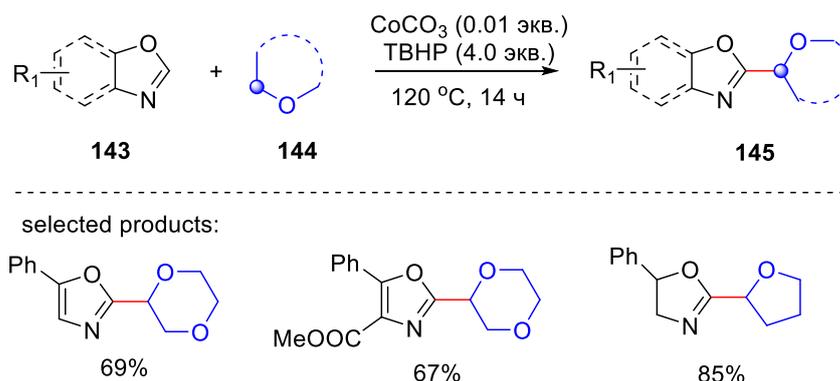
В этом разделе будут рассмотрены методы образования C-C связей между азотсодержащими гетероциклами и простыми эфирами посредством окислительного кросс-сочетания. Кроме того, в данном разделе будут рассмотрены процессы, в которых простые эфиры используются в качестве формилирующего или ацилирующего реагента. Все нижеописанные реакции для удобства сгруппированы по классам гетероциклических систем.

1.4.1 Методы C-функционализации азолов, бензоазолов и их производных простыми эфирами

В работе [96] описан метод получения алкилированных по второму положению (бенз)оксазолов **145** по реакции окислительного кросс-сочетания (бенз)оксазолов **143** с простыми эфирами **144**. Реакция катализировалась солями $\text{Co}(\text{II})$, в качестве окислителя в данном процессе использовался ТВНР (Схема 73).

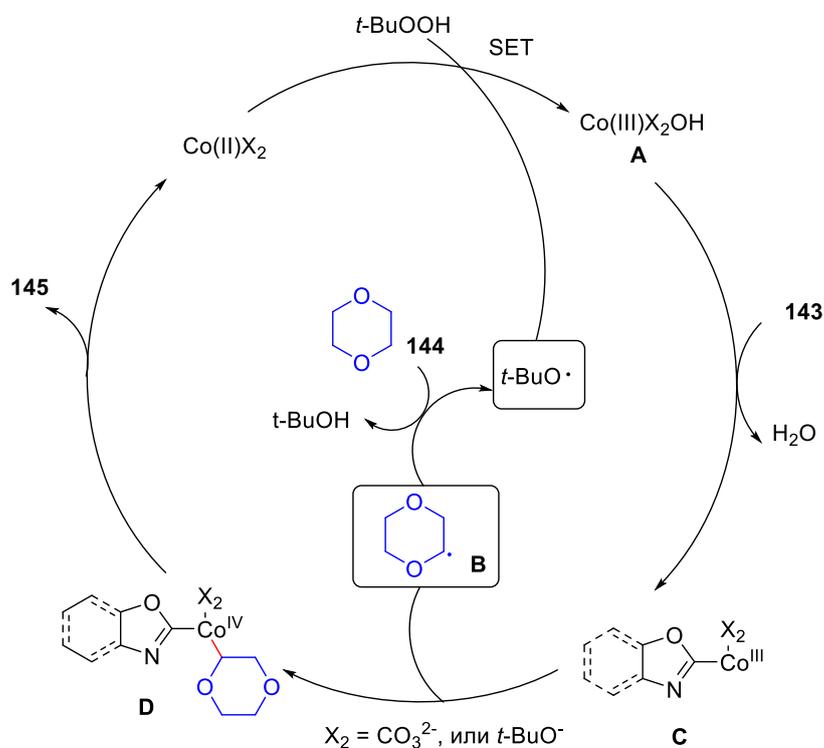
Было показано, что CoCO_3 в данном процессе играет роль инициатора распада ТВНР, в результате которого образуется *tert*-бутоксид-радикал. Кроме того, нельзя исключить возможность координации между кобальтом и оксазолом.

Схема 73. Взаимодействие (бенз)оксазолов **143** с простыми эфирами **144** под действием системы Co(II)/ТВНР



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 74.

Схема 74. Предполагаемый путь образования продуктов **145**

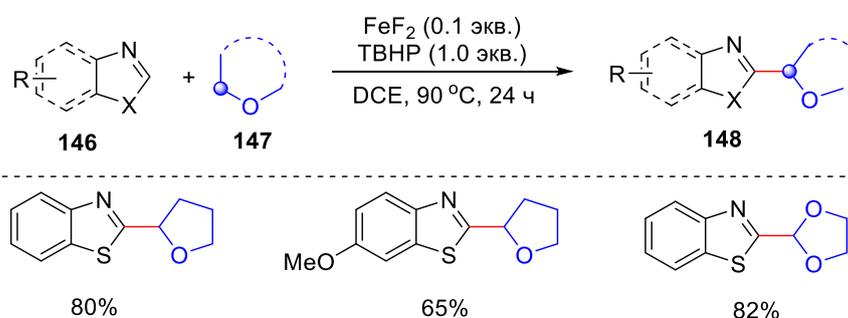


На первой стадии происходит окисление *tert*-бутилгидропероксидом катализатора Co(II), в результате чего образуется Co(III)-интермедиат **A** и *tert*-бутоксид-радикал, который отрывает атом водорода от 1,4-диоксана **144**, образуя радикал **B**. Интермедиат **A** реагирует с исходным оксазолом **143**, образуя Co(III)-интермедиат **C**. Интермедиат **C**, взаимодействуя с радикалом **B**, образует Co(IV)-интермедиат **D**. Каталитический цикл завершается восстановительным элиминированием, в результате чего образуется продукт **145** и происходит регенерация катализатора Co(II).

Катализируемая солями Fe^{2+} реакция окислительного кросс-сочетания между азолами **146** и простыми эфирами **147** для синтеза 2-замещенных азолов **148** была представлена в

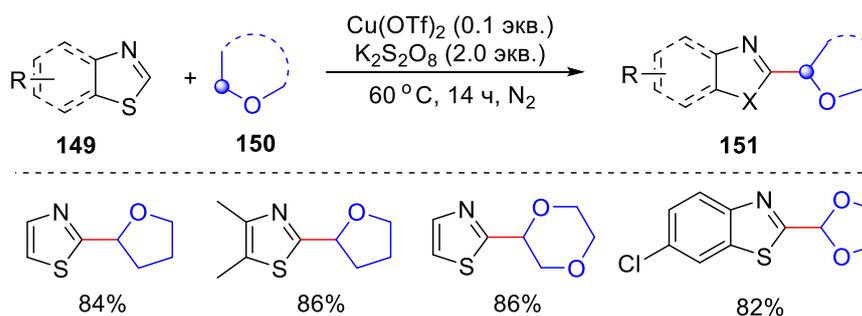
работе [97] (Схема 75). Соли других металлов были малоэффективны в данном процессе, следовательно, FeF_2 в исследуемом процессе действует как катализатор, который инициирует распад ТВНР, в результате чего генерируется *трет*-бутокси-радикал. Кроме того, катализатор в данной реакции дополнительно стабилизирует образовавшиеся радикальные интермедиаты за счет наличия стабильного комплекса, что было подтверждено расчётными данными. Образовавшийся *трет*-бутокси радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **147**, давая радикал, который далее окисляется до оксокарбениевого иона. Гидроксид-анион, образовавшийся в результате инициируемого FeF_2 распада ТВНР, депротонирует исходный азол **146** и атакует оксокарбениевый ион, образуя конечный продукт **148**.

Схема 75. Взаимодействие азолов **146** с простыми эфирами **147** под действием системы $\text{Fe}^{2+}/\text{ТВНР}$



Функционализацию (бензо)тиазолов **149** простыми эфирами **150** можно проводить с использованием системы $\text{Cu}^{2+}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Схема 76) [98].

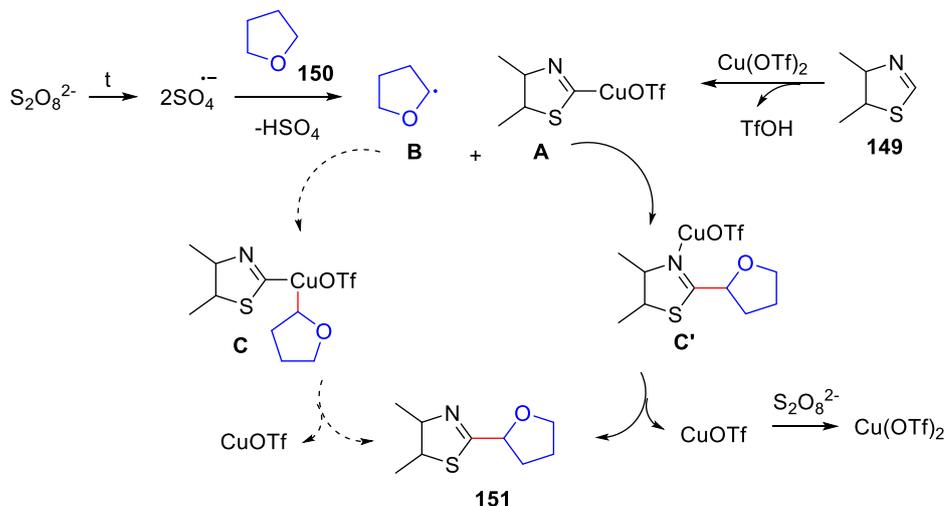
Схема 76. Взаимодействие (бензо)тиазолов **149** с простыми эфирами **150** под действием системы $\text{Cu}^{2+}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$



Радикал тетрагидрофурана может образовываться в результате дегидрирования тетрагидрофурана сульфат-анион-радикалом, который генерируется при нагревании пероксодисульфата калия (Схема 77). На первой стадии происходит формирование интермедиата **A** посредством взаимодействия исходного тиазола **149** с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Взаимодействие интермедиата **A** с радикалом **B** приводит к образованию промежуточного

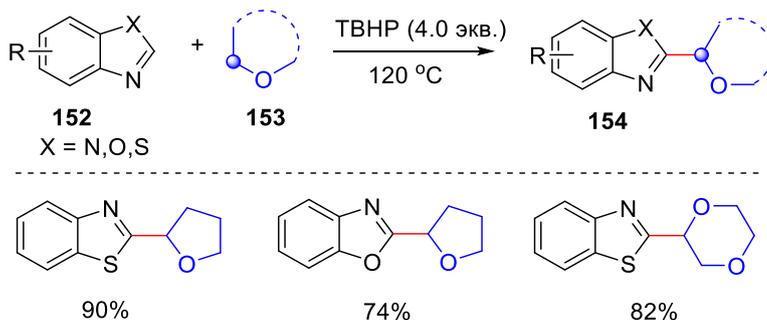
соединения **C**. Продукт **151** образуется в результате восстановительного элиминирования интермедиата **C**.

Схема 77. Предполагаемый путь образования алкилированных азолов **151**



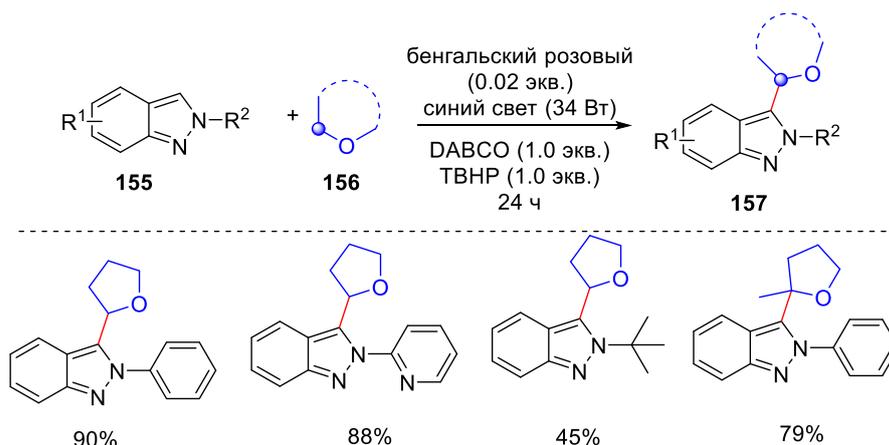
Метод алкилирования азолов **152** простыми эфирами **153** без использования металлов переменной валентности был предложен в работе [99] (Схема 78). При нагревании происходит распад ТВНР с образованием *трет*-бутоксид- и гидроксид-радикалов, которые отрывают атом водорода от исходного бензотиазола **152** и простого эфира **153**, образуя соответствующие промежуточные радикалы, взаимодействие которых приводит к образованию основного продукта **154**. Сочетание двух радикалов бензотиазола или двух радикалов простого эфира приводит к образованию побочных продуктов гомосочетания.

Схема 78. Взаимодействие азолов **152** с простыми эфирами **153** под действием ТВНР



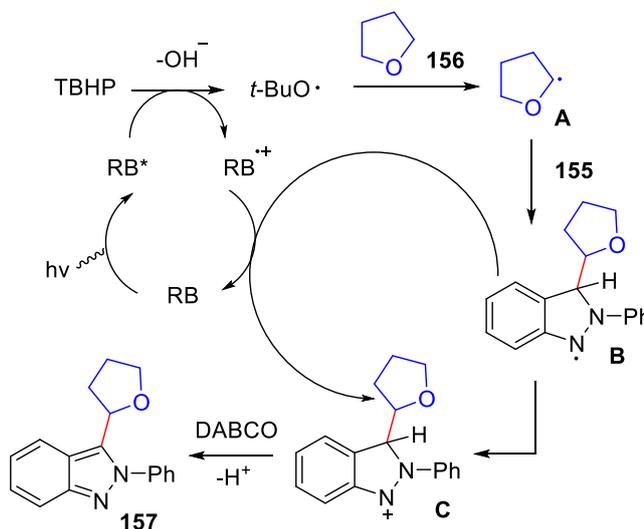
Было разработано региоселективное окислительное кросс-сочетание между *2H*-индазолами **155** и простыми эфирами **156** инициируемое видимым светом (синие светодиоды, 34 Вт) [100]. Реакция проводилась в присутствии каталитических количеств бенгальского розового как фотоокислителя и ТВНР как окислителя. Были получены алкилированные по третьему положению индазолы **157** с выходами от средних до высоких (Схема 79).

Схема 79. Взаимодействие индазолов **155** с простыми эфирами **156** под действием
ВИДИМОГО СВЕТА



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 80. Под действием видимого света (синие светодиоды, 34 Вт) бенгальский розовый (далее RB) переходит в возбужденное состояние (RB*), после чего через одноэлектронный перенос между RB* и ТВНР происходит генерирование *трет*-бутоксид-радикала и гидроксид-аниона. *Трет*-бутоксид-радикал отрывает атом водорода от тетрагидрофурана **156**, образуя радикал **A**. Интермедиат **A** атакует исходный индазол **155** по третьему положению, давая интермедиат **B**, который далее окисляется RB⁺ до катиона **C**. Продукт **157** образуется в результате депротонирования интермедиата **C**.

Схема 80. Предполагаемый путь образования продуктов **157**

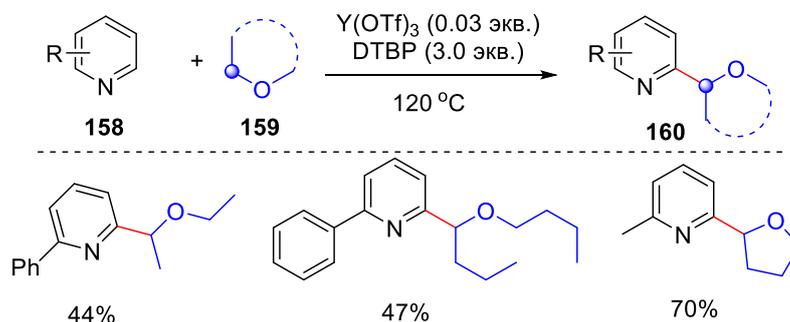


1.4.2 Методы С-функционализации шестичленных азотсодержащих гетероциклов и их производных простыми эфирами

Алкилирование производных пиридина и хинолина **158** простыми эфирами **159** катализировали солями редкоземельных элементов, при этом, наиболее эффективным в данном процессе оказался иттербий (III)трифторметансульфонат. В качестве окислителя использовался DTBP. Алкилированные по второму положению азаарены **158** были получены с выходами от средних до высоких (Схема 81) [101].

Схема 81. Взаимодействие азааренов **158** с простыми эфирами **159** под действием

системы Y(OTf)₃/DTBP

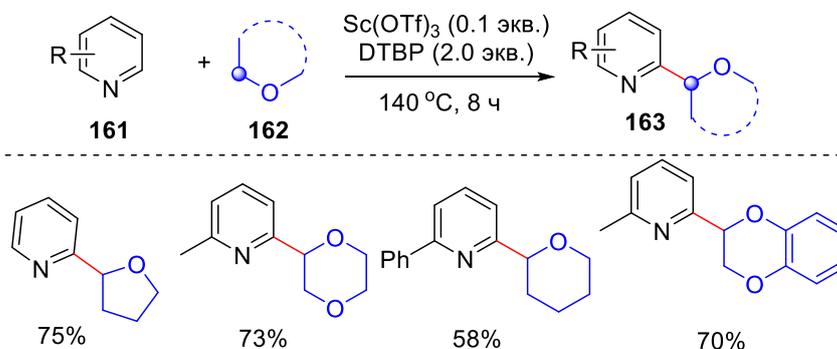


На первой стадии происходит распад DTBP в присутствии Y(OTf)₃ при 120 °C, в результате которого образуется *трет*-бутокси-радикал, который затем отрывает атом водорода от 1,4-диоксана **159** с образованием C-центрированного радикала. Далее происходит присоединение радикала 1,4-диоксана по C=N связи исходного азаарена **158**, в результате чего образуется N-центрированный радикал, который далее взаимодействует с *трет*-бутокси-радикалом, образуя продукт **160**.

В работе [102] были использованы похожие условия для проведения реакции между пиридинами **161** и простыми эфирами **162** (Схема 82).

Схема 82. Взаимодействие пиридинов **161** с простыми эфирами **162** под действием

системы Sc(OTf)₃/DTBP



В данном процессе в качестве катализатора применяли трифлат скандия (10 мол.%), а в качестве окислителя, так же как и в предыдущей работе использовался DTBP. В отличие

от вышеописанного метода, в данной работе авторы показали применимость условий реакции на примере только замещенных пиридинов. Кроме того, в работе [101] авторы использовали 3 мол. % $Y(OTf)_3$, в настоящей - 10 мол. % катализатора $Sc(OTf)_3$ (Схема 82).

Сообщалось об алкилировании хинолинов, изохинолинов и пиридинов **164** простыми эфирами **165** без использования солей переходных металлов [103]. Предложенный метод также пригоден для получения аза-лариат-эфиров, используя 18-краун-6 или 15-краун-5 эфиры **165** и хинолины или изохинолины **164** в качестве исходных субстратов в присутствии ВРО при облучении ртутной лампой (Схемы 83, 84).

Схема 83. Взаимодействие электронодефицитных азотсодержащих гетероциклов **162** с простыми эфирами **163** под действием ВРО

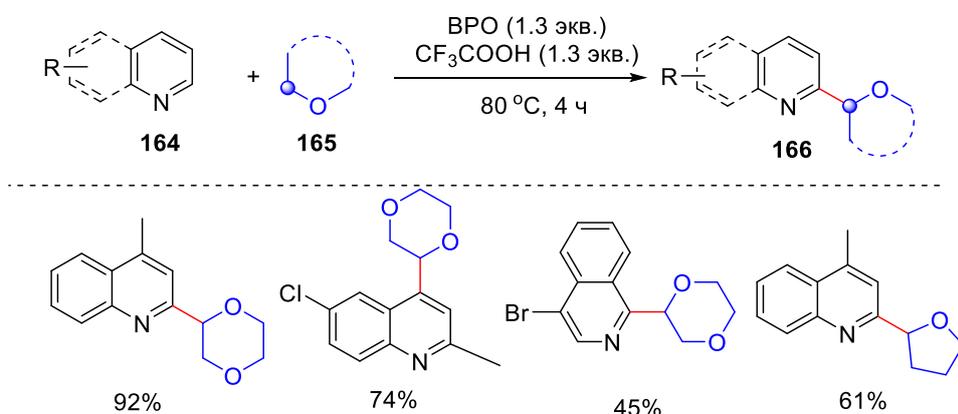
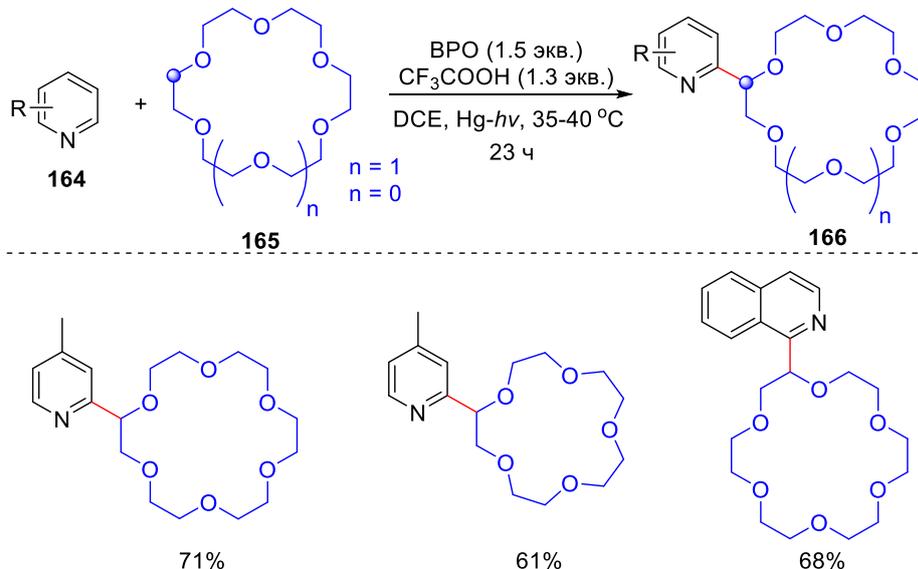


Схема 84. Взаимодействие N-гетероциклов **162** с краун-эфирами **163** в присутствии ВРО при облучении ртутной лампой

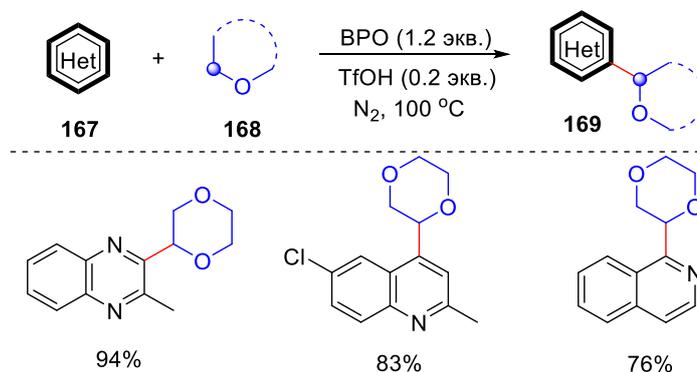


На начальной стадии происходит гомолитический распад ВРО при нагревании или под действием излучения, в результате чего образуется бензоилоксильный радикал, который отрывает атом водорода из α -положения простого эфира **165** с образованием α -алкоксиуглеродного радикала. После этого, образовавшийся α -алкоксиуглеродный

радикал взаимодействует с протонированным N-гетероциклом, образуя промежуточный катион-радикал, который затем реагирует с бензоилокисьным радикалом, образуя продукт **166** и бензойную кислоту в качестве побочного продукта.

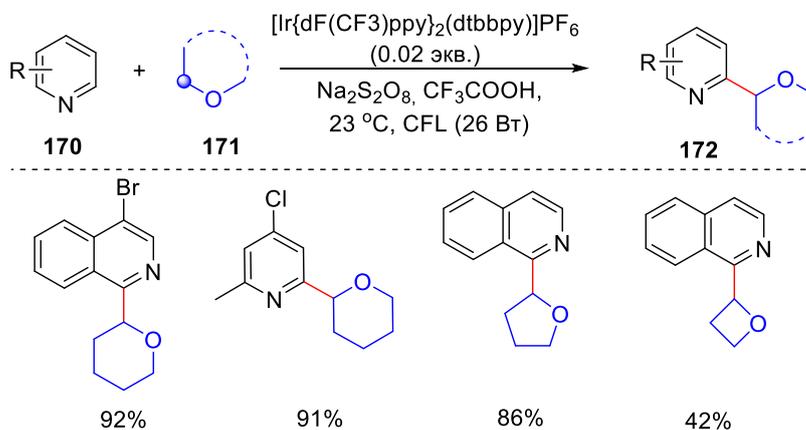
В работе [104] авторы также предложили метод C(sp²)-Н алкилирования шестичленных N-гетероциклов **167** простыми эфирами **168** в присутствии ВРО. В отличие от вышеописанной работы в данном методе в качестве катализатора требуется каталитические количества кислоты Бренстеда (TfOH). При этом реакция проводится в атмосфере азота (Схема 85).

Схема 85. Взаимодействие N-гетероциклов **167** с простыми эфирами **168** в присутствии ВРО и кислоты Бренстеда (TfOH)



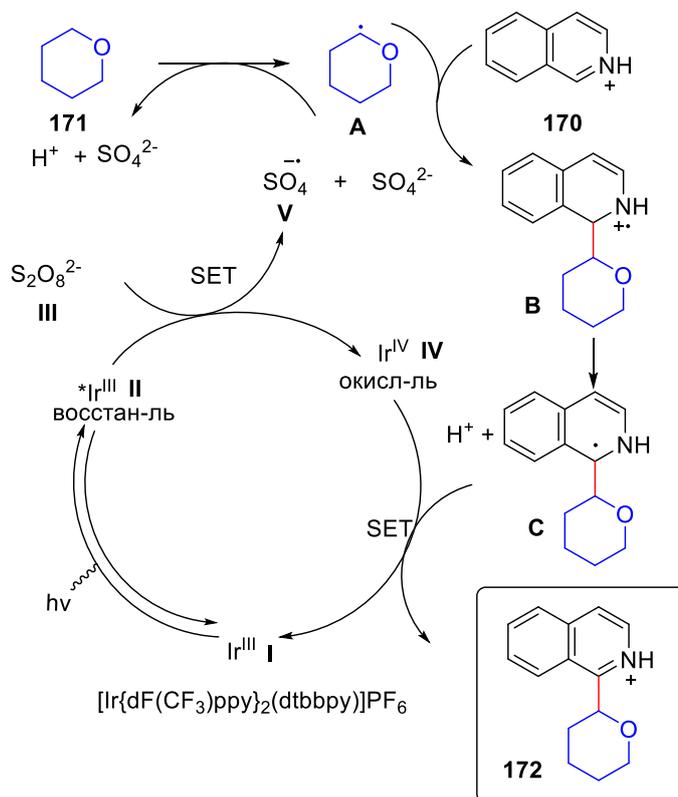
Был предложен метод алкилирования электронно-дефицитных N-гетероциклов **170** с использованием фотоокислительного катализа (люминисцентная лампа, 26 Вт) [105]. Образующиеся α-алкоксиуглеродные радикалы, полученные из широкого ряда простых эфиров **171** посредством процесса переноса атома водорода (НАТ), взаимодействуют с шестичленными азотсодержащими гетероциклами по механизму реакции Миниши. В качестве фотокатализатора в данном процессе использовался [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbbpy)]PF₆ (Схема 86).

Схема 86. Взаимодействие электронно-дефицитных N-гетероциклов **170** с простыми эфирами **171** в условиях фотоокислительного катализа



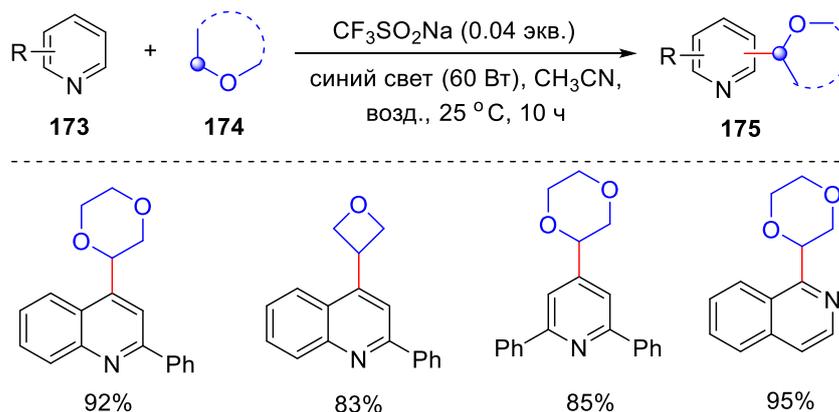
Предполагаемый механизм данного превращения представлен на Схеме 87. Под действием облучения (26 Вт) фотокатализатор **I** переходит в возбужденное состояние **II**. Образующиеся частицы Ir^{III} **II** являются сильными восстановителями, что было подтверждено расчётными данными. Как предполагают авторы, эти частицы могут восстанавливать персульфат-анион **III**, в результате чего образуется радикал-анион **V**, а Ir^{III} переходит в Ir^{IV} **IV**. Радикал **A** образуется посредством переноса атома водорода (НАТ) между исходным 1,4-диоксаном **171** и радикал-анионом **V**. Далее радикал **A** может присоединиться по $\text{C}=\text{N}$ связи протонированного N-гетероцикла **170** с образованием катион-радикала **B**, который теряет протон, в результате чего образуется интермедиат **C**. Радикал **C** далее подвергается окислению. В качестве окислителя выступает система Ir^{IV} **IV**. В результате процесса одноэлектронного переноса (SET) Ir^{IV} **IV** переходит в исходное состояние Ir^{III} **I** и образуется конечный продукт **172**.

Схема 87. Предполагаемый путь образования продуктов **172**



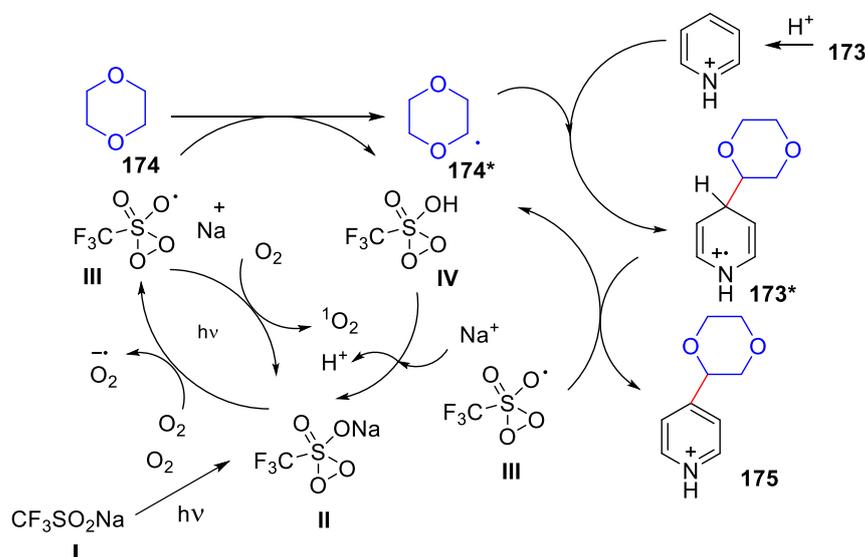
В работе [106] был предложен еще один фотохимический метод окислительного кросс-сочетания шестичленных гетероаренов **173** с простыми эфирами **174**. Реакция проводится под действием видимого света: синий свет (60 Вт) в присутствии каталитических количеств трифторметансульфината натрия ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) (Схема 88).

Схема 88. Взаимодействие гетероаренов **173** с простыми эфирами **174** под действием видимого света (60 Вт) в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$



Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 89.

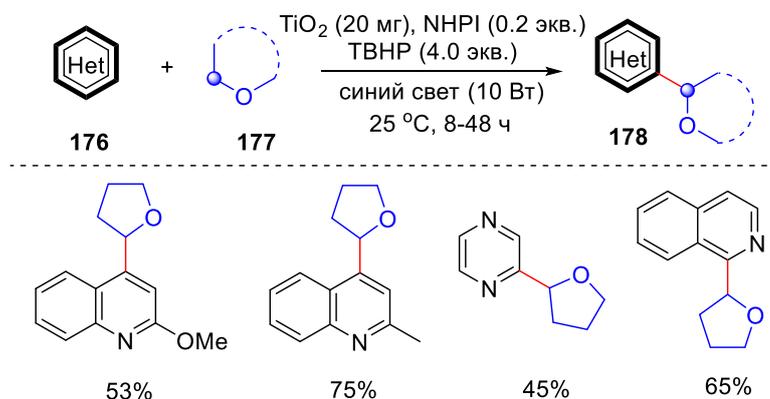
Схема 89. Предполагаемый путь образования продуктов **175**



В присутствии кислорода воздуха под действием видимого света $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ образует пентакоординированный сульфид **II**, который посредством процесса одноэлектронного переноса (SET) образует интермедиат **III**. При этом пентакоординированный сульфид **II** и интермедиат **III** взаимопревращаются под действием облучения и в присутствии O_2 . Далее интермедиат **III** отрывает атом водорода от исходного 1,4-диоксана **174**, в результате чего образуется радикал **174***, а радикал **III** переходит в основное состояние **IV**. Радикал **174*** присоединяется к протонированному гетероарену **173** с образованием промежуточного катион-радикала **173***, который далее подвергается реароматизации с образованием конечного продукта **175**. В тоже время интермедиат **III** отрывает атом водорода и переходит в основное состояние **IV**. Из основного состояния **IV** путем переноса протона может быть получен пентакоординированный сульфид **II**, что обеспечивает микроциркуляцию катализатора.

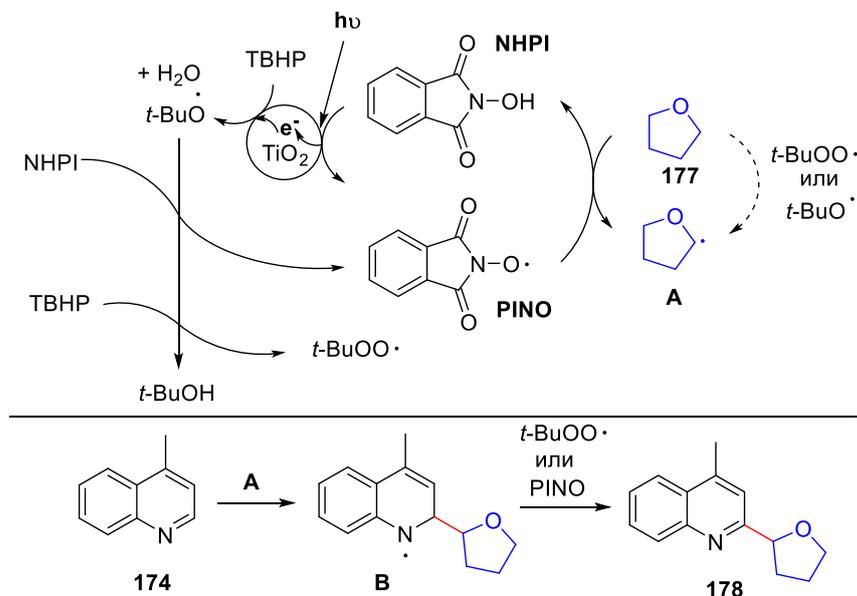
Коллективом нашей лаборатории была предложена гибридная фотокаталитическая система, включающая гетерогенный катализатор (TiO_2) и гомогенный органокатализатор (*N*-гидроксифталимид, NHPI) для проведения реакции окислительного кросс-сочетания между электроно-дефицитными *N*-гетероциклами **176** и простыми эфирами **177** [107]. Реакцию проводили под действием синего света (blue-LED) (10 Вт). В качестве окислителя использовали ТВНР. Разработанный метод оказался эффективным для алкилирования пиридиновых, хинолиновых, пиразиновых и хиноксалиновых гетероаренов различными простыми эфирами (Схема 90).

Схема 90. Взаимодействие *N*-гетероаренов **176** с простыми эфирами **177** под действием системы TiO_2/NHPI при облучении видимым светом



Механизм реакции представлен на схеме 91.

Схема 91. Предполагаемый путь образования продуктов **176**

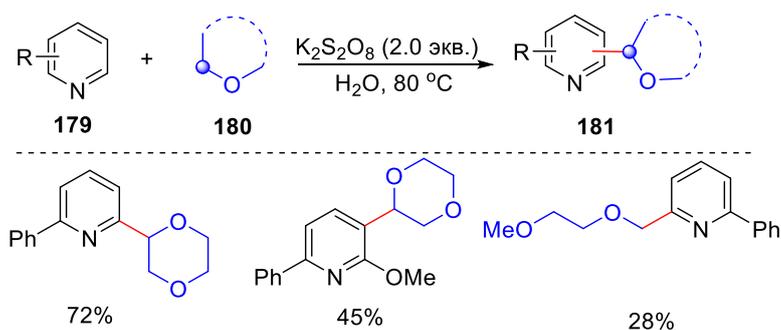


Под действием видимого света на поверхности гетерогенного катализатора TiO_2 образуется PINO-радикал. Одновременно с этим процессом происходит гомолитический распад ТВНР с образованием *трет*-бутоксид радикала, который может генерировать PINO путем отрыва атома водорода от NHPI, а также может образовываться *трет*-

бутилпероксильный радикал из ТВНР. Образовавшиеся радикальные интермедиаты далее могут отрывать атом водорода от ТГФ **177** с генерированием радикала **A**. На последней стадии происходит присоединение радикала **A** к π -дефицитному гетероциклу **176** с образованием интермедиата **B**, который далее вступает в процесс переноса атома водорода с восстановлением ароматичности.

Также алкилирование шестичленных азотсодержащих гетероциклов **179** простыми эфирами **180** может быть проведено в присутствии персульфата калия при нагревании [108] (Схема 92). В результате гомолитического распада $K_2S_2O_8$ при нагревании образуется анион-сульфатный радикал, который отрывает атом водорода от исходного эфира **180** с образованием C-центрированного радикала. Присоединение α -алкоксиуглеродного радикала к электрон-дефицитному протонированному гетероарену приводит к продуктам **181**.

Схема 92. C-H алкилирование *N*-гетероциклов **179** простыми эфирами **180** в присутствии $K_2S_2O_8$

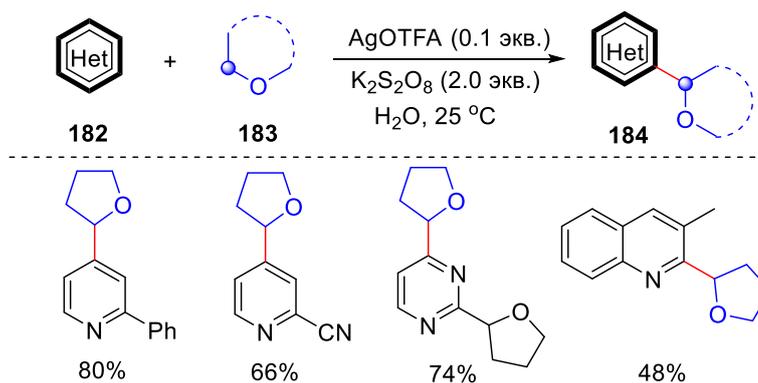


В работе [109] в качестве окислителя для проведения реакции между гетероаренами **182** и простыми эфирами **183** также был использован персульфат калия, а в качестве катализатора трифторметансульфонат серебра ($AgOTf$). Реакция проводится в воде при комнатной температуре и применима к различным гетероаренам, таким как пиридины, хинолины и производные изохинолина (Схема 93).

В этом случае гомолитическое разложение $K_2S_2O_8$ в присутствии солей $Ag(I)$ приводит к образованию α -алкокси-C-центрированного радикала и аниона сульфат-радикала. Последний реагирует с исходным эфиром **183** с образованием промежуточного C-центрированного радикала.

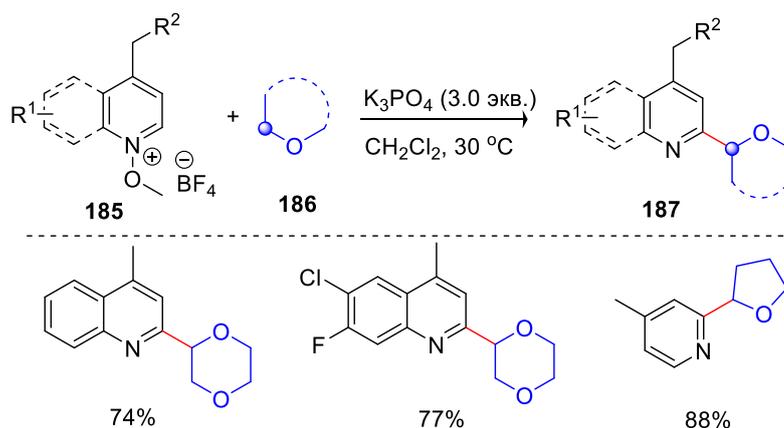
Схема 93. Взаимодействие гетероаренов **182** с простыми эфирами **183** в присутствии

$K_2S_2O_8$ и AgOTFA



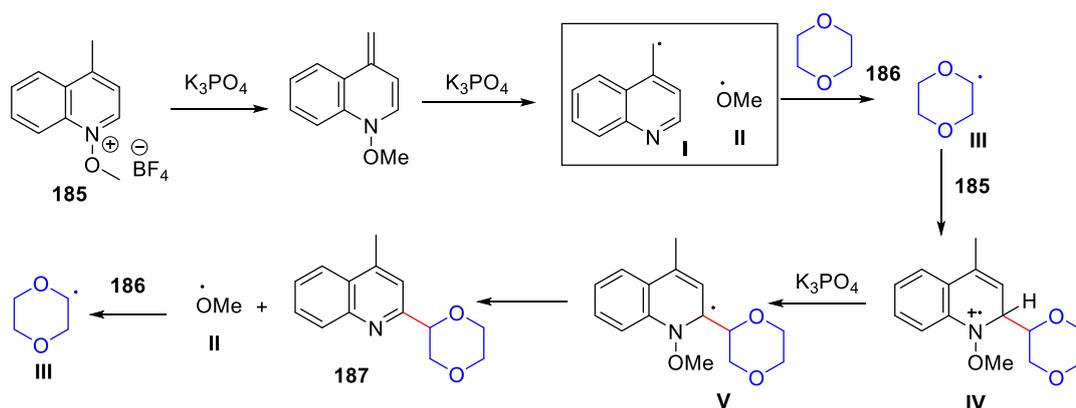
Алкилирование производных хинолина и пиридина **185** простыми эфирами **186** можно проводить без добавления внешних окислителей в присутствии ортофосфата калия в качестве основания (Схема 94) [110]. Алкил замещенные пиридины и хинолины **187** были получены с выходами от средних до высоких

Схема 94. Алкилирование производных хинолина и пиридина **185** простыми эфирами **186** в присутствии K_3PO_4



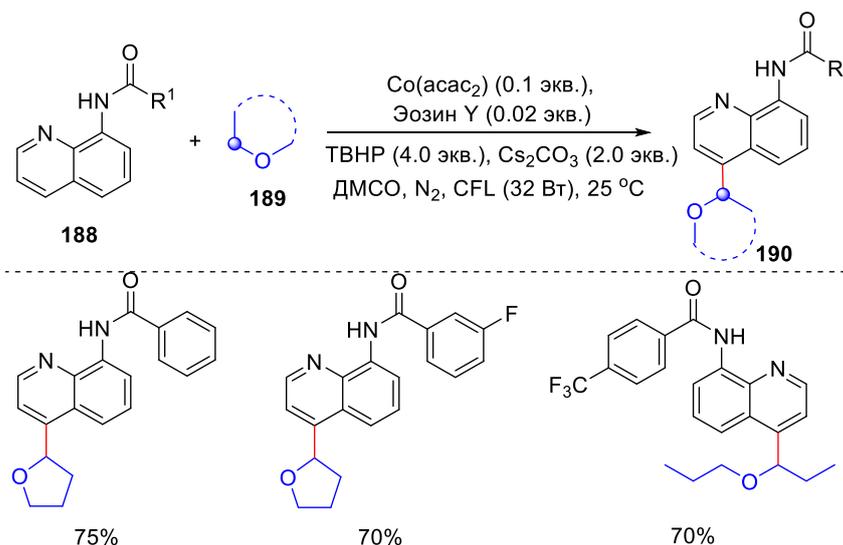
Проведя контрольные эксперименты, в которых исходный хинолин и TEMPO кипятили при 80 °C в присутствии основания и без него, авторы показали, что K_3PO_4 в данном процессе необходим для гомолитического разрыва связей C-C и N-O в исходном хинолине. При этом образуется интермедиат **I** и/или метокси-радикал **II**, которые далее отрывают атом водорода от исходного 1,4-диоксана **186** с образованием радикала **III**. Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 95.

Схема 95. Предполагаемый механизм взаимодействия производных хинолина и пиридина **185** с простыми эфирами **186** в присутствии K_3PO_4



В работе [111] предложен метод алкилирования 8-аминохинолин амидов **188** простыми эфирами **189** по четвертому положению хинолинового кольца. Катализируемая солями Co^{2+} реакция протекает под действием облучения люминисцентной лампой в присутствии фотокатализатора (Эозин Y) и карбоната цезия (Cs_2CO_3) в качестве основания (CFL bulb, 32 Вт) (Схема 96). Данный метод позволяет селективно получать алкилированные по четвертому положению хинолинамиды **190**. При этом, продуктов аллилирования по пятому положению не наблюдалось.

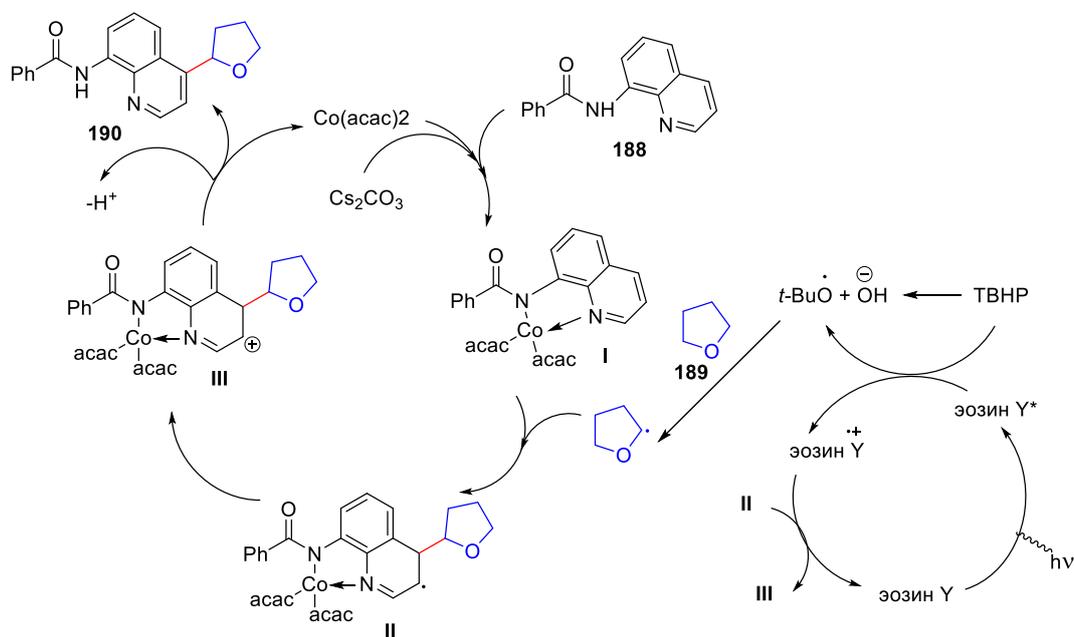
Схема 96. Катализируемая солями Co^{2+} C-4 функциоанализация 8-аминохинолин амидов **188** с простыми эфирами **189** под действием облучения видимого света (CFL bulb, 32 Вт)



Ключевой вклад в данном процессе вносит образование хелатного комплекса между исходным 8-аминохинолин амидом **188** и металлом (кобальтом). Также проанализировав литературные источники, авторы подтвердили информацию, что пятый атом углерода в исходном 8-аминохинолин амиде является наиболее электрофильным, по сравнению с C-2, C-4 или C-7. Таким образом, наиболее вероятно, что богатый электронами α -алкокси

радикал будет взаимодействовать с относительно менее электрофильным (более нуклеофильным) реакционным центром, то есть, с четвертым атомом углерода, а не с пятым. Механизм реакции представлен на Схеме 97.

Схема 97. Предполагаемый механизм С-4 функционализации 8-аминохинолин амидов **188** с простыми эфирами **189** в условиях окислительного фотокатализа

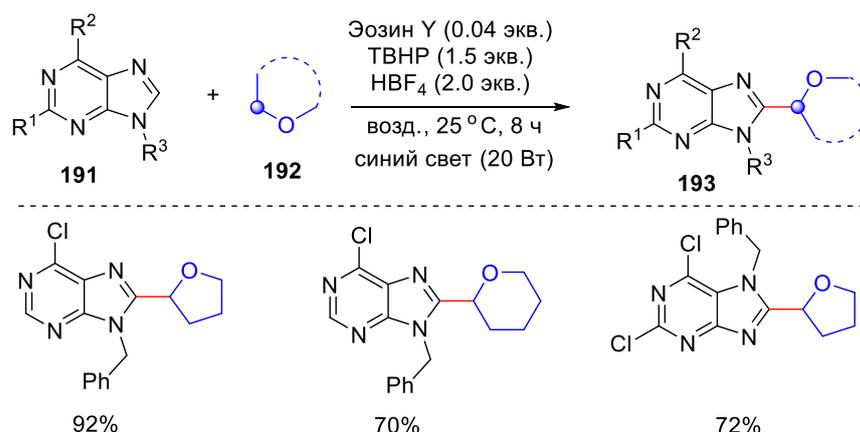


Под действием облучения видимым светом в присутствии фотокатализатора Эозина Y TBHP распадается с образованием α -оксиалкильного радикала, который далее отрывает атом водорода от ТГФ **189**, давая *трет*-бутоксильный радикал. Образовавшийся радикал взаимодействует с хелатным комплексом кобальта и хинолина **I**, образуя интермедиат **II**. Интермедиат **II** подвергается дальнейшему окислению под действием катион-радикала Эозина Y, давая катион **III**. На последней стадии происходит образование продукта **190** путем элиминирования протона из интермедиата **III** и регенерация соли кобальта.

1.4.3 Методы С-функционализации азотистых оснований простыми эфирами

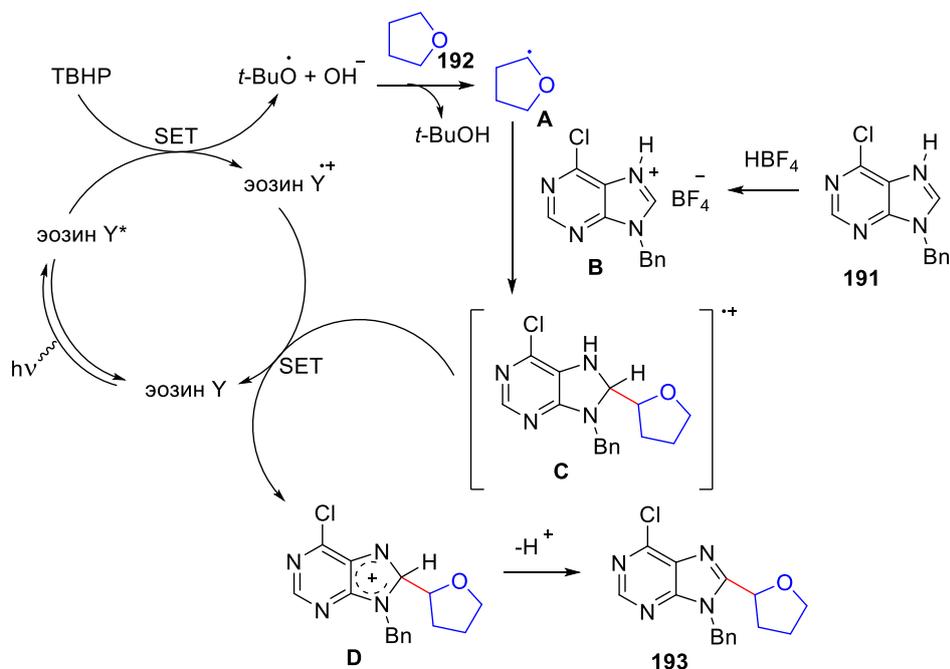
В работе [112] предложен метод алкилирования производных пурина **191** простыми эфирами **192** с использованием Эозина Y в качестве фотокатализатора и TBHP в качестве окислителя. Реакцию проводили под действием видимого света: синий свет (20 Вт). Примечательно, что описываемый метод позволяет получать алкилированные по восьмому положению (C₈) пурины **193** с различными функциональными группами, а также незащищенные 9H-пурины (Схема 98).

Схема 98. Фотоокислительное С-8 алкилирование производных пурина **191** простыми эфирами **192** под действием ТВНР при облучении видимым светом



Механизм реакции представлен на схеме 99.

Схема 99. Предполагаемый путь образования продуктов **193**



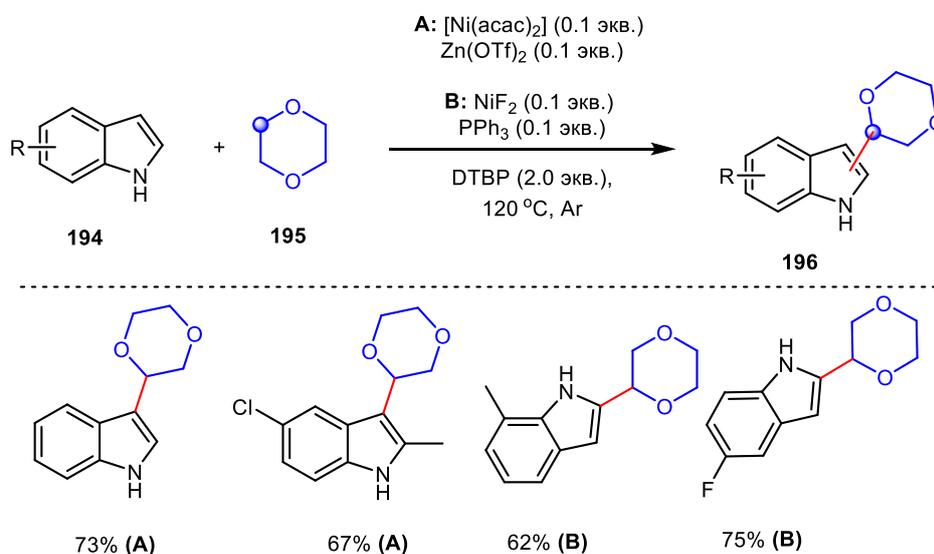
Под действием видимого света (синие светодиоды, 20 Вт) фотокатализатор эозин Y переходит в возбужденное состояние Эозин Y*, реакция которого с ТВНР, приводит к образованию катион-радикала эозина Y, *трет*-бутокси радикала и гидроксид-аниона. Далее *трет*-бутокси радикал отрывает атом водорода от ТГФ **192**, образуя радикал **A**. Пурин **191**, взаимодействуя с HBF₄, образует четвертичную аммонийную соль, в результате чего снижается нуклеофильность пурина по девятому положению (N₉) и, следовательно, увеличивается реакционная способность по восьмому положению (C₈). Взаимодействие **B** с радикалом **A** приводит к образованию катион-радикала **C**. В результате процесса одноэлектронного переноса между интермедиатом **C** и катион-радикалом Эозина Y генерируется интермедиат **D**, при этом Эозин Y возвращается в

основное состояние, завершая фотокаталитический цикл. На последней стадии происходит депротонирование катиона **D**, что приводит к продукту **193**.

1.4.4 Методы С-функционализации индола и его производных простыми эфирами

Система Ni(II)/DTBP использовалась для получения алкилированных по второму и третьему положению индолов **196** реакцией окислительного кросс-сочетания индолов **194** с 1,4-диоксаном **195** [113].

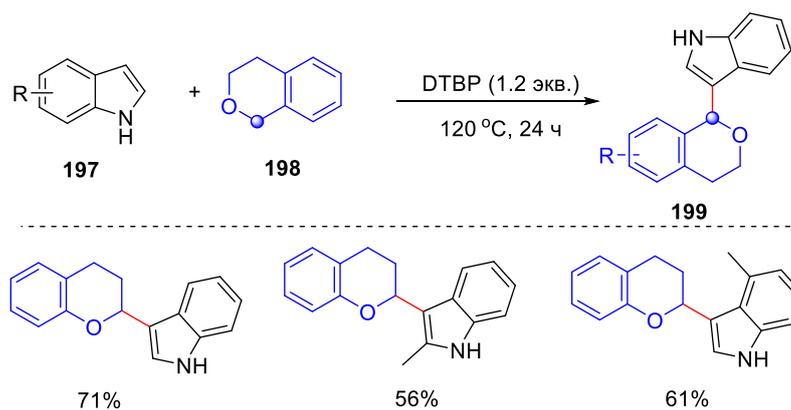
Схема 100. Реакция окислительного кросс-сочетания индолов **194** с 1,4-диоксаном **195**, катализируемая солями Ni(II)



Авторам статьи удалось подобрать условия реакции, в которых селективно образовывались продукты алкилирования либо по второму, либо по третьему положению индола. Для получения индолов, алкилированных по третьему положению ароматического кольца, наиболее эффективным оказалось использование системы 10 мол.% Ni(acac)₂ и 10 мол.% Zn(OTf)₂ (**A**). Для получения 2-замещенных индолов в качестве катализаторов использовались 10 мол.% NiF₂ и 10 мол.% PPh₃ (**B**) (Схема 100).

Иницируемое DTBP окислительное кросс-сочетание индолов **197** и изохромана **198** было представлено в работе [114]. Этот метод позволяет получать алкилированные по третьему положению индолы **199** без использования в качестве катализаторов производных металлов переменной валентности (Схема 101).

Схема 101. Иницируемое DTBP окислительное кросс-сочетание индолов **197** и
изохромана **198**

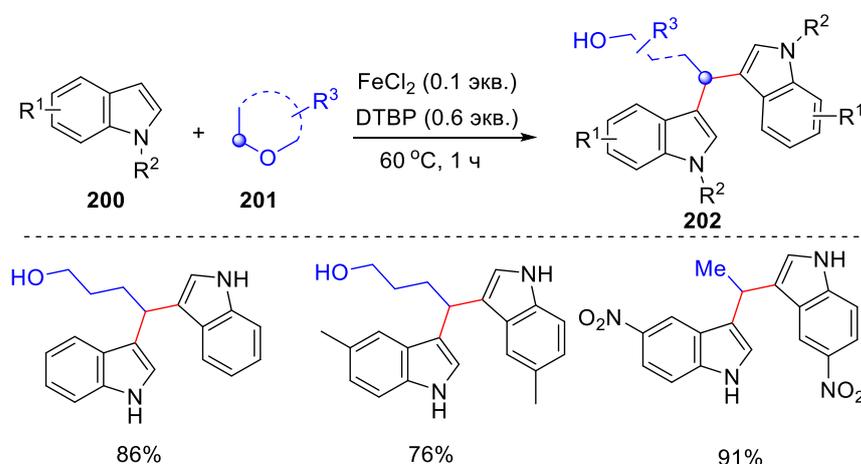


1.4.5 Методы синтеза симметричных и ассиметричных 1,1-бис-индолилметанов с использованием простых эфиров.

Обычно синтез бис(индолил)алканов осуществляется путем взаимодействия индолов с карбонильными соединениями, производными соединений с кратной связью, аминами, амидами, где эти субстраты выступают в качестве источника алкильных групп [115]. Производные 1,1-бис-индолилметана известны как важный класс индольных алкалоидов и были обнаружены в огромном количестве природных источников [116]. Известно, что такие соединения обладают различными видами биологической активности [117–121].

В работе [122] был предложен метод синтеза симметричных и несимметричных 1,1-бис-индолилметанов **202** с использованием в качестве алкилирующего агента простых эфиров **201** под действием системы FeCl₂/DTBP (Схема 102).

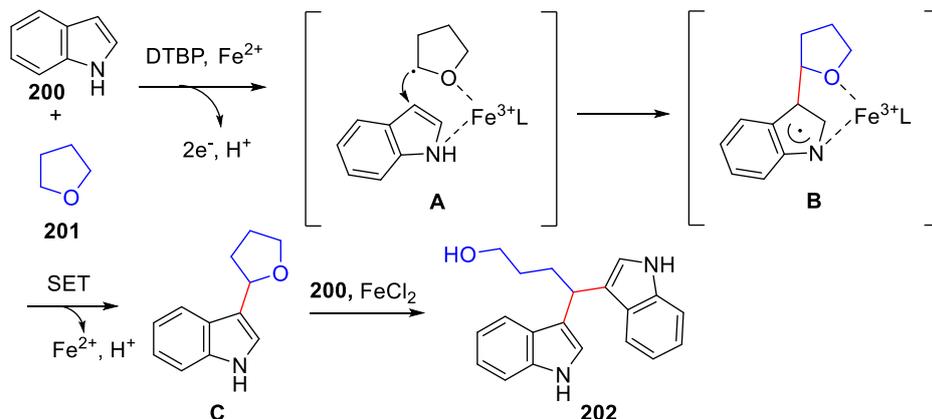
Схема 102. Синтез 1,1-бис-индолилметанов **202** из индолов **200** и простых эфиров **201**
под действием системы FeCl₂/DTBP



В реакции происходит разрыв как C(sp³)-H, так и C-O связей простого эфира. Реакция катализируется солями железа (II), которые выполняют двойную функцию: катализируют

распад дибензоил пероксида, и выступают в качестве кислоты Льюиса в процессе расщепления С-О связи простого эфира (Схема 103).

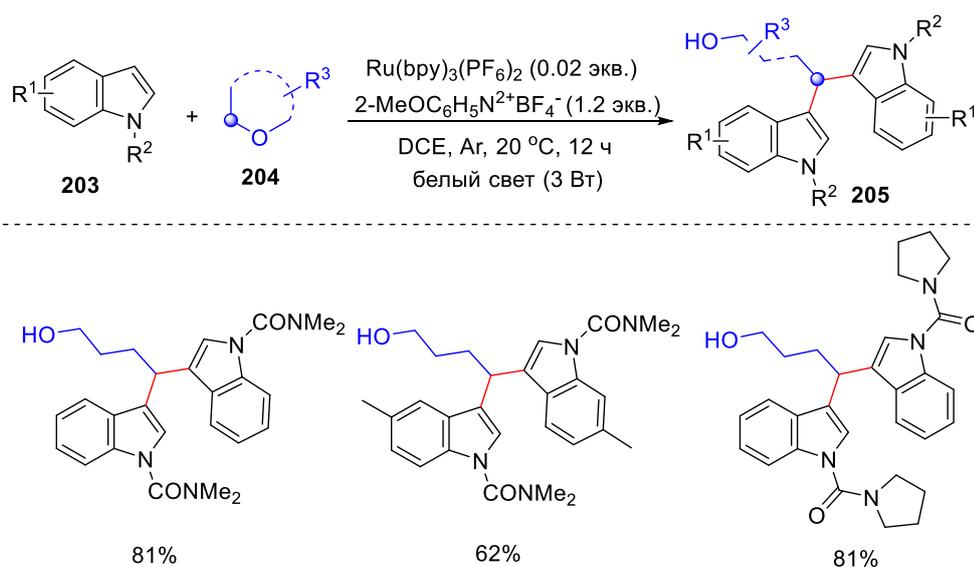
Схема 103. Возможный путь образования 1,1-бис-индолилметанов **202**



Образовавшийся в результате распада DTBP *tert*-бутоксид радикал отрывает атом водорода от ТГФ **201**, образуя интермедиат **A**. Присоединение образовавшегося радикала к С=N связи индола **200** приводит к интермедиату **B**, который окисляется до промежуточного продукта **C**. Бис-индолилметан **200** образуется в результате алкилирования второй молекулы индола **197** продуктом **C** по Фриделю-Крафтсу (Схема 103).

Было предложено фотоокислительное алкилирование производных индола **203** простыми эфирами **204** под действием белого света (3 Вт) в присутствии солей арендиазония в качестве реагентов для одноэлектронного переноса и Ru(bpy)₃(PF₆)₂ в качестве фотокатализатора (Схема 104) [123].

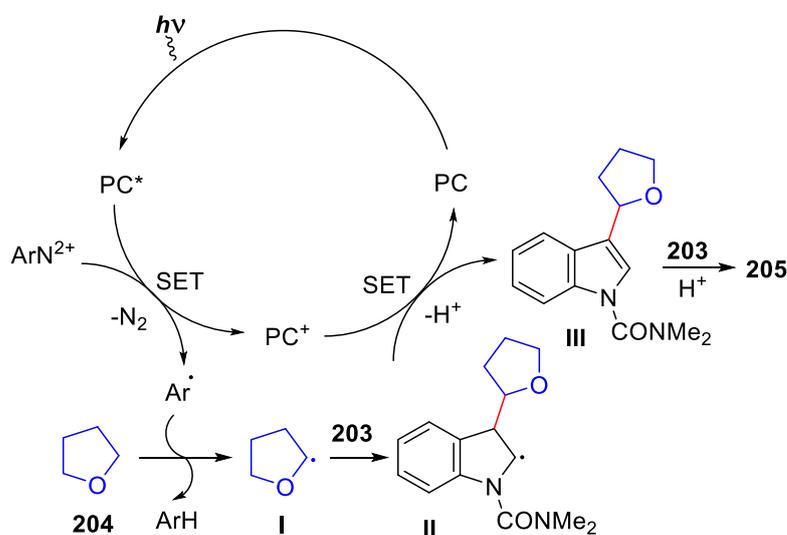
Схема 104. Фотоокислительная реакция индолов **203** простыми эфирами **204**



Под действием облучения фотокатализатор (PC) переходит в возбужденное состояние (PC*) и отдает электрон катиону арендиазония, что приводит к образованию

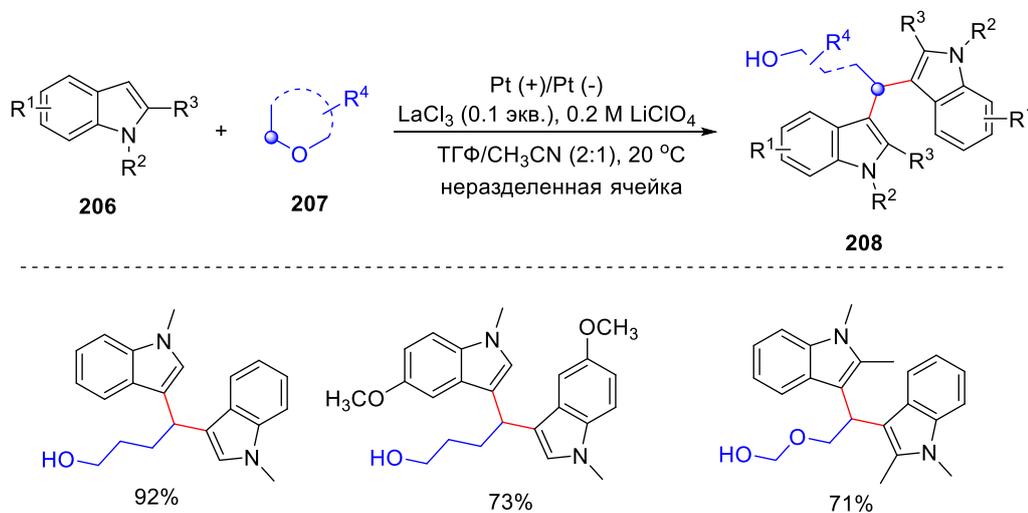
арильного радикала в результате отщепления молекулы азота. Далее арильный радикал отрывает атом водорода от ТГФ **204** с образованием интермедиата **I**. Присоединение α -алкоксиуглеродного радикала к индолу **203** приводит к образованию интермедиата **II**, который далее превращается в моноиндолированный продукт **III** посредством одноэлектронного переноса. При этом протонированный фотокатализатор (PC^+) регенерируется в исходное состояние и выделяется протон, который катализирует вторую стадию алкилирования, протекающую по механизму реакции Фриделя-Крафтса. В результате образуется конечный 3,3'-бисиндолилметан **205** (Схема 105).

Схема 105. Предполагаемый механизм фотоокислительной реакции между индолами **203** и простыми эфирами **204**



Также был разработан электрохимический способ получения 3,3'-бисиндолилметанов **208** из индолов **206** и простых эфиров **207** (Схема 106) [115].

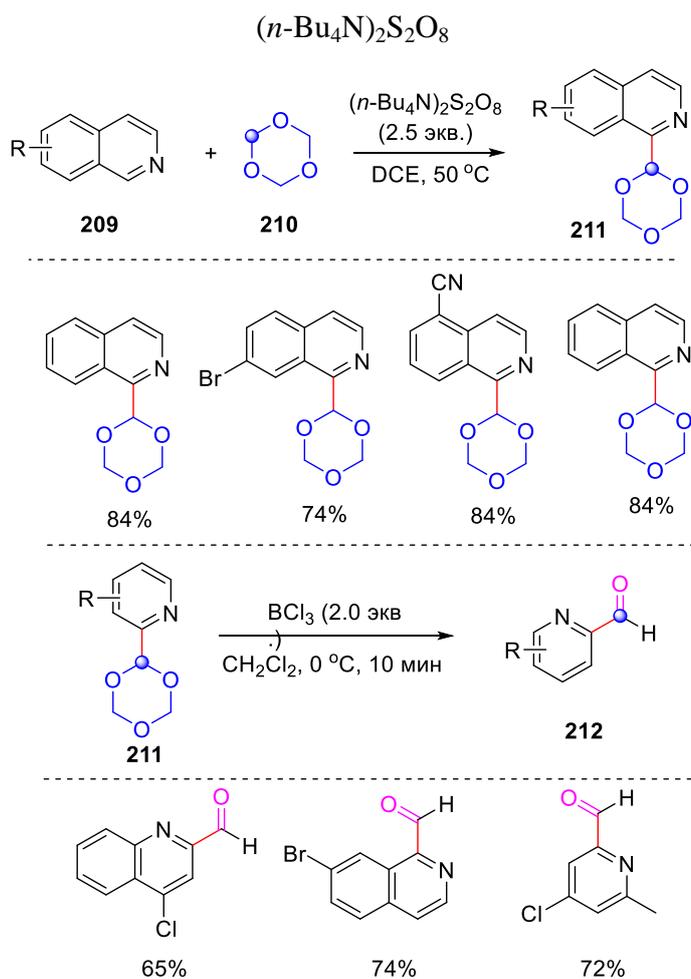
Схема 106. Реакция между индолами **206** и простыми эфирами **207** в условиях электрохимического синтеза



1.4.6 Методы С-Н формилирования и ацилирования азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием в качестве реагентов ацеталей

Некоторые циклические простые эфиры по своей структуре и химическим свойствам представляют собой ацетали. Как известно, ацетали устойчивы в щелочных условиях, но в присутствии сильных кислот легко гидролизуются с образованием альдегидов и спиртов. В нижеописанных работах представлены примеры, когда циклические ацетали под действием химических окислителей вступают в реакцию Миниши с азотсодержащими гетероциклами, образуя соответствующие алкильные производные, которые затем в присутствии кислот гидролизуются, приводя к соответствующим формил- или ацил-замещенным *N*-гетероциклам. Таким образом, ацетали могут выступать в качестве формильного эквивалента для С-Н формилирования азотсодержащих гетероциклов. Так, в качестве формильного эквивалента был использован триоксан **210** (Схема 107).[124].

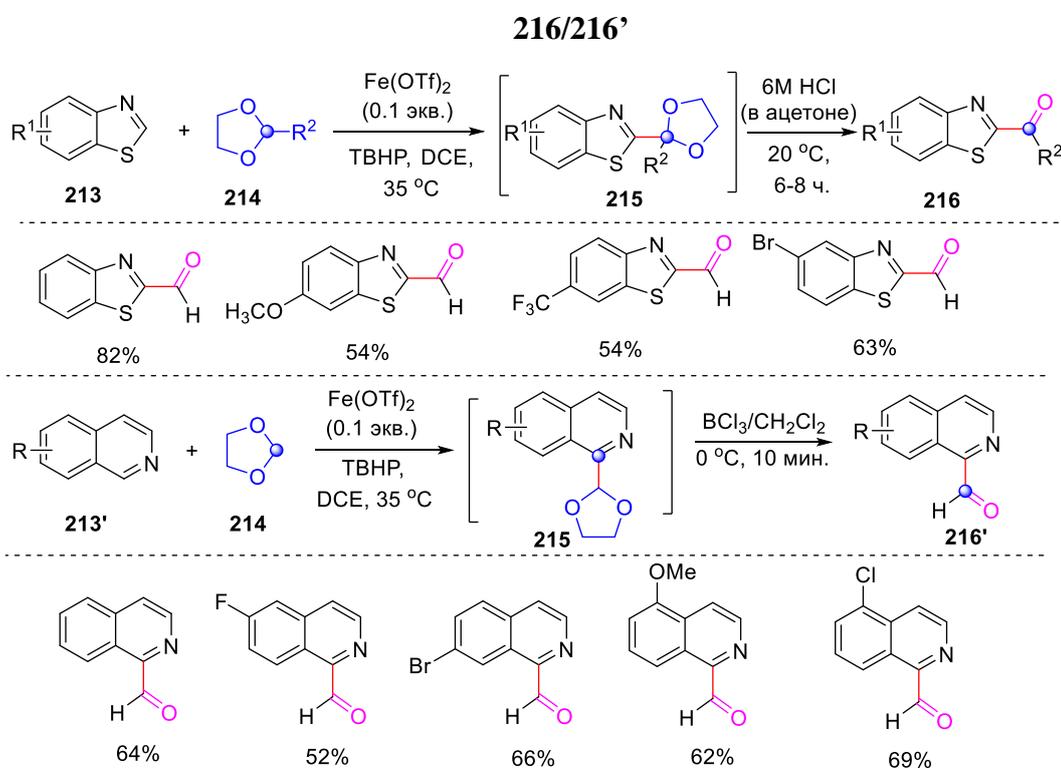
Схема 107. С-Н формилирование азотсодержащих гетероциклов **209** с использованием триоксана **210** в качестве формильного эквивалента в присутствии



C-H формилирование азотсодержащих гетероциклов **209** проводилось под действием тетрабутиламмоний персульфата ($n\text{-Bu}_4\text{N}$) $_2\text{S}_2\text{O}_8$. Активация персульфата происходила при умеренном нагревании (50 °C), что является несомненным преимуществом метода по сравнению с условиями реакции Миниши, где в качестве катализаторов требуется соль железа, стехиометрическое количество трифторуксусной кислоты и кипячение с обратным холодильником. Полученные продукты **211** подвергали гидролизу в присутствии трихлорида бора (1.0 М раствор в CH_2Cl_2) для получения соответствующих формил-замещенных хинолинов, изохинолинов и пиридинов **212** с выходами от средних до высоких.

Также в качестве формилирующего агента использовался 1,3-диоксолан **214** [125]. Катализируемая солями железа окислительная каскадная реакция Миниши бензотиазолов **213** и изохинолинов **213'** с 1,3-диоксоланом **214** в качестве формилирующего агента с последующим гидролизом позволяет в довольно мягких условиях получать соответствующие формил- и ацил-замещенные *N*-гетероциклы **216/216'** с выходами от умеренных до хороших (Схема 108).

Схема 108. Катализируемое солями железа окислительное кросс-сочетание азотсодержащих гетероциклов **213/213'** с 1,3-диоксоланом **214** с последующим гидролизом для синтеза формил- и ацил-замещенных бензотиазолов и изохинолинов **216/216'**



Образование α -алкоксиуглеродного радикала в данном процессе происходит через гомолитический распад ТВНР в присутствии солей Fe^{2+} . Описываемая реакция предположительно протекает по механизму реакции Миниши, который предполагает

присоединение α -алкоксиуглеродного радикала к электрон-дефицитному гетероарену. Образовавшиеся промежуточные продукты **215/215'** далее подвергаются кислотному гидролизу с образованием конечных формил- или ацил-замещенных бензотиазолов или изохинолинов **216/216'**.

1.5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор показывает, что простые эфиры являются перспективными субстратами для создания азотсодержащих гетероциклических структур. Под действием окислительных систем на основе переходных металлов или органических пероксидов, электрического тока, ультрафиолетового излучения или облучения видимым светом простые эфиры образуют стабилизированные промежуточные радикалы или оксокарбениевые катионы, которые затем подвергаются различным циклизациям, СН-функционализации, процессам кросс-сочетания и каскадным радикальным процессам с образованием новых С-С и/или С-N связей. Еще одним преимуществом использования простых эфиров в качестве строительных блоков является то, что они являются легкодоступными реагентами, которые можно использовать как в качестве субстратов, так и в качестве растворителей. Это позволяет значительно упростить условия синтеза, а также снизить его стоимость. С другой стороны, основываясь на проанализированных литературных данных, мы можем выделить некоторые ограничения простых эфиров как синтонов в синтезе *N*-гетероциклов. Во-первых, они в основном используются для создания ненасыщенных циклических каркасов, главным образом ароматических, которые обладают стабильностью в условиях окисления. Кроме того, сфера применения продуктов ограничена специальными реагентами, которые используются для активации эфира. Основными направлениями исследований в этой области химии являются: 1) расширение круга исходных ациклических ненасыщенных прекурсоров и окислительных систем для проведения циклизаций и модификаций гетероциклических систем с участием простых эфиров; 2) разработка превращений, не требующих жестких условий реакции, например, поиск процессов электро- и фотохимического окисления. Электрохимические и фотохимические подходы с использованием окислительно-восстановительных медиаторов позволяют более избирательно генерировать α -алкоксильные радикалы или оксокарбениевые катионы из простых эфиров без побочных реакций с гетероциклическим фрагментом; 3) тщательное изучение механизмов циклизации, алкилирования по атому азота или углерода в азотсодержащих гетероциклах, в которых простые эфиры участвуют в качестве реагентов поможет наиболее эффективно настроить условия для успешного проведения синтеза.

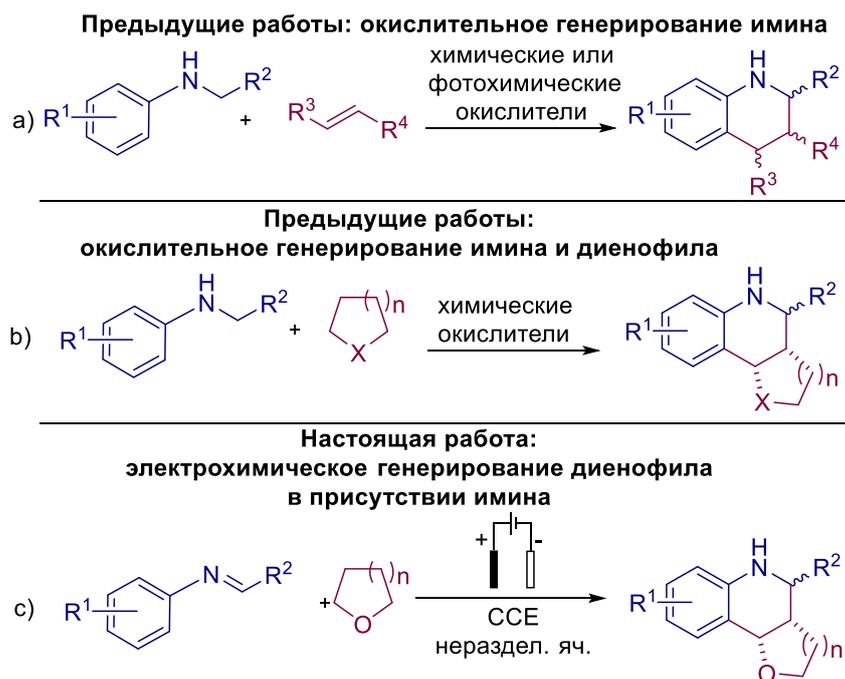
ГЛАВА 2. Окислительные процессы создания связей С-С или С-гетероатом под действием электрического тока в синтезе 5- и 6-членных N-гетероциклов (обсуждение результатов)

2.1 Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров

Гексагидрофууро[3,2-*c*]- и гексагидро-2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолины находят широкое применение благодаря проявлению различных видов биологической активности [126–131]. Основным методом получения данных соединений является реакция аза-[4+2]-циклоприсоединения ароматических оснований Шиффа (альдиминов) к циклическим эфирам енолов, известная в литературе, как реакция Поварова [132–134]. Традиционно данная реакция катализируется кислотами Бренстеда [135–137] или Льюиса [138–140]. Также в качестве катализаторов в реакции Поварова использовали системы Mn/Ag [141], CAN [142], TfOH/CuI [143], комплексы Co(III) [144], Ph₃P · HClO₄ [145], хиральный карбамидный катализатор [146], Tf₂NH/TfOH [147], фторсодержащие спирты [148], пиперидин [149], молекулярные сита [150], гетерогенные кислотные катализаторы [151], а также I₂ в водных мицеллах [152].

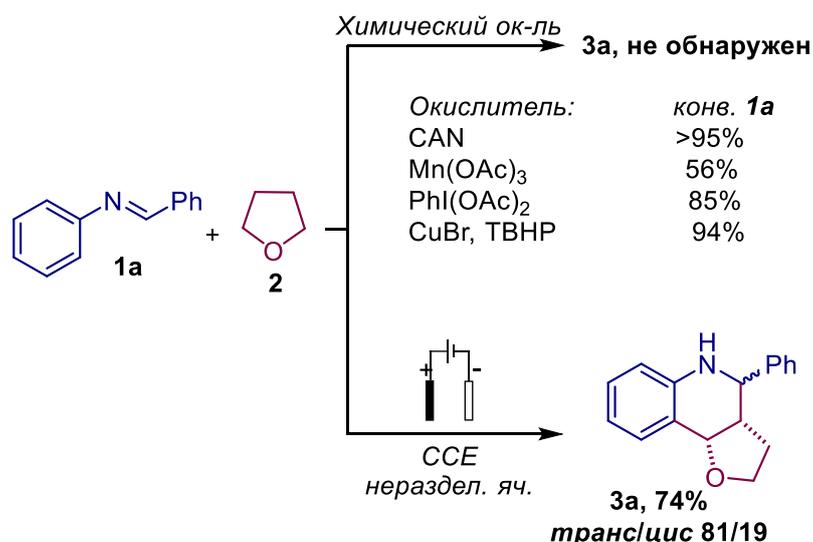
Окислительное аза-[4+2]-циклоприсоединение осуществлялось путем образования имиона из соответствующего амина в присутствии диенофила (Схема 1.1, а) или путем образования как имиона, так и диенофила под действием окислительных систем (Схема 1.1, б). Окислительное получение имиона из амина в присутствии диенофила (Схема 1.1, а) осуществляли с использованием систем: трис(4-бромфенил) аммонийилгексахлорантимонат (ТВРА⁺)/ O₂ [153], FeCl₃/TEMPO, оксоаммониевая соль [154], Co(II)/O₂ [155], CuBr/ТВНР [156], [Ru]/BF₃·Et₂O/воздух/hν [157], воздух [158], CAN/Ar₃N/InCl₃/O₂ [159]. Окислительное образование имиона и диенофила (Схема 1.1, б) представлена несколькими примерами: реакция между N-диалкиланилинами и насыщенными оксо- или тио-циклами в присутствии системы Cu (порошок)/ТВНР [160]; конденсация производных N-арилглицина с диоксаном с использованием системы CBr₄/ PPh₃/воздух [161]; с тетрагидрофураном под действием системы FeCl₂/ ТВНР [162] и с метиларенами с использованием системы CuCl₂/DDQ/O₂ [163].

Схема 1.1 Стратегии окислительной реакции Поварова



В настоящей работе предложен электрохимический метод синтеза производных тетрагидрохинолина посредством окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения иминов к насыщенным простым эфирам (Схема 1.1, с). Отличительной особенностью разработанного метода является то, что под действием электрического тока происходит окисление простых эфиров, которые, как правило, используются в качестве инертных растворителей, в то время как электрохимически лабильные имины не подвергаются побочным процессам на электродах. Следует особо отметить, что использование в этом процессе различных химических окислителей вместо электрического тока, таких как церий (IV) аммоний нитрат, ацетат марганца (III), фенилиодозодиацетат или системы CuBr/ТВНР, приводило к высокой конверсии исходного имида, в то время как продукты циклоприсоединения в реакционной смеси не наблюдались (Схема 1.2). Таким образом, было показано, что электрический ток оказывает ключевое влияние на данный процесс.

Схема 1.2 Сравнение химического и электрохимического подходов к окислительному аза-[4+2]-циклоприсоединению



В качестве модельных субстратов для оптимизации электрохимической циклизации были выбраны бензальанилин **1a** и ТГФ **2**. Варьирование различных инертных электролитов (опыты 1-3) показало, что наибольший выход продуктов **3a** (72%) наблюдался при использовании 0,5 экв. *n*-Bu₄NBF₄ (опыт 2). При этом, добавление, как электролита, так и *p*-TsOH·H₂O в качестве добавки, имело решающее значение для реакции (опыты 2,4,5). При использовании AcOH в качестве добавки (опыт 6) конверсия исходного имида **1a** не наблюдалась. Уменьшение количества электричества до 2 F к моль **1a** привело к лучшему выходу продуктов **3a** (опыт 7). По мере дальнейшего уменьшения этого параметра до 1 F к моль **1a** одновременно падал и выход продуктов **3a** (опыт 8). Без электрического тока реакция не проходила (опыт 9). Увеличение плотности тока до 13,3 мА/см² приводило к снижению выхода тетрагидрохинолинов **3a** (опыт 10). Изучение влияния соотношения растворителей на выход продуктов циклоприсоединения показало, что оптимальным является использование ТГФ и ацетонитрила в соотношении 8:2 (опыты 7, 11). При использовании системы растворителей ТГФ:CH₃OH выход целевых продуктов значительно снижался (опыт 12). При замене материала катода на нержавеющую сталь выход продуктов циклоприсоединения **3a** составил 48% (опыт 13).

Соотношение диастереомеров **3a** (*цис*- и *транс*-) было определено с использованием ¹H ЯМР спектроскопии. Установление конфигурации диастереомеров проводили с использованием двумерной ЯМР спектроскопии NOESY (см. главу 3, экспериментальная часть 2.1).

Таблица 1.1 Оптимизация условий реакции



№ опыта	Электролит	Кол-во пропуц. эл-ва, F к моль 1a	Выход 3a , % ^{b)}	соотношение транс/цис
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	3.0	24	86:14
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	72	85:15
3	LiClO ₄	3.0	44	86:14
4	-	-	реакция не идет.	-
5 ^{c)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	21	83:17
6 ^{d)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	нет конверсии	
7	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	74 (56)	81:19
8	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	1.0	50	83:17
9 ^{e)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	0	реакция не идет	-
10 ^{f)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	45	81:19
11 ^{g)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	56 (72)	81:19
12 ^{h)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	8	82:18
13 ⁱ⁾	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	48	82:18

^{a)}Условия проведения реакции: неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток 20 мА ($j = 6,7$ мА/см²), **1a** (182.1 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), электролит (0,5 ммоль), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль), ТГФ:CH₃CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °C, ^{b)} Выходы на выделенный продукт; Выходы продуктов **3a** в скобках указаны для синтеза **3a** из анилина (1.0 ммоль, 1.0 экв.) и бензальдегида (1.0 ммоль, 1.0 экв.); ^{c)} без *p*-TsOH·H₂O; ^{d)} AcOH вместо *p*-TsOH·H₂O; ^{e)} Без использования электричества; ^{f)} Постоянный ток 40 мА ($j = 13,4$ мА/см²); ^{g)} ТГФ:CH₃CN (5:5); ^{h)} ТГФ:CH₃OH (8:2); ⁱ⁾ GC анод / SS катод.

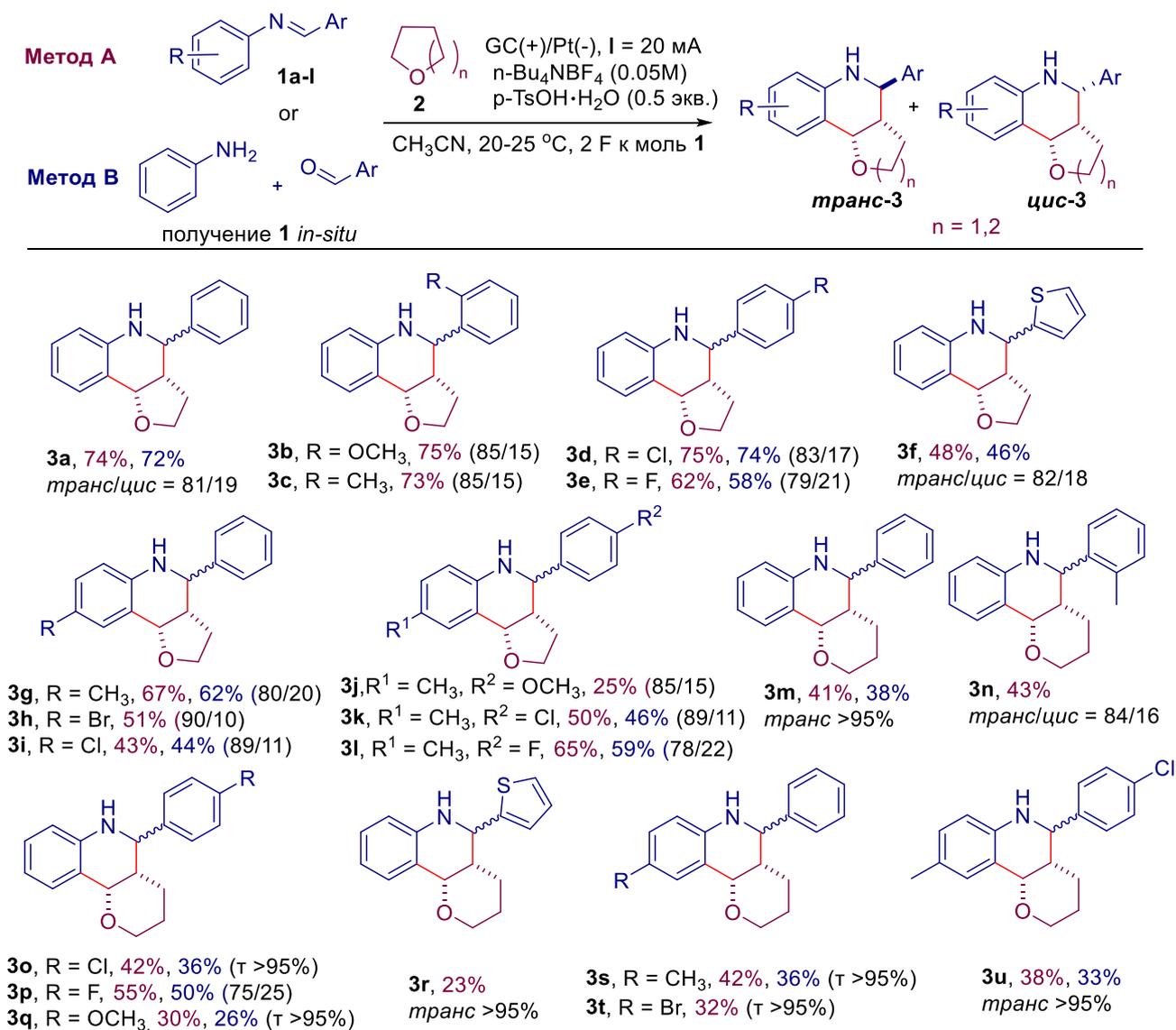
Было показано, что высокие выходы продуктов **3a** наблюдались и без предварительного синтеза бензальанилина **1a** (Таблица 1.1, опыты 7, 11 в скобках). Самый высокий выход продуктов **3a** при использовании предварительно синтезированного бензальанилина **1a** был достигнут в системе растворителей ТГФ:CH₃CN (8:2) (Таблица 1, опыт 7), в то время как самый высокий выход тетрагидрохинолинов **3a** из полученного *in-situ* **1a** наблюдался в системе растворителей ТГФ:CH₃CN (5:5) (Таблица 1, опыт 11).

В оптимальных условиях (Таблица 1.1, опыты 7, 11) была показана применимость разработанного метода при использовании в качестве исходных субстратов различных иминов и циклических простых эфиров (Схема 1.3).

В реакцию с ТГФ успешно вступали арил- и гетероарилзамещенные имины **1a-l**. Примечательно, что для успешного проведения процесса не обязателен предварительный синтез исходных иминов **1**. Оба метода **A** и **B** приводили к примерно одинаковым выходам соответствующих тетрагидрохинолинов **3**. Попытка использовать алифатический (E)-2-метил-N-фенилпропан-1-амин в качестве субстрата оказалась неудачной, продуктов циклизации обнаружено не было.

Тетрагидропиран (ТГП) также вступал в реакцию электрохимического окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения с различными арил- и гетероарилзамещенными имидами, давая соответствующие продукты **3m-u** с хорошими выходами (Схема 1.3).

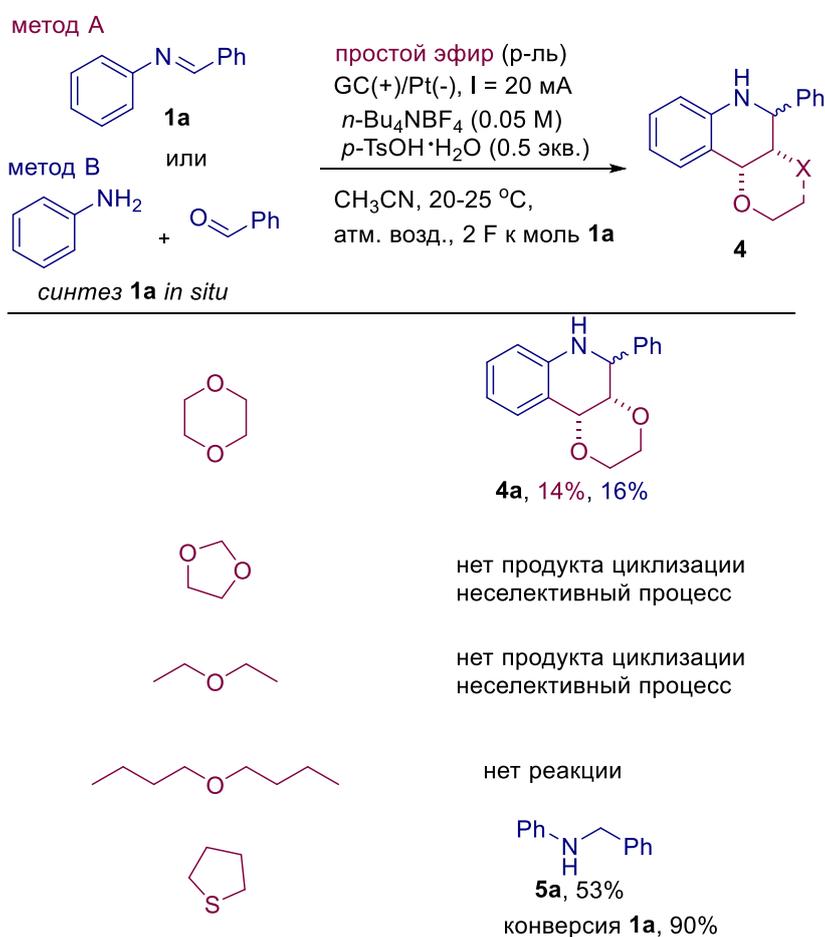
Схема 1.3 Электрохимический синтез тетрагидрохинолинов **3** из предварительно синтезированных (Метод А) и синтезированных *in-situ* (Метод В) иминов **1** и простых эфиров **2**



^{a)}Условия проведения реакции: **Метод А:** неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток 20 мА ($j = 6,7$ мА/см²), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu₄NBF₄ (0,5 ммоль 0.5 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0,5 экв.), ТГФ:CH₃CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °С, ^{b)} **Метод В:** неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток 20 мА ($j = 6,7$ мА/см²), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu₄NBF₄ (0,5 ммоль, 0.5 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0.5 экв.), ТГФ:CH₃CN (5:5) (10.0 мл), 20-25 °С.

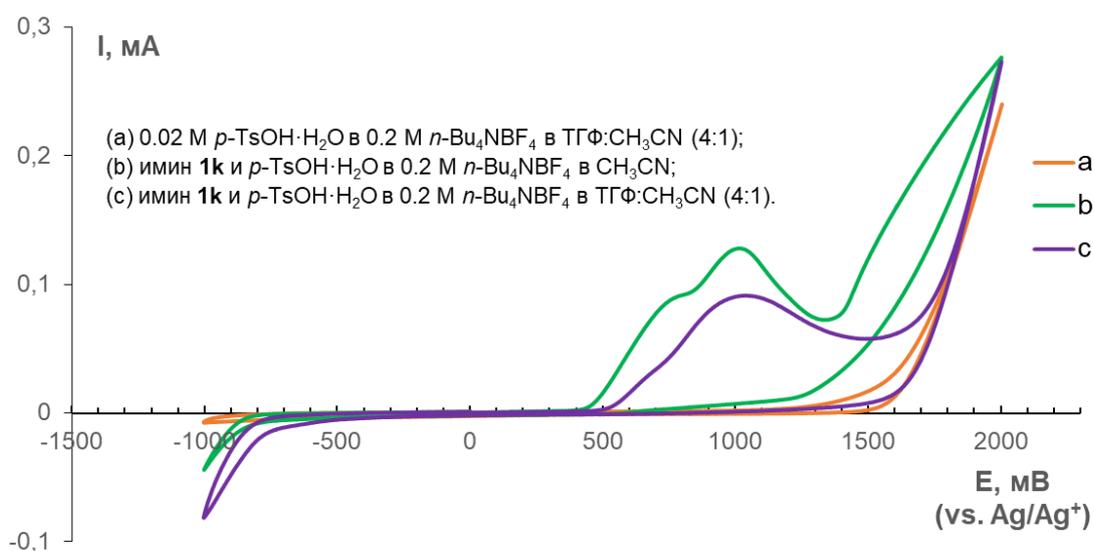
1,4-Диоксан также был введен в электрохимический процесс аза-[4+2]-циклоприсоединения. Продукт **4a** был получен с низким выходом 14-16% (Схема 1.4). К сожалению, реакция с 1,3-диоксоланом не привела к образованию продукта циклоприсоединения, что может быть связано с окислением С(2) атома углерода 1,3-диоксолана и неблагоприятным образованием эфира енола по стерическим причинам (напряженность в цикле). Ациклические эфиры также не вступали в превращение, вероятно, из-за невыгодности образования С-центрированных радикалов или более высоких потенциалов окисления (Схема 1.4). Используя тетрагидротиофен в качестве субстрата, был выделен амин **5a** - продукт восстановления исходного имиона **1a** (Схема 1.4).

Схема 1.4 Электрохимическое аза-[4+2]-циклоприсоединение имиона **1a** с различными простыми эфирами



С целью изучения механизма реакции была проведена циклическая вольтамперометрия (CV) (Рисунок 1.1). Вольтамперометрические диаграммы раствора *p*-TsOH · H₂O в смеси ТГФ:CH₃CN продемонстрировали плавное увеличение тока с ростом потенциала (Рис. 1.1, линия а). Таким образом, мы не можем исключить прямого анодного окисления ТГФ на начальной стадии процесса. Однако более низкий потенциал окисления имида **1к** по сравнению с ТГФ может указывать на участие имида в целевом процессе окисления (рис. 1.1, линии b, c).

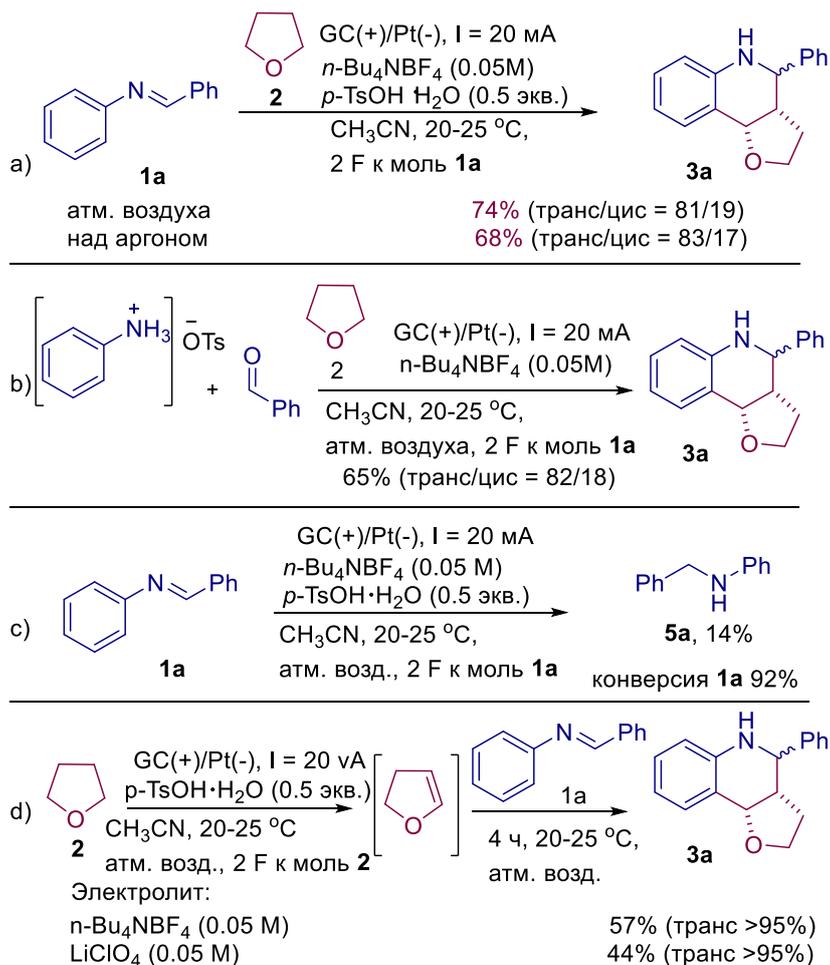
Рисунок 1.1 Вольтамперометрические кривые для соответствующих растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде (*d* = 3 мм) со скоростью сканирования 0,1 В/с:



Чтобы получить представление о механизме реакции были проведены контрольные эксперименты (Схема 1.5). Проведение электролиза в инертной атмосфере позволило получить продукт **3а** с выходом 68%, что подтверждает минимальное возможное влияние кислорода в качестве соокислителя в данном процессе (Схема 1.5, а). Образование соли существенно не снижало выход соединения **3а** (Схема 1.5, b). Электролиз имида **1а** без добавления простого эфира привел к образованию сложной смеси продуктов, содержащую амин **5а** (схема 1.5, c). Таким образом, можно сделать вывод, что имины чувствительны к катодному восстановлению [164].

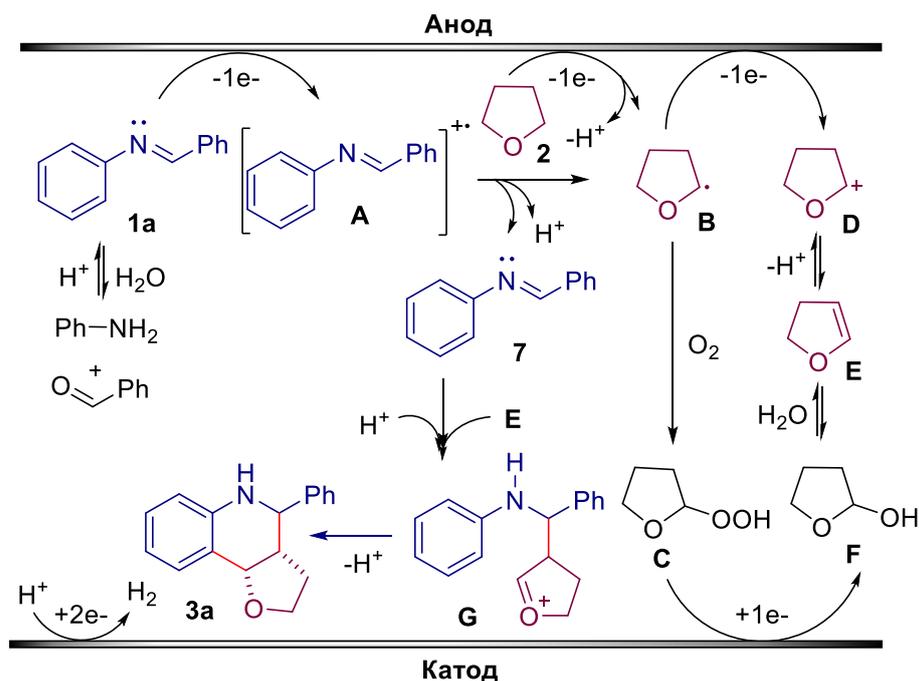
Кроме того, ТГФ подвергли электролизу в стандартных условиях с использованием *n*-Bu₄NBF₄ или LiClO₄ в качестве электролита в течение 160 мин с последующим добавлением имида **1а** при отсутствии тока. После перемешивания полученной смеси в течение 4 ч были получены стереоизомеры **3а** с выходами 57% и 44% соответственно (Схема 1.5, d). Этот результат показал, что эфир енола мог образоваться в процессе прямого анодного окисления эфира без участия имида и катиона аммония.

Схема 1.5 Контрольные эксперименты



По результатам проведенных контрольных экспериментов и ЦВА-анализа был сделан вывод, что образование катиона **D** может происходить по двум направлениям: посредством двухэлектронного анодного окисления ТГФ **2**, либо посредством анодного окисления исходного имида **1a** с образованием катион-радикала **A**, который далее может оторвать атом водорода от простого эфира **2**. В результате образуется радикал **B**, после чего происходит его анодное окисление до катиона **D**. Образовавшийся катион **D** подвергается депротонированию с образованием эфира енола **E**. В присутствии воды нельзя исключить образование соответствующего спирта **F**. Также нельзя исключить реакцию радикала **B** с растворенным в реакционной смеси кислородом, приводящую к образованию пероксидного радикала и далее, после отрыва атома водорода от ТГФ, к гидропероксиду **C**, который восстанавливается на катоде, давая спирт **F**. Катализируемое кислотой взаимодействие эфира енола **E** с имином **1a** приводит к образованию катиона **G**, который подвергается циклизации и депротонированию с образованием тетрагидрохинолина **3** (Схема 1.6).

Схема 1.6 Предполагаемый механизм электрохимического синтеза тетрагидрохинолинов **3** из иминов **1** и простых эфиров **2**



Полученные соединения были протестированы на фунгицидную активность по отношению к грибам-патогенам, относящимся к различным таксономическим классам, которые наносят огромный ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*). В качестве эталонного соединения использовали коммерчески доступный фунгицид Триадимефон (Таблица 1.2).

Среди тетрагидрофуран-аннелированных тетрагидрохинолинов **3a-l** наилучшую фунгицидную активность проявил тетрагидрохинолин **цис-3f**. Он оказался наиболее активным в отношении четырех из шести грибов, кроме *B.s.* и *S.s.* Соединение **транс-3j** в концентрации 30 мг/л ингибировало рост мицелия более чем на 50% у пяти из шести грибов: *V.i.*, *R.s.*, *F.m.*, *B.s.* и *S.s.* Наиболее активным среди них был **цис-3f**. По отношению к *R.s.* наиболее активными соединениями оказались **цис-3a**, **цис-3e** и **цис-3f**. По отношению к *F.o.* и *F.m.* тетрагидрохинолин **цис-3f** сопоставим по активности с Триадимефоном. Соединение **цис-3a** оказалось наиболее эффективным среди тетрагидрохинолинов **3** по отношению к *B.s.* Тетрагидрохинолин **транс-3j** превосходит коммерчески используемый фунгицид Триадимефон по отношению к *S.s.*

Все протестированные тетрагидропиран-аннелированные тетрагидрохинолины **3** показали высокую фунгицидную активность по отношению к *V.i.*, *R.s.* и *B.s.* в концентрации 30 мг/л. Все соединения, за исключением **транс-3o** (*V.i.*), **транс-3v** (*V.i.*) и **цис-3p** (*B.s.*), превосходят по активности коммерческий фунгицид Триадимефон по

отношению к *V.i.*, *R.s.* и *B.s.* Однако в случае *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*) и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*) ингибирование роста мицелия не превышало 45%, 61% и 35% соответственно.

Таблица 1.2 Ингибирование роста мицелия грибов тетрагидрохинолинами **3**^[a]

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	транс-3а	46	95	30	57	50	19
2	цис-3а	71	100	44	59	69	31
3	транс-3е	51	96	51	59	45	21
4	цис-3е	61	100	38	56	49	23
5	цис-3f	81	100	71	81	56	23
6	транс-3j	74	64	44	54	66	72
7	транс-3m	46	89	45	61	66	34
8	транс-3n	56	65	37	50	67	35
9	транс-3o	40	78	31	52	70	31
10	транс-3р	48	96	40	55	59	27
11	цис-3р	53	68	26	63	32	17
12	транс-3s	80	81	30	52	62	25
13	транс-3u	42	57	23	46	55	28
14	транс-3v	32	51	23	42	58	22
15	транс-3q	44	63	33	43	59	25
16	триадимефон	41	43	77	87	44	61

^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

Заключение

Был разработан электрохимический процесс окисления/[4+2]-циклоприсоединения иминов к простым эфирам. Реакция протекает в неразделенной ячейке и приводит к получению тетрагидрохинолинов с выходом от 23 до 75%, несмотря на многостадийный процесс. Разработанный подход применим к широкому спектру иминов и толерантен к различным электроноакцепторным и электронодонорным группам. Было показано, что выходы диастереомерных тетрагидрохинолинов остаются неизменными или слегка снижаются, если в качестве исходных соединений использовать соответствующие анилины и альдегиды. С помощью циклической вольтамперометрии и контрольных экспериментов предложен возможный путь реакции. Предположительно, окисление имиона до катион-радикала, с последующим отрывом атома водорода от ТГФ или прямое

анодное окисление эфира приводит к образованию С-центрированного радикала. Превращение С-центрированного радикала в эфир енола и последующее [4+2]-циклоприсоединение иминов приводит к образованию тетрагидрохинолинов. Предлагаемый подход открывает возможности для электрохимической активации простых эфиров, ранее считавшихся инертными, с целью синтеза различных гетероциклов в электрохимических условиях. Химические окислители не приводили к образованию продуктов циклоприсоединения, а высокая конверсия иминов, вероятно, обусловлена окислением имиона и анилина. Полученные тетрагидрофуран- и тетрагидропиран-замещенные тетрагидрохинолины показали более высокую активность в отношении патогенных грибов сельскохозяйственных культур, чем широко используемый фунгицид Триадимефон.

2.2 Присоединение простых эфиров к имионам под действием *трет*-бутилгидропероксида

В последние годы все больший интерес вызывает использование свободнорадикальных частиц в качестве интермедиатов для образования новых связей. Свободные радикалы могут вступать в реакции присоединения к ненасыщенным соединениям с разными типами кратных связей: углерод-углерод [165,166], углерод-азот [167,168], гетероатом-гетероатом [169–171]. Однако, образование новых С-С связей имеет наибольшее синтетическое значение [172,173].

Наиболее подробно изучено присоединение различных реагентов к кратной связи С=С по радикальному механизму [165,173–175]. Изучение присоединения свободнорадикальных частиц к кратной связи С=N является более сложной задачей [166,167,172,176,177]. Даже такой известный в синтетической органической химии метод присоединения С-центрированных радикалов к электрон-дефицитным ароматическим соединениям, как реакция Миниши, имеет ряд ограничений, связанных с использованием узкого круга исходных гетероаренов, непредсказуемой региоселективностью и невысокими выходами целевых продуктов [178–180].

Присоединение по радикальному механизму к кратной С=N связи получило широкое синтетическое применение только в 80-х годах XX века. Было обнаружено, что скорость радикального присоединения к кратной С=N связи на три порядка выше, чем к кратной С=С связи, что объясняется наличием в имионе нуклеофильного атома азота, который может образовывать комплексные соединения с кислотами Льюиса. Кроме того, образование такого рода комплексов позволило контролировать стереохимию реакции [181].

Присоединение С-центрированных радикалов к С=N связи иминов осложняется несколькими факторами. Образующийся в результате присоединения аминильный радикал не стабилизирован соседним гетероатомом, как в случае образования N-центрированных радикалов из оксима или гидразона [182,183]. Кроме того, имины легко гидролизуются [182,183]. В присутствии сильного основания имины могут подвергаться аза-енолизации, которая происходит за счёт наличия в α-положении ими́на подвижного протона. Этот процесс может уменьшить количество таутомера, в котором присутствует С=N связь [184]. Таким образом, присоединение по радикальному механизму к кратной связи С=N является сложной задачей, поэтому создание атом-экономичных и экологичных методов образования С-С связи между ими́нами и простыми эфирами представляет большой интерес.

В настоящей работе мы изучили селективное присоединение тетрагидрофурана к ими́нам с образованием β-аминоэфиров. Эти соединения могут использоваться в качестве строительных блоков в органическом синтезе. Кроме того, β-аминоэфиры представляют интерес как соединения, обладающие анальгезирующим [185], антигистаминным действием [186–188], а также применяются при лечении нервно-мышечных расстройств [189–192].

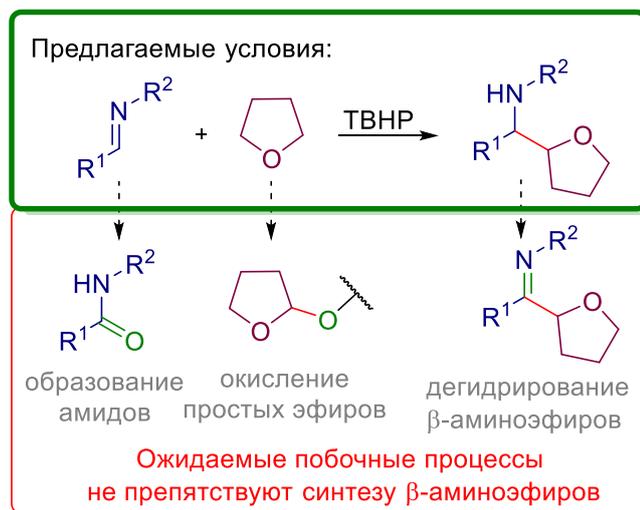
Генерирование свободнорадикальных интермедиатов и последующее присоединение простых эфиров к кратной С=N связи происходит под действием систем: Ti(III)/ТВНР (водн.) [193], Ti(III)/PhN₂⁺ [194], TiO₂/(NH₄)₂S₂O₈, УФ-излучения [195,196]. Также описана система Alk₂Zn / O₂, под действием которой происходит присоединение простых эфиров к ими́нам [197–201]. В работе [202] была использована система аллил- и бензил- хлорид в присутствии кислорода воздуха. Зенг и соавторы использовали AIBN в качестве радикального инициатора [203]. Позже было описано присоединение простых эфиров к ими́нам [204,205] и другим соединениям, содержащим кратную С=N связь [206,207], под действием УФ- и ионизирующего излучений. Также были разработаны системы [Ir] / тиол [208] и 1,3-бутандион / N-гидроксисукцинимид [209] для селективного присоединения простых эфиров к ими́нам под действием излучения видимого света.

Однако все описанные выше методы присоединения по радикальному механизму простых эфиров к С=N связи, требуют наличия солей металлов (солей Ti), металлоорганических соединений (Alk₂Zn), УФ- или ионизирующего излучений, фотокатализаторов ([Ir] / тиол), либо использование токсичного азобисизобутиронитрила (AIBN) в качестве инициаторов радикального процесса.

В диссертационной работе реализован метод селективного присоединения простых эфиров к ими́нам с образованием β-аминоэфиров. Обнаружено, что наибольшие выходы

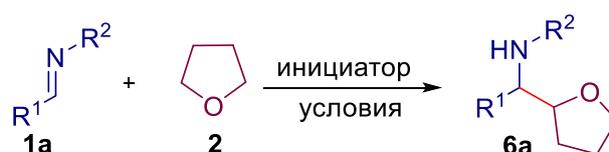
продуктов присоединения наблюдаются при использовании *tert*-бутилгидропероксида в качестве инициатора, несмотря на возможность образования продуктов окисления: амидов из исходных иминов [210–212], продуктов α -окисления эфиров и дегидрирования β -аминоэфиров [213] (Схема 2.1).

Схема 2.1 Селективное присоединение простых эфиров к иминам под действием *tert*-бутилгидропероксида.



Оптимизация условий реакции была проведена на примере взаимодействия ТГФ **2** с бензальанилином **1a**. Было изучено влияние природы источника радикальных частиц, добавок, температуры и времени реакции на выход β -аминоэфира **6a** (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 Влияние природы инициатора, добавок, температуры и времени реакции на выход β -аминоэфира **6a**



№ эксп.	Инициатор (экв.)	Добавка (экв.)	Усл. р-ции	Конв. 1a , %	Выход 6a , %	Соотн. диаст. ^d
1	ТВНР ^b (0.1)	-	120 °С /3 ч	13	6	52:48
2	ТВНР ^b (1.0)	-	120 °С /3 ч	90	82	52:48
3	ТВНР ^b (2.0)	-	120 °С /3 ч	92	81	52:48
4	ТВНР ^b (4.0)	-	120 °С /3 ч	>95	91	52:48
5	ТВНР ^b (6.0)	-	120 °С /3 ч	>95	89	52:48
6	ТВНР ^{b,c} (4.0)	-	120 °С /3 ч	95	43	53:47
7	ТВНР (70% водн.)	-	120 °С /3 ч	>95	30	52:48

(4.0)						
8	ТВНР ^b (4.0)	-	120 °C /1 ч	85	70	51:49
9	ТВНР ^b (4.0)	-	120 °C /5 ч	>95	90	52:48
10	ТВНР ^b (4.0)	-	80 °C/3 ч	40	20	52:48
11	ВРО (4.0)	-	120 °C /3ч	>95	0	-
12	ДТВР (4.0)	-	120 °C/3 ч	58	53	51:49
13	ТВНР ^b (4.0)	Co(OAc) ₂ ·2H ₂ O (0.1)	20 °C /3 ч	>95	60	52:48
14	ТВНР ^b (4.0)	CoCl ₂ ·6H ₂ O (0.1)	20 °C /3 ч	85	0	-
15	ТВНР ^b (4.0)	CoSO ₄ ·7H ₂ O (0.1)	20 °C /3 ч	40	30	53:47
16	ТВНР ^b (4.0)	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (0.1)	20 °C /3 ч	83	17	52:48
17	ТВНР ^b (4.0)	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O (0.1)	20 °C /3 ч	76	50	52:48
18	ТВНР ^b (4.0)	FeCl ₃ (0.1)	20 °C /3 ч	>95	0	-

^aОбщая методика реакции: Инициатор (0.1-6.0 ммоль, 0.1-6.0 экв.) и добавку (0.1 экв.) добавляли к раствору бензальанилина (**1a**) (181.2 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-120 °C в течение 1-5 часов. ^b 5.0 М раствор ТВНР в декане, ^c Т.ГФ (2,5 мл). ^dd.l. (менее полярный / более полярный).

Каталитические количества ТВНР практически не инициируют данный процесс (Таблица 2.1, опыт 1), что согласуется с опубликованными ранее данными [203]. Оптимальным оказалось использование 4 экв. ТВНР (Таблица 2.1, опыты 2-5). Дальнейшее увеличение количества ТВНР не приводило к повышению выхода целевого продукта **6a** (Таблица 2.1, опыт 5). Использование 2.5 мл ТГФ, вместо 5.0 мл привело к значительному снижению выхода продукта **6a** (Таблица 2.1, опыт 6). Использование водного раствора ТВНР подавляло образование продукта **6a** (Таблица 2.1, опыт 7). Это можно объяснить возможным гидролизом исходного имида с образованием аминаля или бензальдегида и анилина. Было показано, что оптимальное время составляет 3 ч (Таблица 2.1, опыты 8,9). Наибольший выход продукта **6a** наблюдался при температуре 120 °C. Уменьшение температуры до 80°C привело к значительному снижению выхода конечного β-аминоэфира **6a** (Таблица 2.1, опыт 10). Применение других органических пероксидов: ДТВР, бензоилпероксида (ВРО) приводило к снижению выхода продукта (Таблица 2.1, опыты 11-12). При использовании солей металлов переменной валентности в качестве инициаторов распада ТВНР (Таблица 2.1, опыты 13-18) выход целевого продукта **6a** не превышал 60 %. Основными побочными продуктами в опытах 11, 14, 18, которые

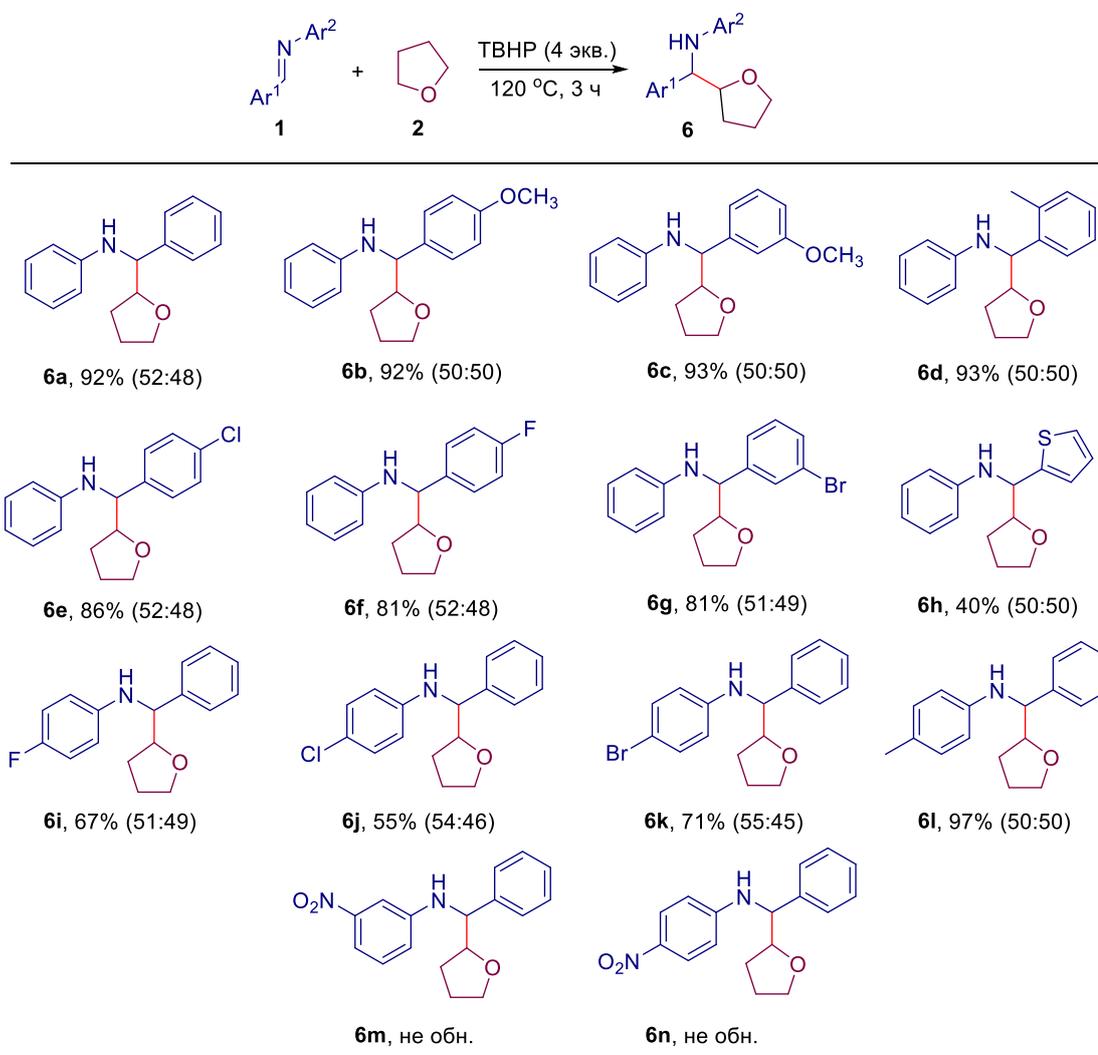
отличались от других экспериментов низким выходом продукта **6a** и высокой конверсией **1a**, были бензальдегид и бензойная кислота.

Соотношение диастереомеров определяли с использованием ^1H ЯМР спектроскопии.

В оптимальных условиях (Таблица 2.1, опыт 4) было исследовано влияние заместителей в исходном имине **1** на выход продукта **6** (Таблица 2.2).

Различные арилзамещенные имины **1a-g** с электронодонорными и электроноакцепторными группами в арильном фрагменте Ar^1 были опробованы в качестве исходных соединений в изучаемой реакции. В результате были синтезированы β -аминоэфиры **6a-g** с высокими выходами (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 Селективное присоединение ТГФ **2** к имиnam **1a-n** под действием *tert*-бутилгидропероксида с образованием β -аминоэфиров **6a-l**

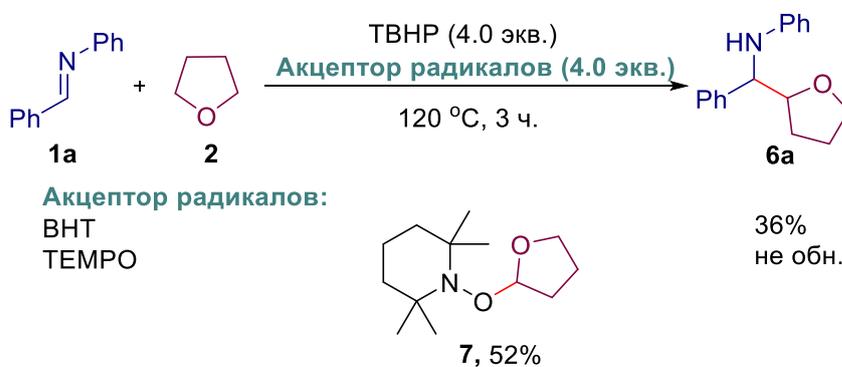


^a**Общая методика реакции:** 5.0 М раствор ТВНР в декане (800 мкл, 4.0 ммоль, 4.0 экв.) добавляли к раствору имиnam **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 часов. д.г. (менее полярный / более полярный).

Выход тиенилзамещенного β -аминоэфира **6h** составил 40%. β -Аминоэфир **6l** с электронодонорной группой в арильном фрагменте Ar^2 был получен с более высоким выходом (97%), чем β -аминоэфиры **6i-k** с электроноакцепторными группами в арильном фрагменте Ar^2 (55-71%) (Таблица 2.2). Имины **1m** и **1n** с нитрогруппами в арильном заместителе Ar^2 не вступали в реакцию с ТГФ в этих условиях (Таблица 2.2).

С целью изучения механизма обнаруженного превращения, взаимодействие ТГФ с имином проводили в присутствии перехватчиков свободных радикалов. В качестве добавок были использованы 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО) и 2,6-дитретбутил-4-метилфенол (ВНТ) (Схема 2.2).

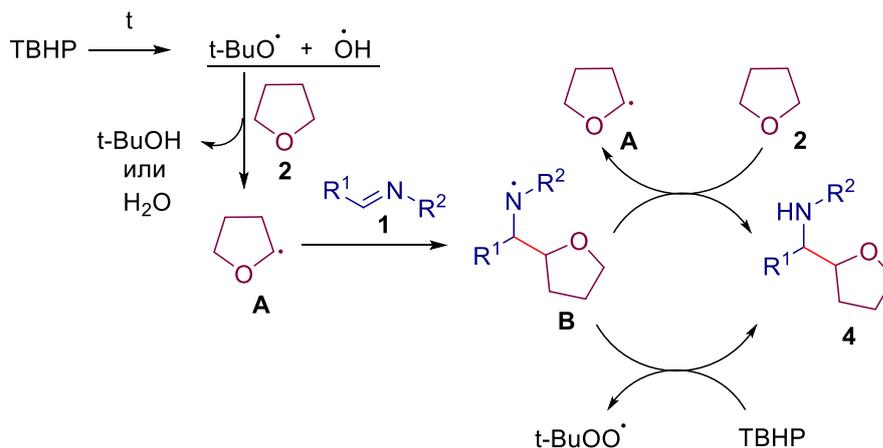
Схема 2.2 Взаимодействие ими́на **1a** тетрагидрофураном **2** в оптимальных условиях в присутствии акцепторов радикалов



В присутствии ВНТ выход продукта **6a** снизился до 36% (выход продукта **6a** в оптимальных условиях составляет 90%). Добавление ТЕМРО привело к полному подавлению образования продукта **6a** и практически нулевой конверсии исходного ими́на **1a**. Из реакционной смеси удалось выделить соединение **7**, которое является продуктом присоединения С-центрированного радикала ТГФ к ТЕМРО (Схема 2.2).

Принимая во внимание ранее опубликованные работы [202,209], а также основываясь на результатах экспериментальных данных, мы предположили, что присоединение тетрагидрофурана к ими́нам происходит по радикальному механизму (Схема 2.3).

Схема 2.3 Предполагаемый путь образования продуктов 6



На первой стадии под действием высокой температуры происходит распад ТВНР с образованием *t*-BuO и гидроксильного радикалов (стадия I), которые отрывают атом водорода от ТГФ 2 с образованием интермедиата А (стадия II). После этого радикал А присоединяется по кратной C=N связи имина с образованием аминильного радикала (стадия III), который отрывает атом водорода от ТГФ 2 (стадия IV) или от ТВНР (стадия V), при этом образуется продукт 6, а также происходит развитие цепного процесса.

Заключение

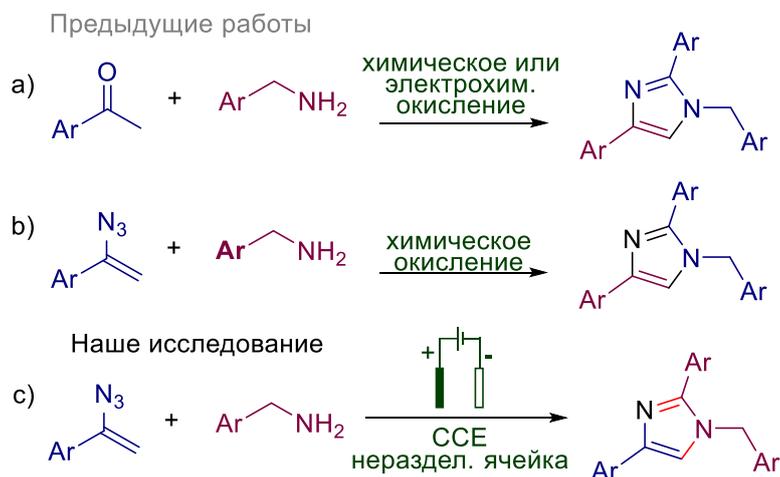
Был предложен и реализован метод селективного радикального присоединения простых эфиров к имидам с образованием β-аминоэфиров. Обнаружено, что наибольшие выходы продуктов присоединения наблюдаются при использовании *трет*-бутилгидропероксида в качестве инициатора. Отличительной особенностью данной реакции является впечатляющая селективность образования продуктов присоединения в присутствии большого избытка сильного окислителя, несмотря на то, что как исходные реагенты, так и продукты склонны к окислению.

2.3 Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока.

Имидазолы содержатся во многих природных соединениях, а также находят широкое применение в органической и фармацевтической химии [214–219]. К настоящему моменту были разработаны различные методы синтеза 1,2,4-тризамещенных-(1*H*)-имидазолов [220–222]. Замещенные имидазолы были получены из арилкетонов и бензиламинов с использованием следующих каталитических систем: N-гетероциклический карбен (NHC)/BF₃·Et₂O/ТВНР [223], CuI/BF₃·Et₂O/O₂ [224], I₂/HCl/O₂ [225] и NaIO₄/ТЕМРО [226] (Схема 3.1, а). Также сообщалось об электрохимической циклизации арилкетонов [227,228] с бензиламинами с образованием

1,2,4-тризамещенных-(1*H*)-имидазолов (Схема 3.1, а). Были разработаны подходы к получению 1,2,4-тризамещенных имидазолов путем циклизации енамидов [229] и енаминов [230] с бензиламинами. Однако в описанных стратегиях есть некоторые недостатки, связанные с необходимостью использования стехиометрических количеств химических реагентов или остатков тяжелых металлов.

Схема 3.1 Методы синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазолов

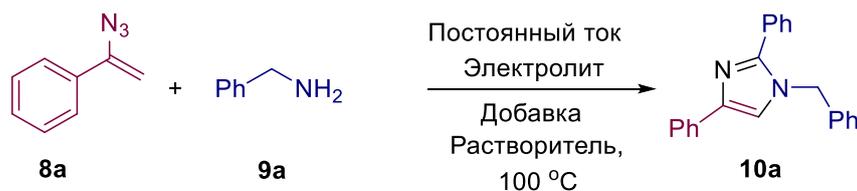


Винилазиды обладают разносторонней реакционной способностью: они могут выступать в роли нуклеофилов, электрофилов, 1,3-диполей или акцепторов радикалов [231,232]. Благодаря своей способности элиминировать молекулу N₂ в процессе реакции, давая тем самым дополнительный выигрыш в энергии, винилазиды широко используются в качестве исходных субстратов в органическом синтезе [233–235]. Ранее сообщалось об окислительной циклизации винилазидов и бензиламинов с образованием замещенных имидазолов с использованием системы I₂/ТВНР (Схема 3.1, b) [236].

В диссертационной работе был осуществлен синтез 1,2,4-тризамещенных имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока. Важно отметить, что в ходе реакции образуются различные ненасыщенные интермедиаты, содержащие C=N связь, которые не подвергаются катодному восстановлению, а вступают в последующие процессы окисления и внутримолекулярной циклизации (Схема 3.1 c).

Оптимизацию условий реакции начали проводить, используя (1-азидовинил)бензол **8a** и бензиламин **9a** в качестве модельных субстратов, *N,N*-диметилформамид (ДМФА) в качестве растворителя, тетрабутиламмоний йодид (ТВАИ) в качестве электролита. Электролиз проводили при 30 мА ($j = 10 \text{ мА/см}^2$), количество пропущенного электричества составило 4,0 F к моль **8a** (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 Оптимизация условий реакции



№ опыта	Электролит	Добавка (экв.)	Р-ль	Кол-во пропущ. эл-ва, F к моль 8a	Плотность тока, mA/cm ²	Выход 10a , %
1	TBAI (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	24
2	KI (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	37
3	LiClO ₄ (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	22
4 ²	KI (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	33
5	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	4.0	10.0	48
6	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	4.0	20.0	39
7	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	55
8	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	-	-	7
9	KI (1.0)	H ₂ SO ₄ (2.0)	DMF	6.0	20.0	-
10	KI (1.0)	CH ₃ SO ₃ H (2.0)	DMF	6.0	20.0	-
11	KI (1.0)	Amberlyst-15 (2.0)	DMF	6.0	20.0	46
12	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	15
13	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	34
14	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	48
15	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	36
16	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	22
17	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMSO	6.0	20.0	34
18	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0) n-Bu ₄ NClO ₄ (1.0)	PhCl	6.0	20.0	18
19 ³	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	61
20 ⁴	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	31

¹ Общая методика реакции: нераздел. яч., GC анод/ Pt катод (3 см²), постоянный ток, **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг), **9a** (2.0 ммоль, 214.4 мг), р-ль (10.0 мл), 100 °С, атм. воздуха. ² **9a** (4.0 ммоль, 428.8 мг). ³ 70 °С. ⁴ 50 °С.

1-Бензил-2,4-дифенил- 1*H*-имидазол (**8a**) был выделен с выходом 24% (опыт 1). Варьирование различных электролитов показало, что KI является наиболее эффективным электролитом (37%, опыт 2), в то время как использование TBAI и LiClO₄ давали более низкие выходы (опыты 1 и 3, 24% и 22% соответственно). Выход **8a** не повышался при увеличении количества бензиламина до 4.0 экв. (опыт 4). Добавление *p*-TsOH·H₂O увеличило выход **10a** до 48% (опыт 5). Продукт **10a** был выделен с выходом 39% при плотности тока 20 mA/cm² (опыт 6). Выход увеличивался по мере того, как количество пропущенного электричества достигало 6,0 F к моль **8a** (опыт 7). Когда электрический ток отсутствовал, образовывались следы продукта (опыт 8). Также в реакцию были введены

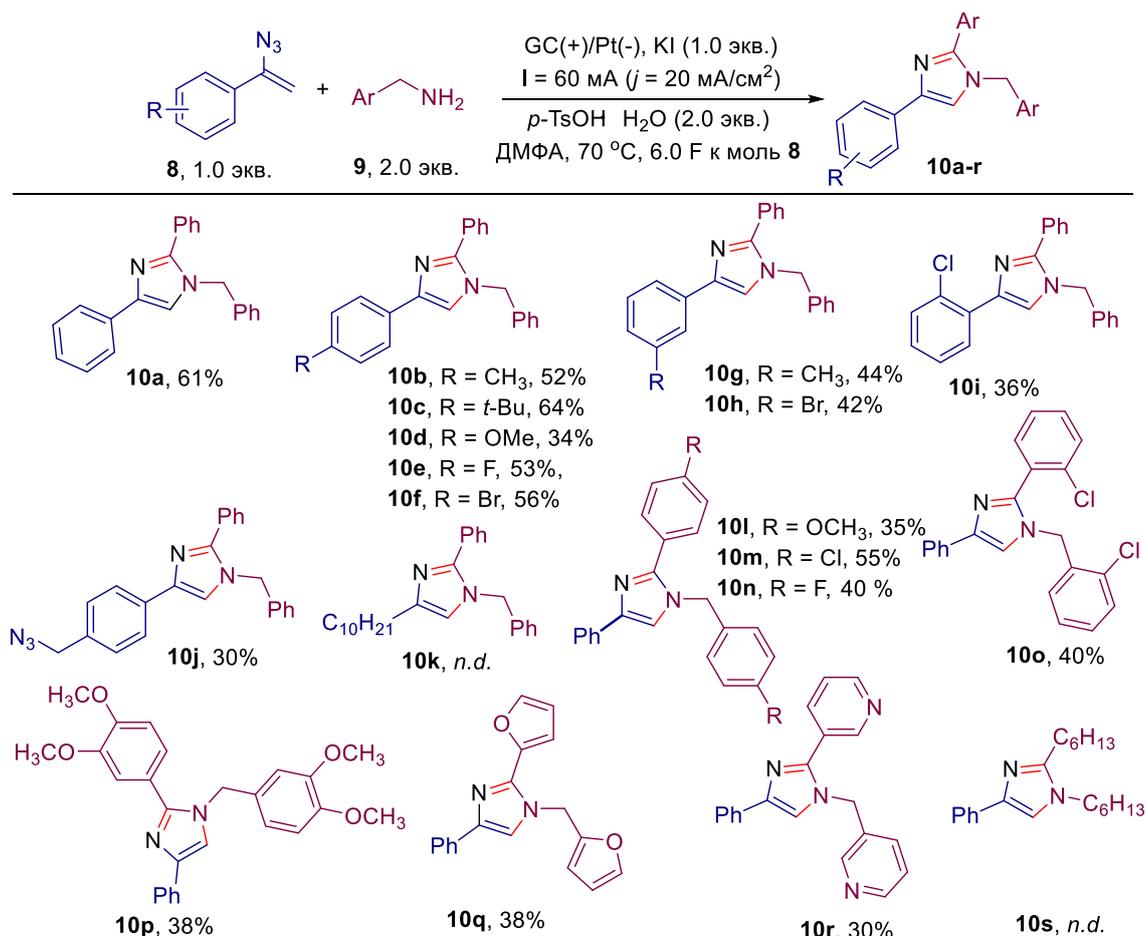
различные кислоты. При использовании H_2SO_4 или CH_3SO_3H ожидаемый продукт **10a** не был обнаружен (опыты 9, 10); замена p -TsOH·H₂O на Amberlyst-15 привела к значительному снижению выхода (опыт 11). Чтобы оценить влияние материалов катода, реакцию проводили с использованием стеклоуглеродных, никелевых катодов и катода из нержавеющей стали (опыты 12-14). Никелевый катод оказался почти таким же эффективным, как платиновый (48%, опыты 7 и 14), остальные - менее. Продукт **10a** был получен с выходом 36% при использовании графитовой пластины в качестве анода (опыт 15), и еще более низкий выход наблюдался при использовании платиновой пластины в качестве анода (опыт 16). При использовании в качестве растворителя ДМСО выход продукта **10a** составил 34% (опыт 17). Выход продукта **10a** снизился до 18%, когда реакцию проводили в среде PhCl (опыт 18). Снижение температуры до 70°C привело к наилучшему выходу соединения **10a** (61%, опыт 19). Дальнейшее понижение температуры до 50 °C значительно снижало выход продукта циклизации. Этот факт позволяет предположить, что температура также играет важную роль в электрохимической циклизации (опыт 20). В оптимальных условиях (выход **10a** 61%, опыт 19) наблюдалось полное превращение **8a** без каких-либо признаков побочных продуктов, которые можно было бы выделить.

В оптимизированных условиях был получен широкий ряд имидазолов **10a-s** из различных ароматических винилазидов **8**, арил- и гетероариламинов **9** с выходом от 30 до 64% (Таблица 3.2).

Все (1-азидовинил) бензолы **8**, содержащие электронодонорные (например, -CH₃, *t*-Bu- и -OCH₃), а также электроноакцепторные группы (например, -F, -Br и -Cl), вступали в превращение, давая желаемые продукты **10a-i** с выходом 34-64%. 1-(Азидометил)-4-(1-азидовинил)бензол **8j** давал продукт **10j** с выходом 30%. Алифатический винилазид **8k** не вступал в электрохимическую циклизацию, возможно из-за недостаточной стабилизации промежуточных имино-енаминовых соединений и отсутствия системы сопряженных связей.

В электрохимическую реакцию вступали различные амины **9** с электронодонорными и электроноакцепторными группами (Таблица 3.2). Бензиламины **9** в оптимальных условиях давали соответствующие продукты **10l-p** с выходом 35-55%. При использовании 2-(аминометил)фурана и 3-(аминометил)пиридина были получены соответствующие продукты **10q** и **10r** с выходом 38% и 30%, соответственно. Применение 1-аминогексана не приводило к образованию продукта циклизации.

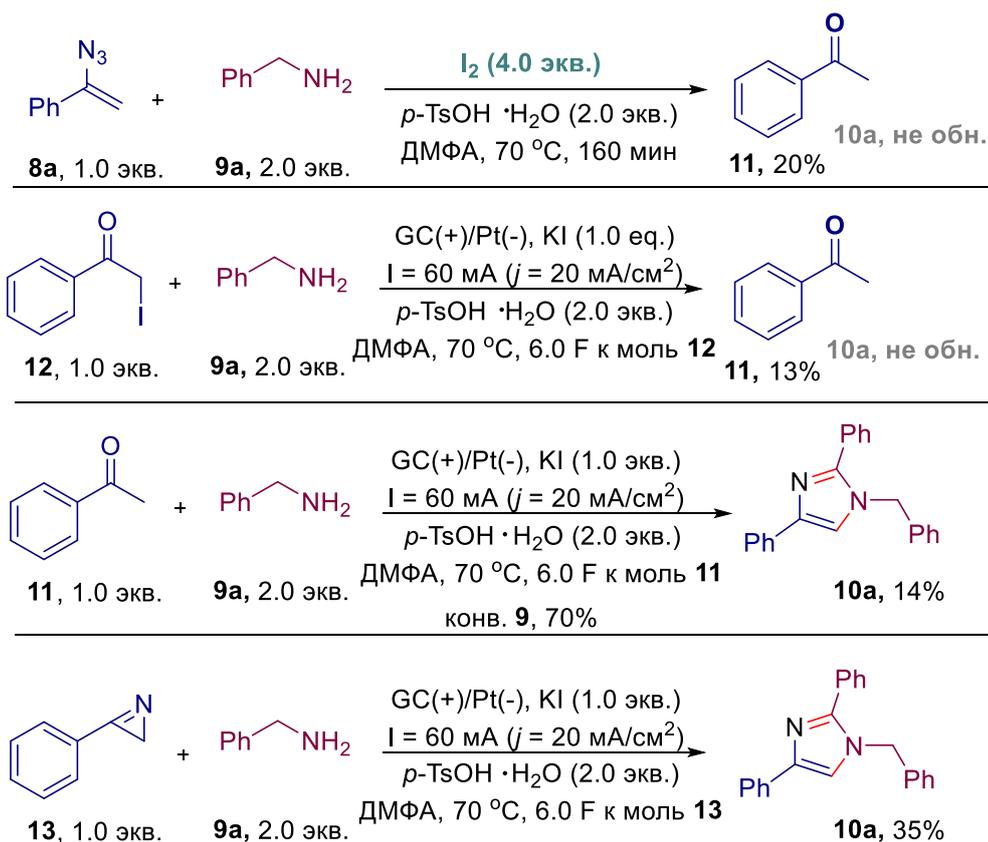
Таблица 3.2 Структура и выход продуктов электрохимической циклизации **10a-s**



Условия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток, **8** (1.0 ммоль, 1 экв.), **9** (2.0 ммоль, 2 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 2.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 1 экв.), ДМФА (10.0 мл), 70 °C, атмосфера воздуха. ² **9a** (4.0 ммоль, 428.8 мг). ³ 70 °C. ⁴ 50 °C.

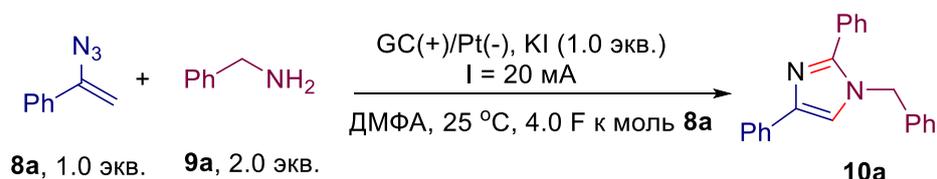
Для более глубокого понимания механизма протекания процесса, мы провели серию контрольных экспериментов (Схема 3.2.). Во-первых, **8a** и **9a** были обработаны йодом (4.0 экв.) в качестве окислителя, при этом целевой продукт **10a** не был обнаружен, а ацетофенон **11** был выделен с выходом 20% (Схема 3.2, а). Реакция ω-иодацетофенона **12** с бензиламином **9a** не привела к получению желаемого имидазола **10a**, в отличие от реакции ацетофенона **11** с бензиламином **9a** (Схема 3.2, б, с). Имидазол **10a** был получен из ацетофенона **11** с низким выходом 14% в оптимальных условиях (Схема 3.2, с). Эти результаты свидетельствуют о том, что йодирование α-углеродного атома винильного субстрата вероятнее всего не является обязательной стадией реакции. Также в реакцию был введен 3-фенил-2*H*-азириин **13**, который при взаимодействии с амином **9a** в оптимальных условиях давал продукт **10a** с выходом 35%. Таким образом, 3-фенил-2*H*-азириин **13** может являться промежуточным продуктом в электрохимическом синтезе замещенных имидазолов (Схема 3.2, d).

Схема 3.2 Контрольные эксперименты



Для того чтобы определить влияние катодных процессов и наличия *p*-TsOH на выход **10a**, мы провели сравнительные электрохимические эксперименты в неразделенной и разделенной электрохимических ячейках (Схема 3.3). Результаты экспериментов показали, что существенной разницы в выходе **10a** в неразделенной и разделенной электрохимической ячейке в присутствии *p*-TsOH не наблюдалось. В отсутствие кислоты реакция в разделенной ячейке привела к более высоким выходам, чем в неразделенной. Таким образом, в неразделенной ячейке кислота, вероятно, восстанавливается на катоде, предотвращая побочные катодные процессы.

Схема 3.3 Электролиз винилазида **8a** и бензиламина **9a** в разделенной и неразделенной электрохимических ячейках



разделенная ячейка (анодная часть)

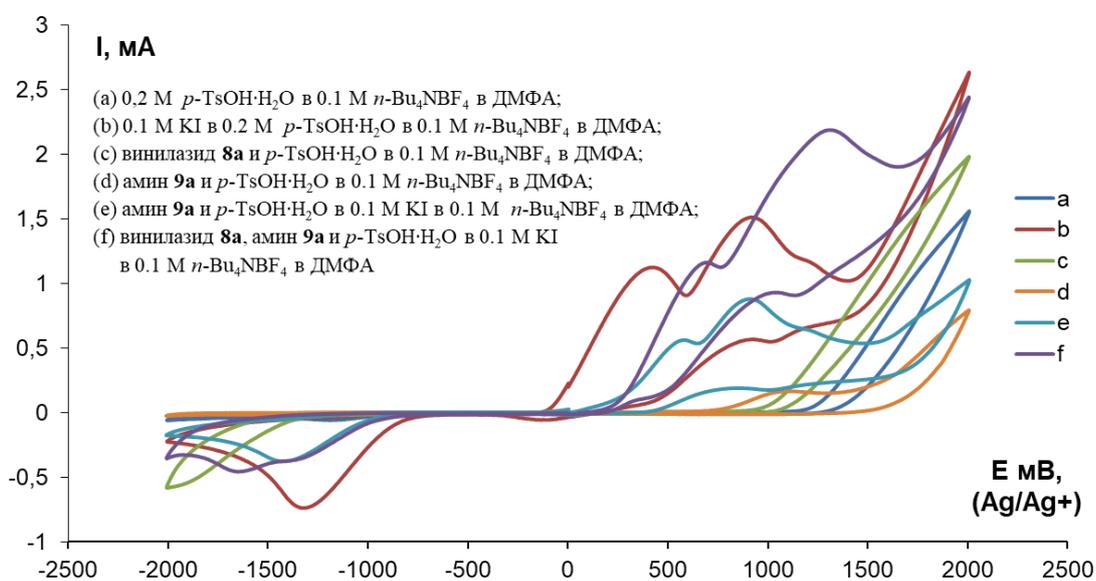
без кислоты	22%
<i>p</i> -TsOH · H ₂ O (2.0 экв.)	16%

неразделенная ячейка

без кислоты	12%
<i>p</i> -TsOH · H ₂ O (2.0 экв.)	18%

Для изучения окислительно-восстановительных потенциалов исходных субстратов использовали циклическую вольтамперометрию (CV) (Рис. 3.1). В смеси ДМФА и *p*-TsOH·H₂O не наблюдалось пика анодного окисления при потенциале ниже 1.4 В (кривая a). Раствор KI продемонстрировал две обратимые анодные волны при 0.4 В и 0.9 В в присутствии кислоты, что соответствует образованию трийодид аниона (I₃⁻) и йода (I₂) (кривая b). При потенциале выше 1.0 В для винилазида **8a** и *p*-TsOH·H₂O наблюдалась широкая волна (кривая c). Смесь из бензиламина **9a** и *p*-TsOH·H₂O показывала лишь низкоинтенсивный пик окисления при потенциале ниже 1.5 В (кривая d). Добавление смеси бензиламина **9a** и *p*-TsOH·H₂O к KI приводило к снижению пиков окисления и восстановления KI (кривые b, d, e). Смесь винилазида **8a**, бензиламина **9a**, KI и *p*-TsOH·H₂O (кривые e, f) продемонстрировала повышенные пики окисления, что может указывать на окисление продуктов реакции винилазида **8a** с электрохимически генерированными промежуточными интермедиатами, полученными из бензиламина **9a**, KI и *p*-TsOH·H₂O.

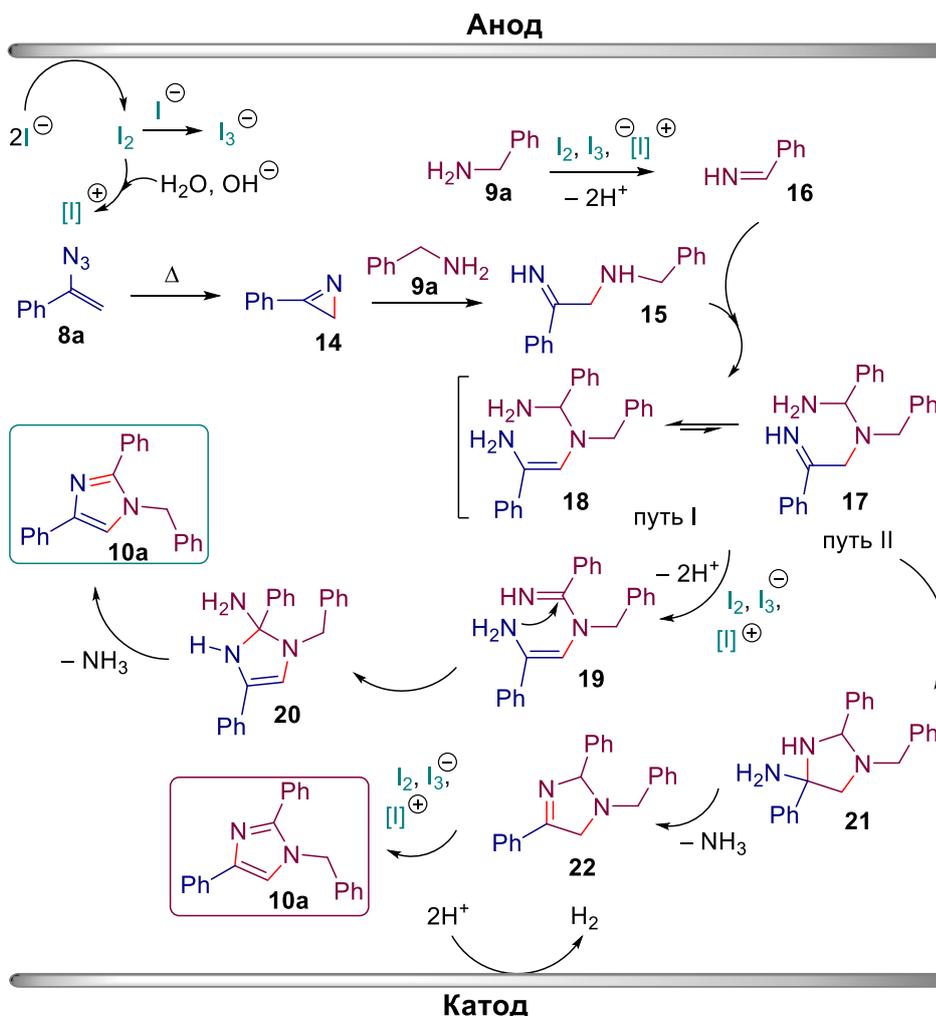
Рисунок 3.1 Вольтамперометрические кривые для соответствующих растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде (d = 3 мм) со скоростью сканирования 0.1 В/с при 20°C



На основании полученных данных и анализа литературы был предложен механизм электрохимической циклизации 1,2,4-тризамещенных имидазолов **10** (Схема 3.4). Начальная стадия процесса – анодное окисление йодид аниона, в результате которого происходит образование молекулярного йода. Образовавшийся I₂, далее может прореагировать с I⁻ с образованием I₃⁻, либо со следами воды или OH⁻, образующимся на катоде, с образованием электрофильных частиц йода. Далее молекулярный йод окисляет амин **9a** до имина **16**. В результате термического разложения винилазид **8a** превращается в

2*H*-азирин **14**. Нуклеофильная атака исходного амина **9a** на 2*H*-азирин **14** приводит к промежуточному интермедиату **15**. Интермедиат **15** реагирует с имином **16** с образованием амина **17**, который в результате имин-енаминовой таутомеризации может превратиться в интермедиат **18**. Именно по причине возможного существования двух таутомеров в условиях реакции возможны два пути циклизации в имидазолы **10**. Первый маршрут включает окисление интермедиата **18** в промежуточное соединение **19**, последующую внутримолекулярную циклизацию в интермедиат **20** и элиминирование аммиака с образованием целевого имидазола **10a**. Согласно второму маршруту интермедиат **17** циклизуется в имидазолидин **21**, который в результате элиминирования аммиака дает интермедиат **22**. Последующее окисление **22** приводит к образованию имидазола **10a**.

Схема 3.4 Предполагаемый механизм электрохимически индуцированного синтеза имидазолов **10a** из винилазидов **8** и бензиламинов **9**



Заключение

Был разработан метод электрохимического синтеза имидазолов из винилазидов и бензиламинов. Применение электрического тока позволяет проводить реакцию без использования химических окислителей. Процесс проводился при постоянном токе в экспериментально простой неразделенной электрохимической ячейке, оснащенной платиновым катодом и стеклоуглеродным анодом. Йодид калия выступал как в качестве электролита, так и в качестве медиатора. С помощью циклической вольтамперометрии и контрольных экспериментов был предложен возможный путь реакции. Предположительно, в ходе реакции из винилазида образуется 2*H*-азирин, который взаимодействует с бензиламином и соответствующим имином. Циклизация и ароматизация полученного промежуточного продукта приводят к образованию целевого имидазола.

2.4 Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и аминов с использованием NH₄SCN в качестве цианирующего агента.

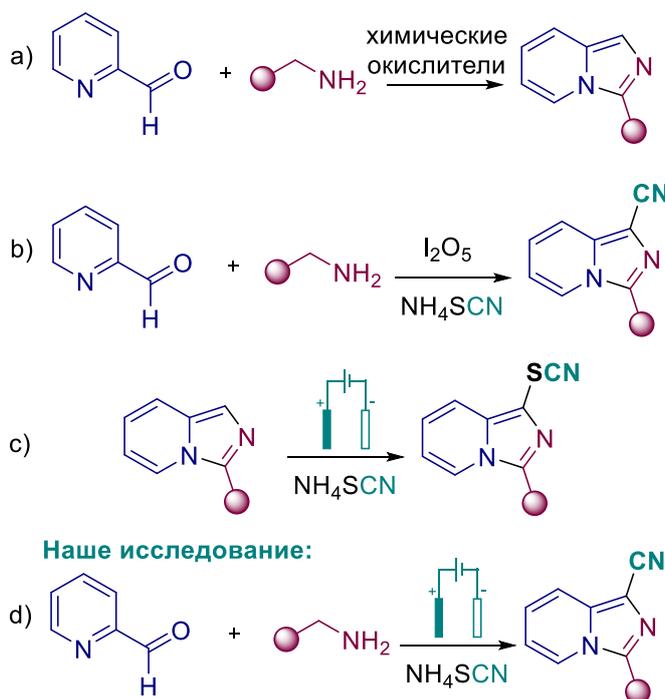
Нитрильная группа является одним из универсальных синтонов в органической химии. На сегодняшний день разработано огромное количество методов цианирования [237–242]. Наиболее распространенными цианирующими агентами является синильная кислота и ее соли. Однако, из-за их высокой токсичности были разработаны методы, в которых в качестве источника циано-группы выступают различные органические субстраты, например, TsCN, 2,2'-азобис-(изобутиронитрил) (AIBN) [243,244], *N*-цианосукцинимид и *N*-циано-*N*-фенил-*n*-толуолсульфонамид (NCTS) [245], а также комбинированные источники [CN] ([NH₃] с ДМФА или ДМСО) [246–248].

Из литературы известно, что неорганические тиоцианаты могут генерировать цианид-анион под действием различных химических окислительных систем [249–251]. Несмотря на это, идея использовать процесс генерации CN⁻ из SCN⁻-аниона в органическом синтезе до настоящего исследования была реализована лишь в нескольких работах. Первоначально сообщалось о катализируемом палладием цианировании арилгалогенидов с помощью CuSCN [252]. Позже было проведено цианирование третичных аминов и хиноксалин-2(1*H*)-онов тиоцианатом с использованием ТВНР в качестве окислителя [253,254]. Синтез α-арилнитрилов осуществляли с помощью медь-катализируемого цианирования *N*-тозилгидразонов с использованием тиоцианата в качестве источника [CN] и O₂ в качестве окислителя [255].

В настоящем исследовании было обнаружено, что цианопроизводные гетероциклических структур могут быть получены под действием электрического тока с использованием неорганических тиоцианатов в качестве источника цианид-анионов. Из литературы известно что, электрохимическое цианирование анионами SCN^- до сих пор применялось только для синтеза селеноцианата из диарилдиселенидов [256] и получения *N'*-циано-*N*-карбамимидотиоата в результате генерирования иодида циана.[257].

Разработанная концепция была применена для сборки 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов, которые могут выступать в качестве строительных блоков в химии гетероциклических соединений [258–262]. Для получения имидазо[1,5-*a*]пиридинового цикла из пиридин-2-карбоксальдегида и аминов ранее применялись различные химические окислительные системы: Cu(II)/воздух [263], Cu(I)/воздух [264], Cu(II)/ I_2 /DTBP [265], йод [266–268] I_2 /TBHP [269] и MnO_2 [270] (Схема 4.1, а). 1-Цианоимидазо[1,5-*a*]пиридины были получены путем тандемного процесса Штреккер / $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-N}$ аминирования пиридин-2-карбоксальдегидов и бензиламинов с использованием системы NH_4SCN и I_2O_5 [271] (Схема 4.1, б).

Схема 4.1 Подходы к синтезу имидазо[1,5-*a*]пиридинов

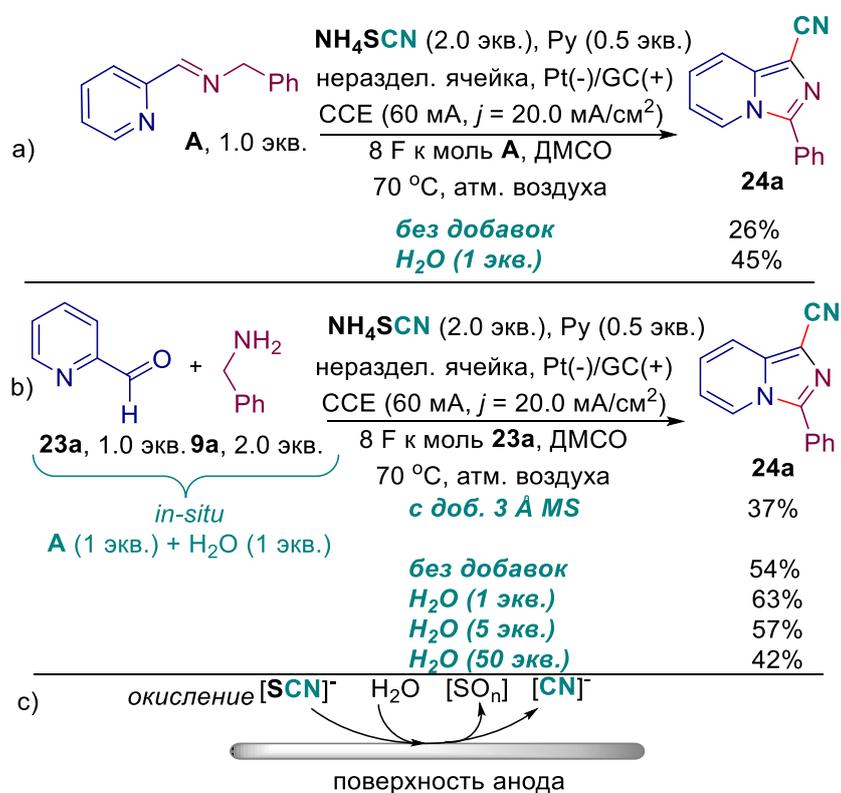


В разработанном методе процессы анодного окисления включают в себя два направления реакций: образование имидазо[1,5-*a*]пиридинового каркаса в результате каскадного процесса окисления/циклизации и генерирование цианирующего агента из тиоцианата. В результате был разработан эффективный трехкомпонентный электрохимический синтез 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, аминов и тиоцианата аммония в качестве источника цианид-анионов

(Схема 4.1, d). Полученный результат оказался неожиданным, поскольку NH_4SCN является широко известным реагентом для электрохимического тиоцианирования [272,273]. Кроме того, ранее был разработан метод электролиза имидазо[1,5-*a*]пиридинов с NH_4SCN , который приводил к образованию тиоциано-производных имидазопиридина [274] (Схема 4.1, c).

На начальном этапе в качестве исходного субстрата для электрохимического синтеза был использован предварительно синтезированный имин **A** из пиридин-2-карбоксальдегида и бензиламина. Имидазопиридин **24a** был получен с выходом 26%. При добавлении 1 экв. H_2O выход **24a** повысился до 45% (Схема 4.2, а) Выход продукта **24a** стал еще выше при использовании в качестве исходных субстратов альдегида **23a** и бензиламина **9a**, которые *in-situ* образуют имин **A** и воду. Однако при добавлении молекулярных сит (3A MS) выход **24a** резко снижался. Было обнаружено, что добавление 1 экв. воды в реакцию является оптимальным для получения самого высокого выхода имидазопиридина **24a** (Схема 4.2, b). Эти результаты указывают на ключевую роль воды в данном процессе, которая, вероятно, способствует процессу генерирования цианирующего агента (Схема 4.2, c).

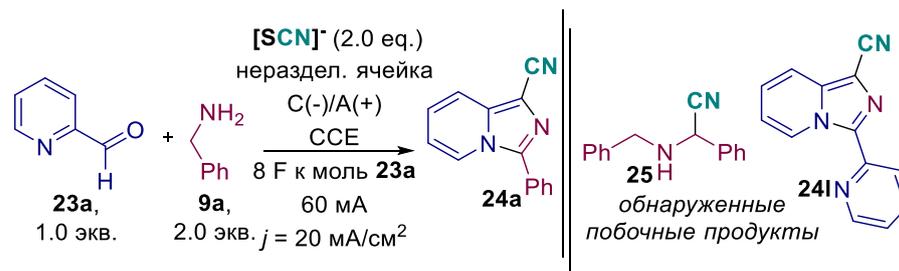
Схема 4.2 Влияние H_2O на электрохимическое цианирование/окисление



Для более глубокого понимания процесса была проведена оптимизация условий реакции на примере взаимодействия пиридин-2-карбоксальдегида **23a**, бензиламина **9a** и различных неорганических тиоцианатов в качестве источников циано-группы (Таблица

4.1). Варьирование неорганических тиоцианатов показало, что при использовании NH_4SCN 1-циано-3-фенилимидазо[1,5-*a*]имидазопиридин **24a** образуется с наибольшим выходом 55 % (в качестве растворителя использовался ДМСО) (опыт 3). Добавление основных добавок, как правило, не приводило к увеличению выхода продукта **24a** (опыты 4, 5), за исключением пиридина (выход 63%, опыты 6, 7). При варьировании различных растворителей, таких как CH_3CN , ДМФА, PhCl , *n*-BuOH выход продукта **24a** не увеличивался (опыты 8-11). Эти эксперименты показали, что ДМСО по-видимому не играет первостепенную роль в процессе цианирования. Имидазопиридин **24a** не образовывался в отсутствие электрического тока (опыт 12). Наилучшими материалами электродов для проведения электролиза оказались платиновый катод и стеклоуглеродный анод (опыты 7, 13-17). В атмосфере аргона продукт **24a** был получен с выходом 48%, что указывает на участие кислорода в данном процессе, однако его влияние незначительно (опыт 18). Помимо основного продукта **24a**, во всех опытах с выходами от 5 до 20% были обнаружены побочные продукты: 1-циано-3-(пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин **24i** и 2-(бензиламино)-2-фенилацетонитрил **25** (в т.ч. опыт 7, 15% и 15% соответственно).

Таблица 4.1 Оптимизация условий реакции

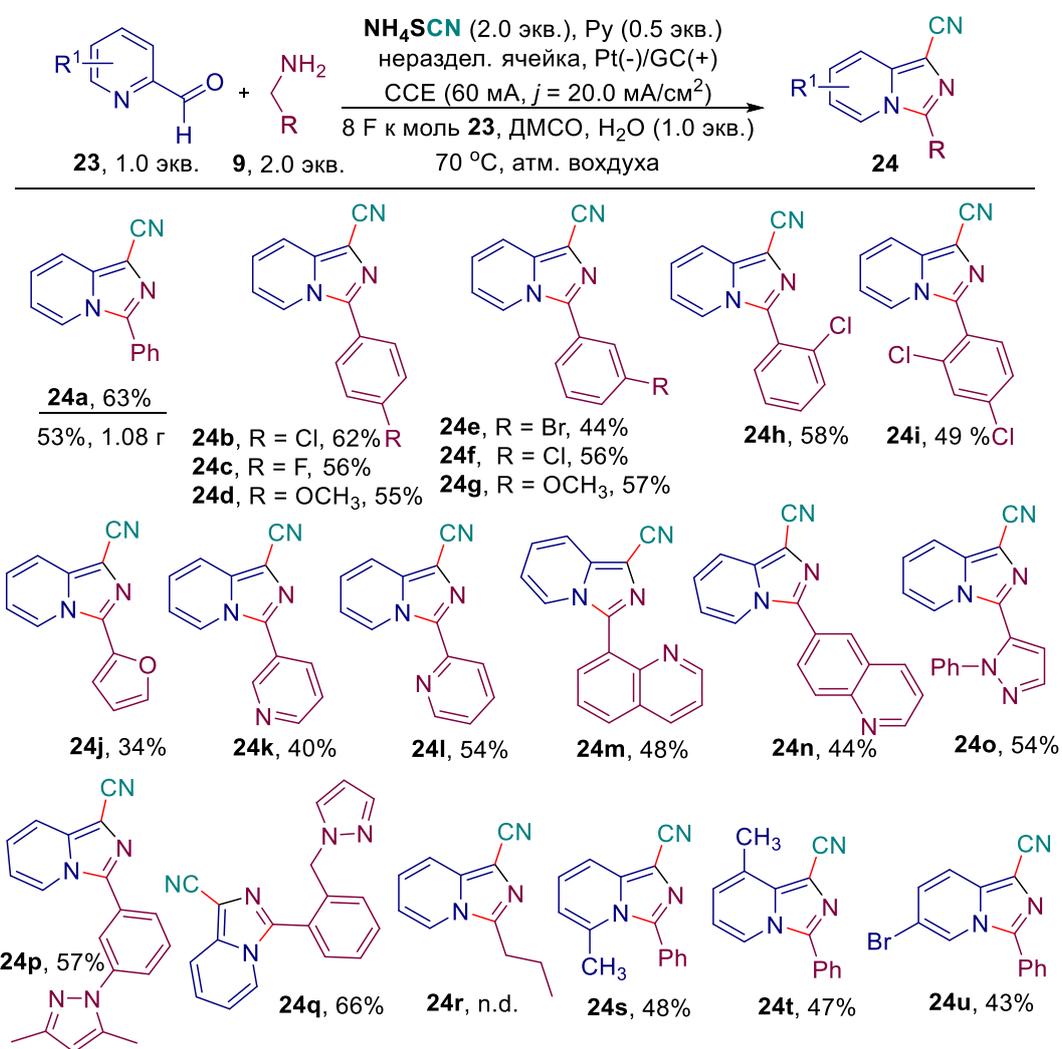


№ опыта	Тиоцианат	Катод/Анод	Добавка (экв.)	Растворитель	Выход 24a , %
1	NaSCN	Pt/GC	H_2O (1)	ДМСО	13
2	KSCN	Pt/GC	H_2O (1)	ДМСО	10
3	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1)	ДМСО	55
4	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Cs_2CO_3 (1)	ДМСО	9
5	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), DBU (1)	ДМСО	42
6	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (1)	ДМСО	63
7	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	63
8	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	CH_3CN	23
9	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМФА	26
10 ^b	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	PhCl	следы
11	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	<i>n</i> -BuOH	27
12 ^c	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	-
13	NH_4SCN	Pt/Pt	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	61
14	NH_4SCN	Pt/C	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	49
15	NH_4SCN	Ni(f)/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	43
16	NH_4SCN	Cu/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	27
17	NH_4SCN	SS/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	53
18 ^d	NH_4SCN	Pt/GC	H_2O (1), Py (0.5)	ДМСО	48

^aУсловия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **23a** (107.0 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), **9a** (214.4 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), тиоцианат (2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0$ мА/см²), 8 F к моль **23a**, растворитель (10 мл), 70 °С, атм. воздуха. ^b *n*-Bu₄NClO₄ (3.0 ммоль, 3.0 экв.). ^c без электричества. ^d атм. аргона.

В оптимальных условиях был синтезирован ряд имидазопиридинов **24a-q** из пиридин-2-карбоксальдегида **23a** и арил- или гетероарил аминов **9** (выход 34-66%). В случае использования алифатического амина **9r** продукт циклизации **24r** не был обнаружен. В реакцию также вступали замещенные пиридин-2-карбоксальдегиды **23**. Соответствующие имидазопиридины **24s-u** были получены с выходами 43-48% (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 Электрохимический синтез имидазопиридинов **24** из пиридин-2-карбоксальдегидов **23**, аминов **9** и NH₄SCN

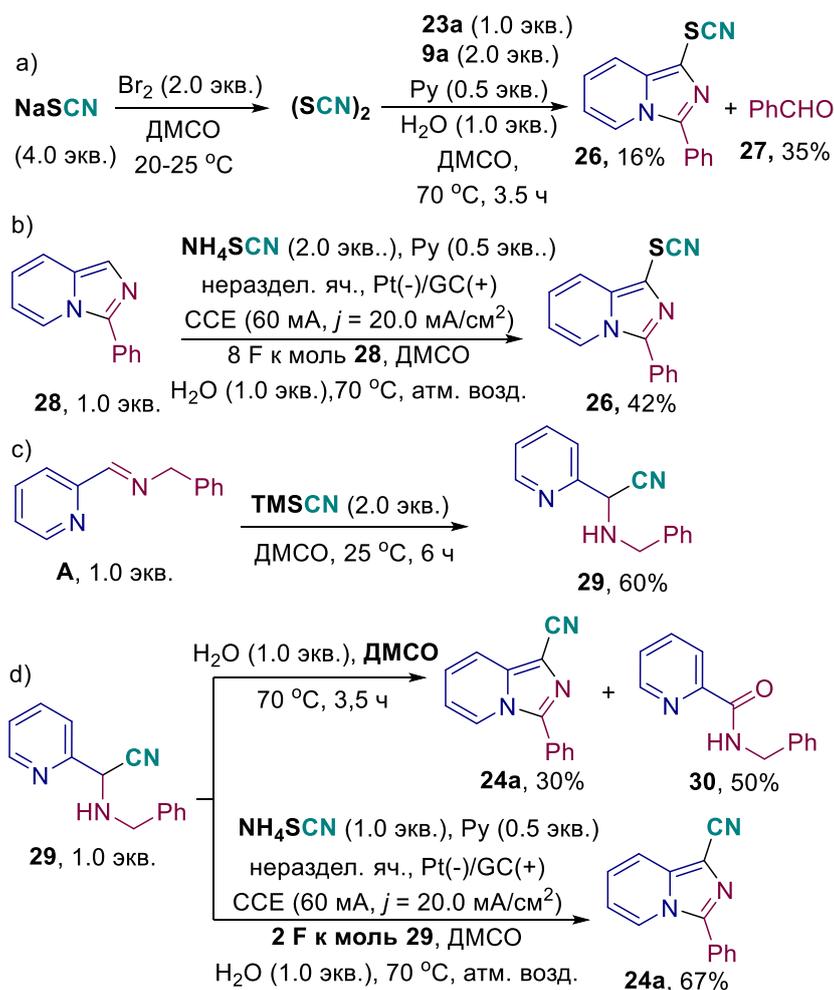


^aУсловия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **23** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **9** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0$ мА/см²), 8 F к моль **23a**, ДМСО (10 мл), H₂O (18 мкл, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), 70 °С, атм. воздуха

Для дальнейшего изучения механизма было проведено несколько контрольных экспериментов. Реакция между пиридин-2-карбоксальдегидом **23a**, бензиламином **9a** и

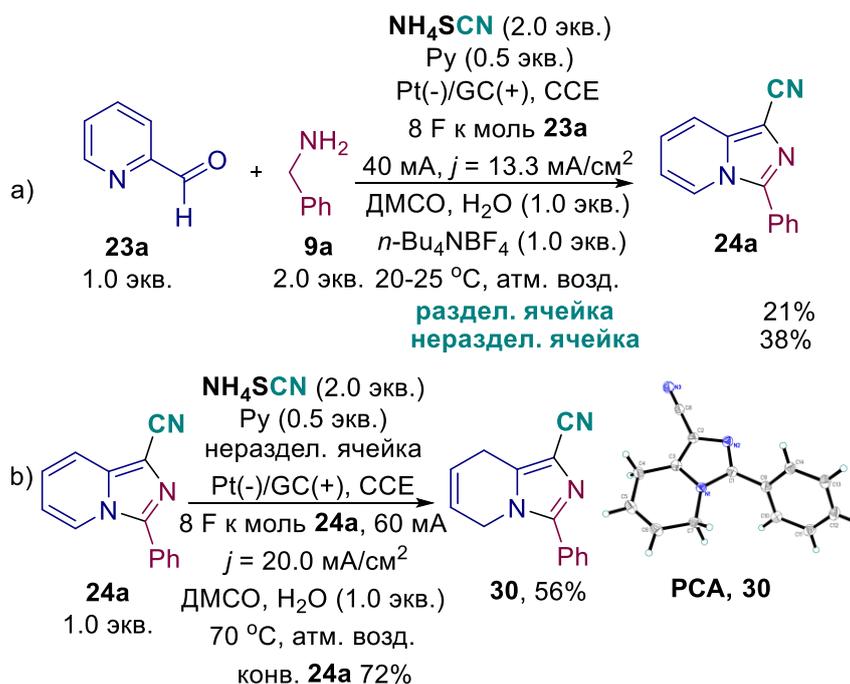
предварительно синтезированным тиоцианогеном привела к образованию тиоцианированного 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **26** с выходом 16% и бензальдегида **27** с выходом 35%, что подтверждает гипотезу о том, что тиоцианоген вряд ли присутствует в свободном состоянии в изучаемой реакции (Схема 4.3, а). Электролиз 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **28** в оптимальных условиях давал SCN-замещенный 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридин **26** с выходом 42% (Схема 4.3, б). Этот результат указывает на то, что, скорее всего образование CN⁻ происходит до образования имидазо[1,5-*a*]пиридинового цикла. Предварительно синтезированный имин **A**, который мы рассматриваем как один из промежуточных интермедиатов, взаимодействовал с TMSCN с образованием продукта **29** с выходом 60% (Схема 4.3, с), подтверждая, что полученный *in-situ* имин может присоединять анионы CN⁻ (этап А → В, Схема 4.5). В свою очередь, цианированный продукт **29** был преобразован в имидазо[1,5-*a*]пиридин **24a** как окислением с участием ДМСО, так и электролизом (Схема, 4.3, d). Было подтверждено, что источником цианид-анионов был анион SCN⁻; электролиз исходных субстратов в оптимальных условиях с использованием NH₄OAc или (NH₄)₂CO₃ не привел к получению целевых продуктов.

Схема 4.3 Контрольные эксперименты



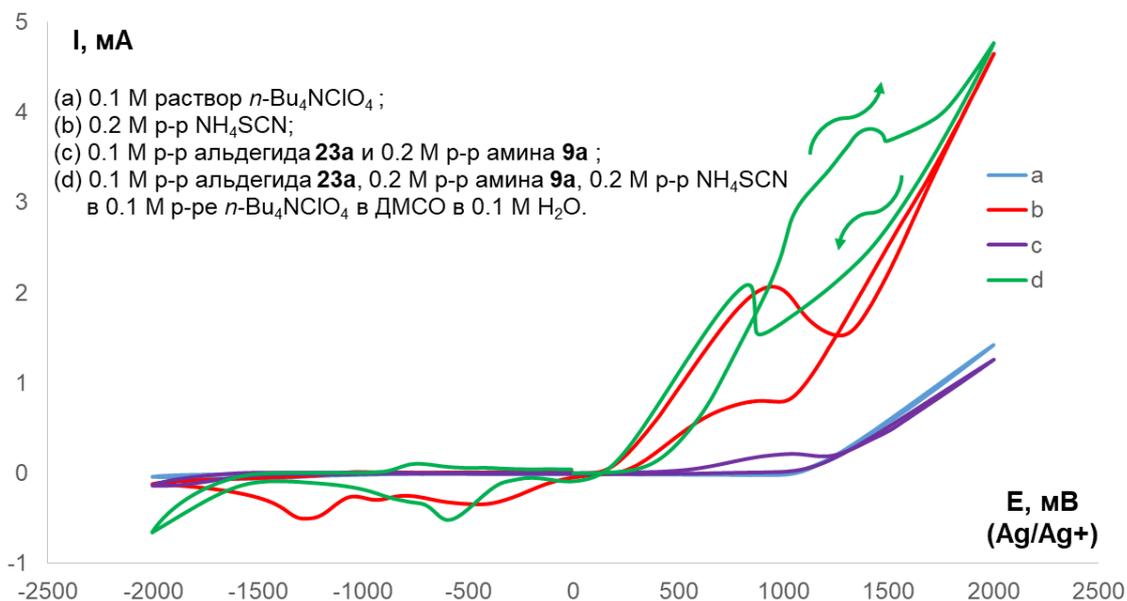
Эксперименты в разделенной и в неразделенной электрохимической ячейке в одинаковых условиях показали, что разделённая ячейка, вероятно, предотвращает восстановление протонов, образующихся на аноде (Схема 4.4, а). Электролиз продукта **24a** в оптимальных условиях привел к высокой конверсии **23a** и образованию частично восстановленного продукта **30**, структура которого была доказана РСА (Схема 4.4, b). Это может объяснить умеренные выходы некоторых продуктов в изучаемой реакции.

Схема 4.4 Сравнение двух типов электрохимических ячеек и стабильности продукта **24a** в процессе электролиза



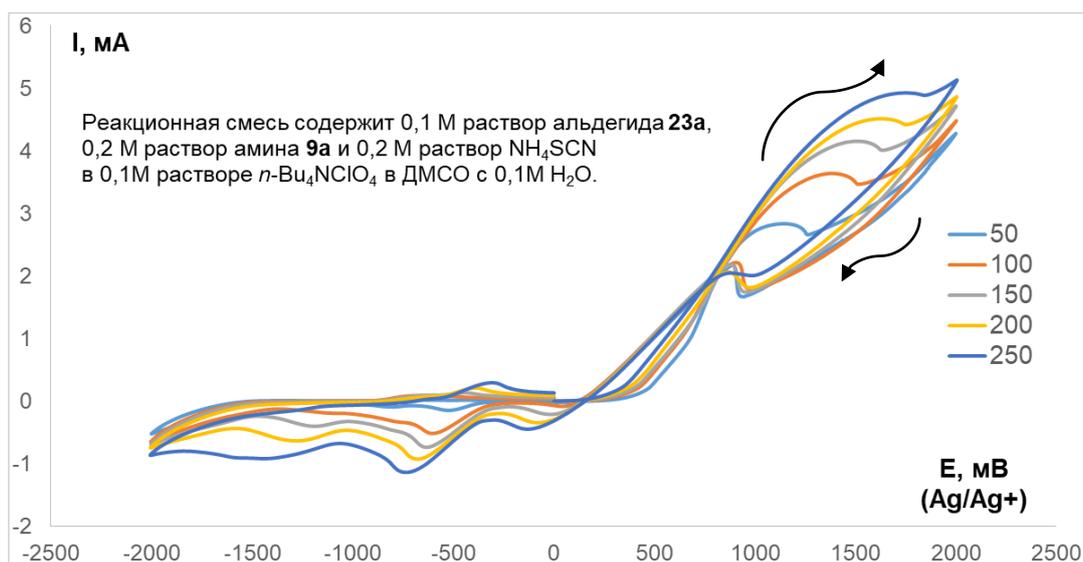
Для изучения окислительно-восстановительных потенциалов исходных субстратов использовали циклическую вольтамперометрию (CV) (Рис. 4.1). Эксперименты CV показали анодную волну NH_4SCN в ДМСО при 0,9 В (кривая b), тогда как сам по себе ДМСО был инертен при анодном окислении при потенциале ниже 1,1 В (кривая a). Смесь альдегида **23a** и амина **9a** не проявляла какой-либо заметной реакционной способности при анодном окислении при потенциалах ниже 1,0 В (кривая c). Эти результаты показали, что NH_4SCN является наиболее лабильным к анодному окислению компонентом в реакционной смеси, поэтому процесс окислительной циклизации/цианирования скорее всего начинается с его окисления. Смесь NH_4SCN с альдегидом **23a** и амином **9a** показала необратимую анодную волну, начинающуюся при 0,4 В и достигающую максимума при 1,4 В (кривая, d).

Рисунок 4.1 Вольтамперометрические кривые для соответствующих растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде ($d = 3$ мм) со скоростью сканирования $0,1 \text{ В с}^{-1}$ при 20°C



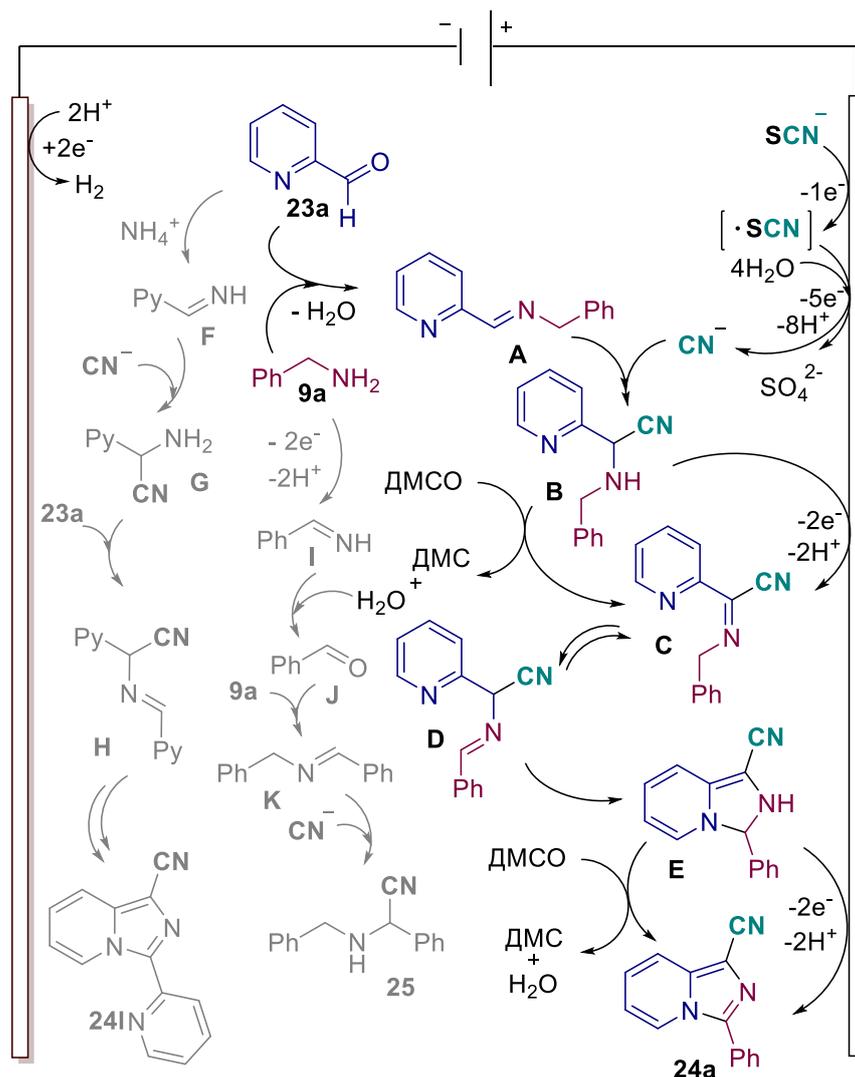
Когда направление сканирования было изменено на противоположное, на кривой d был зафиксирован еще один пик анодного окисления при потенциале 0,85 В. При увеличении скорости сканирования величина пика (сила тока) уменьшалась по мере увеличения скорости сканирования (Рисунок 4.2). Предполагается, что при окислении аниона SCN образуются активные интермедиаты, которые вступают в реакцию с исходным **23a** и **9a** в диффузионном слое и образуют промежуточный продукт с низким потенциалом окисления.

Рисунок 4.2 Вольтамперометрические кривые для реакционной смеси на рабочем стеклоуглеродном электроде ($d = 3$ мм) при различных скоростях сканирования от 50 мВ/с до 250 мВ/с при 20°C



На первом этапе реакции происходит окисление роданид-аниона в присутствии воды, в результате генерируется цианид-анион (Схема 4.5). Реакция конденсации пиридин-2-карбоксальдегида **23a** с амином **9a** приводит к образованию имина **A**, который далее реагирует с цианид-анионом, образуя циано-производное **B**. Далее продукт **B** превращается в интермедиат **C** окислением с участием ДМСО или электрического тока (анодное окисление по Шоно). На следующем этапе происходит изомеризация интермедиата **C** в интермедиат **D**, который циклизуется, образуя циклический продукт **E**. На последнем этапе в результате окисления **E** образуется конечный 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин **24a**. Мы предполагаем, что побочный продукт **24i** может образовываться в результате последовательного образования имина **E**, присоединения цианид-аниона, конденсации образующегося интермедиата **G** с **23a** и последующего каскада окисления/циклизации интермедиата **H**.

Схема 4.5 Предполагаемый механизм электрохимического синтеза CN-функционализованных имидазопиридинов **24** с использованием NH_4SCN в качестве источника $[\text{CN}]$



Полученные соединения были протестированы на фунгицидную активность против растительных патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*). В качестве эталонного соединения использовали препарат Триадимефон (Таблица 4.3).

Среди протестированных цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов **24a-r** наибольшая фунгицидная активность была обнаружена у имидазопиридина **24a**. Это соединение оказалось наиболее активно по отношению к *V.i.*, *R.s.* и *B.s.* Также хорошую активность к этим видам патогенных грибов по сравнению с триадимефоном показали соединения **24d** и **24p**. К сожалению, в случае *F.o.*, *F.m.* и *S.s.* ингибирование роста мицелия не превышало 59% (**24p**), 49% (**24a**, **24p**) и 48% (**24a**) соответственно. Результаты исследования показывают, что имидазо[1,5-*a*]пиридины с циано-группой являются перспективным классом соединений для дальнейшего их применения в качестве средств для защиты растений.

Таблица 4.3 Ингибирование роста мицелия грибов имидазопиридинами **24**^[a]

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, %					
		(C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	24a	74	73	44	49	69	48
2	24b	38	25	7	24	37	17
3	24c	50	36	14	26	30	19
4	24d	71	78	47	51	54	26
5	24e	33	27	19	25	27	11
6	24f	21	18	14	19	42	8
7	24i	35	22	22	41	45	14
8	24m	50	39	43	48	53	19
9	24p	52	51	59	49	64	23
10	24q	23	14	9	33	43	7
11	триадимефон	41	43	77	87	44	61

^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

Заключение

Обнаружено, что система NH₄SCN/электрический ток является альтернативой традиционным токсичным цианирующим реагентам. Был осуществлен

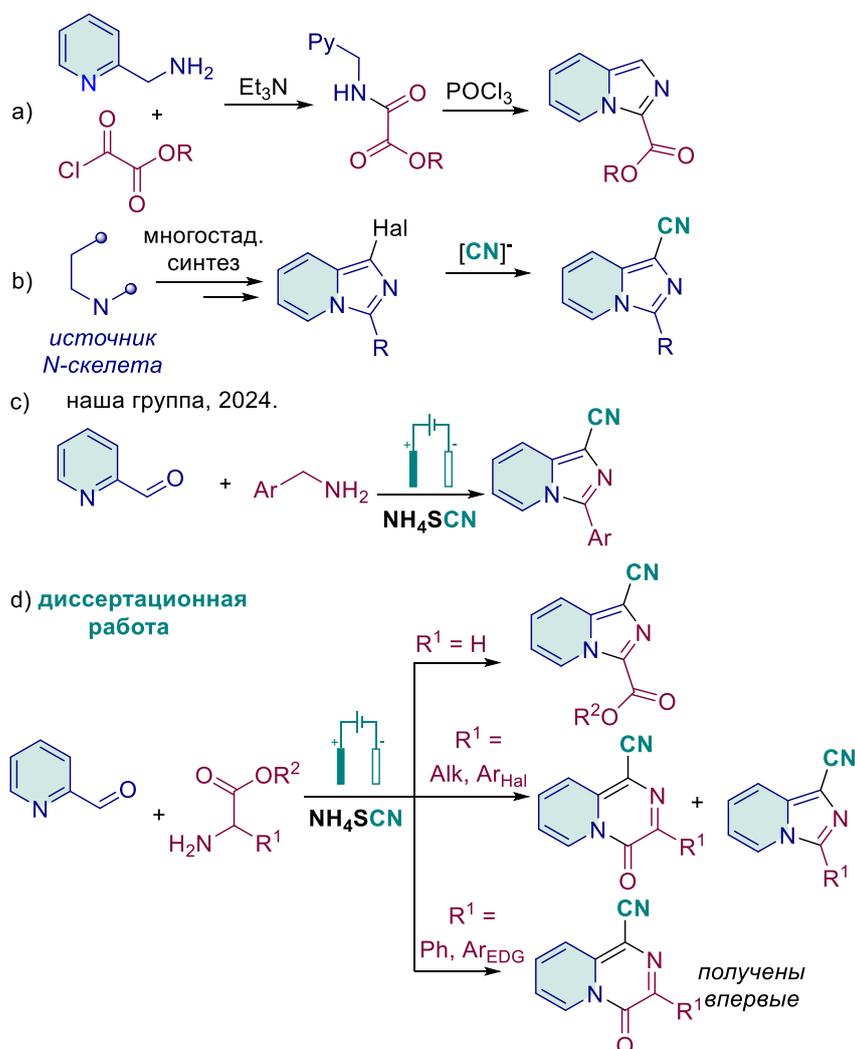
электрохимический синтез 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, бензиламинов и NH_4SCN . Тиоцианат аммония в данном процессе выступает в качестве источника нитрильной группы, традиционного в электрохимических условиях тиоцианирования не наблюдается. Благодаря применению данной стратегии соответствующие 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридины были получены с хорошими выходами. С помощью вольтамперометрических исследований и контрольных экспериментов был предложен возможный путь реакции. Предположительно, в ходе реакции в результате электрохимического окисления SCN^- образуется CN^- , который затем перехватывается имином, образующимся из пиридин-2-карбоксальдегида и бензиламина. Каскад окисления с участием ДМСО или прямого анодного окисления и последующей циклизации промежуточного интермедиата приводит к образованию 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридина. Синтезированные гетероциклы показали более высокую активность в отношении патогенов сельскохозяйственных культур, *V. inaequalis*, *R. solani* и *B. sorokiniana*, чем широко используемый коммерческий фунгицид Триадимефон.

2.5. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, α -аминоэфиров и NH_4SCN

Одним из основных подходов к синтезу имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов является конденсация 2-аминометилпиридина с этилоксалилхлоридом с последующей внутримолекулярной циклизацией амидного интермедиата (Схема 5.1, а) [275,276]. Традиционный метод синтеза цианофункционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов включает синтез гетероциклического каркаса с последующим замещением галогена (-I или -Br) на нитрильную группу (Схема 5.1, б) [277,278]. В диссертационной работе, получение 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата происходит *in-situ* в результате последовательных процессов из доступных исходных веществ без использования токсичных реагентов (Схема 5.1, d). Кроме того, обнаруженный способ позволяет синтезировать 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы, которые не могут быть получены с использованием электрохимического подхода, описанного в п. 4 (Схема 5.1, с). К нашему удивлению, использование алкил- или арилзамещенных α -аминоэфиров привело к образованию ранее неописанных CN-функционализированных 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов. Известно, что производные оксопиридо[1,2-*a*]пиазина обладают антибактериальной активностью [279] и модулируют сплайсинг нуклеиновых кислот

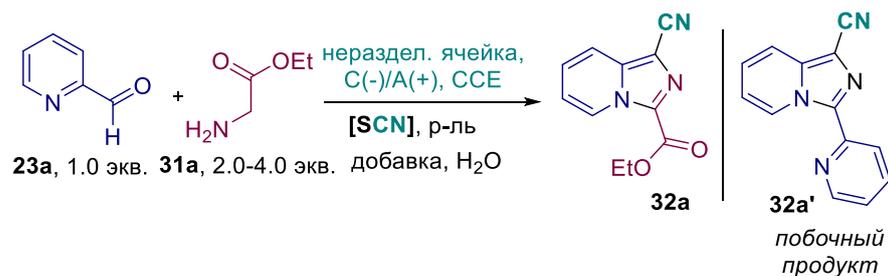
[280]. Родственные 4-оксопиродо[1,2-*a*]пиазины были ранее синтезированы из производных 2-пиридинметанамина с диметилацетилендиацетатом (DMAD) [281].

Схема 5.1 Подходы к получению циано- и карбокси-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 3-алкил- и 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилов



Оптимизация условий была проведена на примере реакции пиридин-2-карбальдегида **23a** и этилового эфира глицина **31a** (Таблица 5.1). Было исследовано влияние тиоцианатов, природы основания, количества пропущенного электричества, системы растворителей, температуры реакции и материалов электродов на выход целевого продукта.

Таблица 5.1 Оптимизация условий реакции



№ опыта	Тиоцианат	Катод/Анод	Добавка	Растворитель	Выход $32a$, %
1	NH ₄ SCN	Pt/GC	-	DMCO	29
2	NH ₄ SCN	Pt/GC	K ₂ CO ₃	DMCO	28
3	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	40
4	NaSCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	14
5 ^b	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	27
6 ^c	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	38
7 ^d	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	15
8 ^e	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	24
9	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMФА	21
10	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	CH ₃ CN	13
11 ^f	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	19
12 ^g	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	29
13 ^h	NH ₄ SCN	Pt/GC	пиридин	DMCO	32
14	NH ₄ SCN	GC/GC	пиридин	DMCO	17
15	NH ₄ SCN	Pt/Pt	пиридин	DMCO	26

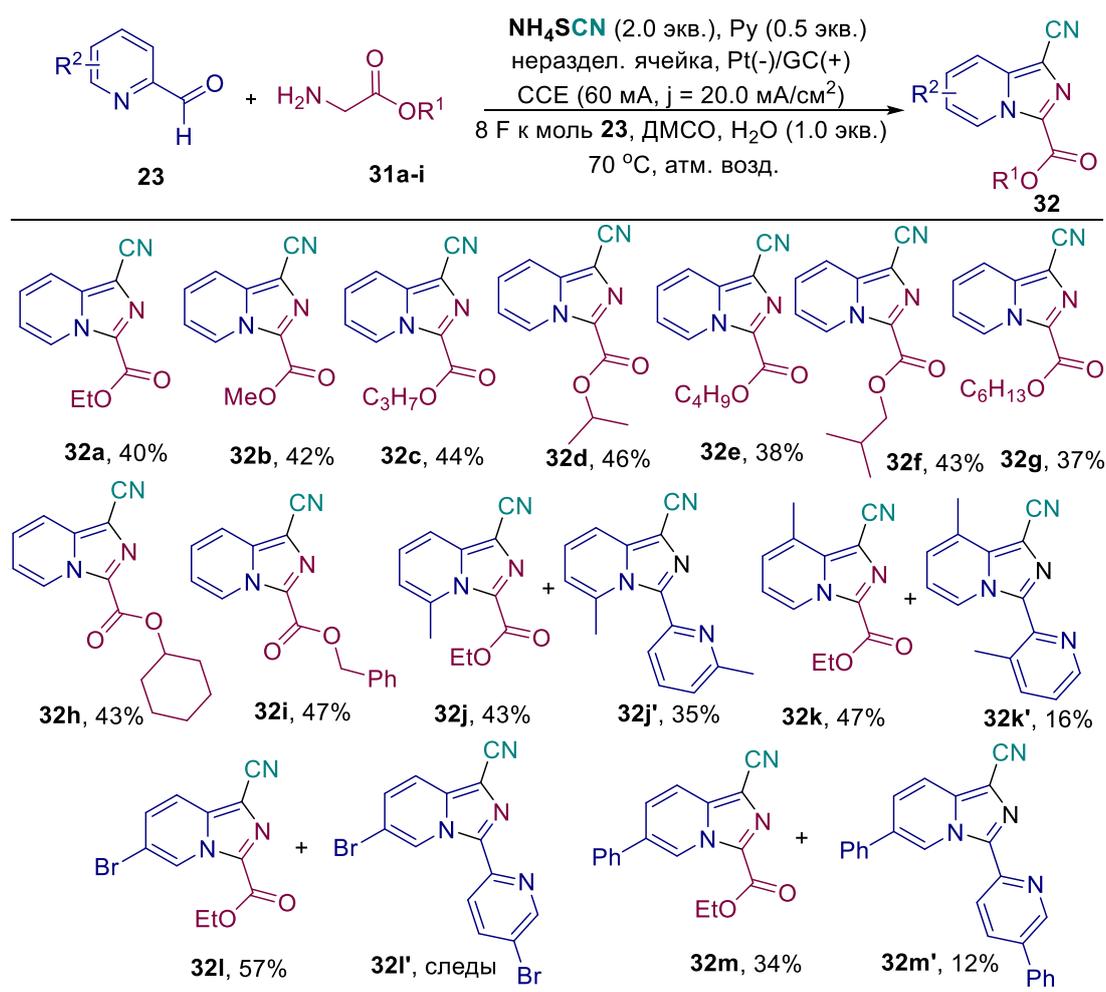
^[a] Общие условия реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток $j_{\text{анод}} = 20.0$ mA·cm⁻¹, $23a$ (1.0 ммоль, 107.0 мг), $31a$ (2.0 ммоль, 206.1 мг), тиоцианат (2.0 ммоль), добавка (0.5 ммоль), растворитель (10.0 мл), H₂O (1.0 мл), 8 F к моль $23a$, 70 °C, атм. воздуха. ^[b] тиоцианат (4.0 ммоль). ^[c] $31a$ (4.0 ммоль, 412.2 мг). ^[d] 20-25 °C. ^[e] 100 °C. ^[f] 6 F·к моль $23a$. ^[g] 10 F·к моль $23a$. ^[h] $j_{\text{анод}} = 27.0$ mA·cm⁻¹

Электролиз пиридин-2-карбальдегида $23a$ с этиловым эфиром глицина $31a$ и NH₄SCN в ДМСО при 70°C привел к образованию 29% $32a$ (опыт 1). Добавление K₂CO₃ не увеличивало выход целевого продукта (опыт 2), но при добавлении пиридина выход $32a$ увеличивался до 40% (опыт 3). Использование NaSCN вместо NH₄SCN понизило выход $32a$ до 14% (опыт 4). Двукратный избыток NH₄SCN и этилового эфира глицина $31a$ был наиболее эффективным (опыты 5-6). Снижение температуры до 20-25°C или повышение ее до 100°C привело к снижению выхода 32 (опыты 7-8). При использовании других растворителей, таких как ДМФА, CH₃CN выход $32a$ снижался (опыты 9-10). Эти эксперименты показали, что ДМСО не играет решающей роли в процессе цианирования. Уменьшение количества электричества до 6 F к моль $23a$ или увеличение до 10 F к моль $23a$ приводило к снижению выхода $32a$ (опыты 11, 12). Оптимальная плотность тока составляла 20 mA/cm² (опыты 3, 13). При варьировании различных электродных материалов наилучшие результаты были получены при использовании платинового

катода и стеклоуглеродного анода (опыты 3 и 14-15). Во всех экспериментах в качестве побочного продукта образовывался 1-циано-3-(пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин **32a'** (опыт 3, выход **32a'** составил 37 %).

Используя оптимизированные условия реакции из пиридин-2-карбоксальдегидов **23**, эфиров глицина **31** и NH_4SCN был синтезирован ряд соответствующих 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилатов **32a-m**. Следует отметить, что во всех опытах в качестве побочных образовывались продукты **32a', j', k', l', m'** (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 Структуры и выход *CN*- и *COOR*- замещенных имидазо[1,5-*a*]пиридинов **32**



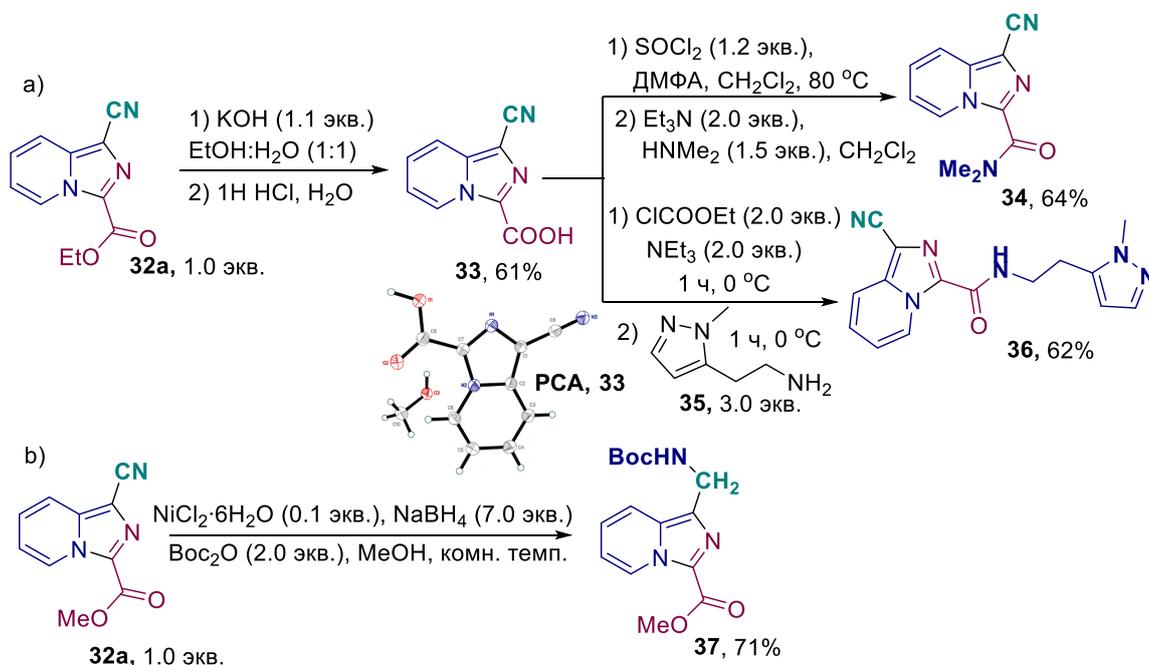
Общие условия реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **23** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **31** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH_4SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$), 8 F к моль **23**, ДМСО (10 мл), 70 °С.

Алкил- и циклоалкилзамещенные эфиры глицина **31a-h** были успешно вовлечены в электрохимический процесс, при этом соответствующие 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилаты **32a-h** были получены с умеренным выходом 37-46%. Длина алкильного фрагмента не оказывала существенного влияния на выход продуктов **32**. Бензилглицинат

31i также успешно вступал в электрохимический процесс, и соответствующий продукт **32i** был получен с выходом 47%. Основным побочным продуктом во всех случаях являлся 1-циано-3-(пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин **32a'** (выход 34-39%). 6-Метил- и 3-метил-пиридин-2-карбальдегиды давали соответствующие 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилаты **32j** и **32k** с выходами 43% и 47% соответственно. Побочные продукты **32j'** и **32k'** образовывались с выходами 35% и 16% соответственно. Когда в качестве исходного субстрата использовали 5-бромпиридин-2-карбальдегид, образование побочного продукта **32l'** почти полностью подавлялось, в то время как основной продукт **32l** был получен с выходом 57%. Применение 5-фенилпиридин-2-карбальдегида привело к образованию соответствующего 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата **32m** с выходом 34% и побочного продукта **32m'** с выходом 12%.

Было показано, что полученные 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилаты **32** могут подвергаться различным трансформациям по карбоксильной и нитрильной группе. Так, из имидазопиридина **32a** была получена соответствующая кислота **33** (выход 61%), структура которой доказана РСА (Схема 5.2, а). Полученную кислоту **33** превращали в амиды **34** и **36** с выходами 64% и 62% соответственно. Кроме того, продукт **32a** был селективно восстановлен до соответствующего Вос-защищенного амина **37** с выходом 71% в системе боргидрид натрия/хлорид никеля/Вос₂О (Схема 5.2, б).

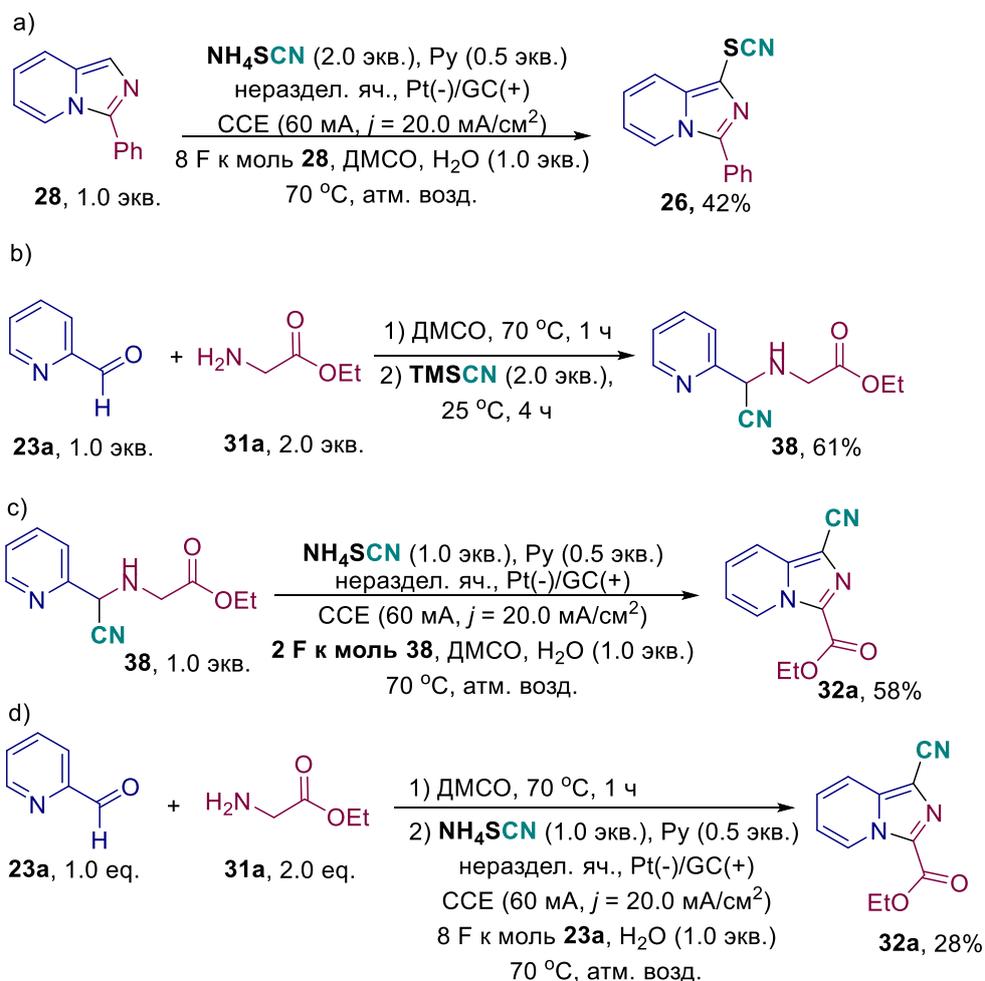
Схема 5.2 Превращения 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата **32a**



Для дальнейшего изучения обнаруженного электрохимического процесса была проведена серия контрольных экспериментов. Электролиз 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **28** в оптимальных условиях привел к образованию SCN-замещенного 3-

фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **26** с выходом 42% (Схема 5.3, а). Этот эксперимент демонстрирует, что на начальной стадии процесса происходит цианирование, за которым следует образование имидазопиридинового цикла. Синтезированный *in-situ* имин из пиридин-2-карбальдегида **23а** и этилового эфира глицина **31а** в ДМСО при 70°C реагировал с TMSCN при комнатной температуре с образованием соответствующего нитрила **38** с выходом 61 % (Схема 5.3, б). Этот эксперимент подтверждает, что в оптимальных условиях реакции образуется имин **A**, который далее присоединяет цианид-анион (Схема 5.4). В условия электросинтеза был введен амин **38**, в результате чего был получен целевой имидазопиридин **32а** (Схема 5.3, с). Наконец, синтезированный *in-situ* имин из **23а** и **31а** (образование имида было подтверждено с помощью HRMS, (см. Глава 3, экспериментальная часть к главе 2.5) был превращен в целевой продукт **32а** с выходом 28 % в оптимизированных электрохимических условиях (схема 5.3, d).

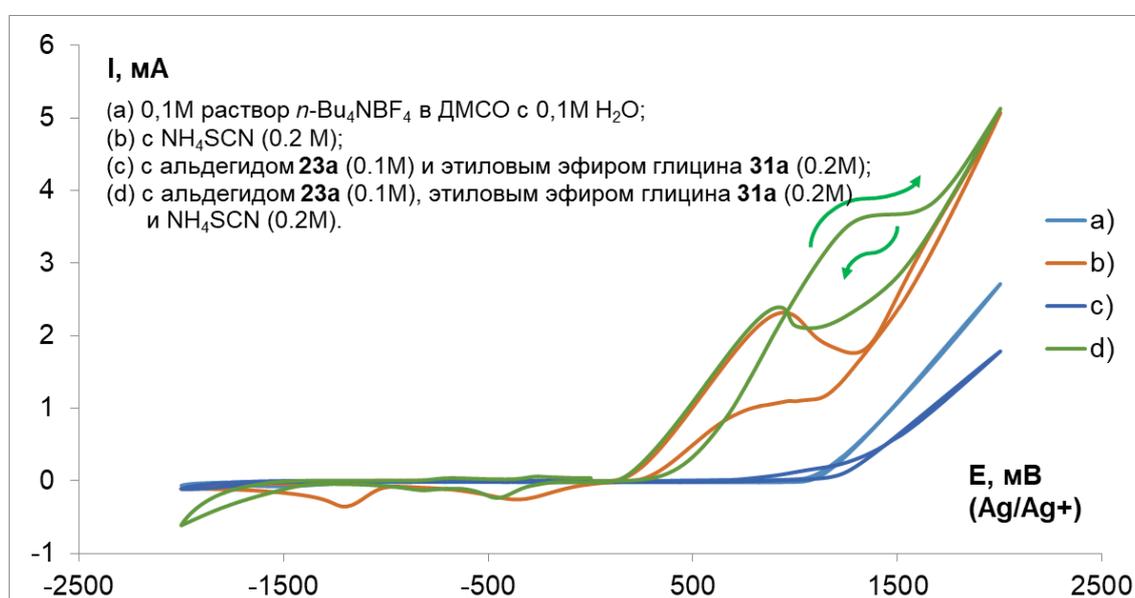
Схема 5.3 Контрольные эксперименты



С целью изучения окислительно-восстановительных потенциалов участников реакции была проведена циклическая вольтамперометрия (CV). Кривые CV были записаны (Рисунок 5.1) на рабочем стеклоуглеродном электроде в ДМСО.

Вольтамперометрические кривые показали, что ДМСО был инертен к окислению при потенциалах ниже 1,1 В (кривая а). Тиоцианат аммония в ДМСО демонстрировал анодную волну при 0,9 В (кривая b), в то время как смесь альдегида **23a** и сложного эфира глицина **31a** была инертна к анодному окислению при потенциалах ниже 0,7 В (кривая c). Эти данные свидетельствуют о том, что анион SCN^- наиболее лабилен к окислению в реакционной смеси, и вполне вероятно, что обнаруженное многостадийное превращение начинается с его окисления. Смесь альдегида **23a**, эфира глицина **31a** и NH_4SCN демонстрировала необратимую анодную волну, начинающуюся при 0,4 В и достигающую максимума при 1,3 В (кривая d).

Рисунок 5.1 Вольтамперометрические кривые для растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде ($d = 3$ мм) со скоростью сканирования $0,1 \text{ В с}^{-1}$ при 20°C

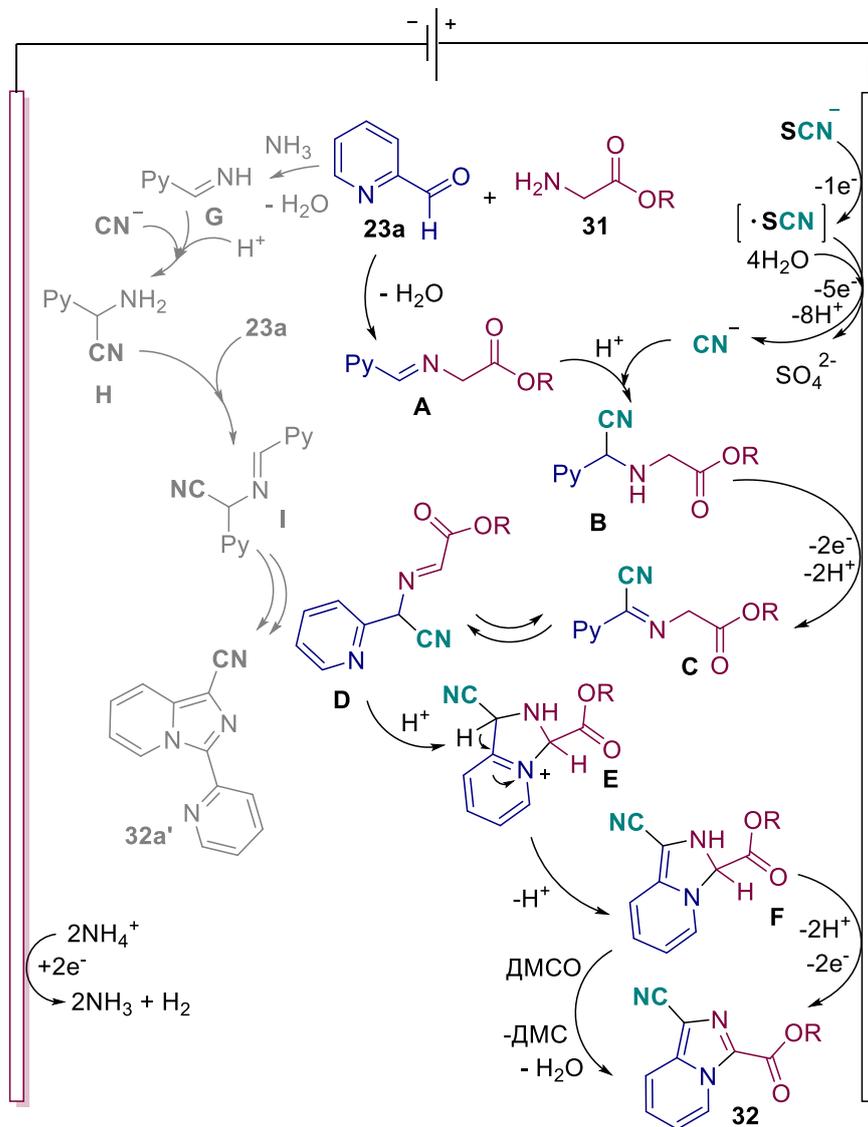


Основываясь на наших предыдущих исследованиях, данных CV, контрольных экспериментах и литературных источниках, был предложен механизм электросинтеза 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов **32** из пиридин-2-карбальдегидов, сложных эфиров глицина и NH_4SCN (Схема 5.4).

Первоначально тиоцианат-анион электрохимически окисляется с образованием цианид-иона. Затем цианид-анион присоединяется по связи $\text{C}=\text{N}$ альдимины **A**, давая промежуточное соединение **B**. Образование интермедиата **C** может происходить в результате анодного окисления амина **B**. Таутомеризация **C** приводит к образованию α -альдиминового интермедиата **D**. Далее происходит нуклеофильное присоединение атома азота пиридина по связи $\text{C}=\text{N}$ с образованием интермедиата **E**. Прямое анодное окисление или окисление с участием ДМСО интермедиата **F** приводит к получению конечного 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата **32**. Образование побочного продукта **32a'** может происходить в результате последовательных стадий генерации имина **G**,

присоединения цианид-иона, конденсации промежуточного продукта **H** с исходным альдегидом **23a** и последующего каскада окисления/циклизации интермедиата **I**.

Схема 5.4 Предполагаемый механизм реакции

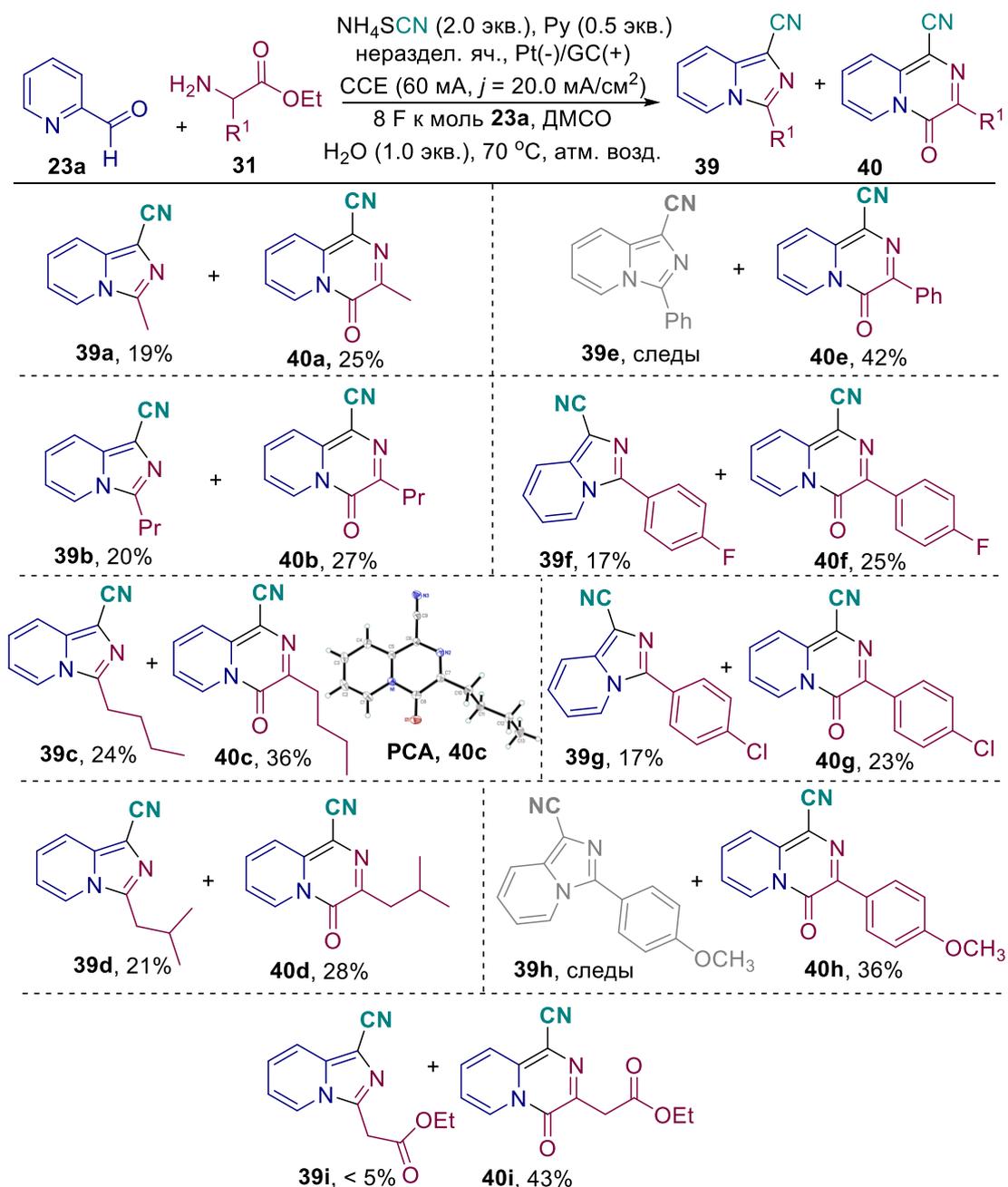


К нашему удивлению использование α -замещенных α -аминоэфиров привело к кардинальному изменению пути реакции. При электролизе пиридин-2-карбальдегида **23a**, α -замещенных α -аминоэфиров **31** и NH_4SCN в оптимальных условиях были получены имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **39a-d,f,g,i** и CN-функционализированные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазины **40a-i** в качестве основных продуктов (Таблица 5.3).

При использовании аланина, норвалина, норлейцина и лейцина соответствующие 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилы **40a-d** были получены с выходом 25-36%, а также были выделены имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **39a-d** с выходом 19-24%. Структура **40c** была доказана с помощью РСА. В случае α -фенилглицина был получен только продукт **40e** с выходом 42%. Применение F- и Cl-замещенных эфиров α -фенилглицина **31f** и **31g** привело к образованию как пяти-, так и шестичленных циклов -

39f, **39g** с выходом 17% и **40f** (25%) и **40g** (23%). Введение донорной метоксильной группы в эфир α -фенилглицина приводило к преимущественному образованию продукта **40h** с выходом 36%. Диэтиласпарат также участвовал в электрохимическом процессе, давая соответствующий 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрил **40i** с выходом 43% и следы продукта **39i**.

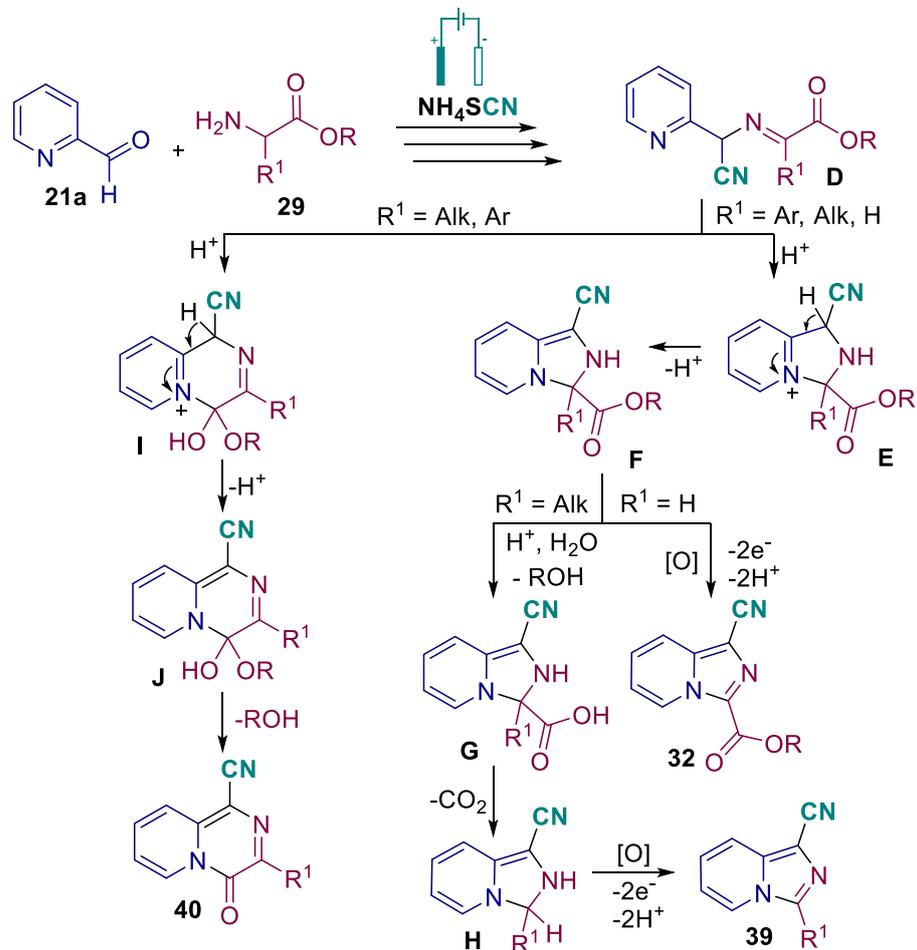
Таблица 5.3 Структуры и выходы 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов **39** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилов **40**



Общие условия реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **23a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **31** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH_4SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ mA/cm}^2$), 8 F к моль **23a**, ДМСО (10 мл), 70 °С.

Образование двух разных гетероциклов в процессе окислительной циклизации, регулируемое природой заместителя R^1 , может быть объяснено двумя возможными направлениями нуклеофильной атаки атома азота пиридина на фрагмент $C(O)OR$ и на связь $C=N$ в промежуточном соединении **D** (Схема 5.5).

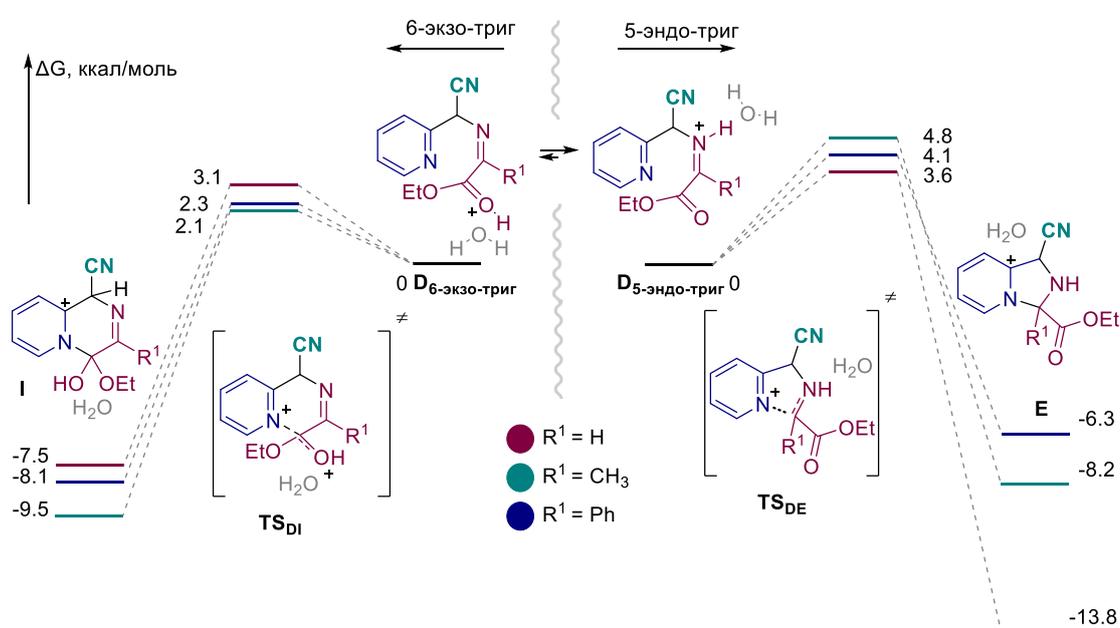
Схема 5.5 Предполагаемый механизм синтеза CN-функционализированных гетероциклов **32**, **39** и **40** из пиридин-2-карбальдегида, α -аминоэфиров и NH_4SCN



Нуклеофильное присоединение атома азота пиридина к атому углерода $C=N$ связи имина приводит к образованию промежуточного соединения **E**, депротонирование которого приводит к интермедиату **F**. Если интермедиат **F** образуется из глицина ($R^1=H$), то при анодном окислении **F** образуется конечный 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат **32**. Если интермедиат **F** имеет $R^1=Alk$ или Ar_{Hal} , то он подвергается кислотному гидролизу и декарбоксилированию, приводя к образованию интермедиатов **G** и **H**, соответственно. Наконец, анодное окисление **H** дает имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил **39**. С другой стороны, атом азота пиридинового кольца в промежуточном соединении **D** может атаковать атом углерода этоксикарбонильной группы, образуя интермедиат **I**, который затем превращается в конечный 4-оксо-4*H*-пиrido[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрил **40** путем элиминирования спирта от интермедиата **J**.

Конкуренция между 5-членной циклизацией с образованием продукта **32** или **39** и 6-членной циклизацией с образованием продукта **40** определяется предпочтительной атакой атома азота пиридина по атому углерода связи C=N (5-эндо-триг, D → E) или связи C=O (6-экзо-триг, D → I) (Схема 5.6) [282]. Были исследованы пути циклизации интермедиата **D** до интермедиатов **E** и **I**. Данные об относительной термодинамической стабильности этих интермедиатов для различных заместителей R¹ и барьерах активации получены из квантовохимических расчетов в рамках теории функционала плотности (DFT: M062X/6-311(d,p), CPCM(DMSO) [283], подробнее см. Глава. 3, экспериментальная часть к главе 2.5).

Схема 5.6 Рассчитанный профиль свободной энергии (ккал/моль) для стадий циклизации 5-эндо-триг (D → E) и 6-экзо-триг (D → I). Для всех расчетов использовался M062X/6-311G(d,p) CPCM(DMSO)



Мы предполагаем, что интермедиат **D** может существовать в двух протонированных формах **D**_{6-экзо-триг} и **D**_{5-эндо-триг}, соответствующих предпочтительным путям циклизации. Расчеты показали, что циклизация 5-эндо-триг термодинамически и кинетически более благоприятна при R¹=H. Замена H на метильную или фенильную группу снижает общую энергетическую эффективность стадии циклизации 5-эндо-триг и увеличивает барьеры активации. Разница в свободной энергии между R¹=H и R¹=CH₃ составляет 5,6 ккал/моль, между R¹=H и R¹=Ph - 7,5 ккал/моль, увеличение активационного барьера составляет 1,2 и 0,5 ккал/моль соответственно (Схема 5.6). Эта тенденция может быть объяснена снижением электрофильности атома углерода C=N связи в результате электронодонорного эффекта алкилов или сопряжения с арилами. Следует отметить, что, согласно оригинальному правилу Болдуина, циклизация 5-эндо-

триг является менее выгодным процессом. Однако в нашем случае требуемое выраженное искажение угла связи и расстояния между реакционными центрами может быть достигнуто за счет температуры реакции 70 °С и нуклеофильного замыкания цикла [284].

Противоположная тенденция выявлена в случае 6-экзо-триг циклизации: термодинамическое сравнение на Схеме 5.6 показывает, что интермедиат **I** с $R^1=H$ дестабилизирован на 2,0 ккал/моль по сравнению с интермедиатом **I** с $R^1=CH_3$. Интермедиат **I** с $R^1=H$ обладает самым высоким активационным барьером для осуществления циклизации 6-экзо-триг, причем этот барьер на 1,0 ккал/моль выше, чем для других заместителей. Таким образом, для интермедиата **D** с $R^1=H$ циклизация 5-эндо-триг является более термодинамически выгодной, а 6-экзо-триг - менее выгодной, чем для других заместителей, что приводит к избирательному образованию продуктов **32**. В случае алкильных или арильных заместителей R^1 возможны оба пути циклизации, приводящие к образованию продуктов **39** и **40**.

Полученные соединения были протестированы против растительных патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*). В качестве эталонного соединения использовали препарат Триадимефон (Таблица 5.4)

Результаты, представленные в Таблице 5.4, показывают, что 1-цианоимдазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилаты **32** проявляют меньшую фунгицидную активность, чем Триадимефон, в отношении всех видов грибов, за исключением соединения **32к**, которое проявило несколько лучшую активность в отношении *B. sorokiniana* (50% против 44%). Замена сложноэфирной группы на амидную в соединении **34** привела к уменьшению активности. 3-Алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **39** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилы **40** проявляют более высокую активность по сравнению с продуктами **32**. Среди них 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрил **40с** продемонстрировал наилучшую фунгицидную активность, будучи наиболее эффективным против четырех из шести протестированных грибов (*V.i.*, *R.s.*, *F.o.* и *B.s.*). Соединения **40б**, **39с** превосходят Триадимефон в отношении *R.s.* Таким образом, 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **39** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилы **40** обладают потенциалом для дальнейшего изучения в качестве средств для защиты растений.

Таблица 5.4 Ингибирование роста мицелия патогенных грибов 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатами **32**, 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилами **39** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилами **40**^[a]

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	32a	16	18	13	13	23	16
2	32b	7	26	10	18	43	19
3	32g	11	9	13	4	8	16
4	32h	36	26	10	12	24	13
5	32i	16	29	10	28	35	13
6	32j	38	33	23	11	21	22
7	32k	22	33	15	19	50	22
8	34	5	17	0	-1	33	9
9	39b	33	32	10	19	21	16
10	40a	24	33	8	13	17	22
11	40b	36	46	40	30	36	20
12	39c	35	56	25	18	35	22
13	40c	69	84	83	63	56	34
14	триадимефон	41	43	77	87	44	61

^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона

Заключение

Разработан электрохимический метод синтеза CN-функционализированных гетероциклов из пиридин-2-карбальдегидов, α -аминоэфиров и NH_4SCN . Данный подход обеспечивает генерирование цианид-иона из NH_4SCN , а также многоступенчатое конструирование сложного гетероциклического каркаса (1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилов). Предпочтительный путь реакции определяется α -заместителем в α -аминоэфире. Использование сложного эфира глицина приводило к образованию 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов. При использовании α -аминоэфиров с арилом в α -положении были селективно получены гетероциклические каркасы нового типа - 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилы. Алкил- и арилзамещенные α -аминоэфиры приводят к образованию 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилов и имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов. Структуры синтезированных 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрила были доказаны РСА.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Vil', V. A. Radical addition of tetrahydrofuran to imines assisted by tert-butyl hydroperoxide / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, E. P. Baberkina, V. A. Kostyagina, A. E. Kovalenko, A. O. Terent'ev // *Tetrahedron letters*. – 2020. – V. 61. – P. 152150.
2. Vil', V. A. Electrochemical synthesis of tetrahydroquinolines from imines and cyclic ethers via oxidation/aza-Diels-Alder cycloaddition / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, E. P. Baberkina, A. L. Alekseenko, A. P. Glinushkin, A. E. Kovalenko, A. O. Terent'ev // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. - V. 364. – P. 1098-1108
3. Vil', V. A. Electrochemically induced synthesis of imidazoles from vinyl azides and benzyl amines / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, A. O. Terent'ev // *Molecules*. – 2022. - V. 27. – P. 7721.
4. **Grishin, S. S.** Electrochemical synthesis of CN-substituted imidazo[1,5-a]pyridines via cascade process using NH₄SCN as both electrolyte and non-trivial cyanating agent / **S. S. Grishin**, O. M. Mulina, V. A. Vil', A. O. Terent'ev // *Org. Chem. Front.* – 2024. – V. 11.– P. 327-335.
5. **Grishin, S. S.** Electrochemically mediated synthesis of cyanated heterocycles from α -amino esters, pyridine-2-carbaldehydes and NH₄SCN as cyano group source// **S. S. Grishin**, A. O. Ustyuzhanin, V. A. Vil', A. O. Terent'ev // *Chem. Eur. J.* – 2025. – P. e202404051.
6. **Grishin, S. S.** Ethers as Building Blocks for the Synthesis and Modification of N-Heterocycles / **S. S. Grishin**, O. M. Mulina, L. Lv, V. A. Vil', Z. Li, A. O. Terent'ev // *Asian J. Org. Chem.* – 2024. – V. 14, № 1.– P. e202400456.
7. Патент РФ 2784323. Электрохимический способ получения производных тетрагидрохинолина, применение их в качестве фунгицидных средств и фунгицидные композиции на их основе. Виль В. А., **Гришин С. С.**, Баберкина Е. П., Алексеенко А. Л., Глинушкин А. П., Коваленко А. Е., Терентьев А. О. – № 2022103403 заявлено 10.02.2022, опубликовано 21.11.2022. Бюл. 33.
8. **Гришин С. С.** Присоединение простых эфиров к имидам по радикальному механизму / Гришин С. С., Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – 2020. – С. 114.
9. **Гришин С. С.** Селективное присоединение простых эфиров к имидам с участием органических пероксидов / Гришин С.С., Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»*, Москва – 2020 – С. 746.
10. **Гришин С. С.** Электро-индуцированный синтез азотсодержащих гетероциклических соединений / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Сочи, МГУ – 2021. – С. 30.
11. **Гришин С. С.** Электрохимический синтез гетероциклических соединений из иминов и простых эфиров / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы конференции «IX молодежная конференция ИОХ РАН»*, Москва – 2021. – С. 61.
12. **Гришин С. С.** Электро-индуцированный синтез азотсодержащих гетероциклических соединений / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL 2021»*, Новосибирск – 2021. – С. 156.

13. **Гришин С. С.** Селективное присоединение простых эфиров к имидам под действием трет-бутилгидропероксида / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // Материалы I Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва – 2021. – С. 41.
14. V. A. Vil'. Cyclic ether in the electrochemical synthesis of heterocyclic compounds. / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, A. O. Terent'ev. // *Book of abstracts of the «VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2022»*, Stavropol – 2022. – С. 136.
15. **Гришин С. С.** Синтез гетероциклических соединений с использованием электрического тока. **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // Материалы III Всероссийской конференции «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва – 2023. – С. 36.
16. V. A. Vil'. Electrochemically mediated oxidative C-C and C-Het coupling. V. A. Vil', **S. S. Grishin**, A. O. Terent'ev. // *Book of abstracts of the «New emerging trends in chemistry, NEWTRENDCHEM-2023»*, Yerevan – 2023. – С. 67.
17. **Гришин С. С.** Электрохимический синтез гетероциклических соединений. Изучение их фунгицидной активности. **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // Материалы конференции «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. IV Школа молодых ученых», Москва – 2024. – С. 108.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AW-300 (300.13, 500.13 МГц для ^1H , 75.4 МГц для ^{13}C , 40.56 МГц для ^{15}N) в растворителе CDCl_3 , DMSO-d_6 , MeOD , химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС. Мультиплетность указывалась следующим образом: уш. с. (уширенный синглет), с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), квинт (квинтет), секст (секстет), септ (септет), м (мультиплет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000, калибровка — внешняя или внутренняя (ESI Tuning Mix, Agilent). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C .

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/UV₂₅₄). Для хроматографии использовали силикагели: (0.060 – 0.200 мм, 60А, CAS 7631-86-9), (0.040 – 0.060 мм, 60 А, CAS 7631-86-9).

Прочие приборы. Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера.

Экспериментальная часть 2.1. Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров

Имины **1a-m**, [285–291] и $[\text{Ru}]\text{ClO}_4$ [292], $[\text{RuH}]\text{BF}_4$ [293] были получены в соответствии с описанными в литературе методиками.

Электрохимическое оборудование, используемое в работе

Для электросинтеза в качестве электродов использовались пластины из стеклоуглерода и платины Российских коммерческих поставщиков (стеклоуглерод: SU-2000: ТУ 1916-027-27208846-01; марка платины: AISI 304) (Рисунок 1):

Рисунок 1 Электроды, используемые в работе



Реакции проводились в обычной химической пробирке (Рисунок 2):

Рисунок 2 Химическая пробирка, используемая для электролиза



Неразделенная электрохимическая ячейка, оснащенная стеклоуглеродным анодом и платиновым катодом, с реакционной смесью во время электролиза при постоянном токе (Рисунок 3):

Рисунок 3 Электрохимическая установка во время электролиза



Перед началом всех электрохимических реакций электроды помещали в 5 М раствор КОН и подвергали электролизу смеси в течение 10 минут при $j = 200 \text{ mA/cm}^2$. После этого полярность электродов меняли и смесь снова подвергали электролизу в этих же условиях. После электролиза электроды промывали проточной водой, а затем ацетоном. Все вышеперечисленные процедуры помогают очистить электроды от загрязнений, оставшихся после предыдущего электролиза.

Эксперимент к Схеме 1.2

Эксперимент с CAN

CAN (2.0 ммоль, 1.1 г, 2.0 экв.) добавляли к раствору **1 а** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°C в течение 3 ч. Затем добавляли CH₂Cl₂ (20 мл), смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой H₂O (2 x 30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура ванны около 30-40 °C). Продукт **3а** и исходный имин **1а** не были обнаружены в реакционной смеси.

Эксперимент с Mn(OAc)₃

Mn(OAc)₃·2H₂O (2.0 ммоль, 536.2 мг, 2.0 экв.) добавляли к раствору **1а** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95 мг, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°C в течение 3 ч. Затем добавляли CH₂Cl₂ (20 мл), смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃

(2×10 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 x 30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.), (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** в реакции обнаружен не был. Исходный имин **1a** (0,44 ммоль, 80,0 мг) выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 2:1).

Эксперимент с PhI(OAc)₂

PhI(OAc)₂ (2.0 ммоль, 644.2 мг, 2.0 экв.) добавляли к раствору **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95 мг, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°С в течение 3 ч. Затем добавляли CH₂Cl₂ (20 мл), смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой H₂O (2 x 30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.), (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** в реакционной смеси обнаружен не был. Исходный имин **1a** (0,15 ммоль, 27,2 мг) был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 2:1).

Эксперимент с CuBr/ТВНР

5,0 М раствор ТВНР в декане (2.0 ммоль, 400 мкл, 2.0 экв.) добавляли к раствору **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95 мг, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2). При перемешивании добавляли CuBr (0.1 ммоль, 15.0 мг, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25°С в течение 3 ч. Затем добавляли CH₂Cl₂ (20 мл), смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой H₂O (2 x 30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.), (температура бани, приблизительно, 30-40 °С). Продукт **3a** в реакционной смеси обнаружен не был. Следы исходного имина **1a** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 2:1).

Эксперимент к таблице 1.1

Эксперимент к опытам 1-3

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBr, *n*-Bu₄NBF₄, LiClO₄ (0.5 ммоль, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) был подвергнут электролизу с использованием постоянного тока при температуре 20-25 °С при

перемешивании в течение 270 мин при $I = 20$ мА. Затем к смеси добавили CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 (1г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 4

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) не проводил электрический ток.

Эксперимент к опыту 5

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 20-25 °С при перемешивании в течение 270 минут при $I = 20$ мА. После этого добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (0.3 мл). Раствор фильтровали, неорганический осадок промывали раствором CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.), (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 6

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), AcOH (0.5 ммоль, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания из реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) был подвергнут электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25 °С при перемешивании в течение 270 мин при $I = 20$ мА. После этого к смеси добавили CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные

органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40°C). Продукт **3a** в реакционной смеси обнаружен не был.

Эксперимент к опытам 7-11

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2 или 5:5) (примечание: после смешивания реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) электролизовали в условиях постоянного тока при температуре 20-25 °С при перемешивании в течение 80 или 160 мин при I = 20 мА; или 80 мин при I = 40 мА. После этого добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1). В опыте 9 электрический ток не пропускался.

Эксперимент к опыту 12

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃OH (8:2) (примечание: после смешивания реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) был подвергнут электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 13

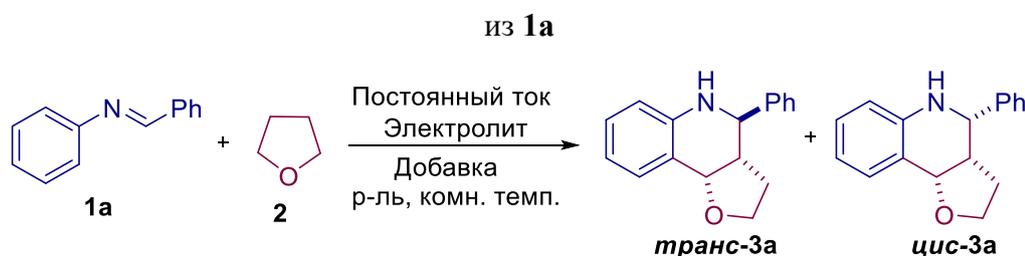
Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и катодом из нержавеющей стали (3 см²), подключенным к регулируемому источнику питания

постоянного тока. Раствор бензальанилина **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) был подвергнут электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого к смеси добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0,3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперименты к опытам 7-11 в случае синтеза *in-situ*

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор бензальдегида (1.0 ммоль, 106.1 мг), анилина (1.0 ммоль, 93.1 мг), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл ТГФ:CH₃CN (8:2 или 5:5) (примечание: после смешивания реагентов может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции.) был подвергнут электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. Затем к реакционной смеси добавили CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Таблица 1 Детальная оптимизация электрохимического синтеза тетрагидрохинолинов **3a**



№	Анод/ Катод	Эл-т (экв.)	Добавка (экв.)	Р-ль	Ток, мА (пл. тока, мА/см ²)	Кол-во пропущ. эл-ва, F к моль 1a	Выход 3a , ^b %	Соотн. диаств. <i>транс/цис</i>
1	GC/Pt	<i>n</i> -	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	ТГФ:CH ₃ CN	20 (6.7)	3.0	56	85:15

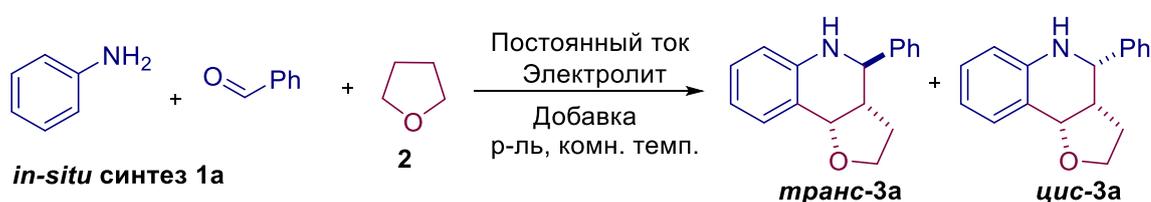
		Bu₄NCIO₄ (0.5)	(0.5)	(8:2)					
2	GC/Pt	<i>n</i>-Bu₄NPF₆ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	68	83:17	
3	GC/Pt	<i>n</i>-Bu₄NI (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	48	87:13	
4	GC/Pt	<i>n</i>-Bu₄NBr (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	24	86:14	
5	GC/Pt	<i>n</i>-Bu₄NBF₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	72	85:15	
6	GC/Pt	LiClO₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	44	86:14	
7	GC/Pt	[PyH]ClO₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	65	81:19	
8	GC/Pt	[PyH]BF₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	54	81:19	
9	GC/Pt	-	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	-	-	не обн.	ток не пропуск.	
10	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	-	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	21	83:17	
11	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	AcOH (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	n.r.	нет конв.	
12	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	HCOOH (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	n.r.	нет конв.	
13	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	BF₃·Et₂O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	56	61:39	
14	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	H₂SO₄ (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	40	70:30	
15	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	CSA (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	63	82:18	
16	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i>-TsOH·H₂O (0.2)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	52	83:17	
17	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i>-TsOH·H₂O (1.0)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	3.0	48	83:17	
18	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	5.0	57	82:18	
19	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	74	81:19	
20	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	1.5	60	83:17	
21	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	1.0	50	83:17	
22	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	0.5	19	95:5	
23	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	0	0	n.r.	-	
24	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	10 (3.3)	2.0	48	86:14	
25	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	40 (13.4)	2.0	45	81:19	
26 ^c	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	68	83:17	
27	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (2:8)	20 (6.7)	2.0	54	82:18	
28	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (5:5)	20 (6.7)	2.0	56	81:19	
29	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:DMSO (8:2)	20 (6.7)	2.0	25	92:8	
30	GC/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH₃OH (8:2)	20 (6.7)	2.0	8	82:18	

31	Pt/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	54	82:18
32	C/Pt	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	35	82:18
33	GC/SS	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	48	82:18
34	GC/Ni	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	74	83:17
35	GC/Cu	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	ТГФ:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	56	81:19

^a общие условия проведения реакции: неразделенная ячейка, пластины катода и анода (3 см²), постоянный ток, **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг), электролит (0.5 ммоль), добавка (0.2-1.0 ммоль), растворитель (10.0 мл), 20-25 °С, воздушная среда. ^b выход на выделенный продукт, ^c при Ag.

Таблица 2. Детальная оптимизация электрохимического синтеза тетрагидрохинолинов **3a**

из бензальдегида и анилина ^a



№	Анод/ Катод	Соот. амин /альд.	Эл-т (экв.)	Добавка (экв.)	Р-ль	Ток, мА (пл. тока, мА/см ²)	Кол-во пропущ. эл-ва, Ф к моль 1a	Выход 3a , %	Соотно шение диагн. <i>транс</i> / <i>цис</i>
1	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	THF:CH ₃ CN (8:2)	20 (6.7)	2.0	56	84:16
2	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	THF:CH ₃ CN (5:5)	20 (6.7)	2.0	72	85:15
3	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	THF:CH ₃ CN (7:3)	20 (6.7)	2.0	53	86:14
4	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (0.5)	THF:CH ₃ CN (3:7)	20 (6.7)	2.0	67	85:15
5	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (1.0)	THF:CH ₃ CN (5:5)	20 (6.7)	2.0	61	87:13
6	GC/Pt	1:1	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ (0.5)	-	THF:CH ₃ CN (5:5)	20 (6.7)	2.0	n.d.	-

^a общие условия проведения реакции: неразделенная ячейка, пластины катода и анода (3 см²), постоянный ток, бензальдегид (1.0 ммоль, 106.1 мг), анилин (1.0 ммоль, 93.1 мг), электролит (0.5 ммоль), добавка (0.5-1.0 ммоль), растворитель (10.0 мл), 20-25 °С, атм. воздуха.

Эксперимент к схеме 1.3

Метод А

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор имина **1a-l** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) или ТГП:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания имина и *p*-TsOH·H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции)

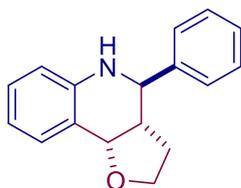
подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при $I = 20$ мА. После этого CH_2Cl_2 (10 мл) и добавили H_2O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO_3 (1 г). Раствор отфильтровали, неорганический осадок промыли с помощью CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.), (температура бани около 30-40 °C). Продукты **3a-1** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Метод В

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор анилина (1.0 ммоль, 1.0 экв.), альдегида (1.0 ммоль, 1.0 экв.), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ: CH_3CN (5:5) или ТГП: CH_3CN (5:5) (примечание: после смешивания имида и $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу при постоянном токе при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при $I = 20$ мА. После этого добавили CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукты **3a-1** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Выход двух диастереомеров **3a** составил 74% (186.0 мг, 0.74 ммоль) при использовании метода А и 72% (181.0 мг, 0.72 ммоль) при использовании метода В. Соотношение диастереомеров составляло 81:19 (*транс*/*цис*-изомер).

***транс*-4-Фенил-2,3,3a,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин (*транс*-3a)** [290]



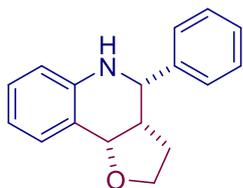
***Транс*-диастереомер (*транс*-3a).** Белые кристаллы, т. пл. 99-100 °C. (лит. [294]: т.пл. 95-100 °C), $R_f = 0,35$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.51 – 7.29 (м, 6H), 7.14 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.63 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.62 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 4.17 (с, 1H), 4.10 – 4.00 (м, 1H), 3.92 – 3.77 (м, 2H), 2.56 – 2.39 (м, 1H), 2.12 – 1.92 (м, 1H), 1.80 – 1.63 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.5, 141.8, 131.3, 129.0, 128.8, 128.4, 128.2, 120.2, 118.5, 114.8, 76.3, 65.3, 57.9, 43.5, 29.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 252.1383. Найдено: 252.1383.

***цис*-4-Фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин (*цис*-3а) [290]**



***Цис*-диастереомер (*цис*-3а).** Масло. $R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.50 – 7.29 (м, 6H), 7.10 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.71 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.89 – 3.66 (м, 3H), 2.90 – 2.70 (м, 1H), 2.32 – 2.11 (м, 1H), 1.61 – 1.45 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.1, 142.4, 130.3, 128.8, 128.5, 127.8, 126.7, 122.9, 119.3, 115.1, 76.1, 66.9, 57.7, 45.9, 24.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 252.1383. Найдено: 252.1374.

При использовании метода А выход двух диастереомеров **3b** составил 75% (211.0 мг, 0.75 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 85:15 (*транс*/*цис*-изомер).

***транс*-4-(2-Метоксифенил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин (*транс*-3b) [291]**



***Транс*-диастереомер (*транс*-3b).** Желтое масло, $R_f = 0,36$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.53 (дд, $J = 7.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 7.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.36 – 7.30 (м, 1H), 7.17 – 7.09 (м, 1H), 7.08 – 7.00 (м, 1H), 6.95 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.85 – 6.77 (м, 1H), 6.63 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.66 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.51 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.14 – 4.00 (м, 2H), 3.95 – 3.85 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.62 – 2.49 (м, 1H), 2.16 – 2.00 (м, 1H), 1.85 – 1.72 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 157.7, 146.0, 131.2, 130.0, 128.8, 128.7, 128.3, 121.1, 120.3, 118.2, 114.9, 110.7, 76.3, 65.6, 55.5, 49.1, 42.9, 29.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: 282.1489. Найдено: 282.1482.

цис-4-(2-Метоксифенил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3b) [291]



Цис-диастереомер (цис-3b). Бесцветное масло. $R_f = 0.42$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.64 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (м, 1H), 7.16 – 6.97 (м, 2H), 6.91 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (м, 1H), 6.61 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.28 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.08 (д, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.84 – 3.77 (м, 1H), 3.76 – 3.60 (м, 2H), 3.06 – 2.92 (м, 1H), 2.26 – 2.08 (м, 1H), 1.56 – 1.42 (м, 1H).

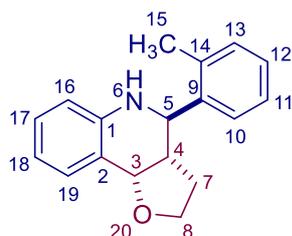
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 156.5, 145.8, 130.5, 130.3, 128.3, 126.6, 123.2, 120.8, 119.1, 115.2, 110.4, 76.1, 66.9, 55.5, 50.9, 42.5, 25.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: 282.1489. Найдено: 282.1492.

Выход двух диастереомеров **3c** составил 73 % (193.7 мг, 0.73 ммоль) по методу А.

Соотношение диастереомеров составило 85:15 (*транс*/*цис*-изомер).

транс-4-(*o*-Толил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3c)



Транс-диастереомер (транс-3c). Желтые кристаллы, т. пл. 74-75 °С. $R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 5:1).

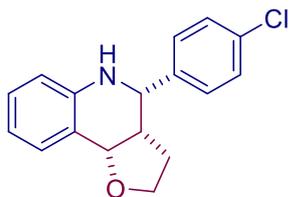
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.57 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 7.5$ Гц), 7.34 – 7.23 (м, 3H), 7.17 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.84 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H, *H3*), 4.23 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H, *H5*), 4.12 – 4.02 (м, 2H, *H8b*, *NH6*), 3.95 – 3.85 (м, 1H, *H8a*), 2.64 – 2.57 (м, 1H, *H4*), 2.46 (с, 3H, *H15*), 2.16 – 2.05 (м, 1H, *H7b*), 1.71 – 1.65 (м, 1H, *H7a*).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.7, 139.6, 136.7, 131.3, 130.7, 129.0, 128.0, 127.7, 126.7, 120.0, 118.3, 114.7, 76.5 (*C3*), 65.5 (*C8*), 52.5 (*C5*), 43.2 (*C4*), 28.9 (*C7*), 20.0 (*C15*).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.43 – 7.34 (м, 5H), 7.17 – 7.09 (м, 1H), 6.86 – 6.77 (м, 1H), 6.63 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.59 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.11 (с, 1H), 4.07 – 3.97 (м, 1H), 3.89 – 3.81 (м, 1H), 3.78 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.47 – 2.35 (м, 1H), 2.09 – 1.94 (м, 1H), 1.74 – 1.58 (м, 1H).
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.3, 140.4, 134.0, 131.3, 129.7, 129.1, 129.0, 120.2, 118.8, 114.9, 76.2, 65.3, 57.4, 43.6, 28.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}]^+$: 284.0837. Найдено: 284.0824.

***цис*-4-(4-Хлорфенил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин (*цис*-3d) [291]**



***Цис*-диастереомер (*цис*-3d).** Белые кристаллы, т. пл. 153-154 °С (лит. т.пл. 152-153 °С). $R_f = 0.37$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.55 – 7.31 (м, 5H), 7.10 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.83 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.62 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.27 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 3.90 – 3.66 (м, 3H), 2.84 – 2.66 (м, 1H), 2.24 – 2.08 (м, 1H), 1.61 – 1.44 (м, 1H).

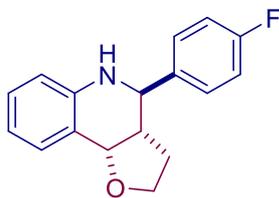
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.8, 140.9, 133.5, 130.3, 129.0, 128.6, 128.0, 122.8, 119.6, 115.2, 76.0, 66.9, 57.1, 45.8, 24.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}]^+$: 284.0837. Найдено: 284.0838.

Выход двух диастереомеров **3e** составил 62% (167.0 мг, 0.62 ммоль) по методу А и 58% (156.2 мг, 0.58 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 79:21 (*транс*/*цис*-изомер).

***транс*-4-(4-Фторфенил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин (*транс*-3e) [296]**



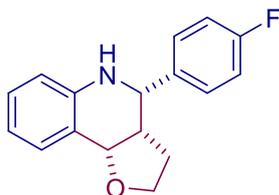
***Транс*-диастереомер (*транс*-3e).** Белые кристаллы, т. пл. 146-147 °С. $R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.48 – 7.36 (м, 3H), 7.18 – 7.04 (м, 3H), 6.81 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.60 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.12 (с, 1H), 4.08 – 3.97 (м, 1H), 3.89 – 3.79 (м, 1H), 3.80 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.47 – 2.36 (м, 1H), 2.10 – 1.94 (м, 1H), 1.75 – 1.61 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.6 (д, $J_{\text{CF}} = 246.3$ Гц), 145.4, 137.6 (д, $J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц), 131.4, 129.9 (д $J_{\text{CF}} = 8.0$ Гц), 129.1, 120.2, 118.7, 115.6 (д, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Гц), 114.8, 76.3, 65.3, 57.2, 43.6, 28.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}]^+$: 270.1289. Найдено: 270.1291.

цис-4-(4-Фторфенил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3е) [296]



Цис-диастереомер (цис-3е). Белые кристаллы, т.пл. 171-173 °С (лит. [296] т.пл. 173-175 °С). $R_f = 0.44$ (РЕ:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ): 7.57 – 7.47 (м, 2H), 7.19 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.13 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.98 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.63 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 5.88 (с, 1H), 5.13 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.62 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 3.63 – 3.53 (м, 2H), 2.74 – 2.60 (м, 1H), 2.02 – 1.84 (м, 1H), 1.40 – 1.27 (м, 1H).

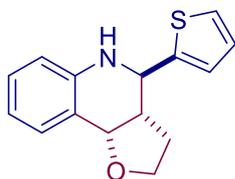
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ): 161.2 (д, $J_{\text{CF}} = 242.5$ Гц), 145.7, 138.7 (д, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Гц), 129.4, 128.5 (д, $J_{\text{CF}} = 7.3$ Гц), 127.7, 121.8, 117.4, 114.94, 114.88 (д, $J_{\text{CF}} = 21.2$ Гц), 75.0, 65.6, 55.3, 44.9, 24.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}]^+$: 270.1289. Найдено: 270.1292.

Выход двух диастереомеров **3f** составил 48% (123.5 мг, 0.48 ммоль) по методу А и 46% (118.4 мг, 0.46 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 82:18 (*транс/цис* изомер).

транс-4-(Тиофен-2-ил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3f) [297]



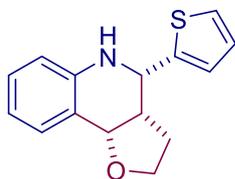
Транс-диастереомер (транс-3f). Белые кристаллы, т.пл. 148-149 °С (лит. [297] т.пл. 146-148 °С). $R_f = 0.40$ (РЕ:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.39 (дд, $J = 7.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.32 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.17 – 7.07 (м, 2H), 7.01 (дд, $J = 5.1, 1.5$ Гц, 1H), 6.85 – 6.78 (м, 1H), 6.64 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.60 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.28 (с, 1H), 4.14 (д, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.07 – 3.97 (м, 1H), 3.89 – 3.79 (м, 1H), 2.52 – 2.41 (м, 1H), 2.19 – 2.05 (м, 1H), 1.88 – 1.77 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.6, 144.9, 131.3, 129.1, 126.6, 126.0, 125.4, 120.3, 118.9, 115.0, 76.2, 65.3, 53.6, 44.9, 29.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NOS}]^+$: 258.0947. Найдено: 258.0944.

цис-4-(Тиофен-2-ил)-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3f) [297]



Цис-диастереомер (цис-3f). Белые кристаллы, т. пл 110-111 °С (лит. [297] т.пл. 108-110 °С). $R_f = 0.49$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.37 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.29 – 7.25 (м, 1H), 7.15 – 7.06 (м, 2H), 7.06 – 6.99 (м, 1H), 6.84 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.60 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 5.27 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 5.00 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 3.96 (с, 1H), 3.89 – 3.72 (м, 2H), 2.92 – 2.78 (м, 1H), 2.38 – 2.21 (м, 1H), 1.86 – 1.72 (м, 1H).

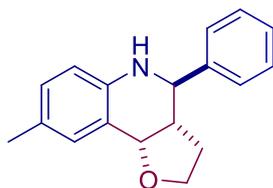
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.6, 144.6, 130.2, 128.5, 126.8, 124.4, 124.2, 122.9, 119.7, 115.1, 75.9, 66.7, 53.8, 46.1, 25.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NOS}]^+$: 258.0947. Найдено: 258.0955.

Выход двух диастереомеров **3g** составил 67% (177.8 мг, 0.67 ммоль) по методу А и 62% (164.0 мг, 0.62 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 80:20 (*транс*/*цис*-изомер).

транс-8-Метил-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3g) [291]



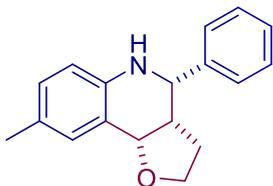
Транс-диастереомер (транс-3g). Желтые кристаллы, т. пл. 103-104 °С (лит. [291] т. пл. 102-104 °С). $R_f = 0.23$ (PE:EtOAc = 10:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.51 – 7.33 (м, 5H), 7.26 (с, 1H), 6.97 (дд, $J = 8.1, 1.7$ Гц, 1H), 6.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.61 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.21 – 3.97 (м, 2H), 3.91 – 3.81 (м, 1H), 3.78 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.55 – 2.43 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.11 – 1.93 (м, 1H), 1.81 – 1.67 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 143.1, 141.9, 131.4, 129.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.6, 120.2, 114.8, 76.3, 65.3, 58.1, 43.6, 28.9, 20.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{18}H_{20}NO]^+$: 266.1539. Найдено: 266.1540.

цис-8-Метил-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3g) [291]



Цис-диастереомер (цис-3g). Белые кристаллы, т. пл. 114-115 °С (лит. [291] т. пл. 115 °С). $R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 5:1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.51 – 7.28 (м, 5H), 7.18 (с, 1H), 6.91 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 5.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.66 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 3.90 – 3.77 (м, 1H), 3.77 – 3.66 (м, 2H), 2.87 – 2.72 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.24 – 2.15 (м, 1H), 1.57 – 1.45 (м, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 142.8, 142.5, 130.5, 129.3, 128.8, 128.6, 127.7, 126.7, 122.8, 115.2, 76.3, 67.0, 58.0, 46.1, 24.9, 20.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{18}H_{20}NO]^+$: 266.1539 Найдено: 266.1535.

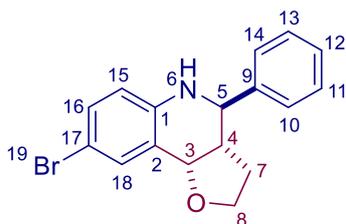
Продукт **3h** был получен как неразделимая смесь *цис*- и *транс*- изомеров.

Выход двух изомеров **3h** составил 51% (168.4 мг, 0.51 ммоль) по методу А.

Белые кристаллы, $R_f = 0.57$ (PE:EtOAc = 5:1).

Соотношение диастереомеров составило 90:10 (*транс*/*цис*- изомер).

транс-8-Бром-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3h) [298]

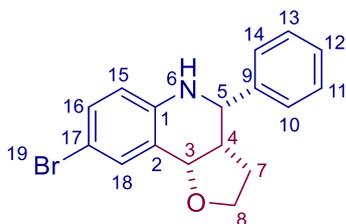


Транс-диастереомер (транс-3h)

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.51 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.45 – 7.31 (м, 5H), 7.20 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.53 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, $H3$), 4.21 (с, 1H, $NH6$), 4.07 – 3.97 (м, 1H, $H8b$), 3.88 – 3.79 (м, 1H, $H8a$), 3.75 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, $H5$), 2.50 – 2.38 (м, 1H, $H4$), 2.09 – 1.94 (м, 1H, $H7b$), 1.79 – 1.64 (м, 1H, $H7a$).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 144.5, 141.3, 133.7, 131.7, 128.8, 128.3, 128.2, 122.1, 116.4, 109.8, 75.7 (C3), 65.3 (C8), 57.7 (C5), 43.2 (C4), 28.8 (C3).

цис-8-Бром-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3h) [298]



Цис-диастереомер (cis-3h)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.46 – 7.30 (м, 6H), 7.18 – 7.14 (м, 1H), 6.47 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, $H3'$), 4.65 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, $H5'$), 3.94 (с, 1H, $NH6$), 3.89 – 3.67 (м, 2H, $H8'b$, $H8'a$), 2.81 – 2.68 (м, 1H, $H4'$), 2.23 – 2.09 (м, 1H, $H7'b$), 1.59 – 1.46 (м, 1H, $H7'a$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 143.8, 141.8, 132.6, 131.1, 128.8, 127.8, 126.5, 124.6, 116.6, 110.7, 75.5 ($C3'$), 66.9 ($C8'$), 57.2 ($C5'$), 45.4 ($C4'$), 24.5 ($C7'$).

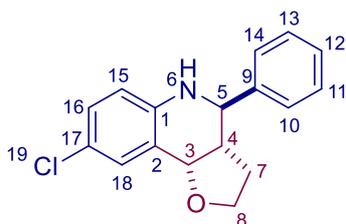
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}]^+$: 330.0488, 332.0468. Найдено: 330.0476, 332.0459.

Продукт **3i** был получен как неразделимая смесь *цис*- и *транс*- изомеров.

Выход двух диастереомеров **3i** составил 43% (123.0 мг, 0.43 ммоль) по методу А и 44% (125.8 мг, 0.44 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 89:11 (*транс*/*цис*- изомер). Белые кристаллы, $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 5:1).

транс-8-Хлор-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3i) [291]

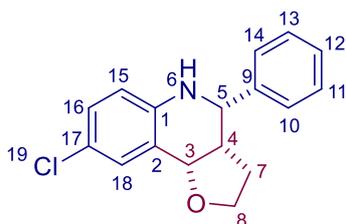


Транс-диастереомер (транс-3i)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 – 7.33 (м, 6H), 7.07 (дд, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.54 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, $H3$), 4.18 (с, 1H, $NH6$), 4.07 – 3.97 (м, 1H, $H8b$), 3.89 – 3.79 (м, 1H, $H8a$), 3.76 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, $H5$), 2.51 – 2.39 (м, 1H, $H4$), 2.09 – 1.95 (м, 1H, $H7b$), 1.79 – 1.67 (м, 1H, $H7a$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.1, 141.4, 130.8, 129.0, 128.84, 128.4, 128.3, 122.9, 121.6, 116.0, 75.8 ($C3$), 65.4 ($C8$), 57.9 ($C5$), 43.3 ($C4$), 28.8 ($C7$).

цис-8-Хлор-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3i) [291]



Цис-диастереомер (цис-3i)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 – 7.32 (м, 6H), 7.03 (дд, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 3.90 (с, 1H, $\text{NH}'6$), 3.88 – 3.67 (м, 2H, $\text{H}8'b, \text{H}8'a$), 2.81 – 2.70 (м, 1H, $\text{H}4'$), 2.24 – 2.11 (м, 1H, $\text{H}7'b$), 1.59 – 1.47 (м, 1H, $7'a$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 143.5, 141.9, 129.8, 128.80, 127.9, 126.6, 124.2, 123.7, 116.2, 75.6 ($\text{C}3'$), 67.0 ($\text{C}8'$), 57.4 ($\text{C}5'$), 45.5 ($\text{C}4'$), 24.6 ($\text{C}7'$). (один C пропущен)

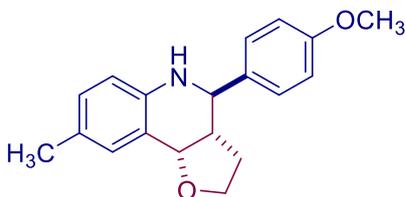
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}]^+$: 286.0993. Найдено: 286.0975.

Продукт **3j** был получен как неразделимая смесь *цис*- и *транс*- изомеров.

Выход двух диастереомеров **3j** составил 25% (74.0 мг, 0.25 ммоль) по методу А.

Соотношение диастереомеров составило 85:15 (*транс*/*цис*- изомер). Желтое масло. $R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 5:1).

транс-4-(4-Метоксифенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (*транс*-3j) [291]

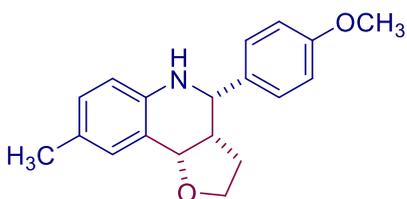


Транс-диастереомер (*транс*-3j)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.36 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.22 (с, 1H), 6.95 – 6.88 (м, 3H), 6.54 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.58 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.09 – 3.95 (м, 2H), 3.86 – 3.79 (м, 4H), 3.71 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.49 – 2.38 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.08 – 1.94 (м, 1H), 1.74 – 1.63 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.5, 143.3, 134.0, 131.5, 129.7, 129.4, 127.7, 120.3, 114.8, 114.1, 76.5, 65.4, 57.6, 55.4, 43.7, 29.1, 20.6.

цис-4-(4-Метоксифенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофууро[3,2-с]хинолин (cis-3j)
[291]



Цис-диастереомер (цис-3j)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.41 – 7.35 (м, 2H), 7.17 (с, 1H), 6.97 – 6.94 (м, 3H), 6.54 – 6.50 (м, 1H), 5.23 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.58 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.86 – 3.79 (м, 4H), 3.74 – 3.68 (м, 2H), 2.80 – 3.68 (м, 1H), 2.28 – 2.15 (м, 4H), 1.58 – 1.48 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.1, 142.9, 134.6, 130.5, 129.2, 127.7, 122.8, 115.1, 114.1, 76.2, 67.0, 57.3, 55.4, 46.2, 24.9, 20.7. (один C пропущен)

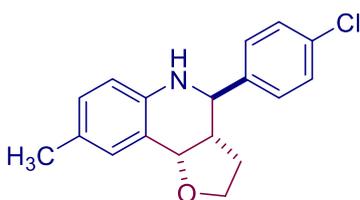
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$: 296.1645. Найдено: 296.1636.

Продукт **3к** был получен как неразделимая смесь *цис*- и *транс*- изомеров.

Выход двух диастереомеров **3к** составил 50% (150.1 мг, 0.50 ммоль) по методу А и 46% (138.0 мг, 0.46 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 89:11 (*транс*/*цис*- изомер). Белые кристаллы, $R_f = 0.52$ (PE:EtOAc = 5:1).

транс-4-(4-Хлорфенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофууро[3,2-с]хинолин (транс-3к)

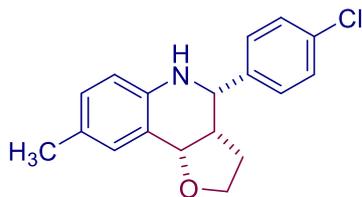


Транс-диастереомер (транс-3к)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.43 – 7.33 (м, 4H), 7.22 (с, 1H), 6.95 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.57 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 4.07 – 3.96 (м, 1H), 3.88 – 3.78 (м, 1H), 3.74 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 2.47 – 2.35 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.08 – 1.94 (м, 1H), 1.72 – 1.60 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 143.0, 140.5, 133.9, 131.5, 129.9, 129.7, 128.9, 128.1, 120.2, 114.9, 76.3, 65.4, 57.7, 43.9, 28.9, 20.6.

цис-4-(4-Хлорфенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (цис-3к)



Цис-диастереомер (цис-3к)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.43 – 7.32 (м, 4H), 7.17 (с, 1H), 6.94 – 6.89 (м, 1H), 6.53 – 6.51 (м, 1H), 5.22 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.62 – 4.57 (м, 1H), 3.87 – 3.68 (м, 2H), 2.77 – 2.65 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.23 – 2.12 (с, 1H), 1.55 – 1.44 (м, 1H).

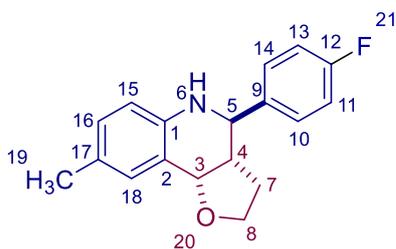
Сигналы ^{13}C ЯМР отсутствуют.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}]^+$: 300.1150. Найдено: 300.1140.

Выход двух диастереомеров **3I** составил 65% (184.2 мг, 0.65 ммоль) по методу А и 59% (166.4 мг, 0.59 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 78:22 (*транс*/*цис*-изомер).

транс-4-(4-Фторфенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуоро[3,2-с]хинолин (транс-3I)



Транс-диастереомер (транс-3I). Белые кристаллы, т. пл. 140-142 °С. $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 5:1).

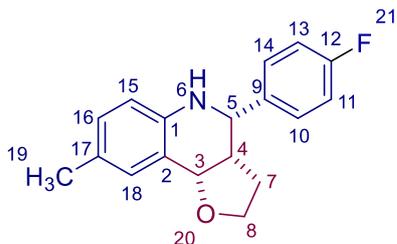
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 – 7.38 (м, 2H), 7.26 – 7.21 (м, 1H), 7.08 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.96 (дд, $J = 8.1, 1.7$ Гц, 1H), 6.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.58 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, $H3$), 4.08 – 3.97 (м, 2H, $NH6, H8b$), 3.89 – 3.78 (м, 1H, $H8a$), 3.74 (д, $J = 11.1$ Hz, 1H, $H5$), 2.48 – 2.36 (м, 1H, $H4$), 2.28 (с, 3H), 2.09 – 1.94 (м, 1H, $H7b$), 1.73 – 1.61 (м, 1H, $H7a$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.5 (д, $J = 246.3$ Гц), 143.0, 137.7 (д, $J = 3.1$ Гц), 131.4, 129.9, 129.75 (д, $J = 3.9$ Гц), 127.8, 120.2, 115.5 (д, $J = 21.3$ Гц), 114.8, 76.2 (C3), 65.2 (C8), 57.4 (C5), 43.8 (C4), 28.9 (C7), 20.5 (C19).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 284.1445. Найдено: 284.1444.

ИК-спектр (KBr): 3545, 3497, 3435, 3551, 3305, 3067, 3046, 3013, 2974. 2929, 2861, 1900, 1723, 1620, 1602, 1507, 1264, 1215, 1155, 1044, 818, 561 cm^{-1} .

цис-4-(4-Фторфенил)-8-метил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидрофуро[3,2-с]хинолин (цис-3l)



Цис-диастереомер (цис-3l). Белые кристаллы, т. пл. 149-150 °С, $R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 5:1).

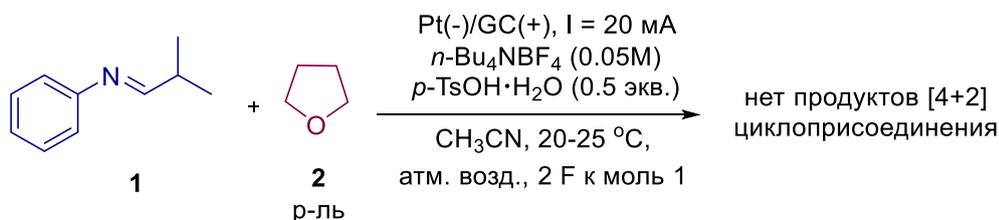
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.48 – 7.40 (м, 2H), 7.17 (с, 1H), 7.07 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 5.24 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, $H3'$), 4.63 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, $H5'$), 3.90 – 3.79 (м, 1H, $H8'b$), 3.78 – 3.66 (м, 2H, $NH6'$, $H8'a$), 2.80 – 2.68 (м, 1H, $H4'$), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.31 – 2.11 (м, 1H, $H7'b$), 1.57 – 1.44 (м, 1H, $H7'a$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.2 (д, $J = 245.8$ Гц), 142.6, 138.2 (д, $J = 3.1$ Гц), 130.4, 129.3, 128.7, 128.2 (д, $J = 7.9$ Гц), 122.7, 115.5 (д, $J = 21.3$ Гц), 115.2, 76.1 ($C3'$), 66.9 ($C8'$), 57.3 ($C5'$), 46.0 ($C4'$), 24.8 ($C7'$), 20.7 ($C19'$).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 284.1445. Найдено: 284.1454.

ИК-спектр (KBr): 3311, 3296, 3013, 2972, 2923, 2853, 1895, 1727, 1619, 1603, 1508, 1261, 1215, 1156, 1056, 1034, 826, 756, 522 cm^{-1} .

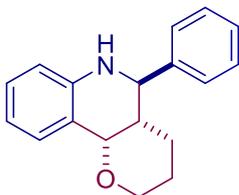
Эксперимент с алифатическим имином



Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 cm^2) и платиновым катодом (3 cm^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор ими́на **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.5 ммоль, 89.8-164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ: CH_3CN (8:2) электролиз проводили в режиме постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при $I = 20$ мА. После этого к смеси добавили CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40

°С). Продукт циклоприсоединения не был обнаружен методом ТСХ во время и после эксперимента. Конверсия исходного соединения составляла <10%.

транс-5-Фенил-3,4,4а,5,6,10b-гексагидрофууро-2H-пирано[3,2-с] (транс-3m) [290]



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс* изомера.

Выход 41% (109.0 мг, 0.41 ммоль) по методу А и 38% (100.8 мг, 0.38 ммоль) по методу В.

Желтое масло. $R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.51 – 7.32 (м, 5H), 7.25 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.11 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.72 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.73 (д, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.41 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.21 – 3.99 (м, 2H), 3.84 – 3.65 (м, 1H), 2.17 – 2.05 (м, 1H), 1.96 – 1.79 (м, 1H), 1.74 – 1.60 (м, 1H), 1.55 – 1.44 (м, 1H), 1.40 – 1.29 (м, 1H).

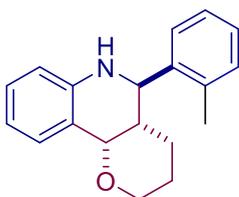
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.9, 142.5, 131.0, 129.4, 128.7, 128.0, 127.9, 120.8, 117.5, 114.2, 74.6, 68.7, 55.0, 39.0, 24.3, 22.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$: 266.1539. Найдено: 266.1543.

Выход двух диастереомеров **5c** составил 43% (120.0 мг, 0.43 ммоль) по методу А.

Соотношение диастереомеров составило 84:16 (*транс/цис*-изомер).

транс-5-(*o*-Толил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидрофууро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3n) [285]



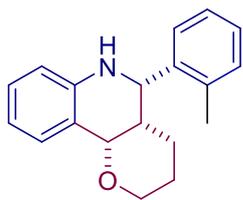
Желтое масло. $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.44 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.30 – 7.26 (м, 1H), 7.26 – 7.19 (м, 3H), 7.11 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.98 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 4.50 – 4.44 (м, 1H), 4.08 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 3.98 (с, 1H), 3.77 – 3.69 (м, 1H), 2.50 (с, 3H), 2.32 – 2.24 (м, 1H), 1.85 – 1.67 (м, 2H), 1.59 – 1.51 (м, 1H), 1.45 – 1.38 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.8, 140.3, 136.5, 130.8, 130.8, 129.3, 127.8, 127.5, 126.6, 120.39, 117.3, 114.0, 74.4, 68.1, 50.8, 37.9, 24.2, 23.0, 19.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 280.1696. Найдено: 280.1697.

цис-5-(о-Толил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (цис-3n) [285]



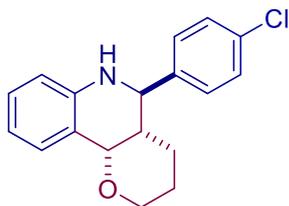
Белые кристаллы. Т. пл. 144-145 °С, $R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 5:1)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.65 – 7.58 (м, 1H), 7.46 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.30 – 7.20 (м, 3H), 7.12 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.35 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.90 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 3.78 (с, 1H), 3.67 – 3.58 (м, 1H), 3.46 (тд, $J = 11.3, 2.7$ Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.27 – 2.14 (м, 1H), 1.67 – 1.47 (м, 3H), 1.37 – 1.30 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.8, 138.8, 135.2, 130.9, 128.2, 127.9, 127.3, 126.7, 125.9, 120.1, 118.4, 114.6, 73.0, 60.8, 55.6, 35.8, 25.7, 19.0, 18.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 280.1696. Найдено: 280.1696.

транс-5-(4-Хлорфенил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3o) [285]



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс* изомера.

Выход 42% (126.1. мг, 0.42 ммоль) по методу А и 36% (107.9 мг, 0.36 ммоль) по методу В.

Белые кр., т. пл. 138-139 °С. $R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 5:1)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.41 – 7.34 (м, 4H), 7.25 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.12 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.74 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.54 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.69 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 4.40 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 4.17 – 4.04 (м, 2H), 3.80 – 3.68 (м, 1H), 2.10 – 2.00 (м, 1H), 1.86 – 1.62 (м, 2H), 1.50 – 1.32 (м, 2H).

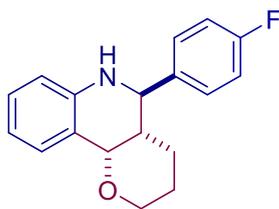
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.6, 141.0, 133.6, 131.0, 129.4, 129.2, 128.9, 120.8, 117.8, 114.3, 74.4, 68.6, 54.4, 39.1, 24.2, 22.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}]^+$: 300.1150. Найдено: 300.1143.

Выход двух диастереомеров **5e** составил 55% (157.4 мг, 0.55 ммоль) по методу А и 50% (141.0 мг, 0.50 ммоль) по методу В.

Соотношение диастереомеров составило 75:25 (*транс/цис*-изомер).

транс-5-(4-Фторфенил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3р) [299]



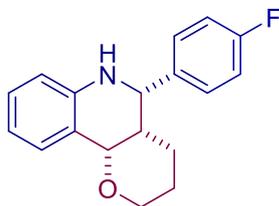
Белые кр., т. пл. 142-143 °С (лит. [299] т. пл. 143-144 °С). $R_f = 0.72$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.51 – 7.37 (м, 2H), 7.25 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.17 – 7.02 (м, 3H), 6.74 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.73 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 4.41 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.17 – 4.00 (м, 2H), 3.81 – 3.69 (м, 1H), 2.12 – 2.01 (м, 1H), 1.89 – 1.63 (м, 2H), 1.50 – 1.32 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.5 (д, $J_{\text{CF}} = 246.2$ Гц), 144.8, 138.2 (д, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц), 131.1, 129.5, 129.4 (д, $J_{\text{CF}} = 8.8$ Гц), 120.9, 117.8, 115.62 (д, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Гц), 114.3, 74.6, 68.7, 54.3, 39.2, 24.2, 22.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 284.1445. Найдено: 284.1445.

цис-5-(4-Фторфенил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (цис-3р) [299]



Белые кр., т. пл. 174 °С (лит. [299] т. пл. 174-175 °С). $R_f = 0.60$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.46 – 7.35 (м, 3H), 7.14 – 7.02 (м, 3H), 6.81 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.32 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.68 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 3.82 (с, 1H), 3.65 – 3.54 (м, 1H), 3.43 (тд, $J = 11.1, 2.5$ Гц, 1H), 2.19 – 2.06 (м, 1H), 1.57 – 1.42 (м, 3H), 1.31 – 1.25 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.3 (д, $J_{\text{CF}} = 245.2$ Гц), 145.2, 136.97 (д, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Гц), 128.5 (д, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Гц), 128.3, 127.8, 120.1, 118.7, 115.4 (д, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Гц), 114.6, 72.9, 60.8, 59.0, 39.2, 25.6, 18.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 284.1445. Найдено: 284.1448.

транс-5-(Тиофен-2-ил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3q)

[297]



Соотношение диастереомеров составило >95 % *транс*- изомера.

Выход 23% (62.4 мг, 0.23 ммоль) по методу А.

Желтые кр., т. пл. 135 °С (лит. [297] т. пл 135-137 °С). $R_f = 0.48$ (PE:EtOAc = 5:1)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.30 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.25 – 7.20 (м, 1H), 7.15 – 7.05 (м, 2H), 7.00 (дд, $J = 5.0, 3.5$ Гц, 1H), 6.73 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.07 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 4.41 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 4.25 (с, 1H), 4.16 – 4.05 (м, 1H), 3.73 (тд, $J = 11.1, 2.5$ Гц, 1H), 2.12 – 2.00 (м, 1H), 1.92 – 1.59 (м, 3H), 1.44 – 1.32 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 146.4, 144.3, 131.0, 129.5, 126.5, 125.5, 125.2, 121.0, 118.1, 114.5, 74.6, 68.8, 50.9, 40.4, 24.3, 22.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NOS}]^+$: 272.1104. Найдено: 272.1105.

транс-9-Метил-5-фенил-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3r) [290]



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс*- изомера.

Выход 42% (118.3 мг, 0.42 ммоль) по методу А и 36% (100.4 мг, 0.36 ммоль) по методу В.

Желтое масло, $R_f = 0.35$ (PE:EtOAc = 5:1)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 – 7.32 (м, 5H), 7.11 – 7.03 (м, 1H), 6.93 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.47 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.71 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 4.38 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.19 – 4.06 (м, 1H), 3.97 (с, 1H), 3.74 (тд, $J = 11.2, 2.2$ Гц, 1H), 2.26 (с, 3H), 2.15 – 2.04 (м, 1H), 1.94 – 1.78 (м, 1H), 1.74 – 1.59 (м, 1H), 1.55 – 1.44 (м, 1H), 1.40 – 1.29 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 142.6, 131.2, 130.2, 128.7, 127.91, 127.90, 126.7, 120.8, 114.3, 74.7, 68.7, 55.1, 39.2, 24.3, 22.2, 20.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 280.1696. Найдено: 280.1705.

транс-9-Бром-5-фенил-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3s)

[300]



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс*- изомера.

Выход двух диастереомеров составил 32% (109.3 мг, 0.32 ммоль) по методу А.

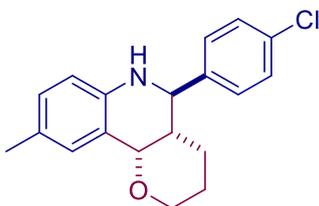
Желтые кр., т. пл. 125-126 °С (лит. [301] т. пл. 126-129 °С). $R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.45 – 7.33 (м, 6H), 7.17 (дд, $J = 8.5, 1.8$ Гц, 1H), 6.41 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.66 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 4.35 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.19 – 4.02 (м, 2H), 3.71 (тд, $J = 11.3, 2.4$ Гц, 1H), 2.14 – 1.99 (м, 1H), 1.92 – 1.77 (м, 1H), 1.73 – 1.60 (м, 1H), 1.53 – 1.44 (м, 1H), 1.40 – 1.29 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 143.9, 142.0, 133.4, 132.1, 128.8, 128.1, 127.8, 122.5, 115.8, 108.8, 74.0, 68.5, 55.0, 38.7, 24.1, 22.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}]^+$: 344.0645, 346.0625. Найдено: 344.0631, 346.0631.

транс-5-(4-Хлорфенил)-9-метил-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин (транс-3t)



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс*- изомера.

Выход 38% (120.3 мг, 0.38 ммоль) по методу А и 33% (103.6 мг, 0.33 ммоль) по методу В.

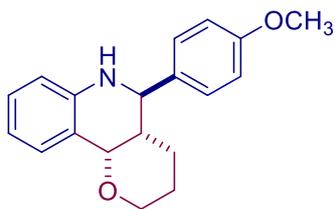
Белые кр., т.пл. = 149-150 °С. $R_f = 0.51$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.41 – 7.29 (м, 4H), 7.05 (с, 1H), 6.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.47 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 4.43 – 4.31 (м, 1H), 4.10 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 3.92 (с, 1H), 3.80 – 3.65 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 2.11 – 1.98 (м, 1H), 1.90 – 1.74 (м, 1H), 1.72 – 1.59 (м, 1H), 1.52 – 1.40 (м, 1H), 1.40 – 1.28 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 142.4, 141.2, 133.6, 131.2, 130.3, 129.3, 128.9, 127.1, 120.9, 114.5, 74.6, 68.7, 54.6, 39.3, 24.3, 22.2, 20.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}]^+$: 314.1306. Найдено: 314.1301.

транс-5-(4-метоксифенил)-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-пирано[3,2-с]хинолин,
(транс-3и) [301]



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс*- изомера.

Выход 30% (89.4 мг, 0.30 ммоль) по методу А и 26% (54.9 мг, 0.26 ммоль) по методу В.

Белые кр., т. пл. 130-131 °С (лит. [301] т. пл. 132 °С). $R_f = 0.44$ (PE:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.35 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.24 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.14 – 7.04 (м, 1H), 6.93 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.71 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.69 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.40 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.18 – 3.98 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.74 (тд, $J = 11.0, 2.3$ Гц, 1H), 2.13 – 1.99 (м, 1H), 1.95 – 1.75 (м, 1H), 1.75 – 1.58 (м, 1H), 1.57 – 1.44 (м, 1H), 1.38 – 1.25 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.4, 145.0, 134.5, 131.0, 129.4, 128.9, 120.8, 117.5, 114.2, 114.1, 74.8, 68.8, 55.4, 54.3, 39.1, 24.3, 22.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$: 296.1645. Найдено: 296.1644.

Эксперимент к Схеме 1.4

Метод А

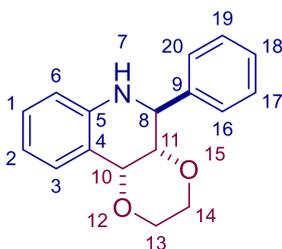
Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор имина **1a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 1,4-диоксане, 1,3-диоксолане, диэтиловом эфире или дибутиловом эфире (8 мл) и CH₃CN (2 мл) (примечание: после смешивания имина и *p*-TsOH·H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25 °С при перемешивании в течение 160 мин при $I = 20$ мА. После этого добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0,3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровали, неорганический осадок промыли с помощью CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **4a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1). В случае 1,3-диоксолана и

диэтилового эфира были получены смеси неразделимых продуктов. В случае дибутилового эфира конверсия **1a** не наблюдалось.

Метод В

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор анилина (1.0 ммоль, 1.0 экв.), альдегида (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 1,4-диоксане, диэтиловом эфире или дибутиловом эфире (5 мл) и CH₃CN (5 мл) (примечание: после смешивания имида и *p*-TsOH·H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу с использованием постоянного тока при температуре 20-25 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровали, неорганический осадок промыли с помощью CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **4a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1). В случае 1,3-диоксолана и диэтилового эфира были получены смеси неразделимых продуктов. В случае дибутилового эфира конверсии **1a** не наблюдалось.

транс-5-Фенил-2,3,4a,5,6,10b-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]хинолин (4a)



Соотношение диастереомеров составило >95% *транс*- изомера.

Выход 14% (37.4 мг, 0.14 ммоль) по методу А и 16% (42.8 мг, 0.16 ммоль) по методу В.

Белые кристаллы, т. пл. 204-205 °С. R_f = 0.27 (PE:EtOAc = 5:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.42 – 7.27 (м, 6H), 7.15 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 6.78 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.63 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 4.84 (д, J = 6.6 Гц, 1H, H₈), 4.53 (д, J = 3.2 Гц, 1H, H₁₀), 4.10 (дд, J = 6.5, 3.4 Гц, 1H, H₁₁), 3.95 – 3.83 (м, 2H, H_{13a}, H_{14a}), 3.74 – 3.66 (м, 2H, H_{13b}, H_{14b}).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 144.3, 140.9, 129.5, 129.4, 128.9, 128.1, 127.1, 118.5, 118.1, 114.0, 74.3 (C₁₁), 69.3 (C₁₀), 64.5 (C₁₄), 63.3 (C₁₃), 56.4 (C₈).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{18}NO_2]^+$: 268.1332. Найдено: 268.1328.

Методика проведения циклической вольтамперометрии

Циклическая вольтамперометрия (CV) проводилась на компьютерном потенциостате PC-ProM производства Esonix (настройка потенциала 0,25 мВ; скорость сканирования 100 мВ s^{-1} ; погрешность скорости сканирования 1,0%). Эксперименты проводились в стеклянной конической электрохимической ячейке объемом 25 мл с пятью горлышками и водяной рубашкой для термостатирования. Кривые CV были записаны с использованием трехэлектродной схемы. Рабочим электродом был дисковый стеклоуглеродный электрод ($d = 3$ мм). В качестве вспомогательного электрода использовалась платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовался электрод Ag/Ag^+ , который был соединен с раствором пористой стеклянной мембраной. Растворы выдерживали в терморегулируемых условиях при температуре $25 \pm 0,5^\circ C$ и деаэрировали барботажем аргона. Электрохимические эксперименты проводили в атмосфере аргона. Рабочий электрод полировали перед записью каждой кривой CV. В типичном случае использовалось 10 мл раствора. Концентрация соединения составляла 0,04 М.

Эксперимент к схеме 1.5

Опыт а)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор имина **1a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), p -TsOH \cdot H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита n -Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания имина и p -TsOH \cdot H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу в атмосфере аргона или воздуха в условиях постоянного тока при температуре 20-25 $^\circ C$ при перемешивании в течение 160 мин при $I = 20$ мА. После этого к смеси добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 $^\circ C$). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Опыт б)

Тозилат анилина готовили в соответствии с описанной в литературе методикой [302]. Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым

катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор тозилата анилина (1.0 ммоль, 264.3 мг, 1.0 экв.), бензальдегида (1.0 ммоль, 106.0 мг, 1.0 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2) (примечание: после смешивания имида и *p*-TsOH·H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого к смеси добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровывали, неорганический осадок промывали раствором CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Опыт с)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор имида **1a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) в 10 мл CH₃CN (примечание: после смешивания имида может образовываться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого к смеси добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0.3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровали, неорганический осадок промыли с помощью CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукт **5a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

N-бензиланилин, **5a** [303]



Выход 14% (25.6 мг, 0.14 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.43 – 7.28 (м, 5H), 7.25 – 7.16 (м, 2H), 6.76 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.71 – 6.65 (м, 2H), 4.35 (с, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 148.0, 139.4, 129.4, 128.8, 127.7, 127.4, 117.9, 113.2, 48.6.

Опыт d)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 95.0 мг, 0.5 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.7 мг, 0.5 экв.) или LiClO₄ (0.5 ммоль, 53.2 мг, 0.5 экв.) в 10 мл смеси ТГФ:CH₃CN (8:2). (примечание: после смешивания имида и *p*-TsOH·H₂O может образоваться осадок, который растворяется в процессе реакции) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25°C при перемешивании в течение 160 мин при I = 20 мА. После этого добавляли имин **1a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.) и смесь перемешивали в течение 4 ч. После этого добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и H₂O (0,3 мл). Реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (1 г). Раствор отфильтровали, неорганический осадок промыли с помощью CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические фазы упаривали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °C). Продукт **3a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Методика для тестирования соединений на фунгицидную активность (Таблица 1.2)

Тестирование на фунгицидную активность проводили по общепринятой методике [304,305] на шести фитопатогенных грибах из разных таксономических классов: *S. sclerotiorum* (*S.s.*), *F. oxysporum* (*F.o.*), *F. moniliforme* (*F.m.*), *B. sorokiniana* (*B.s.*), *R. solani* (*R.s.*) и *V. inaequalis* (*V.i.*). Влияние химических веществ на радиальный рост мицелия определяли путем растворения концентрации 3 мг×мл⁻¹ в ацетоне и суспендирования аликвот в картофельно-сахарозном агаре при 50 °C до получения концентрации 30 мкг×мл⁻¹. Конечная концентрация ацетона как в образцах, содержащих фунгицид, так и в контрольных образцах составляла 10 мл×л⁻¹. Чашки Петри, содержащие 15 мл агаровой среды, были инокулированы путем размещения на поверхности агара мицелиальных дисков толщиной 2 мм. Чашки инкубировали при 25°C и измеряли радиальный рост через 72 часа. В качестве контрольного образца использовали смешанную среду без образца. Проводили три повторения каждого теста. Диаметр удлинения мицелия (мм) поселений грибов измеряли через 72 часа культивирования. Скорости ингибирования роста рассчитывали по следующему уравнению: $I = [(DC - DT)/DC] \times 100\%$. Где I - коэффициент ингибирования роста (%), DC - диаметр поселения грибов в контрольной группе (мм), а DT - диаметр поселения грибов в группе обработки (мм). Результаты представлены в Таблице 1.3

Экспериментальная часть 2.2. Присоединение простых эфиров к имидам под действием *трет*-бутилгидропероксида

Исходные материалы. Тетрагидрофуран (ТГФ), трет-бутилгидропероксид (ТВНР) (5-6М раствор в декане), ТВНР (70% водный раствор), дитретбутилгидропероксид (ДТВР), дибензоилпероксид (ВРО), $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{CoC}_2\text{O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 , (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ) были куплены из промышленных источников и использовались в данной работе. Все растворители перед использованием были перегнаны.

Имины: **1a-e**[306], **1f**[307], **1g**[308], **1h**[309], **1i**[100], **1j**[310], **1k**[307], **1l-n**[311] были получены согласно литературным источникам.

Эксперимент к таблице 2.1

Эксперимент для опытов 1-6, 8-10

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 5.0 М раствор *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) в декане (0.1-6.0 ммоль, 20 мкл-1.2 мл, 0.1-6.0 экв.) и **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (2.5 или 5 мл). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 1, 3 или 5 часов при 80 или 120 °С. Затем реакционную смесь концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

Эксперимент для опыта 7

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 70 % водный раствор *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) (4.0 ммоль, 514.3 мг, 4.0 экв.) и **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 120 °С. Затем добавляли CH_2Cl_2 (40 мл), смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. После экстракции органическую фазу концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

Эксперимент для опыта 11

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли дибензоил пероксид (ВРО) (4.0 ммоль, 968.9 мг, 4.0 экв.) и **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0

экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 120 °С. Затем добавляли CH₂Cl₂ (40 мл), смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. После экстракции органическую фазу концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). В полученной смеси продукт **6a** не был обнаружен.

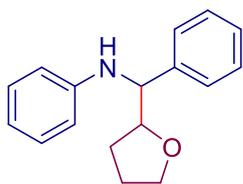
Эксперимент для опыта 12

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли ди-*трет*-бутилпероксид (ДТВР) (4.0 ммоль, 584.9 мг, 4 экв) к раствору **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 120 °С. Затем добавляли CH₂Cl₂ (40 мл), смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. После экстракции органическую фазу концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

Эксперимент для опытов 13-18

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 5.0 М раствор *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) в декане (4.0 ммоль, 800 мкл, 4.0 экв.) к раствору **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Затем добавляли добавки: Co(OAc)₂·2H₂O, CoCl₂·6H₂O, CoSO₄·7H₂O, Cu(OAc)₂·H₂O, Mn(OAc)₂·4H₂O или FeCl₃ (0.1 ммоль, 0.1 экв). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 120 °С. Затем добавляли CH₂Cl₂ (40 мл), смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. После экстракции органическую фазу концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

N-(Фенил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (**3a**)



Выход двух диастереомеров составил 92% (233.1 мг, 0.92 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 52:48 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6a-1). Белые кристаллы, т. пл 54 °С. R_f = 0.6 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 25% (63.4 мг, 0.25 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.50 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.44–7.35 (м, 2H), 7.35–7.27 (м, 1H), 7.19–7.08 (м, 2H), 6.71 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.61 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 4.85 (уш.с., 1H), 4.30 (д, J = 6.3 Гц, 1H), 4.16–4.07 (м, 1H), 4.03–3.95 (м, 1H), 3.92–3.82 (м, 1H), 2.08–1.75 (м, 4H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 147.9, 141.8, 129.1, 128.7, 127.4, 127.3, 117.5, 113.9, 83.1, 68.6, 62.2, 28.9, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) м./z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₇H₂₀NO]⁺ : 254.1539. Найдено: 254.1550.

Более полярный изомер (6a-2). Желтое масло. R_f = 0.53 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 21% (53.2 мг, 0.21 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.39 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 7.35–7.21 (м, 3H), 7.13–7.01 (м, 2H), 6.68–6.60 (м, 1H), 6.54 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 4.60 (уш.с., 1H), 4.44 (д, J = 3.8 Гц, 1H), 4.33–4.18 (м, 1H), 3.87–3.68 (м, 2H), 1.84–1.70 (м, 3H), 1.64–1.54 (м, 1H).

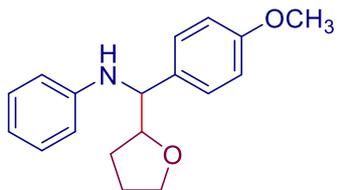
¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 147.5, 140.2, 129.1, 128.4, 127.9, 127.4, 117.6, 114.0, 82.2, 68.9, 60.9, 27.4, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) м./z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₇H₂₀NO]⁺ : 254.1539. Найдено: 254.1540.

Общая методика присоединения тетрагидрофурана 2 к имидам 1a-n под действием трет-бутилгидропероксида с образованием β-аминоэфиров 6a-j. (Таблица 2.2)

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 5.0 М раствор трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в декане (4.0 ммоль, 800 мкл, 4.0 экв.) в раствор 1 (1.0 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ 2 (5 мл). Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали 3 часа при 120 °С. Затем реакционную смесь концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15–20 мм.рт.ст.), (температура бани 20–25 °С). Продукт 6 выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

N-((4-Метоксифенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6b)



Выход двух диастереомеров составил 92% (260.7 мг, 0.92 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 50:50 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6b-1). Белые кристаллы, т. пл. 103 °С. R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 22% (62.3 мг, 0.22 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.33 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.12–7.01 (м, 2H), 6.87 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 6.64 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.54 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 4.74 (уш.с., 1H), 4.18 (д, J = 6.5 Гц, 1H), 4.01 (к, J = 6.5 Гц, 1H), 3.97–3.88 (м, 1H), 3.86–3.74 (м, 4H), 1.97–1.76 (м, 4H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 159.0, 148.1, 133.8, 129.1, 128.3, 117.5, 114.2, 114.0, 83.3, 68.7, 61.7, 55.3, 28.9, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₈H₂₂NO₂]⁺ : 284.1645. Найдено: 284.1644.

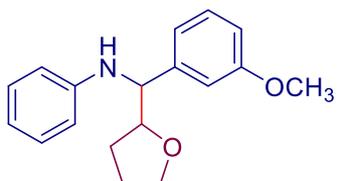
Более полярный изомер (6b-2). Бесцветное масло. R_f = 0.36 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 19% (53.8 мг, 0.19 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.30 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.07 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 6.85 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.63 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.53 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 4.55 (уш.с., 1H), 4.38 (д, J = 4.0 Гц, 1H), 4.23 (к, J = 6.2 Гц, 1H), 3.83–3.63 (м, 5H), 1.86–1.69 (м, 3H), 1.66–1.54 (м, 1H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 158.9, 147.6, 132.1, 129.1, 128.9, 117.5, 114.0, 113.8, 82.3, 68.9, 60.4, 55.3, 27.5, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. [C₁₈H₂₂NO₂]⁺ Вычислено для: 284.1645. Найдено: 284.1645.

N-((3-Метоксифенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6c)



Выход двух диастереомеров составил 93% (263.5 мг, 0.93 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 50:50 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый

диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от. 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6с-1). Бесцветное масло. R_f = 0.56 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 27% (76.5 мг, 0.27 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.30 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.16–6.98 (м, 4H), 6.92–6.77 (м, 1H), 6.68 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.59 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 4.80 (уш.с, 1H), 4.22 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 4.08 (к, J = 6.4 Гц, 1H), 4.01–3.92 (м, 1H), 3.90–3.78 (м, 4H), 2.02–1.80 (м, 4H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 160.0, 148.0, 143.7, 129.7, 129.1, 119.7, 117.6, 114.0, 113.1, 112.6, 83.0, 68.7, 62.3, 55.3, 29.0, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₈H₂₂NO₂]⁺: 284.1645. Найдено: 284.1642.

Более полярный изомер (6с-2). Бесцветное масло. R_f = 0.47 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 6% (17.0 мг, 0.06 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.32–7.17 (м, 1H), 7.08 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 7.02–6.94 (м, 2H), 6.85 – 6.74 (м, 1H), 6.65 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.55 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 4.56 (уш.с, 1H), 4.41 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 4.30 – 4.21 (м, 1H), 3.88–3.74 (м, 5H), 1.86–1.73 (м, 3H), 1.71–1.55 (м, 1H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 159.8, 147.6, 142.1, 129.4, 129.1, 120.4, 117.6, 114.1, 113.7, 112.6, 82.2, 68.9, 61.0, 55.3, 27.4, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₈H₂₂NO₂]⁺: 284.1645. Найдено: 284.1645.

N-((2-Толил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6d)



Выход двух диастереомеров составил 90% (240.6 мг, 0.90 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 51:49 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6d-1). Белые кристаллы, т.пл. 68 °С. R_f = 0.57 (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 29% (77.5 мг, 0.29 ммоль).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.50–7.39 (м, 1H), 7.22 – 7.14 (м, 3H), 7.09 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 6.64 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.50 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 4.77 (уш.с., 1H), 4.59 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 4.10 (к, J = 6.6 Гц, 1H), 4.05–3.94 (м, 1H), 3.87–3.77 (м, 1H), 2.51 (с, 3H), 2.01–1.82 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.9, 139.8, 135.0, 130.8, 129.2, 127.1, 126.9, 126.6, 117.4, 113.6, 82.6, 68.8, 57.1, 28.8, 25.9, 19.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 268.1696. Найдено: 268.1687.

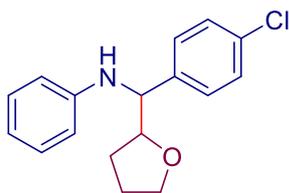
Менее полярный изомер (6d-2). Бесцветное масло. $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 15% (40.1 мг, 0.15 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.50–7.44 (м, 1H), 7.19–7.11 (м, 3H), 7.07 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.64 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.76 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H), 4.51 (уш.с., 1H), 4.25–4.16 (м, 1H), 3.91–3.75 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.89–1.74 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.8, 138.4, 135.6, 130.5, 129.1, 127.1, 127.1, 126.5, 117.6, 113.9, 81.3, 68.8, 56.6, 27.2, 26.0, 19.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$: 268.1696. Найдено: 268.1701.

N-((4-Хлорфенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6e)



Выход двух диастереомеров составил 86% (247.5 мг, 0.86 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 52:48 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6e-1). Белые кристаллы, т.пл. 78 °С. $R_f = 0.56$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 27% (77.7 мг, 0.27 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.30 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.16–7.02 (м, 2H), 6.67 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.51 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.74 (уш.с., 1H), 4.23 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.06–3.88 (м, 2H), 3.87–3.75 (м, 1H), 1.96–1.76 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.6, 140.4, 133.1, 129.2, 128.9, 128.7, 117.8, 114.0, 82.9, 68.8, 61.5, 28.9, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}]^+$: 288.1150. Найдено: 288.1146.

Более полярный изомер (6e-2). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 26% (74.8 мг, 0.26 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.33 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.28 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.08 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.66 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.50 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.57 (уш.с., 1H), 4.40 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 4.29–4.14 (м, 1H), 3.89–3.69 (м, 2H), 1.87–1.57 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.2, 138.8, 133.1, 129.3, 129.2, 128.6, 117.9, 114.0, 81.9, 68.9, 60.4, 27.5, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}]^+$: 288.1150. Найдено: 288.1158.

N-((4-Фторфенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6f)



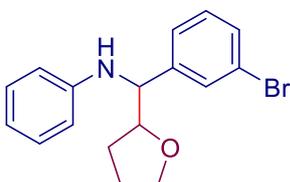
Выход двух диастереомеров составил 81% (219.8 мг, 0.81 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 52:48 (менее полярный/более полярный изомер).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47–7.30 (м, 2H), 7.15 – 6.94 (м, 4H), 6.66 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.89–4.48 (уш.с., 1H), 4.41 (д, $J = 4.0$ Гц, 0.48H), 4.24 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 4.09–3.88 (м, 1H), 3.87–3.72 (м, 1.52H), 1.97–1.52 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.24 (д, $J = 245.0$ Гц), 147.76, 147.29, 137.52 (д, $J = 3.0$ Гц), 135.88 (д, $J = 3.0$ Гц), 129.42 (д, $J = 8.0$ Гц), 129.16, 128.82 (д, $J = 8.0$ Гц), 117.78, 117.77, 115.58 (д, $J = 21.7$ Гц), 115.29 (д, $J = 21.7$ Гц), 114.01, 83.08, 83.07, 82.07, 68.90, 68.76, 61.53, 60.38, 28.89, 27.56, 25.85, 25.66.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 272.1445. Найдено: 272.1449.

N-((3-Бромфенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6g)



Выход двух диастереомеров составил 81% (264.3 мг, 0.79 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 51:49 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6g-1). Белые кристаллы, т. пл. 64 °С. $R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход: 39% (129.8 мг, 0.39 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.59 (с, 1H), 7.37 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.20 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.10 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.74 (уш.с., 1H), 4.21 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 4.08–3.88 (м, 2H), 3.81 (к, $J = 7.7$ Гц, 1H), 1.99–1.79 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.6, 144.6, 130.7, 130.4, 130.3, 129.2, 126.0, 123.0, 117.9, 113.9, 82.9, 68.8, 61.7, 29.0, 25.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}]^+$: 332.0645, 334.0625. Найдено: 332.0641, 334.0624.

ИК (KBr): 3393, 3053, 3020, 2973, 2870, 1726, 1601, 1504, 1429, 1317, 1258, 1187, 1066, 784, 750, 696 cm^{-1} .

Более полярный изомер (6g-2). Бесцветное масло. $R_f = 0.45$ (PE:EtOAc = 5:1).

Практический выход: 14% (46.5 мг, 0.14 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.56 (с, 1H), 7.38 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.33 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.18 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.09 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.55 (уш.с., 1H), 4.38 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 4.22 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.86–3.73 (м, 1H), 1.86–1.57 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.1, 143.0, 130.9, 130.6, 130.0, 129.2, 126.6, 122.7, 117.9, 113.9, 81.9, 68.9, 60.6, 27.6, 25.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}]^+$: 332.0645, 334.0625. Найдено: 332.0633, 334.0617.

ИК (KBr): 3391, 3053, 2974, 2871, 1601, 1571, 1504, 1471, 1430, 1317, 1253, 1068, 750, 694 cm^{-1} .

N-((2-Тиенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6h)



Выход двух диастереомеров составил 40% (103.7 мг, 0.40 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 50:50 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6h-1). Бесцветное масло. $R_f = 0.57$ (PE:EtOAc = 5:1).

Практический выход: 14% (36.3 мг, 0.14 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.19 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.12 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.05 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 6.99–6.92 (м, 1H), 6.70 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.67 (уш.с., 1H), 4.54 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.22–4.10 (м, 1H), 3.99–3.79 (м, 2H), 2.00–1.84 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.8, 146.7, 129.2, 126.8, 124.6, 124.4, 118.2, 114.2, 82.9, 69.0, 58.4, 28.9, 25.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NOS}]^+$: 260.1104. Найдено: 260.1105.

ИК (KBr): 3368, 3097, 3065, 2955, 2860, 1600, 1509, 1435, 1318, 1277, 1169, 1061, 934, 833, 749, 703 cm^{-1} .

Более полярный изомер (6h-2). Бесцветное масло. $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 12% (31.1 мг, 0.12 ммоль).

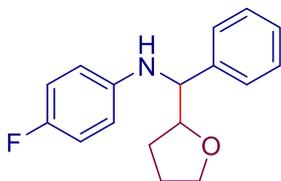
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.19 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.12 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.03 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 6.94 (дд, $J = 5.0, 3.6$ Гц, 1H), 6.72–6.60 (м, 3H), 4.73 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 4.50 (уш.с., 1H), 4.33 (тд, $J = 6.9, 3.9$ Гц, 1H), 3.92–3.75 (м, 2H), 1.99–1.57 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.1, 144.1, 129.2, 126.3, 125.7, 125.0, 118.1, 114.0, 81.7, 69.0, 57.4, 28.1, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NOS}]^+$: 260.1104. Найдено: 260.1105.

ИК (KBr): 3392, 3052, 021, 2973, 2871, 1602, 1503, 1433, 1316, 1281, 1248, 1066, 956, 752, 698 cm^{-1} .

4-Фтор-N-(фенил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6i)



Выход двух диастереомеров составил 67% (181.8 мг, 0.67 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 51:49 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6i-1). Бесцветное масло. $R_f = 0.66$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 25% (67.8 мг, 0.25 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.52–7.21 (м, 5H), 6.77 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.54–6.40 (м, 2H), 4.69 (уш.с., 1H), 4.14 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.07–3.89 (м, 2H), 3.83 (к, $J = 7.3$ Гц, 1H), 1.99–1.73 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 156.0 (д, $J = 235.1$ Гц), 144.3 (д, $J = 1.6$ Гц), 141.5, 128.8, 127.6, 127.4, 115.5 (д, $J = 22.3$ Гц), 114.8 (д, $J = 7.3$ Гц), 83.1, 68.7, 63.1, 28.9, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 272.1445. Найдено: 272.1457.

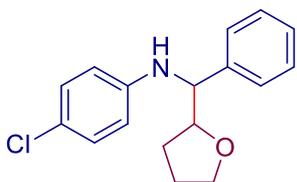
Более полярный изомер (6i-2) выделен в виде бесцветного масла. $R_f = 0.62$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 18% (48.8 мг, 0.18 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.46–7.17 (м, 5H), 6.76 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.50–6.38 (м, 2H), 4.48 (уш.с., 1H), 4.42–4.34 (м, 1H), 4.30–4.16 (м, 1H), 3.88–3.71 (м, 2H), 1.84–1.69 (м, 3H), 1.65–1.55 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 156.0 (д, $J = 235.1$ Гц), 143.9 (д, $J = 1.5$ Гц), 139.9, 128.5, 127.8, 127.5, 115.5 (д, $J = 22.3$ Гц), 114.92 (д, $J = 7.4$ Гц), 82.2, 68.9, 61.5, 27.2, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}]^+$: 272.1445. Найдено: 272.1444.

4-Хлор-N-(фенил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6j)



Выход двух диастереомеров составил 55% (158.3 мг, 0.55 ммоль). Соотношение диастереомеров составило 54:46 (менее полярный/более полярный изомер). Каждый диастереомер был выделен колоночной хроматографией на SiO_2 (PE:EtOAc = от 20:1 до 10:1). Количественное разделение двух диастереомеров не проводилось.

Менее полярный изомер (6j-1). Желтые кристаллы, т. пл. 92 °С. $R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 24% (69.1 мг, 0.24 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.42–7.24 (м, 5H), 7.00 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.45 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.80 (уш.с., 1H), 4.17 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 4.08–3.89 (м, 2H), 3.82 (к, $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.99–1.74 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 146.5, 141.3, 128.9, 128.8, 127.7, 127.3, 122.2, 115.1, 83.0, 68.7, 62.5, 29.0, 25.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}]^+$: 288.1150. Найдено: 288.1145.

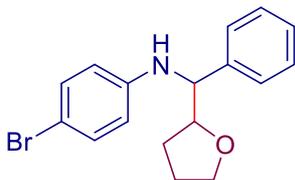
Более полярный изомер (6j-2). Желтые кристаллы, т. пл. 76°С. $R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 5:1). Практический выход 21% (60.4 мг, 0.21 ммоль).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.37–7.23 (м, 5H), 6.99 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.44 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.62 (уш.с., 1H), 4.44–4.32 (м, 1H), 4.30–4.16 (м, 1H), 3.83–3.70 (м, 2H), 1.80–1.66 (м, 3H), 1.60–1.53 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 146.1, 139.6, 128.9, 128.5, 127.9, 127.6, 122.2, 115.2, 82.0, 68.9, 61.0, 27.3, 25.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{19}ClNO]^+$: 288.1150. Найдено: 288.1147.

4-Бром-N-(фенил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6к)



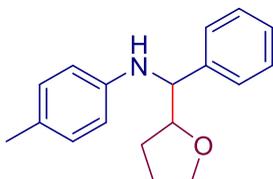
Выход двух диастереомеров составил 71% (235.9 мг, 0.71 ммоль). Выделен в виде бесцветного масла. Соотношение диастереомеров составило 55:45 (менее полярный/более полярный изомер).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.49–7.22 (м, 5H), 7.16 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.43 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.82 (уш.с., 0.55H), 4.66 (уш.с., 0.45H), 4.42 (с, 0.45H), 4.33–4.23 (м, 0.45H), 4.19 (д, $J = 6.5$ Гц, 0.55H), 4.10–3.91 (м, 1H), 3.90–3.66 (м, 1.55H), 2.01–1.72 (м, 3H), 1.64–1.52 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 146.9, 146.5, 141.2, 139.6, 131.8, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 115.7, 115.6, 109.3, 83.1, 82.0, 68.9, 68.8, 62.4, 61.0, 29.0, 27.4, 25.8, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{19}BrNO]^+$: 332.0645, 334.0625. Найдено: 332.0643, 334.0638.

4-Метил-N-(фенил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин (6л)



Выход двух диастереомеров составил 97% (259.3 мг, 0.97 ммоль). Выделен в виде бесцветного масла. Соотношение диастереомеров составило 50:50 (менее полярный/более полярный изомер).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.46–7.21 (м, 5H), 6.88 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.46 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.56 (уш.с., 1H), 4.42 (д, $J = 4.3$ Гц, 0.5H), 4.30–4.16 (м, 1H), 4.05 (к, $J = 6.5$ Гц, 0.5H), 3.98–3.88 (м, 0.5H), 3.87–3.71 (м, 1.5H), 2.18 (с, 3H), 1.98–1.71 (м, 3.5H), 1.68–1.55 (м, 0.5H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 145.7, 145.3, 142.0, 140.4, 129.6, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 127.4, 127.3, 126.7, 126.7, 114.2, 114.1, 83.2, 82.3, 68.9, 68.7, 62.5, 61.2, 28.9, 27.4, 25.9, 25.7, 20.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{18}H_{22}NO]^+$: 268.1696. Найдено: 268.1689.

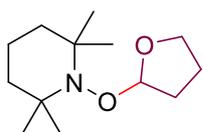
Экспериментальная методика для контрольного эксперимента с ВНТ (Схема.2.2)

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 5.0 М раствор трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в декане (4.0 ммоль, 800 мкл, 4.0 экв.) в раствор **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Затем к реакционной смеси добавляли 2,6-дитретбутил-4-метилфенол (ВНТ) (4.0 ммоль, 881.4 мг, 4.0 экв.) Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 1, 3 или 5 часов при 80 или 120 °С. Затем реакционную смесь концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 5:1).

Экспериментальная методика для эксперимента с ТЕМРО (Схема 2.2)

В сухую герметичную пробирку, снабженную механической мешалкой, добавляли 5.0 М раствор трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в декане (4.0 ммоль, 800 мкл, 4.0 экв.) а в раствор **1a** (1.0 ммоль, 181.2 мг, 1.0 экв.) в ТГФ **2** (5 мл). Затем к реакционной смеси добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО) (4.0 ммоль, 625.0 мг, 4.0 экв.) Пробирку закрывали тефлоновой крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 1, 3 или 5 часов при 80 или 120 °С. Затем реакционную смесь концентрировали на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм.рт.ст.), (температура бани 20-25 °С). Продукт **6a** не был обнаружен, наблюдалась следовая конверсия исходного соединения **1a**. Продукт **7** (52 %, 473.0 мг, 2.08 ммоль) был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 30:1 до 5:1).

2,2,6,6-Тетраметил-1-((тетрагидрофуран-2-ил)окси)пиперидин (**7**)



¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 5.35 (дд, *J* = 5.1, 1.7 Гц, 1H), 3.92–3.75 (м, 2H), 2.03–1.84 (м, 3H), 1.82–1.73 (м, 1H), 1.58–1.40 (м, 5H), 1.37–1.27 (м, 1H), 1.21 (с, 3H), 1.14–0.99 (м, 9H).

¹³C ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 109.8, 66.8, 60.3, 58.8, 40.3, 39.9, 34.1, 33.5, 31.4, 24.0, 20.6, 20.2, 17.4.

Экспериментальная часть 2.3. Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока.

ДМФА, *p*-TsOH, H₂O, тетрабутиламмоний йодид (ТВАИ), KI, NH₄I, NH₄Br, LiClO₄, AcOH, HCOOH, H₂SO₄, CH₃SO₃H, Amberlyst-15, Lewatit MonoPlus SP-112-H, *n*-хлорбензол были

приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Все растворители были перегнаны перед использованием по стандартным методикам.

Синтез исходных соединений

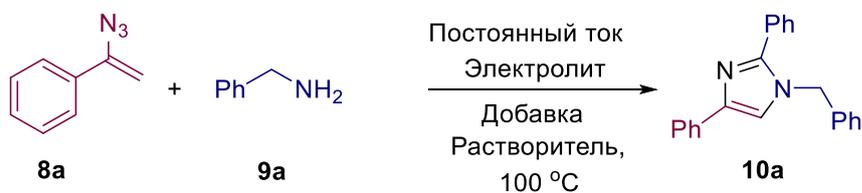
(1-Азидовинил)бензол (**8a**), 1-(1-азидовинил)-4-метилбензол (**8b**), 1-(1-азидовинил)-4-трет-бутилбензол (**8c**), 1-(1-азидовинил)-3-метилбензол (**8d**), 1-(1-азидовинил)-4-метоксилбензол (**1e**), 1-(1-азидовинил)-4-фторбензол (**8f**), 1-(1-азидовинил)-4-бромбензол (**8g**), 1-(1-азидовинил)-3-бромбензол (**8h**), 1-(1-азидовинил)-2-хлорбензол (**8i**) были синтезированы согласно литературным данным путем бромирования соответствующих стиролов с последующей реакцией дибромидов с NaN_3 [312]. 1-(Азидометил)-4-(1-азидовинил)бензол (**8j**) был синтезирован по той же методике [312]. из 1-(хлорметил)-4-винилбензола в результате одновременного азидирования образовавшегося дибромидом и нуклеофильного замещения атома хлора. Согласно литературным данным, 2-азидододек-1-ен был синтезирован в результате реакции между стиролом и системой I_2/NaN_3 с последующим дегидроидированием *t*-BuOK [313].

Амины **9** были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дальнейшей очистки.

Электрохимическая установка и электроды.

Электроды и электрохимическая установка, используемые в настоящей работе подробно описаны в экспериментальной части к главе 2.1.

Таблица 1. Расширенная оптимизация условий реакции



№	Катод/ Анод	Электролит (экв.)	Добавка (экв.)	Растворитель	Плотность тока, mA/cm^2	Кол-во пропущ. эл-ва, F к моль 8a	Выход 10a %
1	Pt/GC	TBAI (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	24
2	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	37
3	Pt/GC	NH₄I (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	36
4	Pt/GC	NH₄Br (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	26
5	Pt/GC	LiClO₄ (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	22
7	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMAA	10.0	4.0	37
8	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMCO	10.0	4.0	36
9 ^b	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	26
10 ^c	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	26
11 ^d	Pt/GC	KI (1.0)	-	DMFA	10.0	4.0	33
12	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i>-TsOH·H₂O (0.5)	DMFA	10.0	4.0	38
13	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i>-TsOH·H₂O	DMFA	10.0	4.0	43

			(1.0)				
14	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	10.0	4.0	48
15	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (3.0)	ДМФА	10.0	4.0	21
16	Pt/GC	KI (1.0)	AcOH (2.0)	ДМФА	10.0	4.0	40
17	Pt/GC	KI (1.0)	HCOOH (2.0)	ДМФА	10.0	4.0	32
18	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	10.0	5.0	41
19	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	4.0	39
20	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	26.7	4.0	26
21	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	55
22	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	8.0	30
23	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	-	-	7
24	-	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	-	-	7
25	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0) <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄ (1.0)	PhCl	20.0	6.0	18
26	Pt/GC	KI (0.5)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	25
27	Pt/GC	KI (2.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	53
28	Pt/GC	KI (1.0)	H₂SO₄ (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	-
29	Pt/GC	KI (1.0)	CH₃SO₃H (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	-
30	Pt/GC	KI (1.0)	Amberlyst-15 (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	46
31	Pt/GC	KI (1.0)	Lewatit MonoPlus SP-112-H (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	traces
32 ^e	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	CH₃CN	20.0	6.0	7
33 ^e	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	MeOH	20.0	6.0	traces
34 ^f	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	61
35 ^g	Pt/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	31
36	GC/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	15
37	Pt/Pt	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	22
38	Pt/C	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	36
39	Cu/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	35
40	SS/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	34
41	Ni/GC	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	48
42	GC/Pt	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	ДМФА	20.0	6.0	46

^a общие условия реакции: неразделенная ячейка, стеклоуглеродный анод / катод из платиновой пластины (3 см²), постоянный ток, **8a** (10 ммоль, 145.2 мг), **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг), растворитель (10.0 мл), 100 °С, атм. возд. ^b 20-25 °С, ^c 120 °С, ^d **9a** (4.0 ммоль, 428.8 мг), ^e 25 °С, ^f 70 °С, ^g 50 °С

Эксперимент к таблице 1

Эксперимент к опытам 1-5

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.) и вспомогательного электролита ТВАI, KI, NH₄I, NH₄Br, LiClO₄ (1.0 ммоль, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА электролизовали в режиме постоянного тока при температуре 100°С при перемешивании в течение 215 мин при I = 30 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 9-10

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 25 °С (опыт 9) или 120 °С (опыт 10) при перемешивании в течение 215 мин при I = 30 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 11

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (4.0 ммоль, 428.8 мг, 4.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали

электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 215 мин при $I = 30$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором $Na_2S_2O_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 12-17

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), добавки p -TsOH· H_2O , AcOH, HCOOH (0.5-3.0 ммоль, 0.5-3.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 215 мин при $I = 30$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором $Na_2S_2O_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 18-22

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), p -TsOH· H_2O , (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 270 мин при $I = 30$ мА (опыт 18); 110 мин при $I = 60$ мА (опыт 19); 80 мин при $I = 80$ мА (опыт 20); 160 мин при $I = 60$ мА (опыт 21) или 215 мин при $I = 60$ мА (опыт 22). После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором $Na_2S_2O_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 23

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²). Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА перемешивали при 100 °С в течение 160 мин. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 24

Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА перемешивали при 100 °С в течение 160 мин. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 25

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) и *n*-Bu₄NClO₄ (1.0 ммоль, 314.9 мг, 1.0 экв.) в 10 мл хлорбензола подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 26,27

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.), KI (0.5 – 2.0 ммоль, 0.5 – 2.0 экв.) и в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 28-31

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.), добавки H₂SO₄, CH₃SO₃H, Amberlist-15 или Lewatit MonoPlus SP-112-H (2.0 ммоль, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 100 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** не был обнаружен (опыты 28,29). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1) (опыт 30).

Эксперимент к опытам 32,33

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл CH₃CN (опыт 32) или MeOH (опыт 33) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 25 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и

этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 34,35

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С (опыт 34) или 50 °С (опыт 35) при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 36-42

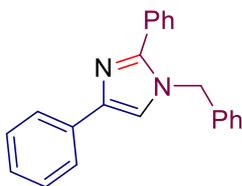
Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродными электродами (3 см² для каждого электрода, опыт 36) или платиновыми электродами (3 см² для каждого электрода, опыт 37), графитовым анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) (опыт 38); стеклоуглеродным анодом (3 см²) и медный катодом (3 см²) (опыт 39); стеклоуглеродным анодом (3 см²) и катодом из нержавеющей стали (3 см²) (опыт 40); стеклоуглеродным анодом (3 см²) и никелевым катодом (3 см²) (опыт 41); платиновым катодом (3 см²) и стеклоуглеродным анодом (3 см²) (опыт 42) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 4.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-

20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к Таблице 3.2

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), **9** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O, (2.0 ммоль, 380.0 мг, 1.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

1-Бензил-2,4-дифенил-1*H*-имидазол (**10a**) [314]

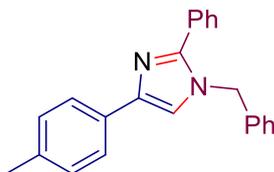


Тв. в-во. Выход 61% (189.7 мг, 0.61 ммоль, PE/EtOAc = 15:1), т. пл. 123-124 °С (лит. [314] т. пл. 123-124 °С).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.88 (м, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.68 – 7.58 (м, 2H), 7.51 – 7.43 (м, 3H), 7.43 – 7.35 (м, 5H), 7.33 – 7.27 (м, 2H), 7.23 – 7.13 (м, 2H), 5.26 (с, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 148.7, 141.6, 136.9, 134.2, 130.5, 129.1, 128.7, 128.6, 128.0, 126.9, 126.7, 125.0, 116.9, 50.5.

1- Бензил-2-фенил-4-(4-толил)-1*H*-имидазол (**10b**) [314]

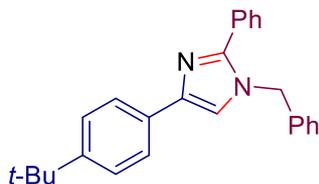


Тв. в-во. Выход 52% (168.5 мг, 0.52 ммоль, PE/EtOAc = 15:1), т. пл. 140-142 °С (лит. [314] т. пл. 138-140 °С).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 7.75 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.68 – 7.58 (м, 2H), 7.47 – 7.38 (м, 3H), 7.37 – 7.28 (м, 3H), 7.24 – 7.10 (м, 5H), 5.21 (с, 2H), 2.36 (с, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.5, 141.6, 137.0, 136.6, 131.2, 130.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.1, 126.8, 125.0, 116.5, 50.6, 21.3.

1-Бензил-4-(4-(трет-бутил)фенил)-2-фенил-1H-имидазол (10c) [314]

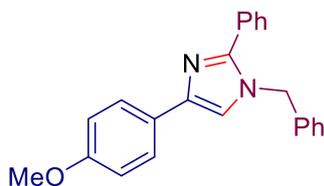


Жидкость. Выход 64% (234.6 мг, 0.64 ммоль, PE/EtOAc = 15:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.80 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.68 – 7.58 (м, 2H), 7.46 – 7.37 (м, 5H), 7.37 – 7.29 (м, 3H), 7.23 (с, 1H), 7.13 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.22 (с, 2H), 1.36 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.9, 148.5, 141.7, 137.1, 131.3, 130.6, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.0, 126.7, 125.5, 124.8, 116.6, 50.6, 34.6, 31.5.

1-Бензил-4-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-имидазол (10d) [315]

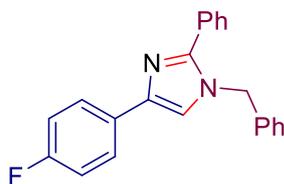


Жидкость. Выход 34% (115.6 мг, 0.34 ммоль, PE/EtOAc = 10:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.78 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.67 – 7.57 (м, 2H), 7.47 – 7.39 (м, 3H), 7.38 – 7.30 (м, 3H), 7.19 – 7.10 (м, 3H), 6.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.21 (с, 2H), 3.82 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.0, 148.4, 141.3, 136.9, 130.2, 129.21, 129.15, 128.8, 128.1, 126.8, 126.7, 126.4, 115.9, 114.1, 55.4, 50.7.

1-Бензил-4-(4-фторфенил)-2-фенил-1H-имидазол (10e) [314]

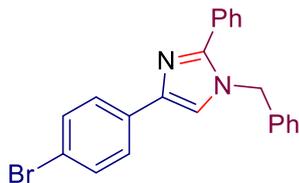


Тв. в-во. Выход 53% (174.0 мг, 0.53 ммоль, PE/EtOAc = 10:1), т. пл. 105-107 °С (лит. [314] т. пл. 106-107 °С).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.87 – 7.75 (м, 2H), 7.66 – 7.57 (м, 2H), 7.46 – 7.39 (м, 3H), 7.38 – 7.31 (м, 3H), 7.19 (с, 1H), 7.17 – 7.10 (м, 2H), 7.09 – 7.00 (м, 2H), 5.20 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 162.0 (д, $J = 245.4$ Гц), 148.7, 140.7, 136.8, 130.4 (д, $J = 2.8$ Гц), 129.12, 129.07, 129.0, 128.7, 128.1, 126.7, 126.60 (д, $J = 7.9$ Гц), 116.5, 115.4 (д, $J = 21.5$ Гц), 50.55.

1-Бензил-4-(4-бромфенил)-2-фенил-1*H*-имидазол (10f) [314]

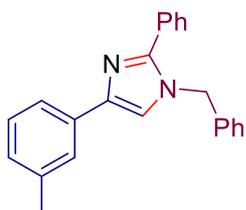


Тв. в-во. Выход 56% (218.0 мг, 0.56 ммоль, PE/EtOAc = 10:1), т. пл 166-167 °С (лит. [314] т. пл. 164-166 °С).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.72 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.66 – 7.57 (м, 2H), 7.48 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.46 – 7.40 (м, 3H), 7.39 – 7.30 (м, 3H), 7.22 (с, 1H), 7.17 – 7.08 (м, 2H), 5.19 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.8, 140.4, 136.7, 133.1, 131.6, 130.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.1, 126.8, 126.6, 120.5, 117.1, 50.6.

1-Бензил-2-фенил-4-(3-толил)-1*H*-имидазол (10g) [315]

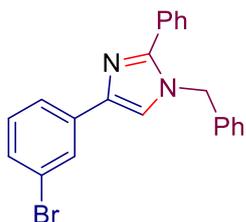


Тв. в-во. Выход 44% (142.7 мг, 0.44 ммоль, PE/EtOAc = 15:1), т. пл. 124-126 °С (лит. [315] т. пл. 125-126 °С).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.78 (с, 1H), 7.69 – 7.59 (м, 3H), 7.47 – 7.38 (м, 3H), 7.39 – 7.27 (м, 4H), 7.24 (с, 1H), 7.17 – 7.07 (м, 3H), 5.18 (с, 2H), 2.41 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.5, 141.5, 138.1, 136.9, 133.9, 130.4, 128.98, 128.95, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 126.6, 125.6, 122.0, 116.9, 50.4, 21.5.

1-Бензил-4-(3-бромфенил)-2-фенил-1*H*-имидазол (10h)



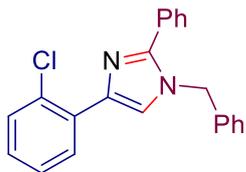
Тв. в-во. Выход 42% (163.5 мг, 0.42 ммоль, PE/EtOAc = 10:1), т. пл. 104-106 °С.

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.02 (с, 1H), 7.75 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.66 – 7.56 (м, 2 H), 7.48 – 7.39 (м, 3H), 7.38 – 7.29 (м, 4H), 7.25 – 7.17 (м, 2H), 7.17 – 7.09 (м, 2H), 5.21 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.9, 140.2, 136.7, 136.3, 130.3, 130.2, 129.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.2, 128.0, 126.8, 123.5, 122.9, 117.5, 50.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrN}_2]^+$: 389.0648. Найдено: 389.0645.

1-Бензил-4-(2-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-имидазол (10i) [314]

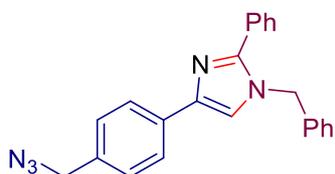


Жидкость. Выход 36% (124.2 мг, 0.36 ммоль, PE/EtOAc = 15:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.35 (дд, $J = 7.9, 1.6$ Гц, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.67 – 7.58 (м, 2H), 7.46 – 7.39 (м, 4H), 7.38 – 7.30 (м, 4H), 7.22 – 7.10 (м, 3H), 5.26 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.8, 137.6, 136.9, 132.5, 130.9, 130.4, 130.2, 129.8, 129.1, 129.1, 128.7, 128.0, 127.5, 126.9, 126.6, 121.7, 50.6.

4-[4-(Азидометил)фенил]-1-бензил-2-фенил-1*H*-имидазол (10j)



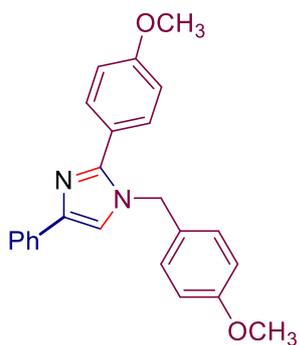
Жидкость. Выход 30% (109.6 мг, 0.30 ммоль, PE/EtOAc = 15:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.66 – 7.56 (м, 2H), 7.48 – 7.39 (м, 3H), 7.38 – 7.28 (м, 5H), 7.26 (с, 1H), 7.18 – 7.08 (м, 2H), 5.20 (с, 2H), 4.32 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.8, 141.0, 136.8, 134.2, 133.7, 130.4, 129.14, 129.07, 128.7, 128.6, 128.1, 126.8, 125.4, 117.2, 54.8, 50.6

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5]^+$: 366.1713. Найдено: 366.1712.

1-(4-Метоксибензил)-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1*H*-имидазол (10l) [314]

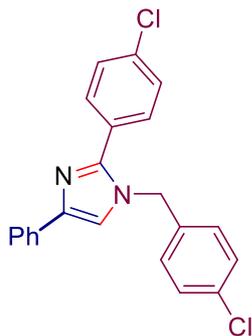


Желтая жидкость. Выход 35% (129.7 мг, 0.35 ммоль, PE/EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.80 (д, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.57 – 7.47 (м, 2H), 7.33 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (м, 2H), 7.04 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 – 6.89 (м, 2H), 6.88 – 6.78 (м, 2H), 5.09 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.77 (с, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 160.3, 159.4, 148.5, 141.3, 134.3, 130.5, 129.0, 128.6, 128.2, 126.8, 125.0, 123.2, 116.5, 114.5, 114.1, 55.44, 55.42, 50.1.

1-(4-Хлорбензил)-2-(4-хлорфенил)-4-фенил-1*H*-имидазол (10m) [314]

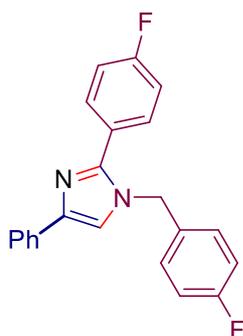


Жидкость. Выход 55% (208.6 мг, 0.55 ммоль, PE/EtOAc = 15:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.80 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.54 – 7.44 (м, 2H), 7.42 – 7.35 (м, 4H), 7.34 – 7.27 (м, 2H), 7.26 – 7.18 (м, 2H), 7.01 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 5.12 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.4, 142.0, 135.3, 135.1, 134.1, 133.8, 130.2, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 125.0, 117.1, 50.0.

1-(4-Фторбензил)-2-(4-фторфенил)-4-фенил-1*H*-имидазол (10n) [315]



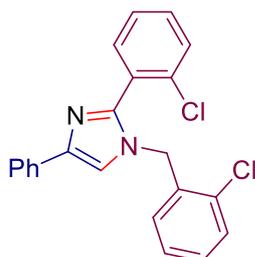
Жидкость. Выход 40% (138.6 мг, 0.40 ммоль, PE/EtOAc = 10:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.87 – 7.77 (м, 2H), 7.60 – 7.49 (м, 2H), 7.36 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.28 – 7.22 (м, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.16 – 7.09 (м, 1H), 7.09 – 6.97 (м, 5H), 5.12 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 164.5 (д, $J = 247.0$ Гц), 161.24 (д, $J = 245.2$ Гц), 147.6, 141.7, 133.9, 132.4 (д, $J = 3.3$ Гц), 131.0 (д, $J = 8.4$ Гц), 128.7, 128.5 (д, $J = 8.2$ Гц), 127.1, 126.6 (д, $J = 3.7$ Гц), 125.0, 116.8, 116.1 (д, $J = 19.4$ Гц), 115.8 (д, $J = 19.7$ Гц), 49.9.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -112.31, -114.50.

1-(2-Хлорбензил)-2-(2-хлорфенил)-4-фенил-1*H*-имидазол (10o) [315]

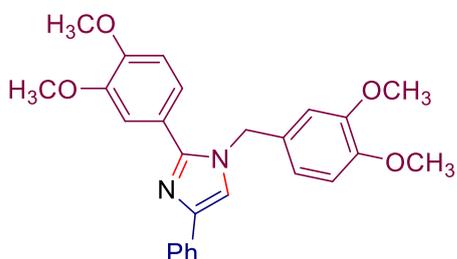


Тв. в-во. Выход 40% (151.7 мг, 0.40 ммоль, PE/EtOAc = 15:1), т. пл. 134-136 °С (лит. [315]
т. пл. 135-136 °С)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.81 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.51 – 7.42 (м, 2H), 7.40 – 7.27 (м, 5H), 7.25 – 7.11 (м, 4H), 6.97 – 6.87 (мм 1H), 5.08 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 145.9, 141.5, 134.7, 133.9, 133.8, 133.1, 132.8, 131.1, 129.9, 129.7, 129.5, 129.3, 128.6, 127.3, 127.0, 126.9, 124.9, 115.9, 48.2.

1-(3,4-Диметоксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)-4-фенил-1H-имидазол (10p) [314]



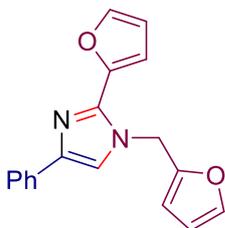
Тв. в-во. Выход 38% (163.6 мг, 0.38 ммоль, PE/EtOAc = 3:1), т. пл. 181-183 °С (лит. [314] т. пл. 182-184 °С).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.84 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.28 – 7.17 (м, 3H), 7.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.94 – 6.79 (м, 2H), 6.74 – 6.66 (м, 1H), 6.63 (с, 1H), 5.16 (с, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.80 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.9, 149.5, 149.1, 148.9, 148.4, 141.1, 133.9, 129.4, 128.6, 126.9, 125.0, 123.0, 121.6, 119.1, 116.7, 112.5, 111.6, 111.1, 109.9, 56.0, 55.9, 50.4

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 431.1965. Найдено: 431.1969.

2-(Фуран-2-ил)-1-(фуран-2-илметил)-4-фенил-1H-имидазол (10q) [314]

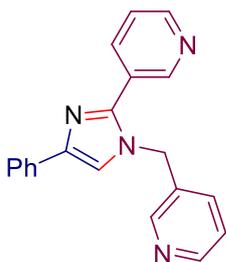


Жидкость. Выход 38% (110.3 мг, 0.38 ммоль, PE/EtOAc = 10:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.81 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.58 – 7.51 (м, 1H), 7.40 – 7.30 (м, 3H), 7.25 – 7.20 (м, 2H), 6.96 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 6.58 – 6.49 (м, 1H), 6.36 – 6.31 (м, 1H), 6.31 – 6.26 (м, 1H), 5.36 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.3, 145.4, 143.1, 142.9, 141.7, 139.1, 133.7, 128.6, 127.0, 125.1, 116.7, 111.7, 110.7, 110.4, 109.1, 44.0.

3-[4-Фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил]пиридин (10r)



Жидкость. Выход 30% (93.7 мг, 0.30 ммоль, PE/EtOAc = 1:1)

^1H NMR (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.80 (с, 1H), 8.61 (д, $J = 4.7$, 1H), 8.52 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 8.40 (с, 1H), 7.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.78 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.40 – 7.29 (м, 4H), 7.29 – 7.19 (м, 3H), 5.20 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 150.1, 149.7, 149.3, 148.2, 145.4, 142.6, 136.4, 134.3, 133.4, 131.9, 128.7, 127.3, 126.5, 125.0, 124.0, 123.6, 117.3, 48.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4]^+$: 313.1448. Найдено: 313.1440.

Эксперимент к Схеме 3.2

Опыт а)

Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.) и I₂ (4.0 ммоль, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА перемешивали при 70 °С в течение 160 мин. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** обнаружен не был. Продукт **11** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1). Выход составил 20% (24.3 мг, 0.20 ммоль).

Опыт b)

Неразделенный ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор ω -иодацетофенона **12** (1.0 ммоль, 246.1 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 170.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин при $I = 60$ мА ($j = 20$ мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой

(2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** обнаружен не был. Продукт **11** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1). Выход составляет 13% (15,6 мг, 0,20 ммоль).

Опыт с)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор ацетофенона **11** (1.0 ммоль, 120.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 170.0 мг, 1.0 экв.), в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА (*j* = 20 мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Опыт d)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор 3-фенил-2*H*-азирина **13** (1.0 ммоль, 117.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 170.0 мг, 1.0 экв.), в 10 мл ДМФА подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин при I = 60 мА (*j* = 20 мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Эксперимент к Схеме 3.3

Опыт а)

Разделенный ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока.

Анодное пространство: раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.6 мг) в 10 мл ДМФА. Катодное пространство: KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) и вспомогательный электролит *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.6 мг) в 10 мл ДМФА. Растворы подвергали электролизу в режиме постоянного тока при температуре 25 °С при перемешивании в течение 320 мин при I = 20 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Опыт b)

Разделенный ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Анодное пространство: раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) и вспомогательного электролита *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.6 мг) в 10 мл ДМФА. Катодное пространство: KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) и вспомогательный электролит *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 164.6 мг) в 10 мл ДМФА. Растворы подвергали электролизу в режиме постоянного тока при температуре 25 °С при перемешивании в течение 320 мин при I = 20 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0.3 М раствором Na₂S₂O₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1).

Опыт c)

Неразделенная ячейка была снабжена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА электролизовали в условиях постоянного тока при 25 °С при перемешивании в течение 320 мин с I = 20 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата

(1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт. ст.), (температура бани около 30–40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1)..

Опыт d)

Неразделенная ячейка была снабжена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор (1-азидовинил)бензола **8a** (1.0 ммоль, 145.2 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214.3 мг, 2.0 экв.), *p*-TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 380.0 мг, 2.0 экв.) и KI (1.0 ммоль, 166.0 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМФА электролизовали в условиях постоянного тока при 25 °С при перемешивании в течение 320 мин с $I = 20$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали 0,3 М раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт. ст.), (температура бани около 30–40 °С). Продукт **10a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 15:1 до 2:1)..

Методика для проведения циклической вольтамперометрии (Рисунок 3.1)

См. методику в экспериментальной части к главе 2.1

Экспериментальная часть 2.4. Электрохимический синтез CN-функционализованных имидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и аминов с использованием NH_4SCN в качестве цианирующего агента

ДМСО перегоняли в соответствии со стандартной процедурой над CaH_2 . NH_4SCN высушивали при пониженном давлении при 60°С. ДМФА, DMA, CH_3CN , *p*-TsOH·H₂O, пиридин, KI, Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , 4-диметиламинопиридин (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), 2,6-лутидин, 2-пиколин, пиразин, $\text{NH}_4\text{OAc}\cdot\text{H}_2\text{O}$, KSCN, NaSCN были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Синтез исходных соединений

Альдегиды **23a-d** и амины **9a-g** были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Имидазо[1,5-*a*]пиридин **28** [316] и N-бензил-

1-(пиридин-2-ил)метанамин **29** [317] были получены в соответствии с методиками, описанными в литературе.

Электрохимическая установка и электроды.

Электроды и электрохимическая установка, используемые в настоящей работе подробно описаны в экспериментальной части к главе 2.1.

Определение содержания воды в перегнанном ДМСО с помощью волюметрического титрования по Карлу-Фишеру.

Проводят определение воды в ДМСО (волюметрическим титрованием) в соответствии с Фармакопеей Евразийского экономического союза, ОФС.2.1.5.12 «Вода: определение полумикрометодом. Метод А».

Реактивы: растворитель на основе метанола («Аква М[®]-Сольвент», ТУ2638-001-33699038-115-09 или аналогичного качества), реагент для титрования по К. Фишеру «HYDRANAL[®]-Titrant 2» («Fluka», кат. № 34811 или аналогичного качества), раствор стандарта воды 10.0 для титрования («Fluka», кат. № 34849 или аналогичного качества).

Установка титра (T). В сосуд для титрования помещают растворитель на основе метанола. С помощью одноразового шприца отбирают около 1 мл раствора стандарта воды. Взвешивают шприц с содержимым. Содержимое шприца вводят в ячейку для титрования. Взвешивают шприц. По разности результатов взвешиваний рассчитывают массу навески раствора стандарта воды. Титруют до конечной точки титрования. Используя результаты титрования, значение массы навески раствора стандарта воды, рассчитывают содержание значение титра (T), в мг/мл по формуле:

$$T = \frac{a_1 \times c_0}{V_1}$$

где: V_1 , – объем титранта, пошедший на титрование, в мл;

a_1 – величина навески раствора стандарта воды, в г;

c_0 – содержание воды в растворе стандарта воды, мг/г.

Устанавливают титр, как среднее значение не менее трёх параллельных определений.

Испытуемый раствор. С помощью одноразового шприца отбирают около 0.5 мл диметилсульфоксида и помещают в сосуд для титрования. Титруют до конечной точки титрования.

Содержание воды в образце (W), в процентах, рассчитывается по формуле:

$$W = \frac{V \times T \times 100}{a \times 1000}$$

где: V – объем титранта, пошедший на титрование, в мл;

a_1 – величина навески образца, в мл;

T – значение титра, в мг/мл;

По описанной процедуре проводят не менее трех определений. За результат анализа принимается среднее значение не менее трёх параллельных определений.

Таблица 1. Результаты волюметрического титрования

Масса навески, г	Содержание воды в субстанции, %	Среднее содержание воды в субстанции, %	S^2	s	RSD, %
0,6250	0,0210	0,020	3,33E-07	0,0006	2,84
0,6225	0,0200				
0,7232	0,0200				

Эксперимент к Схеме 4.2

Опыт а)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор (Е)-N-бензил-1-(пиридин-2-ил)метанимина **A** (1.0 ммоль, 196 мг, 1.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) без добавок или с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) в 10 мл ДМСО подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Опыт б)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с 3 Å MS (1.0 г) без добавок или с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.), (5.0 ммоль, 90 мкл, 1.0 экв.) или (50.0 ммоль, 900 мкл, 50.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70°С при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием

роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к Таблице 4.1

Эксперимент к опытам 1-3

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NaSCN, KSCN или NH₄SCN (2.0 ммоль, 2.0 экв.) в 10 мл ДМСО с добавлением H₂O (1.0 ммоль, 18 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу при постоянном токе при температуре 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 4-6

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и Cs₂CO₃, DBU или пиридина (1.0 ммоль, 1.0 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА. После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 7-11

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО, CH₃CN, ДМФА, PhCl или *n*-BuOH с добавлением H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) (в случае PhCl добавляли *n*-Bu₄NClO₄ (3 экв., 3.0 ммоль) электролизовали в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в

течение 214 минут. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 12

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²). Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) перемешивали в течение 214 мин. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** не был обнаружен.

Эксперимент к опытам 13-17

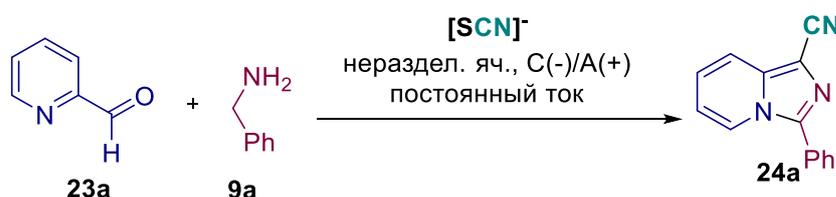
Неразделенная ячейка была оснащена платиновыми электродами (3 см²) для каждого электрода (опыт 13); графитовым анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) (опыт 14); стеклоуглеродным анодом (3 см²) и никелевым пористым пенопластовым катодом (3 см²) (опыт 15); стеклоуглеродным анодом (3 см²) и медным катодом (3 см²) (опыт 16) или стеклоуглеродным анодом (3 см²) и катодом из нержавеющей стали (3 см²) (опыт 18), подключенные к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) электролизировали в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 минут. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опыту 18

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0

ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60$ мА в атмосфере аргона. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Таблица 1. Детальная оптимизация условий проведения реакции



№	C(-)/A(+)	Молярное соотнош. 23a:9a: $[\text{SCN}]$	Электролит	Добавка (экв.)	Р-ль	Пл-ть тока, мА/см ²	Кол-во пропуш. эл-ва F к моль 23a	Выход 24a , %
1 ^b	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1), KI (2)	ДМСО	20	6	30
2 ^b	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	6	25
3	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	6	38
4 ^c	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	6	26
5 ^d	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	6	11
6	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	30	6	35
7	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	10	6	26
8	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	47
9	Pt/GC	1:2:4	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	9	38
10	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	55
11	Pt/GC	1:2:1	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	41
12	Pt/GC	1:2:2	KSCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	10
13	Pt/GC	1:2:2	NaSCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	13
14	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	TsOH· H_2O (2), H_2O (1)	ДМСО	20	8	16
15	Pt/GC	1:1:2	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	46
16	Pt/GC	1:3:2	NH_4SCN	H_2O (1)	ДМСО	20	8	48
17	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), Cs_2CO_3 (1)	ДМСО	20	8	9
18	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), NaHCO_3 (1)	ДМСО	20	8	23
19	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), Py (1)	ДМСО	20	8	63
20	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), DMAP (1)	ДМСО	20	8	52
21	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), 6-лутидин (1)	ДМСО	20	8	38
22	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), 2-пиколин (1)	ДМСО	20	8	61
23	Pt/GC	1:2:2	NH_4SCN	H_2O (1), DBU (1)	ДМСО	20	8	42

24	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Пиразин (1)	ДМСО	20	8	37
25	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	63
26	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	Py (0.5)	ДМСО	20	8	54
27	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	63
28	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (5), Py (0.5)	ДМСО	20	8	57
29	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (50), Py (1)	ДМСО	20	8	42
30	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	CH ₃ CN	20	8	23
31	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМФА	20	8	26
32	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5), n-Bu ₄ NClO ₄ (3)	PhCl	20	8	следы
33	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	n-BuOH	20	8	27
34 ^e	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	-	-	-
35	Pt/GC	2:1:1	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	24
36	Pt/Pt	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	61
37	Pt/C	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	49
38	Ni(f)/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	43
39	Cu/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	27
40	SS/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	53
41 ^f	Pt/GC	1:2:2	NH ₄ SCN	H ₂ O (1), Py (0.5)	ДМСО	20	8	48

^a Общие условия проведения реакции: неразделенная ячейка, анод / катод (3 см²), постоянный ток, **23a** (1.0 ммоль, 107.0 мг), **9a** (2 ммоль, 214.4 мг), **24a** (4 ммоль), растворитель (10.0 мл), 70 °С, атм. воздуха. ^b 100 °С, ^c 50 °С, ^d 20-25 °С, ^e без электричества, ^f под аргоном.

Эксперимент к Таблице 4.2

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a-d** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), амина **9a-r** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукты **24a-q**, **24s-u** были выделены

методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1). Продукт **24r** не был обнаружен.

3-Фенилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (**24a**) [318]



Выход 63% (138 мг, 0.63 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 133-134 °С (лит. [318] т. пл. 132-133 °С). PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, R_f = 0.18 (PE/EtOAc = 5:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 8.34 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.80 – 7.66 (м, 3H), 7.60 – 7.44 (м, 3H), 7.21 – 7.08 (м, 1H), 6.83 (т, J = 6.9 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 140.1, 137.7, 130.1, 129.4, 128.5, 128.4, 124.7, 123.1, 117.4, 115.5, 115.0, 103.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₄H₁₀N₃]⁺: 220.0869. Найдено: 220.0873.

3-(4-Хлорфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (**24b**) [318]

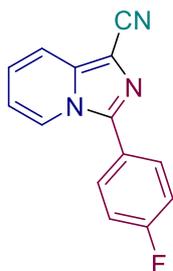


Выход 62% (157 мг, 0.62 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 205-206 °С (лит. [318] т. пл. 204-205 °С). PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, R_f = 0.58 (PE/EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.62 (д, J = 6.8 Гц, 1H), 8.10 – 7.77 (м, 3H), 7.76 – 7.49 (м, 2H), 7.49 – 7.22 (м, 1H), 7.20 – 6.85 (м, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 138.6, 137.6, 134.5, 130.3, 129.2, 127.0, 126.2, 124.3, 116.5, 115.6, 115.5, 101.6.

3-(4-Фторфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (**24c**) [318]

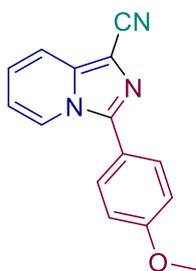


Выход 56% (132 мг, 0.56 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 193-194 °С (лит. [318] т. пл. 191-193 °С). PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, R_f = 0.36 (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.56 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.95 – 7.80 (м, 3H), 7.49 – 7.29 (м, 3H), 7.02 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 164.4 (д, $J = 247.8$ Гц), 138.8, 137.5, 131.0 (д, $J = 8.4$ Гц), 126.1, 124.6 (д, $J = 3.3$ Гц), 124.2, 116.4, 116.2 (д, $J = 21.9$ Гц), 115.6, 115.4, 101.4.

3-(4-Метоксифенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24d) [318]

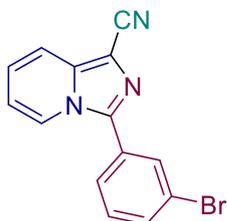


Выход 55% (137 мг, 0.55 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 131-133 °С (лит. [318] т. пл. 129-131 °С). РЕ/ЕтОАс = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.42$ (РЕ/ЕтОАс = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.54 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.83 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.32 (дд, $J = 9.1, 6.6$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.00 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.86 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 160.3, 139.7, 137.3, 130.0, 125.8, 124.1, 120.4, 116.4, 115.8, 115.2, 114.5, 101.1, 55.4.

3-(3-Бромфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24e) [318]

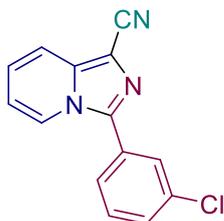


Выход 44% (131 мг, 0.44 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 200-201 °С (лит. [318] т. пл. 198-200 °С). РЕ/ЕтОАс = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.30$ (РЕ/ЕтОАс = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.34 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.93 (т, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.79 – 7.60 (м, 3H), 7.43 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.19 (дд, $J = 9.1, 6.5$ Гц, 1H), 6.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 138.5, 137.9, 133.2, 131.5, 130.9, 130.4, 127.0, 124.9, 123.5, 122.9, 117.7, 115.4, 115.2, 104.1.

3-(3-Хлорфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24f)



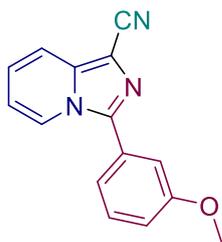
Выход 56% (142 мг, 0.56 ммоль). Тв. в-во. Т. пл 202-203 °С. PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.32$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.65 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.93 – 7.78 (м, 3H), 7.66 – 7.58 (м, 2H), 7.44 – 7.33 (м, 1H), 7.06 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 138.2, 137.7, 133.8, 131.0, 130.1, 129.7, 128.2, 127.1, 126.4, 124.4, 116.4, 115.6, 115.5, 101.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_3]^+$: 254.0480. Найдено: 254.0487.

3-(3-Метоксифенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24g)



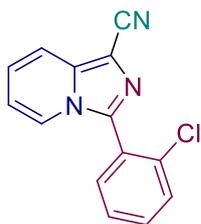
Выход 57% (142 мг, 0.57 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 158-160 °С. PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.63 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.51 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.44 – 7.32 (м, 3H), 7.18 – 7.09 (м, 1H), 7.02 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 159.6, 139.5, 137.6, 130.3, 129.3, 126.1, 124.3, 120.6, 116.4, 115.9, 115.7, 115.4, 113.6, 101.4, 55.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}]^+$: 250.0975. Найдено: 250.0982.

3-(2-Хлорфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24h)



Выход 58% (147 мг, 0.58 ммоль). Тв. в-во. Т. пл 165-167 °С. PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.72 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.60 – 7.36 (м, 4H), 7.25 – 7.13 (м, 1H), 6.84 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 137.5, 137.2, 134.2, 133.2, 131.9, 130.2, 127.6, 127.4, 125.0, 123.8, 117.0, 115.3, 114.6, 103.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_3]^+$: 254.0480. Найдено: 254.0484.

3-(2,4-Дихлорфенил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24i)



Выход 49% (141 мг, 0.49 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 165-167 °С. PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.32$ (PE/EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.14 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.97 – 7.88 (м, 2H), 7.79 – 7.62 (м, 2H), 7.41 (дд, $J = 9.1, 6.7$ Гц, 1H), 7.05 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 137.0, 136.3, 136.1, 134.7, 134.5, 129.7, 128.1, 126.5, 126.1, 124.6, 116.3, 115.4, 115.4, 101.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3]^+$: 288.0090. Найдено: 288.0086.

3-(Фуран-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24j) [318]

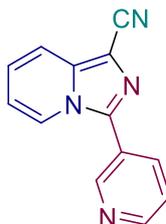


Выход 34% (71 мг, 0.34 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 145-146 °С. (лит. [318] т. пл. 146-147 °С). PE/EtOAc = от 3:1 до 2:1, $R_f = 0.14$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.83 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.23 – 7.07 (м, 2H), 6.91 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 6.62 (дд, $J = 3.3, 1.7$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 144.8, 143.2, 137.3, 132.1, 124.8, 124.7, 117.3, 115.4, 115.1, 112.2, 111.0, 103.9.

3-(Пиридин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24k)



Выход 40% (88 мг, 0.40 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 207-208 °С. PE/EtOAc = от 3:1 до 2:1, $R_f = 0.27$ (EtOAc).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CD_3CN , δ): 9.00 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 8.72 (дд, $J = 4.8, 1.6$ Гц, 1H), 8.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.16 (дт, $J = 8.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.82 – 7.72 (м, 1H), 7.61 – 7.50 (м, 1H), 7.35 – 7.23 (м, 1H), 6.95 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CD_3CN , δ): 151.5, 150.2, 139.1, 138.5, 136.8, 126.7, 126.1, 124.8, 118.3, 117.7, 116.2, 109.1, 103.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4]^+$: 221.0822. Найдено: 221.0821.

3-(Пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24l)



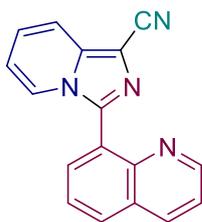
Выход 54% (119 мг, 0.54 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 201-203 °С. PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.5$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 10.13 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.66 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.36 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.84 (тд, $J = 8.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.37 – 7.19 (м, 2H), 6.96 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.8, 148.4, 138.6, 137.1, 136.9, 127.9, 125.6, 123.3, 122.8, 116.8, 115.5, 115.2, 103.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4]^+$: 221.0822. Найдено: 221.0830.

3-(Хинолин-8-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24m)



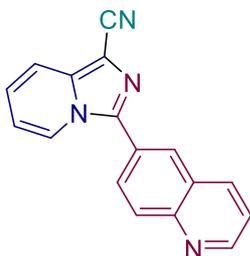
Выход 48% (130 мг, 0.48 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 262-263 °С (с разложением). PE/EtOAc 1:1, $R_f = 0.11$ (EtOAc).

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 8.88 – 8.80 (м, 1H), 8.57 (дд, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 1H), 8.34 – 8.24 (м, 1H), 8.08 (дд, $J = 7.1, 1.3$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.88 – 7.76 (м, 2H), 7.66 (дд, $J = 8.3, 4.2$ Гц, 1H), 7.43 – 7.32 (м, 1H), 6.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 151.2, 145.4, 139.2, 137.3, 137.0, 131.0, 128.4, 128.2, 127.1, 126.6, 126.1, 125.8, 122.2, 116.0, 115.9, 114.2, 101.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{11}N_4]^+$: 271.0978. Найдено: 271.0988.

3-(Хинолин-6-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24n)



Выход 44% (119 мг, 0.44 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 243-245 °С (с разложением). PE/EtOAc 1:1, $R_f = 0.13$ (EtOAc).

1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.02 – 8.95 (м, 1H), 8.88 – 8.79 (м, 1H), 8.56 – 8.46 (м, 2H), 8.22 – 8.15 (м, 2H), 7.90 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.68 – 7.59 (м, 1H), 7.45 – 7.34 (м, 1H), 7.14 – 7.05 (м, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 151.7, 147.7, 139.0, 137.8, 136.7, 134.6, 129.8, 129.3, 127.9, 127.8, 126.3, 126.0, 124.5, 122.3, 116.5, 115.6, 101.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{11}N_4]^+$: 271.0978. Найдено: 271.0980.

3-(1-Фенил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (24o)



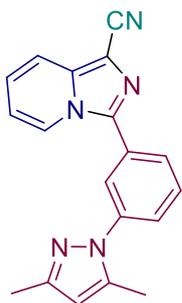
Выход 54% (154 мг, 0.54 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 168-170 °С. PE/EtOAc от 3:1 до 1:1, $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc = 2:1).

1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.26 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.88 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.44 – 7.28 (м, 4H), 7.32 – 7.19 (м, 2H), 7.13 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.01 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 140.8, 139.3, 137.1, 129.9, 129.3, 129.1, 127.9, 126.8, 124.3, 123.7, 116.2, 115.7, 115.2, 111.1, 101.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{17}H_{12}N_5]^+$: 286.1087. Найдено: 286.1084.

3-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбонитрил (24p)



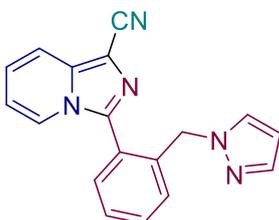
Выход 57% (179 мг, 0.57 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 187-188 °С. РЕ/EtOAc от 2:1 до 1:1, $R_f = 0.10$ (РЕ/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): δ 8.64 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.05 – 7.78 (м, 3H), 7.70 (д, $J = 5.2$ Гц, 2H), 7.38 (дд, $J = 9.0, 6.5$ Гц, 1H), 7.07 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 6.11 (с, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.20 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 148.3, 140.3, 139.5, 138.9, 137.7, 130.0, 129.0, 126.6, 126.3, 124.9, 124.3, 123.6, 116.5, 115.6, 115.6, 107.7, 101.6, 13.3, 12.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5]^+$: 314.1400. Найдено: 314.1393.

3-{2-[(1H-Пиразол-1-ил)метил]фенил}имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбонитрил (24q)



Выход 66% (198 мг, 0.66 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 157-158 °С. РЕ/EtOAc от 2:1 до 1:1, $R_f = 0.10$ (РЕ/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.01 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.69 – 7.44 (м, 4H), 7.41 – 7.29 (м, 1H), 7.30 – 7.20 (м, 2H), 6.93 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.06 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H), 5.37 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 139.0, 138.1, 137.7, 137.0, 130.5, 130.3, 130.1, 129.4, 128.2, 126.5, 126.2, 124.0, 116.1, 115.9, 115.0, 105.1, 100.9, 52.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5]^+$: 300.1244. Найдено: 300.1244.

5-Метил-3-фенилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24s) [318]

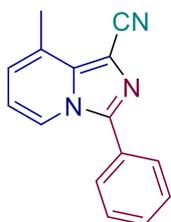


Выход 48% (112 мг, 0.48 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 143-144 °С (лит. [318] т. пл. 141-143 °С). РЕ/EtOAc от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.44$ (РЕ/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.54 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.51 – 7.35 (м, 5H), 7.04 (дд, $J = 9.0, 6.7$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.12 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.7, 138.9, 135.3, 131.9, 130.9, 129.9, 127.7, 125.0, 115.7, 115.5, 114.9, 102.5, 21.7.

8-Метил-3-фенилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24t)



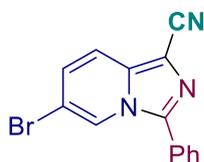
Выход 47% (109 мг, 0.47 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 190-192 °С. РЕ/EtOAc от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.4$ (РЕ/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 8.20 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.73 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 2H), 7.60 – 7.46 (м, 3H), 6.87 (д, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.73 (т, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.73 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.3, 137.6, 130.0, 129.2, 128.7, 128.6, 124.0, 120.9, 117.0, 115.1, 103.1, 18.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3]^+$: 234.1026. Найдено: 234.1035.

6-Бром-3-фенилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (24u) [318]

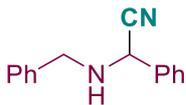


Выход 43% (198 мг, 0.43 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 176-177 °С (лит. [318] т. пл. 177-179 °С). РЕ/EtOAc от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.24$ (РЕ/EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.46 (с, 1H), 7.78 – 7.68 (м, 2H), 7.67 – 7.53 (м, 4H), 7.19 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.2, 135.9, 130.5, 129.6, 128.6, 128.1, 127.9, 122.9, 118.1, 114.8, 110.6, 105.0.

2-(Бензиламино)-2-фенилацетонитрил (25) [319]



Выход 15% (34 мг, 0.15 ммоль). Желтое масло. PE/EtOAc от 10:1 до 5:1,

$R_f = 0.23$ (n-пентан/EtOAc = 20:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.55 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 7.44 – 7.27 (м, 8H), 4.76 (с, 1H), 4.08 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.97 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.88 (уш. с., 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 138.3, 134.9, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 127.8, 127.4, 118.9, 53.6, 51.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$: 223.1230. Найдено: 223.1222.

Эксперимент для масштабируемого синтеза

Синтез на 1 грамм проводили в ячейке «сэндвич-типа» (Рисунок 1).

Рисунок 1. Оборудование, используемое для синтеза на 1 грамм.

а) ячейка «сэндвич-типа»; б) модельная реакция для синтеза на 1 грамм



Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (15 см^2) (общая площадь поверхности составляла 30 см^2) и двумя платиновыми катодами (5 см^2) (общая площадь поверхности составляла 10 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока (катоды были подключены параллельно). Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (9.3 ммоль, 1.0 г, 1.0 экв.), амина **9a** (18.6 ммоль, 2.0 г, 2.0 экв.), NH_4SCN (18.6 ммоль, 1.41 г, 2.0 экв.) и пиридина (4.6 ммоль, 363 мг, 0.5 экв.) в 90 мл ДМСО с H_2O (9.0 ммоль, 160.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях

постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 3 ч 20 мин при $I = 600$ мА ($j = 20$ мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (250 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×250 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** 53% (1080 мг, 4.93 ммоль) был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент для Схемы 4.3

Опыт а)

Для получения тиоцианогена к раствору тиоцианата натрия (4.0 ммоль, 324 мг) в ДМСО (3 мл) при 20-25 °С при перемешивании добавляли бром (2.0 ммоль, 319 мг, 103 мкл). Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) добавляли к полученному раствору тиоцианогена при температуре 20-25 °С при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 214 мин. при температуре 70 °С. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукты **26** и **27** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 4:1 до 2:1). Продукт **24a** не был обнаружен.

Опыт б)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор 3-фенилимидазо[1,5-а]пиридина **28** (1.0 ммоль, 194 мг, 1.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при магнитном перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **5** был выделен в виде твердого вещества. т. пл. = 107-108 °С (лит. [319] т. пл. = 105-106 °С). Выход **26** составил 42% (106 мг, 0.42 ммоль, PE:EtOAc = от 4:1 до 2:1). $R_f = 0,26$ (PE/EtOAc = 5:1).

3-Фенил-1-тиоцианат имидазо[1,5-*a*]пиридин (26) [319]



^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.32 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.81 – 7.68 (м, 3H), 7.61 – 7.46 (м, 3H), 7.09 (дд, $J = 8.9, 6.7$ Гц, 1H), 6.78 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.3, 135.4, 129.8, 129.3, 128.8, 128.4, 123.4, 122.8, 117.4, 114.5, 110.6, 108.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{S}]^+$: 252.0590. Найдено: 252.0600.

Опыт с)

В колбу загружали *N*-бензил-1-(пиридин-2-ил)метанимин **A** (1.0 ммоль, 196 мг, 1.0 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.), затем добавляли TMSCN (2.0 ммоль, 259 мкл, 2.0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **29** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 PE/EtOAc в соотношении от 5:1 до 2:1 в виде желтого масла. Выход продукта **9** составил 60% (134 мг, 0.60 ммоль).

2-(Бензиламино)-2-(пиридин-2-ил)ацетонитрил (29) [318]



^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.63 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 7.75 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.52 – 7.27 (м, 7H), 4.81 (с, 1H), 4.13 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.99 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 2.51 (уш. с., 1H).

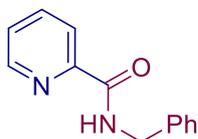
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 153.9, 150.0, 138.1, 137.5, 128.8, 128.6, 127.8, 124.0, 122.2, 118.3, 55.1, 51.6.

Опыт d)

В колбу загружали раствор соединения **29** (0.5 ммоль, 112 мг, 1.0 экв.) в ДМСО (10 мл) с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3,5 ч. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного

испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукты **24a** и **30** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂ PE/EtOAc в соотношении 5:1- 2:1. Выход **24a** составил 30 % (134 мг, 0.60 ммоль). Продукт **30** был выделен в виде желтого масла. Выход **30** составил 50 % (53 мг, 0.25 ммоль). ($R_f = 0,33$ (PE/EtOAc = 2:1)).

N-бензилпиколинамид (30) [320]



¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): δ 8.57 – 8.48 (м, 1H), 8.37 (уш. с., 1H), 8.29 – 8.19 (м, 1H), 7.86 (тд, $J = 7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.44 (дд, $J = 4.8, 1.2$ Гц, 1H), 7.39-7.33 (м, 4H), 7.33-7.27 (м, 1H), 4.68 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 164.4, 150.0, 148.2, 138.4, 137.5, 128.9, 128.0, 127.6, 126.4, 122.5, 43.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₃H₁₃N₂O]⁺: 213.1022. Найдено: 213.1029.

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор 2-(бензиламино)-2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила, **29** (0.5 ммоль, 112 мг, 1.0 экв.), NH₄SCN (0.5 ммоль, 38 мг, 1.0 экв.) и пиридина (0.25 ммоль, 19 мг, 20.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 60 минут. при $I = 60$ мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент для Схемы 4.4

Опыт а)

Разделенная ячейка была оснащена стеклоглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Анодное пространство: раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.), пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) и вспомогательный электролит *n*-Bu₄NBF₄ (1.0 ммоль, 329 мг) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.). Катодное пространство: NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и вспомогательный электролит *n*-

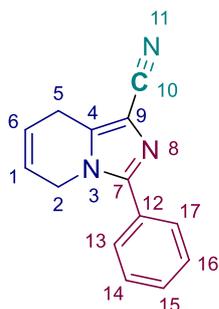
Bu_4NBF_4 (1.0 ммоль, 329 мг) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.). Растворы подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре 20-25 °С при перемешивании в течение 322 мин. при $I = 40$ мА. После этого реакцию смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.), пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) и вспомогательный электролит *n*- Bu_4NBF_4 (1.0 ммоль, 329 мг) в 10 мл смеси с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) электролизировали в условиях постоянного тока при 20-25 °С при перемешивании в течение 322 мин. при $I = 40$ мА. После этого реакцию смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** выделяли методом колоночной хроматографии SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Опыт b)

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор 3-фенилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрила **24a** (0.5 ммоль, 109 мг, 1.0 экв.), NH_4SCN (1.0 ммоль, 76 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.25 ммоль, 19 мг, 20.0 мкл, 0.5 экв.) в 5 мл ДМСО с H_2O (0.5 ммоль, 9.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 107 мин. при $I = 60$ мА. После этого реакцию смесь разбавляли H_2O (15 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **30** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 5:1 до 2:1).

3-Фенил-5,8-дигидроимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (30)



Выход 56% (124 мг, 0.28 ммоль, PE/EtOAc от 5:1 до 2:1). $R_f = 0.16$ (PE/EtOAc = 4:1).

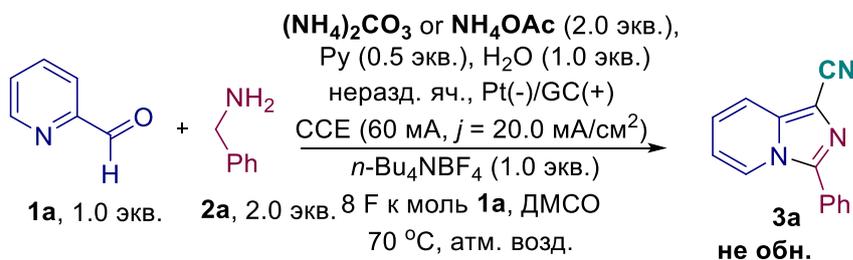
Тв. в-во. Т. пл. 154-155 °С.

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.71 – 7.56 (м, 2H, $H_{13,17}$), 7.54 – 7.39 (м, 3H, H_{14-16}), 6.13 – 5.99 (м, 1H, H_6), 5.97 – 5.84 (м, 1H, H_1), 4.72 – 4.53 (м, 2H, H_2), 3.67 – 3.49 (м, 2H, H_5).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 147.47 (C_7), 136.68 (C_4), 129.78 (C_{15}), 129.21 (C_{12}), 128.94 (C_{14-16}), 128.68 ($C_{13,17}$), 121.28 (C_6), 115.24 (C_{10}), 109.77 (C_9), 44.72 (C_2), 22.12 (C_5).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3]^+$: 222.1026. Найдено: 222.1035.

Экспериментальные методики электролиза исходных субстратов в оптимальных условиях с использованием NH_4OAc или $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$



Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбоксальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), бензиламина **9a** (2.0 ммоль, 214 мг, 2.0 экв.), $\text{NH}_4\text{OAc}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.0 ммоль, 154 мг, 2.0 экв.) или $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2.0 ммоль, 192 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при магнитном перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60 \text{ мА}$. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **24a** не был обнаружен.

Методика проведения циклической вольтамперометрии (Рисунок 4.1)

Циклическая вольтамперометрия (CV) проводилась на компьютерном потенциостате PC-Pro M производства «Ecopix» (погрешность скорости сканирования 1,0%, настройка потенциала 0,25 мВ; скорость сканирования 50-250 мВ с⁻¹). Анализируемые растворы готовили в 5 мл ДМСО с 0.1 М Н₂О, *n*-Bu₄NClO₄ (0.1 М) в качестве вспомогательного электролита и аналита (0.1 М). Эксперименты проводились в пятигорлой стеклянной электрохимической ячейке объемом 10 мл с водяной рубашкой для термостатирования. Кривые CV были записаны с использованием трехэлектродной схемы. В типичном случае использовалось 10 мл раствора. Рабочим электродом служил дисковый стеклоуглеродный электрод (*d*= 3 мм, площадь поверхности ≈0,07 см²). Вспомогательным электродом служила платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/AgNO₃, который был соединен с раствором пористой стеклянной мембраной. Растворы выдерживали в терморегулируемых условиях при температуре 15±0,5°C и деаэрировали барботированием аргона. Электрохимические эксперименты проводились в атмосфере аргона. Рабочий электрод отполировывали на подушечке из синтетической замши с использованием полировальной пасты на основе Cr₂O₃ (размер частиц ≈5 мкм), потом промывали ацетонитрилом. Полировка проводилась перед каждой записью кривой CV.

Методика для тестирования соединений на фунгицидную активность

Методика для тестирования синтезированных соединений на фунгицидную активность представлена в экспериментальной части к гл. 2.1

Рентгеноструктурный анализ (РСА)

Данные РСА были собраны при температуре 100 К на дифрактометре Rigaku Synergy S, оснащенном зональным детектором HyPix6000HE (геометрия каппа, технология ω-сканирования без заслонок), с использованием монохроматизированного Cu K_α-излучения. Данные об интенсивности были интегрированы и скорректированы на поглощение и затухание с помощью программы CrysAlisPro. Структура была получена прямыми методами с использованием SHELXT11 и уточнена на F11 с использованием SHELXL-201812 в программе OLEX2. Все атомы, не содержащие водорода, были очищены с помощью индивидуальных параметров анизотропного смещения. Расположение атомов водорода (H4A, H4B, H7A и H7B) было определено по карте разности электронных плотностей; эти атомы водорода были уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Все остальные атомы водорода были размещены в идеальных расчетных положениях и преобразованы в движущиеся атомы с параметрами относительного изотропного смещения.

CCDC 2290138 содержит дополнительные кристаллографические данные для соединения **30**. Эти данные можно бесплатно получить в Кембриджском центре кристаллографических данных по ссылке <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>. Подготовка образца: соединение 11 растворяли в EtOAc и кристаллизовали путем диффузии паров петролейного эфира.

Рисунок 2. Молекулярная структура **30**, представленная в виде тепловых эллипсоидов ($R = 50\%$)

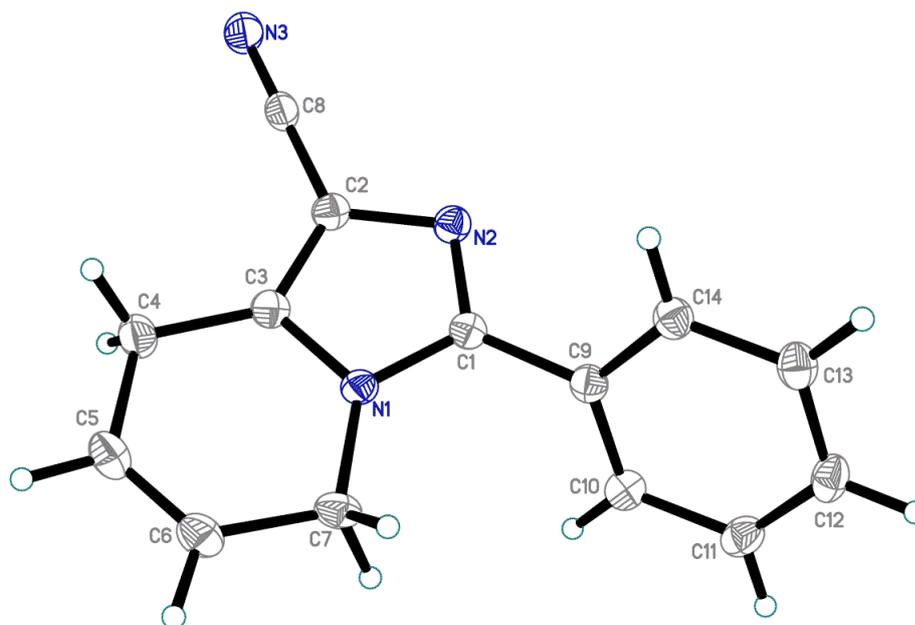


Таблица 2. Кристаллические характеристики и уточнение структуры 3-фенил-5,8-дигидроимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрила (**30**)

Брутто-формула	$C_{14}H_{11}N_3$
Молекулярная масса	221.26
Температура	100 К
Длина волны	1.54184 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	C_2
Размеры элементарной ячейки	$a = 5.76010(10)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 16.4872(3)$ Å $\beta = 102.0990(10)^\circ$ $c = 11.6145(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Объем	$1078.50(3)$ Å ³
Z	4
Плотность	1.363 г/см ³
Коэффициент абсорбции	0.662 мм ⁻¹
$F(000)$	464
Размер кристалла	0.12 x 0.05 x 0.03 мм ³
Тета-диапазон для сбора данных	от 5.366 до 77.086
Диапазон значений	$-4 \leq h \leq 7, -20 \leq k \leq 20, -14 \leq l \leq 14$
Собранные отражения	5838
Независимые отражения	1451 [R(int) = 0.0305]
Наблюдаемые отражения	1435

Точность до тетта = 67.684	99.9%
Коррекция поглощения	Полуэмпирический анализ из эквивалентов
Макс. и мин. трансмиссия	1.00000 и 0.51018
Способ уточнения	Полная матрица наименьших квадратов на F ²
Данные / ограничения / параметры	1451 / 2 / 170
Критерий согласия на F ²	1.057
Итоговые R-индексы [$I > 2$ сигма(I)]	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0857
Индексы R (все данные)	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0859
Абсолютный структурный параметр	-0.4(5)
Наибольшая разница. вершина и отверстие	0.242 и -0.164 е.Å-3

Таблица 3. Атомарные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропного смещения ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для соединения (30). U(eq) определяется как одна треть следа

	ортогонализованного тензора U ^{ij}			
	X	Y	Z	U (eq)
N(1)				
N(2)	3955(3)	3600(1)	4439(2)	18(1)
N(3)	-143(3)	2504(1)	2356(2)	26(1)
C(1)	6095(3)	3564(1)	5124(2)	17(1)
C(2)	3692(4)	2860(1)	3862(2)	18(1)
C(3)	5667(4)	2379(1)	4210(2)	18(1)
C(4)	6203(4)	1528(1)	3927(2)	24(1)
C(5)	8449(4)	1229(1)	4689(2)	24(1)
C(6)	9910(4)	1694(1)	5457(2)	24(1)
C(7)	9506(4)	2565(1)	5671(2)	21(1)
C(8)	1571(4)	2662(1)	3029(2)	20(1)
C(9)	7128(3)	4200(1)	5978(2)	18(1)
C(10)	9287(4)	4579(1)	5954(2)	21(1)
C(11)	10150(4)	5184(1)	6778(2)	23(1)
C(12)	8881(4)	5402(1)	7622(2)	22(1)
C(13)	6726(4)	5030(1)	7642(2)	22(1)
C(14)	5846(4)	4433(1)	6822(2)	19(1)

Таблица 4. Длины связей [Å] и углы [°] для соединения (30)

N(1)-C(1)	1.370(2)	C(1)-N(1)-C(7)	127.16(17)
N(1)-C(3)	1.365(3)	C(3)-N(1)-C(1)	107.94(16)
N(1)-C(7)	1.466(3)	C(3)-N(1)-C(7)	124.66(18)
N(2)-C(1)	1.321(2)	C(1)-N(2)-C(2)	104.17(16)
N(2)-C(2)	1.385(3)	N(1)-C(1)-C(9)	123.72(17)
N(3)-C(8)	1.153(3)	N(2)-C(1)-N(1)	111.76(17)

C(1)-C(9)	1.480(3)	N(2)-C(1)-C(9)	124.41(17)
C(2)-C(3)	1.375(3)	N(2)-C(2)-C(8)	121.30(19)
C(2)-C(8)	1.428(3)	C(3)-C(2)-N(2)	111.45(18)
C(3)-C(4)	1.488(3)	C(3)-C(2)-C(8)	127.25(18)
C(4)-H(4A)	0.99(4)	N(1)-C(3)-C(2)	104.66(17)
C(4)-H(4B)	1.01(4)	N(1)-C(3)-C(4)	122.77(18)
C(4)-C(5)	1.491(3)	C(2)-C(3)-C(4)	132.47(19)
C(5)-H(5)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4A)	110(2)
C(5)-C(6)	1.333(3)	C(3)-C(4)-H(4B)	109(2)
C(6)-H(6)	0.9500	C(3)-C(4)-C(5)	112.09(18)
C(6)-C(7)	1.484(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	110(3)
C(7)-H(7A)	1.03(3)	C(5)-C(4)-H(4A)	107(2)
C(7)-H(7B)	0.97(3)	C(5)-C(4)-H(4B)	108(2)
C(9)-C(10)	1.397(3)	C(4)-C(5)-H(5)	118.2
C(9)-C(14)	1.399(3)	C(6)-C(5)-C(4)	123.6(2)
C(10)-H(10)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5)	118.2
C(10)-C(11)	1.399(3)	C(5)-C(6)-C(7)	124.7(2)
C(11)-H(11)	0.9500	C(7)-C(6)-H(6)	117.6
C(11)-C(12)	1.388(3)	N(1)-C(7)-C(6)	111.68(18)
C(12)-H(12)	0.9500	N(1)-C(7)-H(7A)	113.2(18)
C(12)-C(13)	1.389(3)	N(1)-C(7)-H(7B)	111.6(18)
C(13)-H(13)	0.9500	C(6)-C(7)-H(7A)	108.2(18)
C(13)-C(14)	1.389(3)	C(6)-C(7)-H(7B)	109.9(17)
C(14)-H(14)	0.9500	H(7A)-C(7)-H(7B)	102(3)
		N(3)-C(8)-C(2)	179.9(3)
		C(10)-C(9)-C(1)	122.60(17)
		C(10)-C(9)-C(14)	119.55(18)
		C(14)-C(9)-C(1)	117.84(17)
		C(9)-C(10)-H(10)	120.1
		C(9)-C(10)-C(11)	119.73(19)
		C(11)-C(10)-H(10)	120.1
		C(10)-C(11)-H(11)	119.9
		C(12)-C(11)-C(10)	120.25(19)
		C(12)-C(11)-H(11)	119.9
		C(11)-C(12)-H(12)	119.9
		C(11)-C(12)-C(13)	120.13(18)
		C(13)-C(12)-H(12)	119.9
		C(12)-C(13)-H(13)	120.0
		C(12)-C(13)-C(14)	120.03(19)
		C(14)-C(13)-H(13)	120.0
		C(9)-C(14)-H(14)	119.8
		C(13)-C(14)-C(9)	120.30(19)
		C(13)-C(14)-H(14)	119.8

Таблица 5. Параметры анизотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения (30). Показатель коэффициента анизотропного смещения имеет вид: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	16(1)	19(1)	16(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
N(2)	19(1)	19(1)	18(1)	0(1)	3(1)	0(1)
N(3)	23(1)	24(1)	27(1)	-4(1)	-2(1)	2(1)
C(1)	18(1)	18(1)	15(1)	1(1)	5(1)	0(1)
C(2)	18(1)	21(1)	16(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(3)	19(1)	22(1)	14(1)	-1(1)	4(1)	0(1)
C(4)	24(1)	22(1)	24(1)	-4(1)	-1(1)	4(1)
C(5)	28(1)	21(1)	25(1)	2(1)	5(1)	7(1)

C(6)	23(1)	25(1)	22(1)	4(1)	2(1)	6(1)
C(7)	17(1)	28(1)	18(1)	1(1)	1(1)	4(1)
C(8)	21(1)	17(1)	21(1)	-2(1)	4(1)	2(1)
C(9)	19(1)	17(1)	17(1)	1(1)	1(1)	2(1)
C(10)	21(1)	22(1)	20(1)	1(1)	4(1)	-1(1)
C(11)	21(1)	20(1)	25(1)	2(1)	2(1)	-4(1)
C(12)	29(1)	15(1)	20(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(13)	26(1)	18(1)	21(1)	0(1)	5(1)	2(1)
C(14)	21(1)	17(1)	20(1)	1(1)	5(1)	0(1)

Таблица 6. Координаты водорода ($\times 10^4$) и параметры изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **(30)**.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	4910(60)	1160(20)	4060(30)	37(8)
H(4B)	6360(70)	1490(20)	3080(40)	54(10)
H(5)	8863	675	4624	29
H(6)	11310	1450	5900	28
H(7A)	10910(60)	2890(19)	5490(30)	33(8)
H(7B)	9670(50)	2662(17)	6510(30)	26(7)
H(10)	10165	4427	5381	25
H(11)	11610	5446	6759	27
H(12)	9488	5806	8188	26
H(13)	5854	5183	8217	26
H(14)	4366	4182	6834	23

Таблица 7. Торсионные углы [$^\circ$] для соединения **(30)**

N(1)-C(1)-C(9)-C(10)	60.5(3)
N(1)-C(1)-C(9)-C(14)	-120.7(2)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	5.7(3)
N(2)-C(1)-C(9)-C(10)	-123.7(2)
N(2)-C(1)-C(9)-C(14)	55.1(2)
N(2)-C(2)-C(3)-N(1)	-1.2(2)
N(2)-C(2)-C(3)-C(4)	175.0(2)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	1.4(2)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-175.32(18)
C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	169.06(18)
C(1)-N(2)-C(2)-C(3)	0.5(2)
C(1)-N(2)-C(2)-C(8)	179.99(18)
C(1)-C(9)-C(10)-C(11)	179.15(17)
C(1)-C(9)-C(14)-C(13)	-179.71(17)
C(2)-N(2)-C(1)-N(1)	0.4(2)
C(2)-N(2)-C(1)-C(9)	-175.88(17)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-169.9(2)
C(3)-N(1)-C(1)-N(2)	-1.2(2)
C(3)-N(1)-C(1)-C(9)	175.15(17)
C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	-4.7(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-5.8(3)

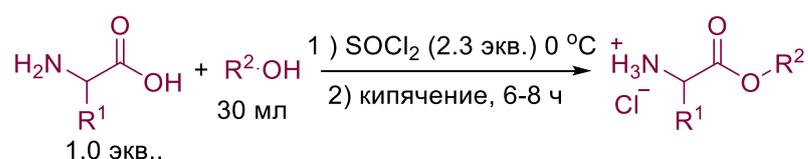
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.6(4)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	4.7(3)
C(7)-N(1)-C(1)-N(2)	-175.73(18)
C(7)-N(1)-C(1)-C(9)	0.6(3)
C(7)-N(1)-C(3)-C(2)	176.11(18)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	-0.6(3)
C(8)-C(2)-C(3)-N(1)	179.4(2)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	-4.4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.6(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-0.9(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.1(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.4(3)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	0.4(3)

Экспериментальная часть 2.5. Электрохимический синтез CN-функционализованных имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, α -аминоэфиров и NH_4SCN

ДМСО, ДМФА, CH_3CN , $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, пиридин, K_2CO_3 , пиридин-2-карбальдегид **23a**, KOH , HCl , SOCl_2 , Et_3N , диметиламин, этилхлорформиат, амин **35**, $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , Voc_2O , TMSCN , $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, NH_4SCN , NaSCN были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Синтез исходных соединений

Сложные эфиры аминокислот **31** в виде солей (гидрохлоридов) были синтезированы в соответствии с литературными методиками с небольшими изменениями [321,322].



Аминокислоту (5.0 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в соответствующем спирте (30 мл) и охлаждали до 0°C при перемешивании. Добавляли по каплям тионилхлорид (11.5 ммоль, 0.84 мл, 2.3 экв.) при интенсивном перемешивании. Полученную смесь кипятили в течение 6-8 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Затем растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса. Остаток смешивали с EtOAc и PE (1:1) (20 мл) или Et_2O (20 мл) и фильтровали при пониженном давлении для получения соответствующего гидрохлорида аминоэфира.

Перед синтезом соль аминоэфира переводили в форму свободного основания. Соль (1,0 экв.) нейтрализовали 10%-ным раствором Na_2CO_3 (1.0 экв.). Полученный раствор

экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Затем органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученное масло использовали для последующего электрохимического синтеза.

Электрохимическая установка и электроды.

Электроды и электрохимическая установка, используемые в настоящей работе подробно описаны в экспериментальной части к главе 2.1.

Эксперимент к Таблице 5.1

Эксперимент к опытам 1-6

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), этилового эфира глицина **31a** (2.0-4.0 ммоль, 2.0-4.0 экв., 206-412 мг), NH_4SCN или NaSCN (2.0-4.0 ммоль, 2.0-4.0 экв.) и пиридина или K_2CO_3 , (0.5 ммоль, 0.5 экв.) (опыты 2,3) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70°C при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60 \text{ mA}$ ($j = 20 \text{ mA/cm}^2$). После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около $30-40^\circ\text{C}$). Продукт **32a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 7,8

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), этилового эфира глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при температуре $20-25^\circ\text{C}$ или 100°C при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60 \text{ mA}$ ($j = 20 \text{ mA/cm}^2$). После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около $30-40^\circ\text{C}$). Продукт **32a** выделяли методом колоночной хроматографии SiO_2 (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 9,10

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), этилового эфира глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМФА или CH₃CN с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА (j = 20 мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **32a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 11-13

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), этилового эфира глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 160 мин. при I = 60 мА (j = 20 мА/см²) (опыт 11), 270 мин. при I = 60 мА (j = 20 мА/см²) (опты 12) или 160 мин. при I = 80 мА (j = 30 мА/см²) (опыт 13). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **32a** выделяли методом колоночной хроматографии SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к опытам 14,15

Неразделенная ячейка была снабжена платиновыми электродами (3 см²) (опыт 14) или стеклоуглеродными электродами (3 см²) (опыт 15) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 107 мг, 1.0 экв.), этилового эфира глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА (j = 20 мА/см²). После

этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **32a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1).

Эксперимент к Таблице 5.2

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a**, **23j-1** (1,0 ммоль, 1,0 экв.), сложного эфира глицина **31a-i** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА (*j* = 20 мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукты **32a-m** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1). В случае пиридин-2-карбальдегида **23a** и сложного эфира глицина **31a** дополнительно был выделен продукт **32a'**.

В случае пиридин-2-карбальдегидов **23j**, **23k** и **23m** дополнительно были выделены продукты **32j'**, **32k'** и **32m'**.

Этил 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (**32a**)



Выход 40% (86 мг, 0.40 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 170-171 °С.

PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, R_f = 0.32 (PE/EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): δ 9.44 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.85 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.46 – 7.38 (м, 1H), 7.14 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.53 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.48 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 159.2, 139.2, 129.0, 127.8, 127.31, 117.51, 117.48, 114.5, 105.8, 62.8, 14.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₁H₁₀N₃O₂]⁺: 216.0768. Найдено: 216.0773.

3-(Пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (32a') [323]



Выход 37% (81 мг, 0.37 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 202-203 °С (лит. [323] т.пл. 201-203 °С).

PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.5$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 10.13 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.66 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.36 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.84 (тд, $J = 8.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.37 – 7.19 (м, 2H), 6.96 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.8, 148.4, 138.6, 137.1, 136.9, 127.9, 125.6, 123.3, 122.8, 116.8, 115.5, 115.2, 103.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4]^+$: 221.0822. Найдено: 221.0830.

Метил 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32b)



Выход 42% (85 мг, 0.42 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 185-187 °С. PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.44 (дд, $J = 9.0, 7.2$ Гц, 1H), 7.16 (т, $J = 7.23$ Гц, 1H), 4.06 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.1, 138.8, 128.3, 127.5, 126.8, 117.19, 117.16, 114.0, 105.5, 53.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 202.0611. Найдено: 202.0615.

Пропил 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32c)



Выход 44% (101 мг, 0.44 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 119-120 °С.

PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.51$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.46 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.52 – 7.35 (м, 1H), 7.20 – 7.04 (м, 1H), 4.43 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.89 (секст, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.05 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.0, 138.8, 128.6, 127.3, 127.0, 117.1, 117.0, 114.1, 105.4, 67.9, 22.2, 10.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 230.0924. Найдено: 230.0926.

изо-Пропил 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32d)



Выход 46% (105 мг, 0.46 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 179-180 °С.

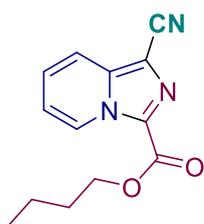
PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.49$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.45 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.83 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.48 – 7.33 (м, 1H) 7.12 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 5.38 (септ, $J = 6.3$ Гц, 1H), 1.46 (д, $J = 6.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 158.4, 138.8, 128.9, 127.2, 127.0, 117.0, 116.9, 114.1, 105.2, 70.5, 22.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 230.0924. Найдено: 230.0931.

Бутил 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32e)



Выход 38% (92 мг, 0.38 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 98-100 °С.

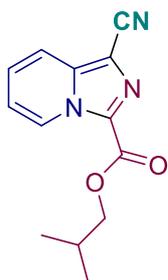
PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.46$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.45 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.42 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.14 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.47 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.94 – 1.74 (м, 2H), 1.60 – 1.40 (м, 2H), 0.98 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.0, 138.8, 128.6, 127.3, 126.9, 117.1, 117.0, 114.1, 105.4, 66.2, 30.8, 19.3, 13.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{13}H_{14}N_3O_2]^+$: 244.1081. Найдено: 244.1084.

изо-Бутил 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32f)



Выход 43% (105 мг, 0.43 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 112-113 °С.

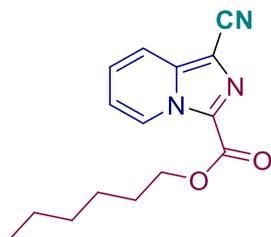
PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.54$ (PE/EtOAc = 2:1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): δ 9.45 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.46 – 7.38 (м, 1H), 7.14 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.25 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.21 (септ, $J = 6.7$ Гц, 1H), 1.05 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 159.0, 138.8, 128.6, 127.3, 127.0, 117.1, 117.0, 114.1, 105.5, 72.2, 28.0, 19.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{13}H_{14}N_3O_2]^+$: 244.1081. Найдено: 244.1088.

Гексил 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32g)



Выход 37% (100 мг, 0.37 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 89-90 °С.

PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.6$ (PE/EtOAc = 2:1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): δ 9.44 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.48 – 7.36 (м, 1H), 7.21 – 7.04 (м, 1H), 4.45 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.06 – 1.68 (м, 2H), 1.55 – 1.18 (м, 6H), 0.89 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 159.0, 138.8, 128.6, 127.3, 126.9, 117.1, 117.0, 114.1, 105.4, 66.5, 31.5, 28.7, 25.6, 22.6, 14.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$. Вычислено для $[C_{15}H_{18}N_3O_2]^+$: 272.1394. Найдено: 272.1388.

Циклогексил 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32h)



Выход 43% (116 мг, 0.43 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 89-90 °С.

PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.6$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.48 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.53 – 7.37 (м, 1H), 7.21 – 7.08 (м, 1H), 5.13 (тт, $J = 10.0$, 4.1 Гц, 1H), 2.24 – 2.00 (м, 2H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 1.80 – 1.58 (м, 3H), 1.58 – 1.14 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): δ 158.4, 138.8, 128.9, 127.2, 127.0, 117.1, 117.0, 114.2, 105.2, 75.6, 31.8, 25.3, 24.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 270.1237. Найдено: 270.1240.

Бензил 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32i)



Выход 47% (130.3 мг, 0.47 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 195-196 °С.

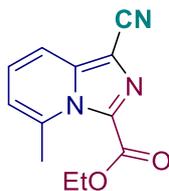
PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 9.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.56 – 7.48 (м, 2H), 7.47 – 7.32 (м, 4H), 7.17 – 7.08 (м, 1H), 5.50 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 158.7, 138.8, 135.1, 128.9, 128.9, 128.3, 127.4, 126.9, 117.1, 114.0, 105.6, 67.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 278.0924. Найдено: 278.0919.

Этил 1-циано-5-метилимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32j)



Выход 43% (99 мг, 0.43 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 121-122 °С.

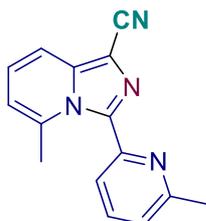
PE/EtOAc = от 8:1 до 2:1, $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 7.69 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.35 – 7.23 (м, 1H), 6.92 – 6.78 (м, 1H), 4.50 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.74 (с, 3H), 1.47 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.3, 140.0, 136.8, 131.5, 127.3, 117.8, 114.8, 114.3, 104.6, 63.0, 21.7, 14.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 230.0975. Найдено: 230.0982.

5-Метил-3-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (32j')



Выход 35% (87 мг, 0.35 ммоль) (чистота 90%). Тв. в-во. Т. пл. 163-164 °С.

PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.18$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 7.71 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.25 – 7.22 (м, 1H), 7.15 – 7.02 (м, 1H), 6.60 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.59 (с, 3H), 2.30 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 157.5, 150.1, 139.9, 139.6, 136.9, 136.2, 125.5, 123.7, 123.4, 116.0, 115.5, 115.0, 103.2, 24.6, 22.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4]^+$: 249.1135. Найдено: 249.1135.

Этил 1-циано-8-метилимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (32k)



Выход 47% (по ЯМР) (108 мг, 0.47 ммоль). Тв. в-во. т. пл. 194-196 °С.

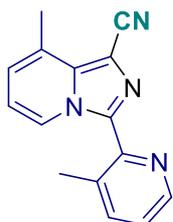
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.39$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.34 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.02 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 4.53 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.80 (с, 3H), 1.49 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 158.8, 138.6, 137.0, 128.7, 126.9, 124.7, 117.2, 115.7, 105.0, 62.4, 18.2, 14.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 230.0924. Найдено: 230.0931.

8-Метил-3-(3-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (32k')



Выделен в виде смеси с соединением **3к**. Выход 16% (по ЯМР) (40 мг, 0.16 ммоль).

PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.39$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.16 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 8.58 – 8.49 (м, 1H), 7.76 – 7.64 (м, 1H), 7.31 – 7.21 (м, 1H), 6.96 – 6.90 (м, 1H), 6.76 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.76 (с, 2H), 2.67 (с, 2H).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4]^+$: 249.1135. Найдено: 249.1142.

Этил 6-бром-1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32l)



Выход 57% (168 мг, 0.57 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 181-183 °С.

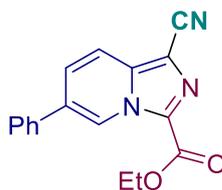
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.52$ (PE/EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.65 (с, 1H), 7.75 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.48 (дд, $J = 9.5, 1.5$ Гц, 1H), 4.54 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.49 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 158.6, 136.91, 131.0, 128.4, 126.9, 117.4, 113.51, 113.0, 106.3, 62.8, 14.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}_2]^+$: 295.9856. Найдено: 295.9853.

Этил 1-циано-6-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (32m)



Выход 34% (99 мг, 0.34 ммоль). Белое тв. вещество. Т.пл. 150-152 °С.

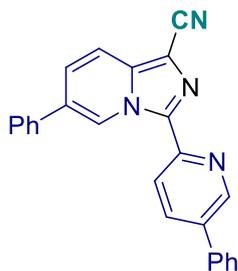
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.66 (с, 1H), 7.91 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.69 (дд, $J = 9.3, 1.3$ Гц, 1H), 7.66 – 7.59 (м, 2H), 7.56 – 7.42 (м, 3H), 4.55 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.50 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 158.9, 137.8, 135.8, 131.7, 129.5, 129.2, 128.8, 128.2, 127.4, 123.9, 116.9, 114.1, 105.3, 62.5, 14.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 292.1081. Найдено: 292.1082.

6-Фенил-3-(5-фенилпиридин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил (**32m'**)



Выход 12% (45 мг, 0,12 ммоль). Тв. вещество белого цвета. Т. пл. 215-217 °С.

PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0,18$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 10.42 (с, 1H), 9.10 – 8.83 (м, 1H), 8.45 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.05 (дд, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.84 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.77 – 7.62 (м, 4H), 7.62 – 7.39 (м, 7H).

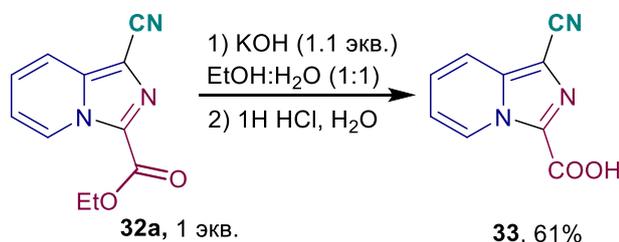
$^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 148.5, 146.8, 137.7, 137.3, 137.2, 136.9, 136.0, 135.3, 129.7, 129.43, 129.37, 128.7, 128.6, 127.4, 127.2, 126.5, 125.0, 122.8, 116.7, 115.5, 103.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_4]^+$: 373.1448. Найдено: 373.1439.

Эксперимент к Схеме 5.2

Опыт а)

Соединение **33** было получено с выходом 61% (114 мг, 0.61 ммоль) в соответствии с модифицированной методикой, описанной в литературе [324].



К раствору **32a** (1.0 ммоль, 215.2 мг) в смеси этанола и воды (1:1, 20 мл) при перемешивании добавляли KOH (61.7 мг, 1.1 ммоль, 1.1 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, летучие вещества удаляли при пониженном давлении до одной трети объема раствора, раствор разбавляли водой и экстрагировали

диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли 1 Н водным раствором HCl до pH 4-5 и экстрагировали смесью метанола и DCM (1:9). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении для получения кислоты.

1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота (**33**)

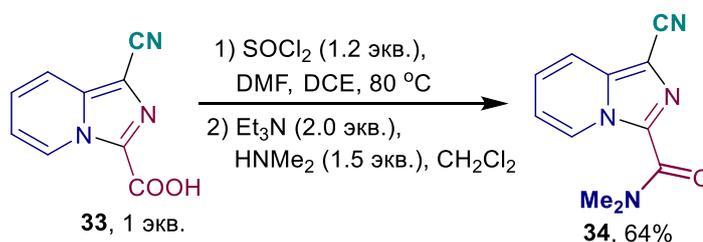


¹H ЯМР (300.13 МГц, метанол-*d*₄, δ): 9.45 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H), 7.92 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.60 – 7.50 (м, 1H), 7.25 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, метанол-*d*₄, δ): 160.0, 138.4, 129.4, 128.2, 127.1, 117.2, 116.5, 114.8, 102.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺. Вычислено для [C₉H₅N₃O₂]⁺: 188.0455. Найдено: 188.0454

Соединение **34** было получено в соответствии с модифицированной методикой, описанной в литературе [324].



В круглодонную колбу объемом 10 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли соединение **33** (112 мг, 0.6 ммоль), ДМФА (1 капля, 5 мол.%), SOCl₂ (50 мкл, 7.2 ммоль, 1.2 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл) и перемешивали смесь при 80 °С на масляной бане в течение 0.5 часов. Смесь концентрировали под вакуумом для получения ацилхлорида в виде твердого вещества зеленого цвета. Затем к раствору ацилхлорида добавляли 30%-ный раствор Me₂NH (0.2 мл, 0.9 ммоль, 1.5 экв.) в метаноле, Et₃N (0.2 мл, 1.2 ммоль, 2.0 экв.) и дихлорметан (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂.

1-циано-*N,N*-диметилимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид (34)



Выход 64% (82 мг, 0.38 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 135-137 °С.

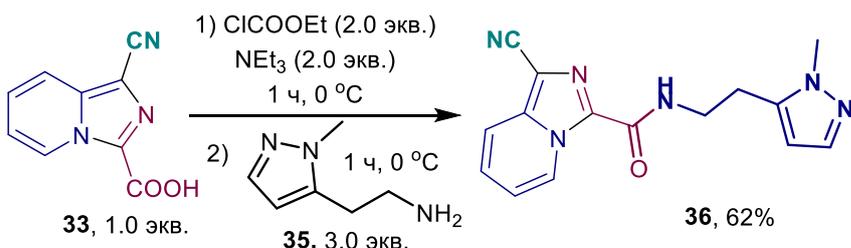
DCM/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.54$ (DCM/EtOAc = 2:1)

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.31 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.35 – 7.28 (м, 1H), 6.97 (т, $J = 7.0$, 1H), 3.56 (с, 3H), 3.18 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.3, 137.9, 131.6, 127.6, 126.7, 116.5, 115.6, 115.0, 102.7, 39.5, 36.7.

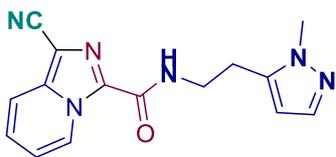
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}]^+$: 215.0927. Найдено: 215.0932

Соединение **36** было синтезировано с использованием следующего метода:



Этилхлорформат (72 мкл, 0.9 ммоль, 2.0 экв.) и NEt_3 (125 мкл, 0.9 ммоль, 2.0 экв.) добавляли к раствору кислоты **33** (85 мг, 0.45 ммоль, 1.0 экв.) в DCM при перемешивании при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С в течение 1 часа. После этого к реакционной смеси добавили 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-амин **5** (169 мг, 1.35 ммоль, 3.0 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение еще 1 часа. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры. Затем смесь промывали водой (1×10 мл), 5%-ным раствором H_2SO_4 (1×10 мл) и раствором NaHCO_3 (1×10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

1-циано-*N*-[2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)этил]имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид (36)



Выход 62% (82 мг, 0.28 ммоль). Тв. в-во. Т.пл. 202-204 °С.

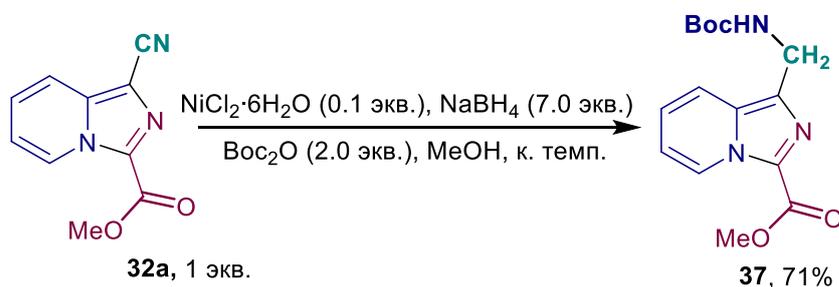
^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): δ 9.51 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 9.08 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H), 7.94 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.54 – 7.43 (м, 1H), 7.30 – 7.25 (м, 1H), 7.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.11 (с, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.55 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.92 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 158.0, 139.7, 138.1, 137.4, 131.0, 127.6, 126.7, 116.7, 116.4, 114.8, 104.3, 101.2, 37.6, 36.0, 25.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}]^+$: 295.1302. Найдено: 295.1297.

Опыт b)

Соединение **37** было синтезировано в соответствии с модифицированной методикой, описанной в литературе [325].



К раствору имидазопиридина **32a** (215 мг, 1 ммоль, 1.0 экв.) в CH_3OH (10 мл), охлажденному до 0°C при перемешивании добавляли $\text{Вос}_2\text{O}$ (219 мг, 2 ммоль, 2.0 экв.) и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (24 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.). Затем небольшими порциями в течение 30 мин добавляли NaBH_4 (265 мг, 7 ммоль, 7.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли этилендиамин (133 мкл, 2 ммоль, 2.0 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Затем остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и экстрагировали насыщенным NaHCO_3 (2×25 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

Метил 1-[[трет-бутоксикарбонил]аминометил]имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (**37**)



Выход 71% (217 мг, 0.71 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. $96\text{--}98^\circ\text{C}$.

PE/EtOAc = от 3:1 до 1:1, $R_f = 0.2$ ($\text{PE/EtOAc} = 2:1$).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 9.26 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.14 – 7.01 (м, 1H), 6.97 – 6.85 (м, 1H), 5.16 (с, 1H), 4.61 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.00 (с, 3H), 1.41 (с, 9H).

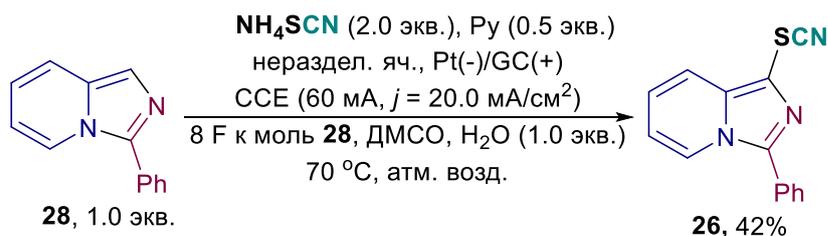
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 159.8, 156.0, 132.4, 131.9, 125.6, 125.5, 122.7, 118.3, 116.0, 79.6, 52.3, 37.6, 28.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4]^+$: 306.1448. Найдено: 306.1443.

Эксперимент к схеме 5.3

Опыт а)

Соединение **26** было синтезировано в соответствии с методикой, описанной в литературе [323].



Неразделенный ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см^2) и платиновым катодом (3 см^2) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор 3-фенилимидазо[1,5-а]пиридина **28** (1.0 ммоль, 194 мг, 1.0 экв.), NH_4SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H_2O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при $70 \text{ } ^\circ\text{C}$ при перемешивании в течение 214 мин. при $I = 60 \text{ мА}$. После этого реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) ($2 \times 30 \text{ мл}$). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около $30\text{-}40 \text{ } ^\circ\text{C}$).

3-Фенил-1-тиоцианат имидазо[1,5-а]пиридина (**26**)



Выход 42% (106 мг, 0.42 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. $107\text{-}108 \text{ } ^\circ\text{C}$.

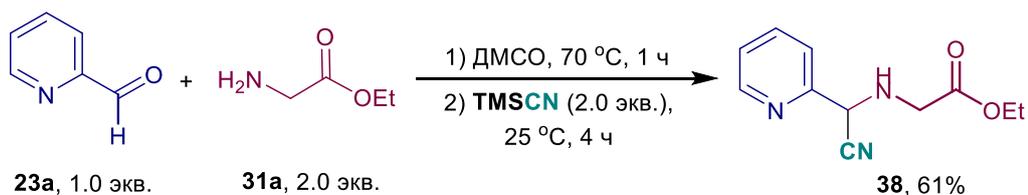
PE:EtOAc = от 4:1 до 2:1. $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.32 (д, $J = 7.1 \text{ Гц}$, 1H), 7.81 – 7.68 (м, 3H), 7.61 – 7.46 (м, 3H), 7.09 (дд, $J = 8.9, 6.7 \text{ Гц}$, 1H), 6.78 (т, $J = 7.1 \text{ Гц}$, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.3, 135.4, 129.8, 129.3, 128.8, 128.4, 123.4, 122.8, 117.4, 114.5, 110.6, 108.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{S}]^+$: 252.0590. Найдено: 252.0600.

Опыт b)



В колбу загружали пиридин-2-карбальдегид **23a** (107 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), этиловый эфир глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.), а также растворяли в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 70 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли TMSCN (2.0 ммоль, 259 мкл, 2.0 экв.). Затем смесь дополнительно перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. После завершения реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **38** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂.

Этил[циано(пиридин-2-ил)метил]глицинат (**38**)



Выход 61% (134 мг, 0.61 ммоль). Масло.

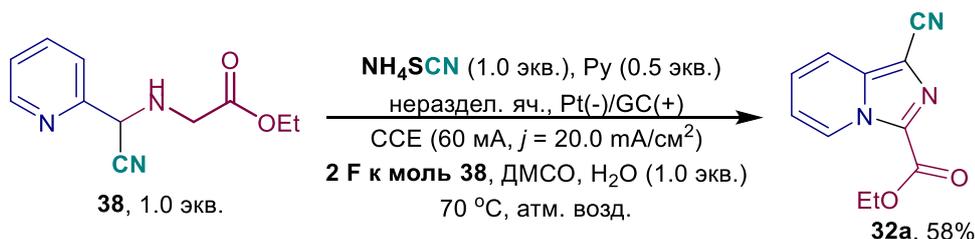
PE/EtOAc = от 3:1 до 1:1, R_f = 0.12 (PE/EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): 8.60 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 7.77 – 7.67 (м, 1H), 7.50 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.32 – 7.27 (м, 1H), 5.01 (с, 1H), 4.18 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 3.60 (с, 2H), 2.71 (с, 1H), 1.25 (т, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 170.8, 153.2, 149.9, 137.5, 124.1, 122.1, 117.9, 61.3, 55.1, 48.1, 14.2.

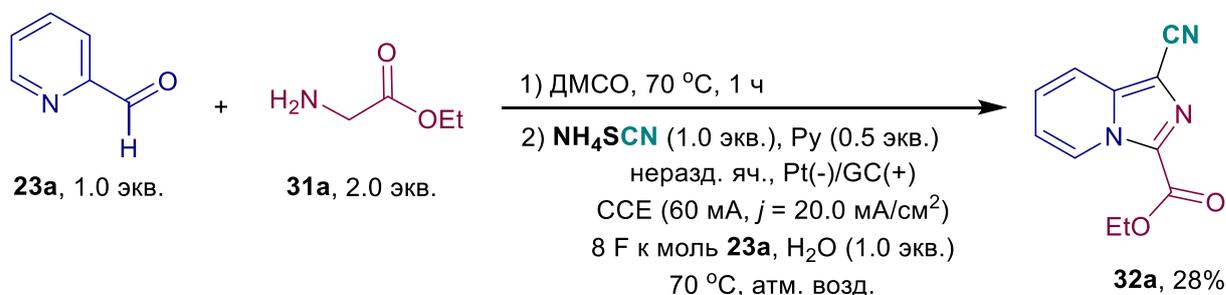
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₁H₁₄N₃O₂]⁺: 220.1081. Найдено: 220.1089.

Опыт c)



Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор этил(циано(пиридин-2-ил)метил)глицината **38** (110 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), NH₄SCN (38 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.) и пиридина (20.0 мкл, 0.25 ммоль, 0.5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (0.5 ммоль, 9.0 мкл, 0.5 экв.) подвергали электролизу при постоянном токе при температуре 70 °С при перемешивании в течение 60 минут. при I = 60 мА (j = 20 мА/см²). После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукт **32a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1) с выходом 58 % (63 мг, 0.29 ммоль).

Опыт d)



1) В реакционный сосуд загружали пиридин-2-карбальдегид **23a** (107 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), этиловый эфир глицина **31a** (2.0 ммоль, 206 мг, 2.0 экв.) в 10 мл ДМСО. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 70 °С. Полное превращение **23a** подтверждали с помощью ТСХ. Смесь охлаждали до комнатной температуры и анализировали с помощью HRMS.

Подтверждено образование имида **A**.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₁₂H₁₃N₂O₂]⁺: 193.0972. Найдено: 193.0967.

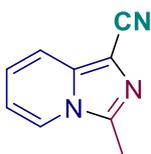
2) Неразделенная ячейка была снабжена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.), пиридин (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0.5 экв.) и H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) были добавлены к раствору из шага 1. Полученную смесь электролизировали в условиях постоянного тока при 70 °С при магнитном перемешивании в течение 214 мин. с I = 60 мА. После этого реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием

роторного испарителя (15-20 мм рт. ст.), (температура бани около 30–40 °С). Продукт **32a** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (PE:EtOAc = от 8:1 до 2:1) с выходом 28 % (60 мг, 0,28 ммоль).

Эксперимент к Таблице 5.3

Неразделенная ячейка была оснащена стеклоуглеродным анодом (3 см²) и платиновым катодом (3 см²) и подключена к регулируемому источнику питания постоянного тока. Раствор пиридин-2-карбальдегида **23a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), α-аминоэфира **31** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (2.0 ммоль, 152 мг, 2.0 экв.) и пиридина (0.5 ммоль, 39 мг, 40.0 мкл, 0,5 экв.) в 10 мл ДМСО с H₂O (1.0 ммоль, 18.0 мкл, 1.0 экв.) подвергали электролизу в условиях постоянного тока при 70 °С при перемешивании в течение 214 мин. при I = 60 мА ($j = 20$ мА/см²). После этого реакцию смесь разбавляли H₂O (30 мл) и промывали смесью ПЭ и этилацетата (1:1) (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт.ст.) (температура бани около 30-40 °С). Продукты **39a-d, f, g** и **40a-i** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂.

3-Метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (**39a**)



Выход 19% (30 мг, 0.19 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 142-144 °С.

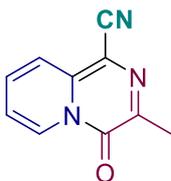
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, R_f = 0.2 (PE/EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ): δ 7.85 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 7.66 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 7.11 (дд, J = 9.2, 7.1 Гц, 1H), 6.84 (т, J = 7.1 Гц, 1H), 2.68 (с, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ): 137.3, 137.1, 123.8, 122.2, 117.4, 115.7, 114.4, 101.7, 12.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺. Вычислено для [C₉H₈N₃]⁺: 158.0713. Найдено: 158.0712.

3-Метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрил (**40a**)



Выход 25% (46 мг, 0.25 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 163-164 °С.

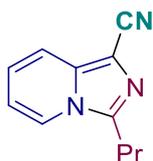
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, R_f = 0.45 (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 8.95 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.78 – 7.62 (м, 1H), 7.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.58 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 150.7, 145.3, 138.6, 133.8, 126.9, 122.2, 118.3, 116.3, 103.3, 20.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}]^+$: 186.0662. Найдено: 186.0664.

3-Пропилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (39b)



Выход 20% (37 мг, 0.20 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 108-110 °С.

PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.90 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.09 (дд, $J = 9.1, 6.8$ Гц, 1H), 6.81 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.95 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.89 (секст, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.04 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 141.0, 137.1, 123.8, 122.2, 117.4, 115.8, 114.3, 101.6, 28.5, 20.1, 14.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3]^+$: 186.1026. Найдено: 186.1030.

4-Оксо-3-пропил-4H-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрил (40b)



Выход 27% (58 мг, 0.27 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 112-113 °С.

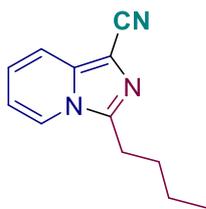
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.98 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.93 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.73 – 7.64 (м, 1H), 7.34 – 7.17 (м, 1H), 2.94 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.80 (секст, $J = 7.4$ Гц, 2H) 1.03 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 150.5, 148.7, 138.5, 133.7, 127.1, 122.3, 118.2, 116.5, 103.6, 35.6, 20.5, 14.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3]^+$: 214.0975. Найдено: 214.0977.

3-Бутилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (39с)



Выход 24% (48 мг, 0.24 ммоль). Масло.

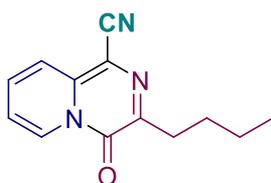
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.55$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.92 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.18 – 7.07 (м, 1H), 6.85 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.02 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.85 (квинт, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.44 (секст, $J = 7.1$ Гц, 2H), 0.97 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 141.2, 137.0, 124.2, 122.2, 117.5, 115.2, 114.6, 101.2, 28.7, 26.3, 22.6, 13.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$: 200.1182. Найдено: 200.1186.

3-Бутил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрил (40с)



Выход 36% (82 мг, 0.36 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 114-116 °С.

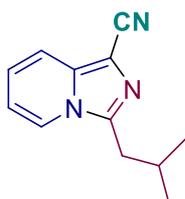
PE/EtOAc = от 5:1 to 1:1, $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 8.96 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.76 – 7.62 (м, 1H), 7.26 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.93 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.72 (квинт, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.41 (секст, $J = 7.6$ Гц, 2H), 0.93 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 141.2, 137.0, 124.2, 122.2, 117.5, 115.2, 114.6, 101.2, 28.7, 26.3, 22.6, 13.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}]^+$: 228.1131. Найдено: 228.1125.

3-изо-Бутилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (39d)



Выход 21% (42 мг, 0.21 ммоль). Масло.

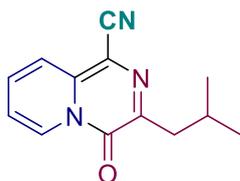
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.48$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 7.91 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.08 (дд, $J = 9.2, 6.8$ Гц 1H), 6.81 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.86 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.24 (септ, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.00 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 140.6, 137.1, 123.8, 122.3, 117.4, 115.7, 114.3, 101.8, 35.5, 27.5, 22.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$: 200.1182. Найдено: 200.1189.

3-изо-Бутил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиазин-1-карбонитрил (40d)



Выход 28% (64 мг, 0.28 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 130-131 °С.

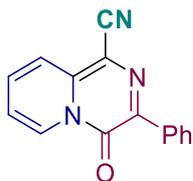
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): 8.98 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.93 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.76 – 7.60 (м, 1H), 7.27 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.84 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.28 (септ, $J = 6.7$ Гц, 1H), 0.98 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 150.6, 148.1, 138.5, 133.7, 127.2, 122.3, 118.2, 116.5, 103.6, 42.3, 27.3, 22.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}]^+$: 228.1131. Найдено: 228.1130.

4-Оксо-3-фенил-4H-пиридо[1,2-a]пиазин-1-карбонитрил (40e)



Выход 42% (104 мг, 0.42 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 207-208 °С.

PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.40$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.20 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.41 (дд, $J = 8.1, 1.7$ Гц, 2H), 8.03 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.86 – 7.70 (м, 1H), 7.55 – 7.42 (м, 3H), 7.41 – 7.30 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 149.6, 140.1, 138.8, 135.5, 134.7, 129.9, 128.8, 128.4, 128.1, 122.6, 118.9, 116.3, 104.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}]^+$: 248.0818. Найдено: 248.0821.

3-(4-Фторфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (39f) [318]



Выход 17% (40 мг, 0.17 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 192-193 °С (лит. т. пл. 191-193 °С).

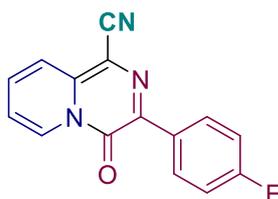
PE/EtOAc = от 5:1 to 2:1. $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.56 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.95 – 7.80 (м, 3H), 7.49 – 7.29 (м, 3H), 7.02 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 162.8 (д, $J = 247.8$ Гц), 138.8, 137.5, 131.0 (д, $J = 8.4$ Гц), 126.1, 124.6 (д, $J = 3.3$ Гц), 124.2, 116.4, 116.2 (д, $J = 21.9$ Гц), 115.6, 115.4, 101.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_3]^+$: 238.0775. Найдено: 238.0776.

3-(4-Фторфенил)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрил (40f)



Выход 25% (66 мг, 0.25 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 192-193 °С.

PE/EtOAc = от 5:1 to 1:1, $R_f = 0.31$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.18 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.57 – 8.25 (м, 2H), 8.18 – 7.96 (м, 2H), 7.69 – 7.60 (м, 1H), 7.38 – 7.21 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6) δ 162.5 (д, $J = 247.2$ Гц), 149.6, 139.2, 136.9, 136.2, 132.2 (д, $J = 3.3$ Гц), 130.2 (д, $J = 8.4$ Гц), 128.3, 121.9, 120.1, 116.7, 115.0 (д, $J = 22.2$ Гц), 103.2.

^{19}F ЯМР (282.5 МГц, ДМСО- d_6) δ -112.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_3\text{O}]^+$: 266.0724. Найдено: 266.0720.

3-(4-Хлорфенил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрил (39g) [318]



Выход 17% (43 мг, 0.17 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 205-206 °С (лит. [318] т. пл. 204-205 °С).

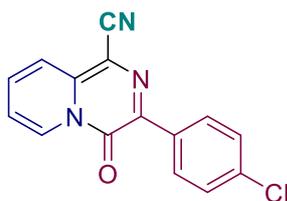
PE/EtOAc = от 5:1 до 2:1, $R_f = 0.58$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.62 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 8.10 – 7.77 (м, 3H), 7.76 – 7.49 (м, 2H), 7.49 – 7.22 (м, 1H), 7.20 – 6.85 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 138.6, 137.6, 134.5, 130.3, 129.2, 127.0, 126.2, 124.3, 116.5, 115.6, 115.5, 101.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_3]^+$: 254.0480. Найдено: 254.0474.

3-(4-Хлорфенил)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрил (40g)



Выход 23% (65 мг, 0.23 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 168-169 °С.

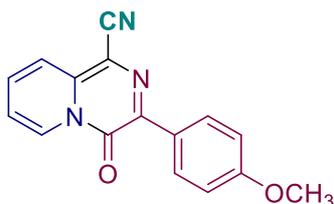
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.19 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.36 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.17 – 7.99 (м, 2H), 7.73 – 7.62 (м, 1H), 7.53 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 149.6, 139.3, 137.3, 135.5, 134.5, 133.6, 129.6, 128.5, 128.2, 122.0, 120.3, 116.7, 103.44.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}]^+$: 282.0429. Найдено: 282.0431.

3-(4-Метоксифенил)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрил (40h)



Выход 36% (100 мг, 0.36 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 228-230 °С.

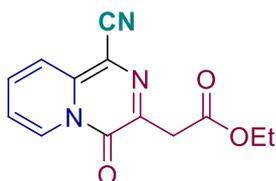
PE/EtOAc = от 5:1 до 1:1, $R_f = 0.22$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.14 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.34 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.04 – 7.94 (м, 2H), 7.66 – 7.52 (м, 1H), 7.05 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.83 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 160.1, 149.6, 138.7, 137.6, 136.0, 129.6, 128.2, 128.0, 121.8, 119.7, 116.9, 113.6, 103.0, 55.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 278.0924 Найдено: 278.0916.

Этил 2-(1-циано-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пирозин-3-ил)ацетат (40i)



Выход 43% (111 мг, 0.43 ммоль). Тв. в-во. Т. пл. 150-151 °С.

PE/EtOAc = от 3:1 до 1:1, $R_f = 0.30$ (PE/EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ): δ 9.04 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.87 – 7.77 (м, 1H), 7.43 – 7.33 (м, 1H), 4.22 (к, 7.1 Гц, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ): 169.5, 163.1, 150.4, 140.6, 139.3, 135.0, 127.4, 122.4, 118.9, 116.0, 103.9, 61.4, 39.8, 14.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3]^+$: 258.0873. Найдено: 258.0879

Методика проведения циклической вольтамперометрии (Рисунок 5.4)

Циклическая вольтамперометрия (CV) проводилась на компьютерном потенциостате IPC-Pro M производства «Ecopix» (погрешность скорости сканирования 1,0%, настройка потенциала 0,25 мВ; скорость сканирования 50-250 мВ с^{-1}). Анализируемые растворы готовили в 5 мл ДМСО с 0,1 М H_2O , $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ (0,1 М) в качестве вспомогательного электролита и аналита (0,1 М). Эксперименты проводились в пятигорлой стеклянной электрохимической ячейке объемом 10 мл с водяной рубашкой для термостатирования. Кривые CV были записаны с использованием трехэлектродной схемы. В типичном случае использовалось 10 мл раствора. Рабочим электродом служил дисковый стеклоуглеродный электрод ($d = 3$ мм, площадь поверхности $\approx 0,07$ см^2). Вспомогательным электродом служила платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/AgNO_3 , который был соединен с раствором пористой стеклянной мембраной. Растворы выдерживали в терморегулируемых условиях при температуре $15 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и деаэрировали барботированием аргона. Электрохимические эксперименты проводились в атмосфере аргона. Рабочий электрод отполировывали на подушечке из синтетической замши с использованием полировальной пасты на основе Cr_2O_3 (размер частиц ≈ 5 мкм),

потом промывали ацетонитрилом. Полировка проводилась перед каждой записью кривой CV.

Методика для тестирования соединений на фунгицидную активность

Методика для тестирования синтезированных соединений на фунгицидную активность представлен в экспериментальной части к гл. 2.1

Рентгеноструктурный анализ (РСА)

Данные РСА были собраны при температуре 100 К на дифрактометре Rigaku Synergy S, оснащённом зональным детектором HyPix6000HE (геометрия каппа, технология ω -сканирования без заслонок), с использованием монохроматизированного Cu K α -излучения. Данные об интенсивности были интегрированы и скорректированы на поглощение и затухание с помощью программы CrysAlisPro. Структура была получена прямыми методами с использованием SHELXT11 и уточнена на F11 с использованием SHELXL-201812 в программе OLEX2. Все атомы, не содержащие водорода, были очищены с помощью индивидуальных параметров анизотропного смещения. Расположение атомов водорода (H4A, H4B, H7A и H7B) было определено по карте разности электронных плотностей; эти атомы водорода были уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Все остальные атомы водорода были размещены в идеальных расчётных положениях и преобразованы в движущиеся атомы с параметрами относительного изотропного смещения.

CCDC 2351120 содержит дополнительные кристаллографические данные для соединения **33**. Эти данные можно бесплатно получить в Кембриджском центре кристаллографических данных по ссылке <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Подготовка образца: соединение **33** растворяли в MeOH и кристаллизовали путем диффузии паров петролейного эфира.

Рисунок 1. Молекулярная структура **33**, представленная в виде тепловых эллипсоидов ($P = 50\%$).

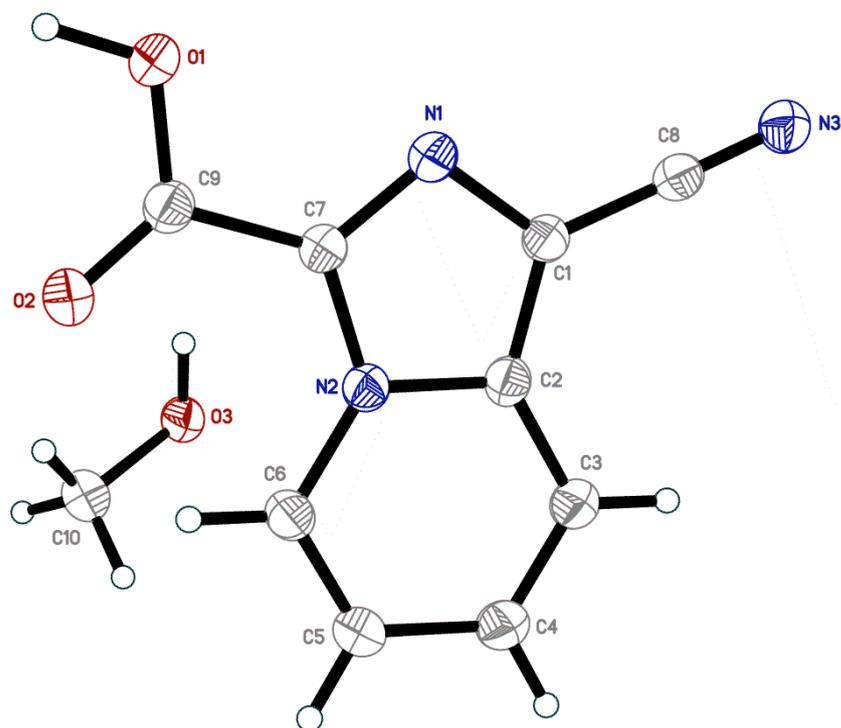


Таблица 1. Кристаллические характеристики и уточнение структуры 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (**33**)·CH₃OH

Брутто-формула	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃
Молекулярная масса	219.20
Температура	100.00(10) К
Длина волны	1.54184 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /c
Размеры элементарной ячейки	a = 6.83230(10) Å α = 90° b = 8.60550(10) Å β = 99.702(2)° c = 17.5983(3) Å γ = 90°
Объем	1019.90(3) Å ³
Z	4
Плотность	1.428 мг/м ³
Коэффициент абсорбции F(000)	0.916 мм ⁻¹ 456
Размер кристалла	0.56 x 0.2 x 0.17 мм ³
Тета-диапазон для сбора данных	от 5.099 до 79.639°.
Диапазон значений Собранные отражения	-8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 7, -22 ≤ l ≤ 22 11426
Независимые отражения	2212 [R(int) = 0.0291]

Точность до тетта = 67.684	100.0 %
Коррекция поглощения	аналитическая
Макс. и мин. трансмиссия	0.908 и 0.788
Способ уточнения	Полная матрица наименьших квадратов на F ²
Данные / ограничения / параметры	2212 / 0 / 155
Критерий согласия на F ²	1.095
Итоговые R-индексы [I>2 сигма(I)]	R1 = 0.0391, wR2 = 0.1036
Индексы R (все данные)	R1 = 0.0410, wR2 = 0.1052
Абсолютный структурный параметр	0.0025(6)
Наибольшая разница вершина и отверстие	0.292 и -0.233 e.Å ⁻³

Таблица 2. Атомарные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропного смещения ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для соединения **4**. U(eq) определяется как одна треть следа

ортогонализованного тензора U^{ij}

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1364(1)	4957(1)	4508(1)	28(1)
O(2)	2401(2)	5254(1)	3368(1)	32(1)
O(3)	8825(2)	7155(1)	4119(1)	30(1)
N(1)	4292(2)	2870(1)	4997(1)	22(1)
N(2)	5625(2)	3117(1)	3930(1)	21(1)
N(3)	7036(2)	246(1)	6257(1)	28(1)
C(1)	5945(2)	1961(1)	5062(1)	22(1)
C(2)	6825(2)	2085(1)	4402(1)	22(1)
C(3)	8491(2)	1430(2)	4143(1)	27(1)
C(4)	8871(2)	1830(2)	3434(1)	29(1)
C(5)	7619(2)	2898(2)	2967(1)	28(1)
C(6)	6024(2)	3533(2)	3211(1)	24(1)
C(7)	4110(2)	3557(1)	4315(1)	22(1)
C(8)	6572(2)	1021(2)	5723(1)	24(1)
C(9)	2538(2)	4678(1)	4004(1)	24(1)
C(10)	7965(2)	7456(2)	3335(1)	34(1)

Таблица 3. Длины связей [Å] и углы [°] для соединения **33**

O(1)-H(1)	0.99(2)	C(9)-O(1)-H(1)	112.0(12)
O(1)-C(9)	1.3135(15)	C(10)-O(3)-H(3A)	108.4(15)
O(2)-C(9)	1.2138(16)	C(7)-N(1)-C(1)	106.34(10)
O(3)-H(3A)	0.90(3)	C(2)-N(2)-C(6)	121.68(11)
O(3)-C(10)	1.4285(16)	C(7)-N(2)-C(2)	107.39(10)
N(1)-C(1)	1.3632(16)	C(7)-N(2)-C(6)	130.93(11)
N(1)-C(7)	1.3254(16)	N(1)-C(1)-C(2)	110.67(11)

N(2)-C(2)	1.3854(16)	N(1)-C(1)-C(8)	121.68(11)
N(2)-C(6)	1.3865(15)	C(2)-C(1)-C(8)	127.64(11)
N(2)-C(7)	1.3819(15)	N(2)-C(2)-C(1)	104.63(10)
N(3)-C(8)	1.1522(17)	N(2)-C(2)-C(3)	119.38(11)
C(1)-C(2)	1.3988(17)	C(1)-C(2)-C(3)	135.99(12)
C(1)-C(8)	1.4228(17)	C(2)-C(3)-H(3)	120.6
C(2)-C(3)	1.4127(17)	C(4)-C(3)-C(2)	118.85(12)
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	120.6
C(3)-C(4)	1.3608(18)	C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(4)-C(5)	120.40(12)
C(4)-C(5)	1.4197(19)	C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(5)-H(5)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5)	119.4
C(5)-C(6)	1.3520(18)	C(6)-C(5)-C(4)	121.12(12)
C(6)-H(6)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5)	119.4
C(7)-C(9)	1.4780(17)	N(2)-C(6)-H(6)	120.7
C(10)-H(10A)	0.9800	C(5)-C(6)-N(2)	118.58(12)
C(10)-H(10B)	0.9800	C(5)-C(6)-H(6)	120.7
C(10)-H(10C)	0.9800	N(1)-C(7)-N(2)	110.96(10)
		N(1)-C(7)-C(9)	125.26(11)
		N(2)-C(7)-C(9)	123.76(11)
		N(3)-C(8)-C(1)	178.42(14)
		O(1)-C(9)-C(7)	111.00(11)
		O(2)-C(9)-O(1)	125.90(12)
		O(2)-C(9)-C(7)	123.09(12)
		O(3)-C(10)-H(10A)	109.5
		O(3)-C(10)-H(10B)	109.5
		O(3)-C(10)-H(10C)	109.5
		H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
		H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
		H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5

Таблица 4. Параметры анизотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **33**. Показатель коэффициента анизотропного смещения имеет вид: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	28(1)	27(1)	30(1)	5(1)	10(1)	8(1)
O(2)	34(1)	36(1)	28(1)	9(1)	8(1)	12(1)
O(3)	28(1)	34(1)	30(1)	8(1)	9(1)	9(1)
N(1)	23(1)	21(1)	23(1)	-1(1)	4(1)	1(1)
N(2)	22(1)	20(1)	20(1)	0(1)	3(1)	1(1)
N(3)	31(1)	28(1)	26(1)	2(1)	5(1)	5(1)
C(1)	23(1)	22(1)	21(1)	0(1)	4(1)	2(1)
C(2)	23(1)	20(1)	22(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(3)	27(1)	28(1)	26(1)	1(1)	5(1)	6(1)
C(4)	28(1)	32(1)	28(1)	1(1)	8(1)	6(1)
C(5)	31(1)	29(1)	24(1)	2(1)	8(1)	2(1)
C(6)	29(1)	23(1)	21(1)	2(1)	5(1)	0(1)
C(7)	23(1)	20(1)	22(1)	0(1)	5(1)	2(1)
C(8)	24(1)	24(1)	24(1)	-2(1)	6(1)	2(1)

C(9)	24(1)	22(1)	25(1)	0(1)	5(1)	1(1)
C(10)	40(1)	34(1)	29(1)	6(1)	7(1)	6(1)

Таблица 5. Координаты водорода ($\times 10^4$) и параметры изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **33**

	x	y	z	U(eq)
H(1)	350(30)	5760(30)	4320(12)	56(6)
H(3A)	7830(40)	7050(30)	4396(13)	61(6)
H(3)	9333	722	4459	32
H(4)	9979	1392	3251	35
H(5)	7907	3171	2474	33
H(6)	5195	4250	2896	29
H(10A)	8350	8497	3190	51
H(10B)	6515	7396	3278	51
H(10C)	8439	6682	3001	51

CCDC 2367091 содержит дополнительные кристаллографические данные для **40с**. Эти данные можно бесплатно получить в Кембриджском центре кристаллографических данных по ссылке <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Подготовка образца: соединение **40с** растворяли в EtOAc и кристаллизовали путем диффузии паров петролейного эфира.

Рисунок 2. Молекулярная структура **40с** представлена в виде тепловых эллипсоидов ($P = 50\%$)

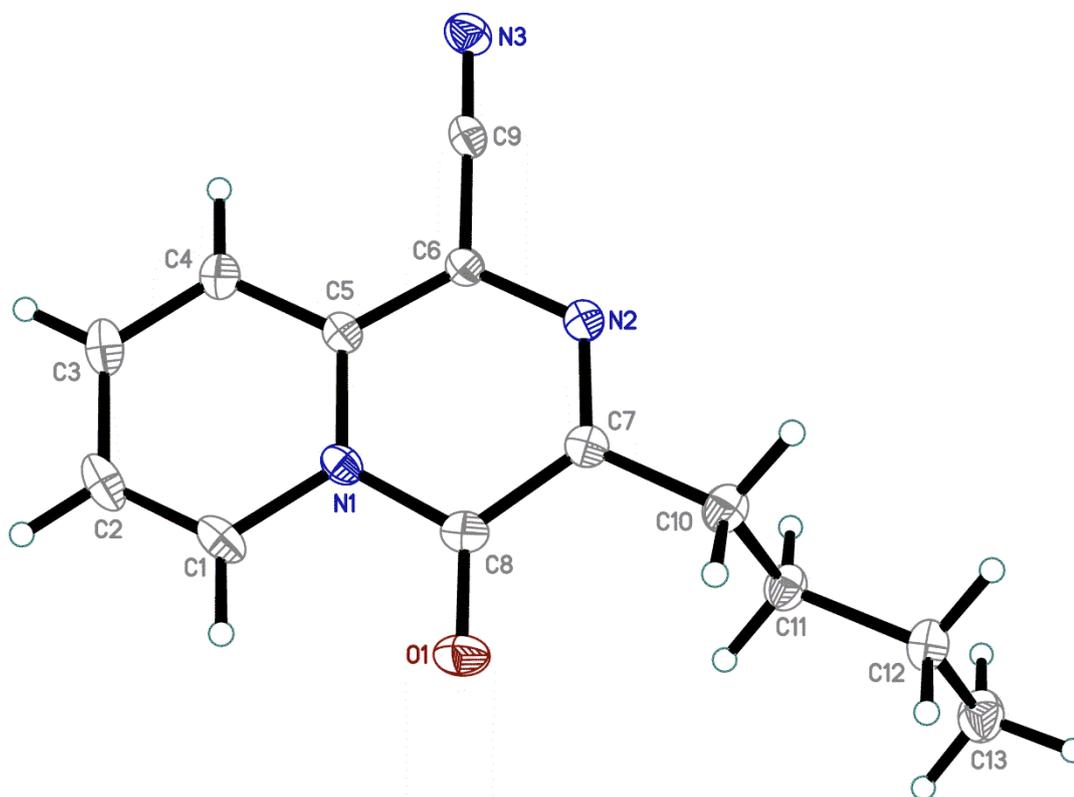


Таблица 6. Кристаллические характеристики и уточнение структуры 3-бутил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пирозин-1-карбонитрила (**40с**)

Брутто-формула	$C_{13}H_{13}N_3O$
Молекулярная масса	227.26
Температура	100.00(10) К
Длина волны	1.54184 Å
Кристаллическая система	орторомбическая
Пространственная группа	$Pna2_1$
Размеры элементарной ячейки	$a = 14.33580(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.76510(10) \text{ Å}$ $\beta = 99.702(2)^\circ$ $c = 5.84040(10) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	$1152.51(2) \text{ Å}^3$
Z	4
Плотность	1.310 мг/м^3
Коэффициент абсорбции F(000)	0.694 мм^{-1} 480
Размер кристалла	$0.04 \times 0.02 \times 0.01 \text{ мм}^3$
Тета-диапазон для сбора данных	от 4.453 до 80.639° .
Диапазон значений Собранные отражения	$-8 \leq h \leq 8, -10 \leq k \leq 7, -22 \leq l \leq 22$ 11426
Независимые отражения	2212 [R(int) = 0.0291]
Точность до тетта = 67.684	100.0 %
Коррекция поглощения	аналитическая
Макс. и мин. трансмиссия	0.908 и 0.788
Способ уточнения	Полная матрица наименьших квадратов на F^2
Данные / ограничения / параметры	2212 / 0 / 155
Критерий согласия на F^2	1.095
Итоговые R-индексы [I>2 сигма(I)]	$R1 = 0.0391, wR2 = 0.1036$
Индексы R (все данные)	$R1 = 0.0410, wR2 = 0.1052$
Абсолютный структурный параметр	0.0025(6)
Наибольшая разница. вершина и отверстие	0.292 и -0.233 е.Å^{-3}

Таблица 7. Атомарные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропного смещения ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для соединения **40с**. $U(\text{eq})$ определяется как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij}

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5471(1)	4679(1)	8595(2)	23(1)
N(1)	5086(1)	3571(1)	5811(2)	16(1)
N(2)	6763(1)	3989(1)	3653(2)	16(1)
N(3)	6621(1)	2440(1)	-945(3)	22(1)
C(1)	4243(1)	3399(1)	6908(3)	22(1)
C(2)	3621(1)	2758(1)	6042(4)	25(1)
C(3)	3825(1)	2259(1)	3972(4)	23(1)
C(4)	4650(1)	2429(1)	2881(3)	19(1)
C(5)	5307(1)	3099(1)	3805(3)	15(1)
C(6)	6165(1)	3315(1)	2805(3)	15(1)
C(7)	6541(1)	4460(1)	5530(3)	17(1)
C(8)	5691(1)	4281(1)	6807(3)	18(1)
C(9)	6426(1)	2834(1)	731(3)	17(1)
C(10)	7198(1)	5224(1)	6422(3)	20(1)
C(11)	7853(1)	4854(1)	8301(3)	20(1)
C(12)	8531(1)	5637(1)	9099(3)	22(1)
C(13)	9195(1)	5291(1)	10959(4)	27(1)

Таблица 8. Длины связей [Å] и углы [°] для соединения **40c**

O(1)-C(8)	1.220(2)	C(1)-N(1)-C(8)	117.16(14)
N(1)-C(1)	1.3876(19)	C(5)-N(1)-C(1)	120.83(13)
N(1)-C(5)	1.377(2)	C(5)-N(1)-C(8)	121.97(13)
N(1)-C(8)	1.430(2)	C(7)-N(2)-C(6)	119.33(13)
N(2)-C(6)	1.3569(19)	N(1)-C(1)-H(1)	119.6
N(2)-C(7)	1.313(2)	C(2)-C(1)-N(1)	120.83(16)
N(3)-C(9)	1.153(2)	C(2)-C(1)-H(1)	119.6
C(1)-H(1)	0.9500	C(1)-C(2)-H(2)	120.1
C(1)-C(2)	1.352(2)	C(1)-C(2)-C(3)	119.85(15)
C(2)-H(2)	0.9500	C(3)-C(2)-H(2)	120.1
C(2)-C(3)	1.421(3)	C(2)-C(3)-H(3)	120.2
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-C(2)	119.58(15)
C(3)-C(4)	1.363(2)	C(4)-C(3)-H(3)	120.2
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(4)-C(5)	1.424(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.48(16)
C(5)-C(6)	1.3943(19)	C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(6)-C(9)	1.430(2)	N(1)-C(5)-C(4)	118.42(13)
C(7)-C(8)	1.451(2)	N(1)-C(5)-C(6)	117.29(13)
C(7)-C(10)	1.504(2)	C(6)-C(5)-C(4)	124.29(15)
C(10)-H(10A)	0.9900	N(2)-C(6)-C(5)	123.42(15)
C(10)-H(10B)	0.9900	N(2)-C(6)-C(9)	117.44(13)
C(10)-C(11)	1.531(2)	C(5)-C(6)-C(9)	119.10(13)
C(11)-H(11A)	0.9900	N(2)-C(7)-C(8)	123.28(13)
C(11)-H(11B)	0.9900	N(2)-C(7)-C(10)	118.91(14)
C(11)-C(12)	1.524(2)	C(8)-C(7)-C(10)	117.80(14)
C(12)-H(12A)	0.9900	O(1)-C(8)-N(1)	119.90(14)
C(12)-H(12B)	0.9900	O(1)-C(8)-C(7)	125.48(15)
C(12)-C(13)	1.521(2)	N(1)-C(8)-C(7)	114.62(14)
C(13)-H(13A)	0.9800	N(3)-C(9)-C(6)	178.89(15)

C(13)-H(13B)	0.9800	C(7)-C(10)-H(10A)	108.9
C(13)-H(13C)	0.9800	C(7)-C(10)-H(10B)	108.9
		C(7)-C(10)-C(11)	113.54(12)
		H(10A)-C(10)-H(10B)	107.7
		C(11)-C(10)-H(10A)	108.9
		C(11)-C(10)-H(10B)	108.9
		C(10)-C(11)-H(11A)	109.2
		C(10)-C(11)-H(11B)	109.2
		H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9
		C(12)-C(11)-C(10)	112.04(12)
		C(12)-C(11)-H(11A)	109.2
		C(12)-C(11)-H(11B)	109.2
		C(11)-C(12)-H(12A)	108.9
		C(11)-C(12)-H(12B)	108.9
		H(12A)-C(12)-H(12B)	107.7
		C(13)-C(12)-C(11)	113.35(13)
		C(13)-C(12)-H(12A)	108.9
		C(13)-C(12)-H(12B)	108.9
		C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
		C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
		C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
		H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
		H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
		H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5

Таблица 9. Параметры анизотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **40с**. Показатель коэффициента анизотропного смещения имеет вид: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	26(1)	25(1)	19(1)	-4(1)	2(1)	6(1)
N(1)	15(1)	16(1)	16(1)	2(1)	3(1)	2(1)
N(2)	15(1)	16(1)	17(1)	2(1)	0(1)	1(1)
N(3)	23(1)	23(1)	21(1)	-2(1)	5(1)	1(1)
C(1)	20(1)	23(1)	23(1)	4(1)	8(1)	5(1)
C(2)	16(1)	25(1)	33(1)	8(1)	8(1)	2(1)
C(3)	16(1)	20(1)	34(1)	4(1)	0(1)	-2(1)
C(4)	17(1)	16(1)	23(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(5)	15(1)	14(1)	17(1)	3(1)	1(1)	2(1)
C(6)	15(1)	15(1)	16(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(7)	18(1)	15(1)	17(1)	2(1)	-1(1)	2(1)
C(8)	20(1)	16(1)	17(1)	1(1)	0(1)	5(1)
C(9)	14(1)	17(1)	20(1)	3(1)	2(1)	0(1)
C(10)	22(1)	17(1)	22(1)	1(1)	-3(1)	-1(1)
C(11)	22(1)	18(1)	22(1)	2(1)	-3(1)	-2(1)
C(12)	19(1)	19(1)	26(1)	1(1)	-2(1)	-2(1)
C(13)	23(1)	31(1)	27(1)	4(1)	-5(1)	-3(1)

Таблица 10. Координаты водорода ($\times 10^4$) и параметры изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)для соединения **40c**

	x	y	z	U(eq)
H(1)	4102	3736	8285	26
H(2)	3049	2642	6816	30
H(3)	3390	1810	3352	28
H(4)	4787	2098	1494	22
H(10A)	6828	5773	7035	24
H(10B)	7577	5474	5134	24
H(11A)	7477	4630	9622	24
H(11B)	8210	4292	7713	24
H(12A)	8900	5864	7770	26
H(12B)	8170	6198	9686	26
H(13A)	9558	4739	10388	41
H(13B)	8836	5090	12306	41
H(13C)	9618	5821	11379	41

Таблицы 11. Торсионные углы [$^\circ$] для соединения **40c**

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.6(2)
N(1)-C(5)-C(6)-N(2)	-2.9(2)
N(1)-C(5)-C(6)-C(9)	179.43(13)
N(2)-C(7)-C(8)-O(1)	177.46(15)
N(2)-C(7)-C(8)-N(1)	-2.4(2)
N(2)-C(7)-C(10)-C(11)	-96.59(18)
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	0.0(2)
C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	179.74(13)
C(1)-N(1)-C(8)-O(1)	2.8(2)
C(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-177.37(13)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.2(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.2(2)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.3(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.94(14)
C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	176.80(14)
C(4)-C(5)-C(6)-C(9)	-0.8(2)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	0.5(2)
C(5)-N(1)-C(8)-O(1)	-179.56(13)
C(5)-N(1)-C(8)-C(7)	0.29(19)
C(6)-N(2)-C(7)-C(8)	1.8(2)
C(6)-N(2)-C(7)-C(10)	-178.44(14)
C(7)-N(2)-C(6)-C(5)	1.0(2)
C(7)-N(2)-C(6)-C(9)	178.66(13)
C(7)-C(10)-C(11)-C(12)	177.86(14)
C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	178.16(14)
C(8)-N(1)-C(5)-C(4)	-177.60(13)
C(8)-N(1)-C(5)-C(6)	2.16(19)
C(8)-C(7)-C(10)-C(11)	83.20(17)
C(10)-C(7)-C(8)-O(1)	-2.3(2)
C(10)-C(7)-C(8)-N(1)	177.84(12)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-179.71(15)

DFT-исследование

Все расчеты были выполнены с использованием пакета Gaussian 16 11. Оптимизация структуры была выполнена методом теории функционала плотности (DFT) на функционале плотности M062X12 [326] с базисным набором 6-311G(d,p). Эффекты сольватации были смоделированы с использованием модели CPCM, в качестве растворителя использовался ДМСО. Минимальные структуры были получены в результате оптимизации основного состояния. Был выполнен расчет частот колебаний, чтобы доказать, что оптимизированная структура соответствует истинному минимуму на поверхности потенциальной энергии. Переходные структуры были расположены с использованием алгоритма Берни. Переходные состояния были подтверждены наличием одной и только одной воображаемой частоты. Для визуализации использовался GaussView 6.0.

ВЫВОДЫ

1. Предложены подходы к электрохимическому синтезу *N*-гетероциклических соединений, что является нестандартным направлением в химии гетероциклов.
2. Разработаны методы синтеза 5- и 6- членных азотсодержащих гетероциклов классов тетрагидрохинолинов, имидазолов, имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинов с участием электрического тока. Созданные методы основаны на каскадных превращениях, включающих как *in-situ* функционализацию C(sp³)-Н субстратов, так и процессы конденсации, циклизации и окисления с образованием связей С-С и С-гетероатом.
3. Предложен электрохимический способ синтеза производных тетрагидрохинолина из иминов и простых эфиров. В обнаруженном процессе циклические простые эфиры выступают в роли предшественников диенофилов для аза-[4+2]-циклоприсоединения. Синтезирован широкий ряд производных тетрагидрохинолина с высокими выходами.
4. Разработан метод селективного присоединения простых эфиров к имиnam с образованием β-аминоэфиров с использованием *трет*-бутилгидропероксида в качестве инициатора. В данной реакции селективно образуются продукты присоединения в присутствии большого избытка сильного окислителя, несмотря на склонность и исходных реагентов, и продуктов к окислению.
5. Предложен электрохимический способ получения имидазолов из винилазидов и бензиламинов с использованием йодида калия в качестве электролита и редокс-медиатора. Получен широкий ряд имидазолов с хорошими выходами.
6. Установлено, что система NH₄SCN/электрический ток может использоваться для цианирования в синтезе гетероциклических соединений. Процессы анодного окисления при этом включают в себя два направления: 1) генерирование цианирующего агента из неорганического тиоцианата и 2) сборку гетероциклического каркаса в результате каскадного процесса окисления/циклизации.
7. Синтезирован широкий ряд 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, ароматических и гетероароматических аминов и NH₄SCN. Осуществлен синтез COOR- и CN- функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинов и 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и α-аминоэфиров с использованием системы NH₄SCN/электрический ток.
8. Показано, что полученные гетероциклические соединения обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам различных таксономических классов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CAN	Церий аммоний нитрат
DMCO	Диметилсульфоксид
DMFA	<i>N,N</i> -Диметилформаид
DMAA	<i>N,N</i> -Диметилацетамид
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
DCE	1,2-дихлорэтан
DMSO	Диметилсульфоксид
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформаид
DMA	<i>N,N</i> -Диметилацетамид
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
Ts	Тозил
Alk	Алкил
Ar	Fhbk
Boc	<i>Трет</i> -бутоксикарбонил
Ph	Фенил
HetAr	Гетероарил
Me	Метил
Et	Этил
HAT	Перенос атома водорода
Me	Метил
SET	Одноэлектронный перенос

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fochi M., Caruana L., Bernardi L. Catalytic asymmetric Aza-Diels-Alder reactions: The Povarov cycloaddition reaction // *Synthesis (Germany)*. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 135-157.
2. Guo W. et al. Developments towards synthesis of N-heterocycles from amidines: Via C-N/C-C bond formation // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2019. – V. 6, № 13. –P. 2120-2141.
3. Wang Y., Zhang W.X., Xi Z. Carbodiimide-based synthesis of N-heterocycles: Moving from two classical reactive sites to chemical bond breaking/forming reaction // *Chemical Society Reviews*. – 2020. – V. 49, № 16. – P. 5810-5849.
4. Hsieh J.C., Su H.L. Synthesis of N -Heterocycles via Transition-Metal-Catalyzed Tandem Addition/Cyclization of a Nitrile // *Synthesis (Germany)*. – 2020. V. 52, № 6. – P. 819-833.
5. Bhaskaruni S.V.H.S. et al. A review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2020. V. 13, № 1. – P. 1142-1178.
6. Maji M. et al. Recent advances in sustainable synthesis of N-heterocycles following acceptorless dehydrogenative coupling protocol using alcohols // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V.8. – P. 2673-2709.
7. Candeias N.R. et al. More sustainable approaches for the synthesis of *n*-based heterocycles // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109, № 6. – P. 2703–2802.
8. Li J., Huang C.Y., Li C.J. Cross-dehydrogenative coupling of unactivated alkanes // *Trends Chem. Cell Press*. – 2022. – V. 4, № 6. – P. 479–494.
9. Tian T., Li Z., Li C.J. Cross-dehydrogenative coupling: a sustainable reaction for C–C bond formations // *Green Chem.* – 2021. – V. 23, № 18. – P. 6789–6862.
10. Faisca Phillips A.M., Pombeiro A.J.L. Recent Developments in Transition Metal-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions of Ethers and Thioethers // *ChemCatChem*. – 2018. – V. 10, № 16. – P. 3354–3383.
11. Li C.J. Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – V. 42, № 2. – P. 335–344.
12. Girard S.A., Knauber T., Li C.J. The Cross-Dehydrogenative Coupling of C(sp³)-H bonds: A Versatile Strategy for C-C Bond Formations // *Angew. Chemie*. – 2014. – V. 53, № 1. – P. 74–100.
13. Feng Y. et al. α -Csp³-H Bond Functionalization of Simple Ethers in Radical Reactions //

- Synth.* – 2022. – V. 54, № 2. – P. 315–333.
14. Batra A., Singh P., Singh K.N. Recent Advances in Functionalization of α -C(sp³)-H Centres in Inactivated Ethers through Cross Dehydrogenative Coupling // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2017. – V. 2017, № 26. – P. 3739-3762.
 15. Lakshman M.K., Vuram P.K. Cross-dehydrogenative coupling and oxidative-amination reactions of ethers and alcohols with aromatics and heteroaromatics // *Chemical Science.* – 2017. – V. 8, № 9. – P. 5845-5888.
 16. Guo S.R., Kumar P.S., Yang M. Recent Advances of Oxidative Radical Cross-Coupling Reactions: Direct α -C(sp³)-H Bond Functionalization of Ethers and Alcohols // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2017. – V. 359, № 1. – P. 2-25.
 17. Alabugin I. V. Stereoelectronic Effects A Bridge Between Structure and Reactivity // *Wiley.* – 2016. –400 p.
 18. Alabugin I., Kuhn L. Oxygen: The Key to Stereoelectronic Control in Chemistry // *American Chemical Society.* – 2023. – doi: 10.1021/acsinfocus.7e7009.
 19. Alabugin I. V. et al. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone // *Chem. Soc. Rev.* 2021. – V. 50, № 18. – P. 10253–10345.
 20. Xue X.S. et al. The Essential Role of Bond Energetics in C-H Activation/Functionalization // *Chem. Rev.* – 2017. – V. 117, № 13. – P. 8622–8648.
 21. Sviatenko L.K. et al. Theoretical study of one-electron reduction and oxidation potentials of N-Heterocyclic compounds // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – V. 50, № 3. – P. 311–318.
 22. Luo Y.R. Comprehensive handbook of chemical bond energies // *Compr. Handb. Chem. Bond Energies. CRC Press.* – 2007. – P. 1–1656.
 23. Barckholtz C., Barckholtz T.A., Hadad C.M. C-H and N-H bond dissociation energies of small aromatic hydrocarbons // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121, № 3. – P. 491–500.
 24. Marcoux L., Adams R.N. Anodic oxidation of aromatic aza hydrocarbons // *J. Electroanal. Chem.* – 1974. – V. 49, № 1. – P. 111–122.
 25. Alberti A. et al. New insights into N-tert-butyl- α -phenylnitron (PBN) as a spin trap. Part 2. 1 The reactivity of PBN and 5,5-dimethyl-4,5-dihydropyrrole N-oxide (DMPO) toward N-heteroaromatic bases // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1997. – V. 0, № 5. – P. 887–892.
 26. Loveland J.W., Dimeler G.R. Anodic Voltammetry to +2.0 Volts: Application to Hydrocarbons and Oxidation Stability Studies // *Anal. Chem.* – 1961. – V. 33, № 9. – P. 1196–1201.

27. Roth H.G., Romero N.A., Nicewicz D.A. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry // *Synlett.* – 2016. – V. 27, № 5. – P. 714–723.
28. Fernández D.F. et al. Redefining the Synthetic Logic of Medicinal Chemistry. Photoredox-Catalyzed Reactions as a General Tool for Aliphatic Core Functionalization // *Org. Lett.* 2023. – V.26, № 14. – P. 2702–2707
29. You T. et al. A soluble iron (ii)-phthalocyanine-catalyzed intramolecular C (sp³)-H amination with alkyl azides // *Chemical Communications.* – 2021. – V. 57, №. 82. – P. 10711-10714.
30. Becker P. et al. Designing Homogeneous Bromine Redox Catalysis for Selective Aliphatic C–H Bond Functionalization // *Angew. Chemie.* – 2018. – V. 57, № 18. – P. 5166–5170.
31. Sato Y. et al. Photocyclization of N-Alkoxyalkylphthalimides with Favored δ -Hydrogen Abstraction : Syntheses of Oxazolo [4, 3- α] isoindoles and Oxazolo [4, 3- α]-isoindole-1-spiro-1'-cycloalkane Ring Systems // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – V. 30, № 5. – P. 1639–1645.
32. Biswas S. et al. Expedient Synthesis of Bridged Bicyclic Nitrogen Scaffolds via Orthogonal Tandem Catalysis // *Angew. Chemie.* – 2021. – V. 60, № 40. – P. 21988–21996.
33. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from flatland: Increasing saturation as an approach to improving clinical success // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52, № 21. – P. 6752–6756.
34. Wei W. et al. A new parameter for drug-likeness // *Drug Discov. Today.* – 2020. – V. 25, № 10. – P. 1839–1845.
35. Gomez-Angel A.R. et al. Synthesis and functionalisation of a bifunctional normorphan 3D building block for medicinal chemistry // *Tetrahedron.* – 2021. – V. 83. – P. 131961.
36. Kang B., Jakubec P., Dixon D.J. Strategies towards the synthesis of calyciphylline A-type Daphniphyllum alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 2014. – V. 31, № 4. – P. 550–562.
37. Zhang H. et al. Daphniyunnines A-E, alkaloids from Daphniphyllum yunnanense // *J. Nat. Prod.* – 2006. – V. 69, № 4. – P. 553–557.
38. Snider B.B., Lin H. Total synthesis of (-)-FR901483 // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121, № 34. – P. 7778–7786.
39. Quirante J. et al. 2,3-Disubstituted 6-azabicyclo[3.2.1]octanes as novel dopamine transporter inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 12, № 6. – P. 1383–1391.
40. Crombie A.L. et al. Synthesis and evaluation of azabicyclo[3.2.1]octane derivatives as potent mixed vasopressin antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 20, № 12. – P.

- 3742–3745.
41. Povarov L.S., Mikhailov B.M. A new type of diene condensation reaction // *Bulletin of the Academy of Sciences*. 1963. – V. 12, № 5. – P. 871-871.
 42. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menéndez J.C. Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines // *Chemical Reviews*. – 2011. – V. 111, № 11. – P. 7157-7259.
 43. Glushkov V.A., Tolstikov A.G. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction // *Russ. Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 77, № 2. – P. 137.
 44. Kouznetsov V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65, № 14. – P. 2721-2750.
 45. Bello D., Ramon R., Lavilla R. Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes // *Curr. Org. Chem.* – 2010. – V. 14, № 4. – P. 332-356.
 46. Vinogradov M.G., Turova O. V., Zlotin S.G. Catalytic Asymmetric Aza-Diels-Alder Reaction: Pivotal Milestones and Recent Applications to Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2021. – V. 363, № 6. – P. 1466-1526.
 47. Kawade R.K. et al. Cu-catalyzed oxidative Povarov reactions between N-alkyl N-methylanilines and saturated oxa- and thiacycles // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51, № 30. – P. 6625-6628.
 48. Vil' V.A. et al. Electrochemical Synthesis of Tetrahydroquinolines from Imines and Cyclic Ethers via Oxidation/Aza-Diels-Alder Cycloaddition // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – V. 364, № 6. – P. 1098–1108.
 49. Huo C. et al. Double-Oxidative Dehydrogenative (DOD) Cyclization of Glycine Derivatives with Dioxane under Metal-Free Aerobic Conditions // *Adv. Synth. Catal.* 2016. – V. 358, № 5. – P. 724-730.
 50. Huo C. et al. Iron Catalyzed Dual-Oxidative Dehydrogenative (DOD) Tandem Annulation of Glycine Derivatives with Tetrahydrofurans // *Org. Lett.* – 2015. – V 17, № 20. – P. 5028-5031.
 51. Qi H. et al. I₂-Catalyzed oxidative dehydrogenative tandem cyclization of 2-methylquinolines, arylamines and 1,4-dioxane // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8, № 21. – P. 6108–6113.
 52. Liao Y. et al. Ammonium iodide-catalyzed radical-mediated tandem cyclization of aromatic aldehydes, arylamines and 1,4-dioxane // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46, № 3. – P. 959–965.

53. Guo H. et al. Photo-assisted multi-component reactions (MCR): A new entry to 2-pyrimidinethiones // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – V. 356, № 13. – P. 2801-2806.
54. An Z. et al. FeCl₃-Catalyzed synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives from 1-(2-aminophenyl)pyrroles through annulation and cleavage of cyclic ethers // *Chem. Commun.* 2017. – V. 53, № 84. – P. 11572-11575.
55. Lian G. et al. An Approach to Quinoline-Fused Imidazopyridines via CDC of Ethers with Imidazopyridines under Metal-Free Conditions // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84, № 24. – P. 16346-16354.
56. Zhang J. et al. Annulation of 1-(2-Aminoaryl)pyrroles, Ethers with Elemental Sulfur to Give 1,3,6-Benzothiadiazepine Derivatives through Double C-S Bond Formation and C-O Cleavage of Ethers // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84, № 4. – P. 2191–2199.
57. Hu M. et al. Metal-Free Radical [2+2+1] Carbocyclization of Benzene-Linked 1,*n*-Enynes: Dual C(sp³)-H Functionalization Adjacent to a Heteroatom // *Angew. Chemie* – 2015. – V. 54, № 33. – P. 9577-9580.
58. Hu M. et al. Intermolecular cascade annulations of N-(arylsulfonyl)acrylamides with dual C(sp³)-H bonds: divergent access to indanes and pyrrolidin-2-ones // *Chem. Commun.* 2017. – V. 53, № 45. – P. 6081–6084.
59. Yan Y. et al. Alkyl Ether as a One-Carbon Synthon: Route to 2,4-Disubstituted 1,3,5-Triazines via C-H Amination/C-O Cleavage under Transition-Metal-Free Conditions // *Org. Lett.* –, 2017. – V 19, № 22. – P. 6228–6231.
60. Senadi G.C., Kudale V.S., Wang J.J. Sustainable methine sources for the synthesis of heterocycles under metal- and peroxide-free conditions // *Green Chem.* – 2019. – V. 21, № 5. – P. 979–985.
61. Xu Y. et al. Microwave-Assisted Synthesis of Phenanthridines by Radical Insertion/Cyclization of Biphenyl Isocyanides // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 18. – P. 8426-8435.
62. Guo A., Han J. Bin, Tang X.Y. Boryl Radicals-Triggered Selective C-H Functionalization for the Synthesis of Diverse Phenanthridine Derivatives // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 8. – P. 2351-2355.
63. Pan C., Han J., Chengjian Z. Tandem dual C(sp³)-H/C(sp²)-H functionalization: A radical cyclization of 2-isocyanobiphenyl with ether to 6-alkylated phenanthridine // *Sci. China Chem.* – 2014. – V. 57, № 8. – P. 1172-1175
64. Feng S. et al. Visible-light-mediated radical insertion/cyclization cascade reaction: Synthesis of phenanthridines and isoquinolines from isocyanides // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53, № 33. – P. 4585-4588.

65. Anton-Torrecillas C., Felipe-Blanco D., Gonzalez-Gomez J.C. A radical addition/cyclization of diverse ethers to 2-isocyanobiaryls under mildly basic aqueous conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14, № 45. – P. 10620-10629.
66. Qian P. et al. DBU-promoted cyclization of vinyl isocyanides with ethers via the functionalization of a C(sp³)-H bond for the synthesis of isoquinolines // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5, № 80. – P. 64961-64965.
67. Wang L. et al. The benzoyl peroxide promoted dual C-C bond formation via dual C-H bond cleavage: α -phenanthridinylation of ether by isocyanide // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, № 8. – P. 2088-2091.
68. Cao J.J. et al. tert-Butyl peroxybenzoate (TBPB)-mediated 2-isocyanobiaryl insertion with 1,4-dioxane: efficient synthesis of 6-alkyl phenanthridines via C(sp³)-H/C(sp²)-H bond functionalization // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50, № 49. – P. 6439-6442.
69. Xie X.Y. et al. Visible Light-Induced Metal-Free and Oxidant-Free Radical Cyclization of (2-Isocyanoaryl)(methyl)sulfanes with Ethers // *European J. Org. Chem.* 2021. – Vol. 2021, № 30. – P. 4273–4277.
70. Jiang S. et al. Visible-Light Photoredox Catalyzed Double C-H Functionalization: Radical Cascade Cyclization of Ethers with Benzimidazole-Based Cyanamides // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23, № 3. – P. 692–696.
71. Ajani O.O. et al. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. – 2016. – Vol. 349, № 7. – P. 475–506.
72. Alagarsamy V. et al. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 151. – P. 628–685.
73. Wei W.T. et al. Synthesis of oxindoles by iron-catalyzed oxidative 1,2-alkylarylation of activated alkenes with an aryl C(sp²)-H bond and a C(sp³)-H bond adjacent to a heteroatom // *Angew. Chemie* – 2013. – V. 52, № 13.
74. Xia D. et al. Visible-light-induced dual C-C bond formation via selective C(sp³)-H bond cleavage: Efficient access to alkylated oxindoles from activated alkenes and simple ethers under metal-free conditions // *Green Chem.* – 2017. – V. 19, № 7. – P. 1732-1739.
75. Zhang M.-Z. et al. Discovery of an Oxidative System for Radical Generation from Csp³-H Bonds: A Synthesis of Functionalized Oxindoles // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – P. 8.
76. Zhou S.L. et al. Copper-catalyzed tandem oxidative cyclization of cinnamamides with benzyl hydrocarbons through cross-dehydrogenative coupling // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50, № 27. – P. 3589-3591.

77. Huang X.J. et al. Acylation/cyclization of 1,6-dienes with ethers under catalyst- and base-free conditions // *Green Chem.* – 2020. – V. 22, № 12. – P. 3952-3955.
78. Li Y. et al. Alkylarylation of: N -allylbenzamides and N -allylanilines with simple ethers for the direct construction of ether substituted dihydroisoquinolinones and indolines // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18, № 4. – P. 650-654.
79. Wang L. et al. Copper- and Visible-Light-Catalyzed Cascade Radical Cyclization of N-Propargylindoles with Cyclic Ethers // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 88, № 10. – P. 6374-6380.
80. Zheng Y.N. et al. Metal- and Base-Free Radical Cascade Cyclization/Hydrolysis of CN-Containing 1,6-Enynes with Ethers to Access Polyheterocycles // *Chem. – An Asian J.*, 2023. – V. 18 – № 3. – P. e202201149.
81. Aruri H. et al. Cross-dehydrogenative coupling of azoles with α -C(sp³)-H of ethers and thioethers under metal-free conditions: Functionalization of h-n azoles via C-H activation // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 3. – P. 1929–1936.
82. Zhu K.Q. et al. Iron-catalyzed oxidative dehydrogenative coupling of ethers with aryl tetrazoles // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56, № 34. – P. 4943-4946.
83. Pan S. et al. Iron-catalyzed N -alkylation of azoles via oxidation of C-H bond adjacent to an oxygen atom // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 9. – P. 1932-1935.
84. Singh M.K. et al. Ruthenium-Catalyzed C-H Bond Activation Approach to Azolyl Aminals and Hemiaminal Ethers, Mechanistic Evaluations, and Isomer Interconversion // *ACS Catal.* – 2016. – V 6, № 3. – P. 1921–1928.
85. Wang L. et al. *n*-Bu₄Ni-catalyzed direct amination of ethers with aryl tetrazoles and triazoles via cross-dehydrogenative coupling reaction // *Catal. Sci.*, – 2015. – V. 5, № 5. – P. 2891–2896.
86. Rajamanickam S. et al. Bu₄Ni Catalyzed C-N Bond Formation via Cross-Dehydrogenative Coupling of Aryl Ethers (Csp³-H) and Tetrazoles (N-H) // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 22. – P. 5586–5589.
87. Sun B. et al. (Diacetoxyiodo)benzene-Mediated Transition-Metal-Free Amination of C(sp³)-H Bonds Adjacent to Heteroatoms with Azoles: Synthesis of N-Alkylated Azoles // *Synlett.* – 2018. – V. 29, № 18. – P. 2432–2436.
88. Wu J. et al. Electro-oxidative C(sp³)-H Amination of Azoles via Intermolecular Oxidative C(sp³)-H/N-H Cross-Coupling // *ACS Catal.* – 2017. V. 7, № 12. – P. 8320–8323.
89. Huang R. et al. Copper-catalyzed N-alkoxyalkylation of nucleobases involving direct functionalization of sp³ C-H bonds adjacent to oxygen atoms // *Tetrahedron.* – 2013. V. 69, № 2. – P. 577–582.

90. Luo Z. et al. C-H amination of purine derivatives via radical oxidative coupling // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, № 7. – P. 3710–3718.
91. Mao R. et al. N-9 Alkylation of purines via light-promoted and metal-free radical relay // *Chinese Chem. Lett.* – 2018. – V. 29, № 1. – P. 61–64.
92. Guo H.-M. et al. Intermolecular Hydrogen Abstraction Reaction between Nitrogen Radicals in Purine Rings and Alkyl Ethers: A Highly Selective Method for the Synthesis of N-9 Alkylated Purine Nucleoside Derivatives // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353, № 1. – P. 53–56.
93. Mei H. et al. Chemistry of electrochemical oxidative reactions of sulfinate salts // *Green Chemistry.* – 2020. – V. 22, № 10. – P. 3028–3059.
94. Khalid M., Mohammed S. Recent Trifluoromethylation Reactions. A Mini Review Paper // *Orient. J. Chem.* – 2018. – V. 34, № 6. – P. 2708.
95. Yang Q. et al. Copper-Catalyzed Oxidative C-H Amination of Tetrahydrofuran with Indole/Carbazole Derivatives // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 21. – P. 11193–11199.
96. Li Y. et al. Cobalt-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions of (Benz)oxazoles with Ethers // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 23. – P. 11743–11750.
97. Correa A., Fiser B., Gómez-Bengoña E. Iron-catalyzed direct α -arylation of ethers with azoles // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51, № 69. – P. 13365–13368.
98. Xie Z. et al. Cu-catalyzed cross-dehydrogenative coupling reactions of (benzo)thiazoles with cyclic ethers // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15, № 17. – P. 4600–4603.
99. He T. et al. Direct C2-alkylation of azoles with alcohols and ethers through dehydrogenative cross-coupling under metal-free conditions // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13, № 19. – P. 5016–5019.
100. Singsardar M. et al. Visible-light-induced regioselective cross-dehydrogenative coupling of 2 H-indazoles with ethers // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84, № 7. – P. 4543–4550.
101. Wu Y.H. et al. Rare-Earth Y(OTf)₃ Catalyzed Coupling Reaction of Ethers with Azaarenes // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, № 18. – P. 7450–7454.
102. Salman M., Huang X.F., Huang Z.Z. Highly chemoselective and regioselective dehydrogenative cross-coupling reaction between pyridines and ethers // *Synlett.* – 2015. Vol. 26, № 10. – P. 1391–1394.
103. Okugawa N., Moriyama K., Togo H. Introduction of Ether Groups onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics Using Radical Chemistry under Transition-Metal-Free Conditions // *European J. Org. Chem.* – 2015. V. 2015, № 22. – P. 4973–4981.
104. Qiu Z.X. et al. Brønsted Acid-Catalyzed Minisci-Type Cross-Dehydrogenative Coupling

- of N-Heteroaromatics and Cyclic Ethers // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86, № 14. – P. 9299–9305.
105. Jin J., MacMillan D.W.C. Direct α -arylation of ethers through the combination of photoredox-mediated C-H functionalization and the minisci reaction // *Angew. Chemie* – 2015. – V. 54, № 5. – P. 1565–1569.
106. Zeng C.L. et al. CF₃SO₂Na-Mediated Visible-Light-Induced Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroarenes with Aliphatic C(sp³)-H Bonds // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24, № 17. – P. 3244–3248.
107. Lopat'eva E.R. et al. Heterogeneous Photocatalysis as a Potent Tool for Organic Synthesis: Cross-Dehydrogenative C–C Coupling of N-Heterocycles with Ethers Employing TiO₂/N-Hydroxyphthalimide System under Visible Light // *Molecules.* – 2023. – V. 28, № 3. – P. 934.
108. Babu G.V.S. et al. Metal-free cross-dehydrogenative coupling approach for C-H bond functionalization of 2-phenyl pyridine derivatives in water // *Heteroat. Chem.* – 2018. – V. 29, № 3. – P. e21423.
109. Zhou Z. et al. Silver-Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling between Heteroarenes and Cyclic Ethers under Mild Conditions // *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6, № 11. – P. 2770–2773.
110. Shen L. et al. External oxidant-free alkylation of quinoline and pyridine derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18, № 9. P. 1738–1742.
111. Ghosh T., Maity P., Ranu B.C. Cobalt-Catalyzed Remote C-4 Functionalization of 8-Aminoquinoline Amides with Ethers via C-H Activation under Visible-Light Irradiation. Access to α -Heteroarylated Ether Derivatives // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 4. – P. 1011–1014.
112. Lu C., Histan G., Lin D. Visible light-induced direct alkylation of the purine C8–H bond with ethers // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21, № 15. – P. 3167–3171.
113. Jin L.K. et al. Nickel-Catalyzed Regioselective Cross-Dehydrogenative Coupling of Inactive C(sp³)-H Bonds with Indole Derivatives // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 19. P. – 4726–4729.
114. Jin L. et al. Di-tert-butyl Peroxide (DTBP)-Mediated Oxidative Cross- Coupling of Isochroman and Indole Derivatives // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357, № 9. – P. 2105–2110.
115. Du K.S., Huang J.M. Electrochemical Synthesis of Bisindolylmethanes from Indoles and Ethers // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 10. – P. 2911–2915.
116. Garbe T.R. et al. Indolyl Carboxylic Acids by Condensation of Indoles with α -Keto Acids

- // *J. Nat. Prod.* – 2000. – V. 63, № 5. – P. 596–598.
117. Sivaprasad G. et al. Synthesis and anti-microbial activity of pyrazolylbisindoles— Promising anti-fungal compounds // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 24. – P. 6302–6305.
118. Kamal A. et al. An efficient synthesis of bis(indolyl)methanes and evaluation of their antimicrobial activities // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* – 2009. – V. 24, № 2. – P. 559–565.
119. Sujatha K. et al. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes // *NIScPR* – 2009. – V. 48. – P. 267–272.
120. Roy S. et al. Synthesis and antibacterial evaluation of 3,3'-diindolylmethane derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23, № 3. – P. 1371–1377.
121. Jamsheena V. et al. Anticancer activity of synthetic bis(indolyl)methane-ortho-biaryls against human cervical cancer (HeLa) cells // *Chem. Biol. Interact.* – 2016. – V. 247. – P. 11–21.
122. Guo X. et al. One-pot synthesis of symmetric and unsymmetric 1,1-bis-indolylmethanes via tandem iron-catalyzed C-H bond oxidation and C-O bond cleavage // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74, № 22. – P. 8848–8851.
123. Ye L. et al. Photoredox Catalysis Induced Bisindolylolation of Ethers/Alcohols via Sequential C-H and C-O Bond Cleavage // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19, № 22. – P. 6164–6167.
124. Ganley J.M. et al. Metal- and Acid-Free C-H Formylation of Nitrogen Heterocycles: Using Trioxane as an Aldehyde Equivalent Enabled by an Organic-Soluble Oxidant // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 18. – P. 5752–5756.
125. Wu Y. et al. Iron-catalyzed tandem oxidative coupling and acetal hydrolysis reaction to prepare formylated benzothiazoles and isoquinolines // *Chem. Commun.* – 2021. – V. 57, № 26. – P. 3271–3274.
126. Hollebecque A. et al. A phase I, dose-escalation study of the Eg5-inhibitor EMD 534085 in patients with advanced solid tumors or lymphoma // *Invest. New Drugs.* – 2013. – V. 31, № 6. – P. 1530–1538.
127. Khan S.U. et al. Sequential ligand- and structure-based virtual screening approach for the identification of potential G protein-coupled estrogen receptor-1 (GPER-1) modulators // *RSC Adv.* – 2019. – V. 9, № 5. – P. 2525–2538.
128. Díaz J.L. et al. Synthesis and biological evaluation of a new series of hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolines as novel selective σ_1 receptor ligands // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56, № 9. – P. 3656–3665.

129. Lavanya G. et al. Design, synthesis, spectral characterization and molecular docking studies of novel pyranoquinolinyl dihydropyridine carboxylates as potential antibacterial agents including *Vibrio cholerae* with minimal cytotoxicity towards fibroblast cell line (L-929) // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 107. – P. 104582.
130. Lavanya G. et al. The first target specific, highly diastereoselective synthesis, design and characterization of pyranoquinolinyl acrylic acid diastereomers as potential α -glucosidase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 125–136.
131. Kantevari S. et al. Synthesis and antitubercular evaluation of novel dibenzo[b,d]furan and 9-methyl-9H-carbazole derived hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolines via Povarov reaction // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, № 10. – P. 4827–4833.
132. Povarov L.S. $\alpha\beta$ -UNSATURATED ETHERS AND THEIR ANALOGUES IN REACTIONS OF DIENE SYNTHESIS // *Russ. Chem. Rev.* – 1967. – V. 36, № 9. – P. 656.
133. Glushkov V.A., Tolstikov A.G. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction // *Russ. Chem. Rev.* – 2008. V. 77, № 2. – P. 137–159.
134. S. Bello Forero J., Jones Junior J., M. da Silva F. The Povarov Reaction as a Versatile Strategy for the Preparation of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroquinoline Derivatives: An Overview. // *Current Organic Synthesis.* – 2016. – V. 13, №. 2. – P. 157-175.
135. Liu H. et al. Chiral brønsted acid-catalyzed enantioselective three-component povarov reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131, № 13. – P. 4598–4599.
136. Shi F. et al. A catalytic asymmetric isatin-involved Povarov reaction: Diastereo- and enantioselective construction of spiro[indolin-3,2'-quinoline] scaffold // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15, № 1. – P. 128–131.
137. Simões J.B. et al. Organocatalysis in the three-component Povarov reaction and investigation by mass spectrometry // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11, № 31. – P. 5069–5073.
138. Kudale A.A. et al. Intramolecular Povarov reactions involving 3-aminocoumarins // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9, № 20. – P. 7196–7206.
139. Smith C.D. et al. Lewis acid catalyzed three-component hetero-Diels-Alder (Povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75, № 3. – P. 702–715.
140. Xie M. et al. Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinolines with Quaternary Stereocenters through the Povarov Reaction // *Chem. – A Eur. J.* – 2011. – V. 17, № 49. – P. 13800–13805.

141. Chen S.Y. et al. Polycyclization Enabled by Relay Catalysis: One-Pot Manganese-Catalyzed C–H Allylation and Silver-Catalyzed Povarov Reaction // *ChemSusChem*. – 2017. – V. 10, № 11. – P. 2360–2364.
142. Sridharan V., Avendaño C., Menéndez J.C. CAN-catalyzed vinylogous povarov reactions: The first three-component synthesis of 2-functionalized tetrahydroquinolines from anilines, cinnamaldehyde and vinyl ethers // *Synlett*. – 2007. – V. 2007, № 7. – P. 1079–1082.
143. Li Y. et al. Regioselective three-component synthesis of 2,3-disubstituted quinolines via the enamionone modified Povarov reaction // *Org. Biomol. Chem*. – 2017. – V. 15, № 45. – P. 9585–9589.
144. Yu J. et al. Sodium Salts of Anionic Chiral Cobalt(III) Complexes as Catalysts of the Enantioselective Povarov Reaction // *Angew. Chemie*. – 2015. – V. 127, № 38. – P. 11361–11365.
145. Maiti S. et al. Effects of substituent and catalyst on the intramolecular Povarov reaction synthesis of chromenonaphthyridines // *Tetrahedron Lett*. – 2012. – V. 53, № 6. – P. 694–696.
146. Gerard B. et al. Application of a catalytic asymmetric povarov reaction using chiral ureas to the synthesis of a tetrahydroquinoline library // *ACS Comb. Sci*. – 2012. – V. 14, № 11. – P. 621–630.
147. Shindoh N. et al. Auto-tandem catalysis in the synthesis of substituted quinolines from aldimines and electron-rich olefins: Cascade Povarov-hydrogen-transfer reaction // *J. Org. Chem*. – 2008. – V. 73, № 19. – P. 7451–7456.
148. De K. et al. Synthesis of substituted 8-aminoquinolines and phenanthrolines through a Povarov approach // *Org. Biomol. Chem*. – 2010. – V. 9, № 2. – P. 347–350.
149. Chen C.H. et al. Base-catalyzed povarov reaction: An unusual [1,3] sigmatropic rearrangement to dihydropyrimidobenzimidazoles // *Org. Lett*. – 2011. – V. 13, № 19. – P. 5120–5123.
150. Chen M., Sun N., Liu Y. Environmentally benign synthesis of indeno[1,2-*b*]quinolines via an intramolecular povarov reaction // *Org. Lett*. – 2013. – V. 15, № 21. – P. 5574–5577.
151. Guchhait S.K., Jadeja K., Madaan C. A new process of multicomponent Povarov reaction–aerobic dehydrogenation: synthesis of polysubstituted quinolines // *Tetrahedron Lett*. – 2009. – V. 50, № 49. – P. 6861–6865.
152. Ganguly N.C., Chandra S. One-pot access to pyridocoumarins via Povarov-hydrogen transfer cascade under auto-tandem catalysis of iodine in aqueous micelles // *Tetrahedron*

- Lett.* – 2014. – V. 55, № 9. – P. 1564–1568.
153. Liu J. et al. Oxidative Povarov reaction via sp^3 C-H oxidation of N-benzylanilines induced by catalytic radical cation salt: Synthesis of 2,4-diarylquinoline derivatives // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 6. – P. 1409–1412.
154. Richter H., García Mancheño O. TEMPO oxoammonium salt-mediated dehydrogenative Povarov/oxidation tandem reaction of N-alkyl anilines // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13, № 22. – P. 6066–6069.
155. Huo C. et al. Cobalt-catalyzed aerobic oxidative Povarov reaction of tertiary anilines with dihydrofuran for the synthesis of hexahydrofuroquinolines // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57, № 46. – P. 5127–5131.
156. Min C., Sanchawala A., Seidel D. Dual C-H functionalization of N-aryl amines: Synthesis of polycyclic amines via an oxidative povarov approach // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, № 10. – P. 2756–2759.
157. Dong W. et al. Visible-Light-Induced Photocatalytic Aerobic Oxidation/Povarov Cyclization Reaction: Synthesis of Substituted Quinoline-Fused Lactones // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 19. – P. 8770–8776.
158. Huo C. et al. Auto-Oxidative Coupling of Glycine Derivatives // *Angew. Chemie.* – 2014. – V. 53, № 49. – P. 13544–13547.
159. Liu J. et al. Cerium(IV)-Catalyzed sp^3 C-H Bond Oxidation of Glycine Derivatives: Radical Cation Prompted Dioxygen Activation in the Presence of Triarylamine // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – V. 356, № 14–15. – P. 3214–3218.
160. Kawade R.K. et al. Cu-catalyzed oxidative Povarov reactions between N-alkyl N-methylanilines and saturated oxa- and thiacycles // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51, № 30. – P. 6625–6628.
161. Huo C. et al. Double-Oxidative Dehydrogenative (DOD) Cyclization of Glycine Derivatives with Dioxane under Metal-Free Aerobic Conditions // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358, № 5. – P. 724–730.
162. Huo C. et al. Iron Catalyzed Dual-Oxidative Dehydrogenative (DOD) Tandem Annulation of Glycine Derivatives with Tetrahydrofurans // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 20. – P. 5028–5031.
163. Jiang W. et al. Double-Oxidative Dehydrogenative (DOD) [4+2]-Cyclization/Oxidative Aromatization Tandem Reaction of Glycine Derivatives with Ethylbenzenes // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 15. – P. 4649–4653.
164. Root D.K., Smith W.H. Electrochemical Behavior of Selected Imine Derivatives, Reductive Carboxylation, α -Amino Acid Synthesis // *J. Electrochem. Soc.* – 1982. – V.

- 129, № 6. – P. 1231–1236.
165. Wille U. Radical cascades initiated by intermolecular radical addition to alkynes and related triple bond systems // *Chemical Reviews*. – 2013. – V. 113, № 1. – P. 813–853.
166. Tauber J., Imbri D., Opatz T. Radical addition to iminium ions and cationic heterocycles // *Molecules*. – 2014. – V. 19, № 10. – P. 16190–16222.
167. Taniguchi T. Boryl Radical Addition to Multiple Bonds in Organic Synthesis // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 2019, № 37. – P. 6308–6319.
168. Jiang H. et al. Ag-Initiated gem-Difluoromethylation of the Nitrogen Center of Arenediazonium Salts to gem-Difluoromethylene Azo Compounds // *Org. Lett.* 2017. – V. 19, № 9. – P. 2406–2409.
169. Ru C.H. et al. Synthesis of Hydrazines via Radical Generation and Addition of Azocarboxylic tert -Butyl Esters // *Org. Lett.* – 2018. Vol. 20, № 7. – P. 1910–1913.
170. Liu F. et al. Merging [2+2] Cycloaddition with Radical 1,4-Addition: Metal-Free Access to Functionalized Cyclobuta[*a*]naphthalen-4-ols // *Angew. Chemie*. – 2017. – V. 56, № 49. – P. 15570–15574.
171. Tang S. et al. Olefinic C-H functionalization through radical alkenylation // *Chemical Society Reviews*. – 2015. V. 44, № 5. – P. 1070–1082.
172. Liu D., Liu C., Lei A. Carbon-Centered Radical Addition to C=X Bonds for C-X Bond Formation // *Chem. - An Asian J.* – 2015. – V. 10, № 10. – P. 2040–2054.
173. Leca D. et al. Recent advances in the use of phosphorus-centered radicals in organic chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2005. – V. 34, № 10. – P. 858–865.
174. Bohm B.A., Abell P.I. Stereochemistry of free radical additions to olefins // *Chem. Rev.* – 1962. – V. 62, № 6. – P. 599–609.
175. Crossley S.W.M. et al. Mn-, Fe-, and Co-Catalyzed Radical Hydrofunctionalizations of Olefins // *Chemical Reviews*. – 2016. – V. 116, № 15. – P. 8912–9000.
176. Pastori N., Gambarotti C., Punta C. Recent Developments in Nucleophilic Radical Addition to Imines: the Key Role of Transition Metals and the New Porta Radical-Type Version of the Mannich and Strecker Reactions // *Mini. Rev. Org. Chem.* – 2009. V. 6, № 3. – P. 184–195.
177. Friestad G.K. Chiral N-acylhydrazones: Versatile imino acceptors for asymmetric amine synthesis // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – V. 2005, № 15. – P. 3157–3172.
178. Minisci F. Novel applications of free-radical reactions in preparative organic chemistry // *Synthesis*. – 1973. V. 1973, № 1. – P. 1–24.
179. Proctor R.S.J., Phipps R.J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions // *Angewandte*

- Chemie.* – 2019. Vol. 58, № 39. – P. 13666–13699.
180. Duncton M.A.J. Minisci reactions: Versatile CH-functionalizations for medicinal chemists // *MedChemComm.* – 2011. – V. 2, № 12. – P. 1135–1161.
181. Friestad G.K. Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57, № 26. – P. 5461–5496.
182. Miyabe H., Ueda M., Naito T. Carbon-carbon bond construction based on radical addition to C=N bond // *Synlett.* – 2004. – V. 2004, № 7. – P. 1140–1157.
183. Miyabe H., Yoshioka E., Kohtani S. Progress in Intermolecular Carbon Radical Addition to Imine Derivatives // *Curr. Org. Chem.* – 2010. V. 14, № 12. – P. 1254–1264.
184. Enders D., Reinhold U. Asymmetric synthesis of amines by nucleophilic 1,2-addition of organometallic reagents to the CN-double bond // *Tetrahedron Asymmetry.* – 1997. – V. 8, № 12. – P. 1895–1946.
185. Napoletano M. et al. Stereoselective synthesis and evaluation of all stereoisomers of Z4349, a novel and selective μ -opioid analgesic // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 1995. V. 5, № 6. – P. 589–592.
186. Björnsdóttir I. et al. Efficacy of diphenhydramine against cough in humans: A review // *Pharmacy World and Science.* – 2007. – V. 29, № 6. – P. 577–583.
187. Paton D.M., Webster D.R. Clinical Pharmacokinetics of H1-Receptor Antagonists (The Antihistamines) // *Clinical Pharmacokinetics.* – 1985. – V. 10, № 6. – P. 477–497.
188. Simons K.J. et al. Diphenhydramine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children // *J. Clin. Pharmacol.* – 1990. V. 30, № 7. – P. 665–671.
189. Franchini C. et al. Optically Active Mexiletine Analogues as Stereoselective Blockers of Voltage-Gated Na⁺ Channels // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46, № 24. – P. 5238–5248.
190. Wright J.L. et al. Discovery of selective dopamine D4 receptor antagonists: 1-aryloxy-3-(4-aryloxypiperidiny)-2-propanols // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 1997. – V. 7, № 11. – P. 1377–1380.
191. Baker N.R. et al. Studies on New Phosphodiesterase Inhibitors. I. Synthesis of 1-(2,3-Epoxypropoxy)-2(4)-fluorobenzenes and 1-(2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy and Piperazino)fluorobenzene Derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 1995. – V. 43, № 6. – P. 1045–1048.
192. Cavalluzzi M.M. et al. Synthesis of (R)-, (S)-, and (RS)-hydroxymethylmexiletine, one of the major metabolites of mexiletine // *Tetrahedron Asymmetry* – 2007. – V. 18, № 20. – P. 2409–2417.
193. Clerici A. et al. A free radical Mannich type reaction: selective α -CH aminomethylation

- of ethers by Ti(III)/t-BuOOH system under aqueous acidic conditions // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62, № 25. – P. 5986–5994.
194. Rossi B. et al. New advances in titanium-mediated free radical reactions // *Molecules*. – 2012. – V. 17, № 12. – P. 14700–14732.
195. Lahm G., Opatz T. Selective C-H Activation of Methoxy Groups in a Three-Component Photoreaction // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 24. – P. 12711–12717.
196. Zhang L., Deng Y., Shi F. Light promoted aqueous phase amine synthesis via three-component coupling reactions // *Tetrahedron Lett.* – 2013. V. 54, № 38. – P. 5217–5219.
197. Yamada K.I. et al. Radical addition of ethers to imines initiated by dimethylzinc // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4, № 20. – P. 3509–3511.
198. Kubisiak M. et al. Development of zinc alkyl/air systems as radical initiators for organic reactions // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6, № 5. – P. 3102–3108.
199. Yamada K.I., Yamamoto Y., Tomioka K. Initiator-dependent chemoselective addition of THF radical to aldehyde and aldimine and its application to a three-component reaction // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5, № 10. – P. 1797–1799.
200. Yamada K.I. et al. Introduction of Functionalized C1, C2, and C3 Units to Imines through the Dimethylzinc-Air-Initiated Radical Addition // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69, № 5. – P. 1531–1534.
201. Yamamoto Y. et al. Dimethylzinc-initiated radical reaction of cyclic ethers with arylamines, alkoxyamines, and dialkylhydrazines // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61, № 2. – P. 379–384.
202. Troisi L. et al. An economic and efficient tetrahydrofurylation of alcohols, imines and alkynes // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51, № 46. – P. 5980–5983.
203. Zeng H., Lu D., Gong Y. Direct Metal-Free C–H Functionalization of Cyclic Ethers with Schiff Bases Through an Azobisisobutyronitrile-Initiated Radical Chain Process // *European J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017, № 48. – P. 7231–7237.
204. Ishida A., Itoh H., Takamuku S. Reactions of syn - and anti -Benzylideneaniline Radical Anions // *Chem. Lett.* – 1991. – V. 20, № 9. – P. 1537–1540.
205. Ishida A. et al. Site-Specific Substituent Effect on the Photoinduced Formation of Benzalaniline Radical Anion in 2-Methyltetrahydrofuran at 77 K // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117, № 47. – P. 11687–11694.
206. Chen T.T. et al. Photochemische reaktionen von äthern mit 4-methylcinnolin und chinoxalinen // *Helv. Chim. Acta.* – 1968. – V. 51, № 4. – P. 632–642.
207. Miyake A., Oka Y., Yurugi S. Studies on the Syntheses of N-Heterocyclic Compounds. XXIII. The Photochemical Reaction of Polyazanaphthalene Derivatives // *Chem. Pharm.*

- Bull.* – 1975. – V. 23, № 7. – P. 1500–1504.
208. Hager D., Macmillan D.W.C. Activation of C-H bonds via the merger of photoredox and organocatalysis: A coupling of benzylic ethers with schiff bases // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136, № 49. – P. 16986–16989.
209. Yang S. et al. Formylation of fluoroalkyl imines through visible-light-enabled H-atom transfer catalysis: Access to fluorinated α -amino aldehydes // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, № 7. – P. 2019–2024.
210. Rajender Reddy K. et al. Oxidative amidation of aldehydes and alcohols with primary amines catalyzed by KI-TBHP // *European J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008, № 21. – P. 3619–3622.
211. Ekoue-Kovi K., Wolf C. Metal-free one-pot oxidative amination of aldehydes to amides // *Org. Lett.* – 2007. Vol. 9, № 17. – P. 3429–3432.
212. Pappula V. et al. Oxidative Amidation of Methylarenes and Heteroamines under Metal-Free Conditions // *ChemistrySelect.* – 2017. – V. 2, № 21. – P. 5887–5890.
213. Yu J., Lu M. Oxidative coupling of *o*-phenylenediamine with arylmethylamines to synthesize aryl-substituted benzimidazoles under catalyst-free and solvent-free conditions // *Synth. Commun.* – 2014. – V. 44, № 17. – P. 2520–2528.
214. Sharma P. et al. Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies // *Mol.* – 2021. – V. 26, № 14. – P. 4213.
215. Fan Y.L. et al. Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 150. – P. 347–365.
216. Siwach A., Verma P.K. Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds // *BMC Chem.* – 2021. – V. 15, № 1. – P. 1–69.
217. Beltran-Hortelano I. et al. The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 206. – P. 112692.
218. Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 2009. – V. 26, № 3. – P. 382–445.
219. Ouakki M., Galai M., Cherkaoui M. Imidazole derivatives as efficient and potential class of corrosion inhibitors for metals and alloys in aqueous electrolytes: A review // *J. Mol. Liq.* – 2022. – V. 345. – P. 117815.
220. Rossi R. et al. Catalytic Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted 1H-Imidazole Derivatives: State of the Art // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361, № 12. – P. 2737–2803.
221. Daraji D.G., Prajapati N.P., Patel H.D. Synthesis and Applications of 2-Substituted Imidazole and Its Derivatives: A Review // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – V. 56, № 9. – P. 2299–2317.

222. Shabalin D.A., Camp J.E. Recent advances in the synthesis of imidazoles // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18, № 21. – P. 3950–3964.
223. Alanthadka A. et al. Construction of substituted imidazoles from aryl methyl ketones and benzylamines via N-heterocyclic carbene-catalysis // *Catal. Commun.* – 2019. V. 125. – P. 26–31.
224. Cai Z.J., Wang S.Y., Ji S.J. CuI/BF₃·Et₂O cocatalyzed aerobic dehydrogenative reactions of ketones with benzylamines: Facile synthesis of substituted imidazoles // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14, № 23. – P. 6068–6071.
225. Huang H. et al. Practical Synthesis of Polysubstituted Imidazoles via Iodine- Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of Aryl Ketones and Benzylamines // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355, № 1. – P. 170–180.
226. Geng F. et al. TEMPO mediated oxidative annulation of aryl methyl ketones with amines/ammonium acetate for imidazole synthesis // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20, № 27. – P. 5416–5422.
227. Yang Z. et al. Electrochemical HI-mediated Intermolecular C-N Bond Formation to Synthesize Imidazoles from Aryl Ketones and Benzylamines // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, № 9. – P. 5952–5958.
228. Zeng L. et al. An electrochemical oxidative multicomponent cascade annulation of ketones and amines used to produce imidazoles // *Green Chem.* – 2020. – V. 22, № 11. – P. 3416–3420.
229. Cao J. et al. A facile and efficient method for the synthesis of 1,2,4-trisubstituted imidazoles with enamides and benzylamines // *RSC Adv.* – 2016. V. 6, № 62. – P. 57232–57235.
230. Wang W. et al. Electrochemical synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles from enamines and benzylamines // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19, № 30. – P. 6682–6686.
231. Fu J. et al. α -Substituted vinyl azides: an emerging functionalized alkene // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – V. 46, № 23. – P. 7208–7228.
232. Nguyen T.K. et al. Light-induced one-pot synthesis of pyrimidine derivatives from vinyl azides // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18, № 26. – P. 4971–4982.
233. Yin W., Wang X. Recent advances in iminyl radical-mediated catalytic cyclizations and ring-opening reactions // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43, № 8. – P. 3254–3264.
234. Mulina O.M. et al. Electrochemically Induced Synthesis of Sulfonylated N-Unsubstituted Enamines from Vinyl Azides and Sulfonyl Hydrazides // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22, № 5. – P. 1818–1824.

235. Paveliev S.A. et al. Electrochemical Synthesis of O-Phthalimide Oximes from α -Azido Styrenes via Radical Sequence: Generation, Addition and Recombination of Imide-N-Oxyl and Iminyl Radicals with C–O/N–O Bonds Formation // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V. 362, № 18. – P. 3864–3871.
236. Xiang L. et al. I₂-catalyzed synthesis of substituted imidazoles from vinyl azides and benzylamines // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51, № 30. – P. 6598–6600.
237. Aneeja T. et al. Recent advances and perspectives in ruthenium-catalyzed cyanation reactions // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2022. – V. 18, № 1. – P. 37–52.
238. Soumya P.K. et al. Recent advances in the rhodium-catalyzed cyanation reactions // *Appl. Organomet. Chem.* – 2021. – V. 35, № 9. – P. e6340.
239. Kurono N., Ohkuma T. Catalytic Asymmetric Cyanation Reactions // *ACS Catal.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 989–1023.
240. Ahmad M.S., Pulidindi I.N., Li C. Recent advances in C–CN and C–H bond activation of green nitrile (MeCN) for organo-complexation, cyanation and cyanomethylation // *New J. Chem.* – 2020. – V. 44, № 40. – P. 17177–17197.
241. Saranya S. et al. Recent Trends in the Iron-Catalyzed Cyanation Reactions // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V. 362, № 21. – P. 4543–4551.
242. Neetha M. et al. Recent advances and prospects in the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10, № 56. – P. 33683–33699.
243. Zhou H., Liu Y.L., Tang S. Recent Advances on Radical-Mediated Cyanoalkylation/Cyanation using AIBN and Analogues as the Radical Sources // *Synlett.* – 2023. – V. 34, № 2. – P. 106–123.
244. Elliott Q., Alabugin I. V. AIBN as an Electrophilic Reagent for Cyano Group Transfer // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88, № 4. – P. 2648–2654.
245. Cui J. et al. Transition-Metal-Catalyzed Cyanation by Using an Electrophilic Cyanating Agent, N-Cyano-N-phenyl-p-toluenesulfonamide (NCTS) // *Chem. – An Asian J.* – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 482–495.
246. Wang L., Shao Y., Cheng J. Application of combined cyanide sources in cyanation reactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19, № 40. – P. 8646–8655.
247. Najam T. et al. An overview on the progress and development on metals/non-metal catalyzed cyanation reactions // *Inorganica Chim. Acta.* – 2018. – V. 469. – P. 408–423.
248. Patel R.I., Sharma S., Sharma A. Cyanation: a photochemical approach and applications in organic synthesis // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8, № 12. – P. 3166–3200.
249. Wilson I.R. et al. The Oxidation of Thiocyanate Ion by Hydrogen Peroxide. I. The pH-Independent Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82, № 17. – P. 4515–4517.

250. Figlar J.N., Stanbury D.M. Kinetics and a Revised Mechanism for the Autocatalytic Oxidation of SCN⁻ by ClO₂ // *J. Phys. Chem.* – 1999. – V. 103, № 29. – P. 5732–5741.
251. Budaev S.L., Batoeva A.A., Tsybikova B.A. Effect of Fenton-like reactions on the degradation of thiocyanate in water treatment // *J. Environ. Chem. Eng.* – 2014. – V. 2, № 4. – P. 1907–1911.
252. Zhang G.Y. et al. Palladium-catalyzed cyanation of aryl halides with CuSCN // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, № 6. – P. 2710–2714.
253. Wagner A., Ofial A.R. Potassium thiocyanate as source of cyanide for the oxidative α -cyanation of tertiary amines // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 5. – P. 2848–2854.
254. Wang J. et al. Transition-metal-free direct C-3 cyanation of quinoxalin-2(1 H)-ones with ammonium thiocyanate as the “CN” source // *Org. Chem. Front.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 113–118.
255. Huang Y. et al. Copper-Catalyzed Cyanation of N-Tosylhydrazones with Thiocyanate Salt as the “CN” Source // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82, № 14. – P. 7621–7627.
256. He W.B. et al. Paired Electrolysis Enabled Cyanation of Diaryl Diselenides with KSCN Leading to Aryl Selenocyanates // *Molecules.* – 2023. – V. 28, № 3. – P. 1397.
257. Yu X. et al. Electrochemical Oxidative Carbon-atom Multifunctionalization and N-Cyanation of Imine: Synthesis of (Z)-N'-Cyano-N-carbamimidothioate // *Adv. Synth. Catal.* – 2023. – V. 365, № 10. – P. 1640–1645.
258. Colombo G., Attilio Ardizzoia G., Brenna S. Imidazo[1,5-*a*]pyridine-based derivatives as highly fluorescent dyes // *Inorganica Chim. Acta.* – 2022. – V. 535. – P. 120849.
259. Shibahara F., Shibata Y., Murai T. Imidazo[1,5-*a*]pyridinylidenes as π -Accepting NHC Ligands in Catalysis // *Chem. Lett.* – 2021. – V. 50, № 11. – P. 1892–1900.
260. Volpi G. Luminescent Imidazo[1,5-*a*]pyridine Scaffold: Synthetic Heterocyclization Strategies-Overview and Promising Applications // *Asian J. Org. Chem.* – 2022. – V. 11, № 6. – P. e202200171.
261. Alcarazo M. et al. Imidazo[1,5-*a*]pyridine: A versatile architecture for stable N-heterocyclic carbenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, № 10. – P. 3290–3291.
262. Volpi G., Rabezzana R. Imidazo[1,5-*a*]pyridine derivatives: useful, luminescent and versatile scaffolds for different applications // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45, № 13. – P. 5737–5743.
263. Wang H. et al. Copper-catalyzed oxidative amination of sp³ C-H bonds under air: Synthesis of 1,3-diarylated imidazo[1,5-*a*]pyridines // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 4. – P. 2431–2435.
264. Li M. et al. Cu(I)-catalyzed transannulation of N-heteroaryl aldehydes or ketones with

- alkylamines via C(sp³)-H amination // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, № 23. – P. 6232–6235.
265. Wang H. et al. Synthesis of 1,3-Disubstituted Imidazo[1,5-a]pyridines from Amino Acids via Catalytic Decarboxylative Intramolecular Cyclization // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 9. – P. 3681–3687.
266. Wang Q. et al. Natural α -amino acids applied in the synthesis of imidazo[1,5-a]N-heterocycles under mild conditions // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77, № 24. – P. 11161–11166.
267. Hu Z. et al. Synthesis of imidazo[1,5-a]pyridines via I₂-mediated sp³ C–H amination // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16, № 31. – P. 5653–5660.
268. Singh D. et al. Metal-free Decarboxylative Amination: An Alternative Approach Towards Regioselective Synthesis of β -Carboline N-fused Imidazoles // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359, № 7. – P. 1213–1226.
269. Mahajan S., Sawant S.D. Iodine/TBHP-Mediated One-Pot Multicomponent Protocol for Tandem C-N and C-S Bond Formation To Access Sulfenylimidazo[1,5-a]pyridines via C-H Functionalization // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87, № 17. – P. 11387–11398.
270. Herr J.M. et al. Solvent-free microwave-assisted synthesis of imidazo[1,5-a]pyridine and -quinoline derivatives // *Synth. Commun.* – 2019. V. 49, № 21. – P. 2931–2940.
271. Yang Q. et al. Tandem Strecker/C(sp³)-H amination reactions for the construction of cyanide-functionalized imidazo[1,5-a]pyridines with NH₄SCN as a cyanating agent // *Org. Chem. Front.* 2021. – V. 8, № 22. – P. 6384–6389.
272. Kirillov A.S. et al. An environmentally benign way to synthesize 2-thiocyano-1,3-dicarbonyl compounds with high antifungal activity: a key role of solvent // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21, № 17. – P. 3615–3622.
273. Mulina O.M. et al. Photo- and Electrochemically Initiated Thiocyanation Reactions // *Russ. J. Org. Chem.* – 2022. – V. 58, № 12. – P. 1712–1751.
274. Meng Z.Y. et al. Regioselective C-H Phosphorothiolation of (Hetero)arenes Enabled by the Synergy of Electrooxidation and Ultrasonic Irradiation // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23, № 11. – P. 4214–4218.
275. Trotter B.W. et al. Imidazopyridine CB₂ agonists: Optimization of CB₂/CB₁ selectivity and implications for in vivo analgesic efficacy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, № 8. – P. 2354–2358.
276. Ramana Reddy M. et al. Recent synthetic methodologies for imidazo[1,5-a]pyridines and related heterocycles // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20, № 17. – P. 3440–3468.
277. Патент WO2012152629A1. Substituted imidazopyridines and imidazopyridazines and the use thereof. / Follmann M., Stasch J.-P., Redlich G., Griebenow N., Lang D., Wunder

- F., Li V. M.-J. – заявл. 02.05.2012 – опубликовано 15.11.2012.
278. Патент US8008321B2. Imidazo[1,5-*a*] pyridine derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions containing same. / Alcouffe C., Badorc A., Bono F., Bordes M.-F. – заявл. 14.09.2007 – опубликовано 30.08.2011.
279. Zhanel G.G. et al. Antibacterial fluoroquinolone analogs // *Drugs*. – 2010. – V. 62, № 1. – P. 13–59.
280. Pinard E. et al. Discovery of a Novel Class of Survival Motor Neuron 2 Splicing Modifiers for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60, № 10. – P. 4444–4457.
281. Kolar P., Pizzioli A., Tišler M. Transformations of the pyrido[1,2-*a*]pyrazine ring system into imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and 2-oxa-6a, 10c-diazaaceanthrylenes // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – V. 33, № 3. – P. 639–642.
282. Alabugin I. V., Gilmore K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49, № 96. – P. 11246–11250.
283. Zhao Y., Truhlar D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals // *Theor. Chem. Acc.* – V. 120, № 1–3. – P. 215–241.
284. Gilmore K., Mohamed R.K., Alabugin I. V. The Baldwin rules: revised and extended // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 487–514.
285. Da Silva-Filho L.C. et al. Fast and Efficient Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]quinolines Catalyzed by Niobium(V) Chloride // *Synthesis* – 2008. – V. 2008, № 16. – P. 2527–2536.
286. Saini A. et al. Conversion of aldimines to secondary amines using iron-catalysed hydrosilylation // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. V. 16, № 48. – P. 9368–9372.
287. Pantaine L.R.E. et al. Photoredox Radical/Polar Crossover Enables Construction of Saturated Nitrogen Heterocycles // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, № 7. – P. 2317–2321.
288. Seo H.A. et al. Formation of Amides from Imines via Cyanide-Mediated Metal-Free Aerobic Oxidation // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 24. – P. 11993–11998.
289. Singsardar M. et al. Visible-light-induced regioselective cross-dehydrogenative coupling of 2 H-indazoles with ethers // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84, № 7. – P. 4543–4550.
290. Li L.P. et al. The α -chymotrypsin-catalyzed Povarov reaction: one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives // *Green Chem.* – 2015. – V. 17, № 5. – P. 3148–3156.
291. Liu X., Toy P.H. Halogen Bond-Catalyzed Povarov Reactions // *Adv. Synth. Catal.* –

2020. – V. 362, № 16. – P. 3437–3441.
292. Kolodyazhnaya O.O., Kolodyazhnyi O.I. Pyridinium perchlorate: A new catalyst for the reaction of trialkyl phosphites with the C=X electrophiles // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2011. – V. 81, № 2. – P. 307–314.
293. Kalbandkeri R.G. et al. A new synthetic procedure for the preparation of pyridinium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate // *Polyhedron.* – 1985. – V. 4, № 5. – P. 787–789.
294. Kumar A. et al. Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent // *ACS Comb. Sci.* – 2011. – V. 13, № 1. – P. 65–71.
295. Salehi J. et al. One-pot synthesis of pyrano- and furanoquinolines catalyzed by molten tetra-n-butylphosphonium bromide under solvent-free conditions // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – V. 48, № 2. – P. 484–488.
296. Narsaiah A.V. et al. Samarium Triflate as Mild and Efficient Catalyst for Aza-Diels–Alder Reaction: A Facile Synthesis of cis-Fused Pyrano- and Furanoquinolines // *Synth. Commun.* – 2010. – V. 40, № 12. – P. 1750–1757.
297. More S. V., Sastry M.N.V., Yao C.F. TMSCl-catalyzed aza-Diels-Alder reaction: A simple and efficient synthesis of pyrano- and furanoquinolines // *Synlett.* – 2006. – V. 2006 – № 9. – P. 1399–1403.
298. Zhou Y.L. et al. Synthesis of Furano[3,2-c]- and Pyrano[3,2-c]quinolines upon Imino Diels-Alder Reactions Initiated by Nitrosonium (NO⁺) // *Chinese J. Chem.* – 2007. – V. 25, № 3. – P. 422–425.
299. Yadav J.S. et al. Novel Use of SelectfluorTM for the Synthesis of cis-Fused Pyrano- and Furanotetrahydroquinolines // *Adv. Synth. Catal.* – 2003. – V. 345, № 11. – P. 1203–1206.
300. Da Silva B.H.S.T., Martins L.M., Da Silva-Filho L.C. Niobium pentachloride catalyzed multicomponent Povarov reaction // *Synlett.* – 2012. – V. 23, № 13. – P. 1973–1977.
301. Cimarelli C. et al. An Efficient Lewis Acid Catalyzed Povarov Reaction for the One-Pot Stereocontrolled Synthesis of Polyfunctionalized Tetrahydroquinolines- // *Synthesis.* – 2017. – V. 49, № 24. – P. 5387–5395.
302. Mirzaei H.M., Karimi B. Sulphanilic acid as a recyclable bifunctional organocatalyst in the selective conversion of lignocellulosic biomass to 5-HMF // *Green Chem.* – 2016. V. 18, № 8. – P. 2282–2286.
303. Wang R. et al. Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines with Methanol under Base-Free Conditions Catalyzed by an Anionic Metal-Ligand Bifunctional Iridium Catalyst // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, № 4. – P. 2242–2249.
304. Popkov S. V et al. The Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Substituted 1-Azol-1-

- ylmethyl-6-arylidencyclohexanols // *Pestic. Sci.* – 1997 – V. 49, № 2. – P. 125–129.
305. Itoh H. et al. Synthesis of silicon-containingazole derivatives with magnesium bromide diethyl etherate, and an investigation of their fungicidal activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V. 10, № 12. – P. 4029–4034.
306. Da Silva-Filho L.C. et al. Fast and efficient synthesis of pyrano[3,2-*c*]quinolines catalyzed by niobium(V) chloride // *Synthesis.* – 2008. – V. 2008, № 16. – P. 2527–2536.
307. Saini A. et al. Conversion of aldimines to secondary amines using iron-catalysed hydrosilylation // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16, № 48. – P. 9368–9372.
308. Pantaine L.R.E. et al. Photoredox Radical/Polar Crossover Enables Construction of Saturated Nitrogen Heterocycles // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, № 7. – P. 2317–2321.
309. Seo H.A. et al. Formation of Amides from Imines via Cyanide-Mediated Metal-Free Aerobic Oxidation // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 24. – P. 11993–11998.
310. Chizhova M. et al. Unusually Reactive Cyclic Anhydride Expands the Scope of the Castagnoli-Cushman Reaction // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, № 20. – P. 12722–12733.
311. Rashidi M., Islami M.R., Esmaeili-Mahani S. Design and stereoselective synthesis of novel β -lactone and β -lactams as potent anticancer agents on breast cancer cells // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74, № 8. – P. 835–841.
312. Dey R., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Diastereoselective Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Vinyl Azides: Synthesis of Functionalized Azidocyclopentane and Tetrahydropyridine Derivatives // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19, № 2. – P. 304–307.
313. Andresini M., Degannaro L., Luisi R. A sustainable strategy for the straightforward preparation of 2H-azirines and highly functionalized NH-aziridines from vinyl azides using a single solvent flow-batch approach // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – V. 17, № 1. – P. 203–209.
314. Xiang L. et al. I₂-catalyzed synthesis of substituted imidazoles from vinyl azides and benzylamines // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51, № 30. – P. 6598–6600.
315. Yang Z. et al. Electrochemical HI-mediated Intermolecular C-N Bond Formation to Synthesize Imidazoles from Aryl Ketones and Benzylamines // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, № 9. – P. 5952–5958.
316. Meng Z.Y. et al. Regioselective C-H Phosphorothiolation of (Hetero)arenes Enabled by the Synergy of Electrooxidation and Ultrasonic Irradiation // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23, № 11. – P. 4214–4218.
317. He M., Lehn J.M. Time-Dependent Switching of Constitutional Dynamic Libraries and Networks from Kinetic to Thermodynamic Distributions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V.

- 141, № 46. – P. 18560–18569.
318. Yang Q. et al. Tandem Strecker/C(sp³)-H amination reactions for the construction of cyanide-functionalized imidazo[1,5-a]pyridines with NH⁴SCN as a cyanating agent // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8, № 22. – P. 6384–6389.
319. Hernández J.G. et al. Mechanochemical Strecker Reaction: Access to α -Aminonitriles and Tetrahydroisoquinolines under Ball-Milling Conditions // *Chem. – A Eur. J.* – 2016. – V. 22, № 41. – P. 14513–14517.
320. Ren W., Yamane M. Carbamoylation of aryl halides by molybdenum or tungsten carbonyl amine complexes // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75, № 9. – P. 3017–3020.
321. Yudasaka M. et al. Synthesis, Characterization, and Reactivity of an Ethynyl Benziodoxolone (EBX)-Acetonitrile Complex // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21, № 4. – P. 1098–1102.
322. Biancalana L. et al. The reactions of α -amino acids and α -amino acid esters with high valent transition metal halides: synthesis of coordination complexes, activation processes and stabilization of α -ammonium acylchloride cations // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7, № 17. – P. 10158–10174.
323. Grishin S.S. et al. Electrochemical synthesis of CN-substituted imidazo[1,5-a]pyridines via a cascade process using NH₄SCN as both an electrolyte and a non-trivial cyanating agent // *Org. Chem. Front.* – 2024. – V. 11, № 2. – P. 327–335.
324. Nirogi R. et al. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Preclinical Evaluation of Heteroaromatic Amides and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as 5-HT₄ Receptor Partial Agonists // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61, № 11. – P. 4993–5008.
325. Caddick S. et al. A generic approach for the catalytic reduction of nitriles // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59, № 29. – P. 5417–5423.
326. Zhao Y., Truhlar D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals // *Theor. Chem. Acc.* – 2008. – V. 120, № 1–3. – P. 215–241.