

**ИНСТИТУТ ТЕХНОЛОГИЙ И ИННОВАЦИОННОГО
МЕНЕДЖМЕНТА В ГОРОДЕ КУЛЯБ**

На правах рукописи



Амрохонов Авзалхон Сарахонович

**СИНТЕЗ 3-ФТОРО-8-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-МЕТИЛ-4Н-ПИРИМИДО [2,1-
В][1,3] БЕНЗОТИАЗОЛ-4-ОНА И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА В
ОТНОШЕНИИ MAO (Моноаминоксидазы)**

Специальность: 1.4.3- органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискании учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: д.х.н. Сафаров С.Ш.

Душанбе – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДО [2,1-В][1,3] БЕНЗОТИАЗОЛ-4-ОНОВ	12
1.1. Краткая историческая справка.....	12
1.2. Методы синтеза пиримидо [2,1-в][1,3]бензотиазол-4-он	12
1.3. Механизмы и системы палладий каталитических для синтеза новых производных органических реакции. Реакция кросс-сочетания Сузуки.....	18
1.4. Ранние реакции кросс-сочетания Сузуки.....	19
1.5. Преимущества использования реакции сочетания Сузуки.....	21
1.6. Ограничения реакции сочетания Сузуки.....	22
1.7. Механизм каталитического цикла реакции. Общий каталитический цикл.....	23
1.8. Альтернативные каталитические циклы	26
1.9. Окислительное присоединение.....	28
1.10. Трансметаллирование и роль основания.....	33
1.11. Восстановительное элиминирование.....	35
1.12. Реакции аминирования Бухвальд-Хартвига и их механизмы.....	38
1.13. Реакция кросс-сочетания Соногаширы.....	40
1.14. Механизм безмедьевого варианта реакции Соногаширы.....	42
1.15. Наиболее принимаемые палладий катализаторы, лиганды и основания при каталитических синтезах.....	44
1.16. Общая информация о моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4,) А и В и их функциях. Моноаминовые оксидазы (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В	45
ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РУЗУЛЬТАТОВ.....	46
2.1. Синтез и биологические свойства 8-замещенных-3-фторо-2-метил-4 <i>H</i> - пиримидо [2,1-в][1,3] бензотиазол-4-онов	46
2.2. Синтез Реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры для 8-хлор-3-фторо-2- метил-4 <i>H</i> -пиримидо [2,1-в][1,3] бензотиазол-4-она	47

2.3. Реакция Бухвальд-Хартвига для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b][1,3] бензотиазол-4-она.....	55
2.4. Реакция Соногаширы для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b][1,3] бензотиазол-4-она.....	61
2.5. Биологическая активность.....	65
2.6. Прогноз физико-химических свойств полученных соединений, касающихся абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME).....	67
ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	69
ВЫВОДЫ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	113

Список сокращений и условных обозначений

Ar и Ar	Арил
Ac	ацетил
Het и Гет	гетероциклический
ИК	инфракрасный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
НТФ	нуклеозид-5'-трифосфата
NTPs	нуклеозидтрифосфата (пирофосфатаза нуклеотида)
ДМФ	диметилформаид
ДМА	N,N-диметилацетамид
ПФК и PPA	полифосфорная кислота
MAO	моноаминоксидазы
TBHP, t-BuOOH)	трет-бутилгидропероксид
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметоксиксантин
Davephos	диалкилбиарилфосфин
dba	добензилиденацетон
L	лиганд
X	галид
Tol	толил
DavePhos	(2-дициклогексилфосфино-2и'-(N,N-диметиламино)бифенил
BINAP	(2,2'-бис (дифенилфосфино) -1,1'-бинафтил))
Dppf	1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен
t-BuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфино-2' ,4',6'-триизопропилбифенил
XPhos	2-дициклогексилфосфина-2' ,4',6'-триизопропилбифенил
DPEPhos	бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфир
h	человеческий
UTP	урацил трифосфа

UDP	урацил дифосфата
NAD ⁺	никотинамидадениндинуклеотида
GCAP	изозим, найденный в зародышевых клетках
АДФ	аденозиндифосфат
DMCO	диметилсульфоксид
Me	метил
Et	этил
Ph	фенил
м	мультиплет
с	синглет
д	дублет
дд	двойной дублет
ддд	двойной двойной дублет
пт	псевдо триплет
к	квартет
п	пентет
гепт	гептет
т	триплет
J	константа спин-спинового взаимодействия в ЯМР-спектроскопии
м.д. или рра	миллионная доля
δ	химические сдвиги в миллионной доле
μМ	микромоль
IC ₅₀	концентрация ингибирования
SEM	стандартное значение погрешности
<i>m</i> -	мета-
<i>p</i> -	пара-
<i>o</i> -	орто-
<i>n</i> Pr	нормальный пропил

<i>n</i> Bu	нормальный бутил
<i>t</i> Bu	<i>терт</i> -бутил
<i>n</i> Pent	нормальный пентил
Гет-Ар	гетероциклический - арильный
Гц	Герц
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0] ундец-7-ен
ТСХ	тонкослойная хроматография
сл	слабый
ср	средний
сил	сильный
ν , см ⁻¹	волновое число колебаний, обратные сантиметры
m/z	величина заряженного молекулярного иона
Т.пл.	температура плавления
мг	миллиграмм

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Глобализация и массовая миграция населения за последние четверть века значительно усилили воздействие на человека различных неблагоприятных факторов, включая химические и биологические. Это привело к увеличению числа заболеваний всех типов, включая сердечно-сосудистые и онкологические, а также к крупным эпидемиям. В результате наблюдается повышенный спрос на новые, эффективные лекарственные средства, разработанные как из природных, так и из синтетических источников, которые могут облегчить фармакологическое лечение и улучшить диагностику различных заболеваний, требующих использования химических веществ и лабораторных анализов. Важно также разрабатывать инновационные методы и совершенствовать существующие подходы к синтезу этих соединений.

В настоящее время свыше 90% современных фармацевтических препаратов содержат в своей основе гетероциклические структуры, что подчеркивает их ключевую роль в разработке биологически активных соединений. Текущие исследования, направленные на изучение механизмов действия лекарственных средств, раскрывают особенности взаимодействия между органической химией гетероциклов и биохимическими процессами. За последние годы развитие технологий комбинаторной химии и высокоэффективного скрининга позволило учёным и фармацевтическим компаниям определить целевые гетероциклы, такие как соединения с атомами серы и азота, которые стали основой для многих новых лекарственных средств.

Гетероциклы, включающие атомы азота и серы, такие как пиримидины, пурины, бензимидазолы, бензотиазолы и хиназолины, играют ключевую роль в биоорганической химии. Среди множества серосодержащих и азотистых гетероциклов особенно выделяются тиазолы и пиримидины, которые широко распространены в природных системах. Пурины являются основными элементами всех живых существ, участвуя в формировании структуры нуклеиновых кислот, метаболических процессах и энергетических циклах клетки. Тиазолы также

активно участвуют в биохимических реакциях организма, составляя основу витамина В1 и пенициллина.

Соединения, содержащие тиазольные фрагменты, известны как сульфатиазолы, имеют значительный интерес для разработки новых фармакологических средств, поскольку они структурно схожи с природными соединениями и демонстрируют широкую биологическую активность. Конденсация различных гетероциклов приводит к созданию сложных поликонденсированных структур, что позволяет предсказывать уникальные физико-химические и биологические свойства, которые отличаются от тех, что демонстрируют отдельные гетероциклы. Это открывает возможности для создания новых биологически активных веществ с улучшенными характеристиками.

В данной работе особое внимание уделено систематическому изучению синтеза, функционализации и биологической активности азотсодержащих и серосодержащих гетероциклических соединений на базе тиазола, пиримидина и их производных. Исследования направлены на разработку новых 8-замещённых-3-фторо-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов и их свойств ингибирования моноаминоксидаз, что подчёркивает важность синтеза подобных соединений в медико-химических исследованиях.

Цель работы: разработка и поиск эффективных методов синтеза новых производных 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она. Исследование направлено на изучение структур на основе тиазола, пиримидина и бензотриазола для выявления новых биологически активных соединений. В рамках исследования были поставлены следующие задачи:

1. Проведение предварительного компьютерного анализа взаимодействия молекул с целевыми ферментами позволит детально изучить пространственную конфигурацию комплексов и определить наиболее устойчивые структурные конфигурации. Это важный шаг в изучении молекулярных механизмов и биохимических взаимодействий, которые происходят в ходе формирования стабильных комплексов. С помощью моделирования можно оптимизировать потенциальные молекулы для их дальнейшей биологической оценки.

2. Разработка и внедрение инновационных синтетических протоколов для малоизученных 3-фторо-8-замещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов является одним из ключевых направлений исследования. Такой подход направлен на улучшение методов получения данных соединений, что может открыть новые возможности для их применения в биомедицине.

3. Изучение биологической активности полученных соединений позволит выявить корреляцию между их химической структурой и фармакологическими свойствами. Это критически важно для разработки новых терапевтических средств, которые смогут взаимодействовать с определёнными ферментами и белками, влияя на их активность.

4. Систематизация полученных данных о синтетических методах и их биологическом применении позволит определить границы применимости разработанных методов и предложить новые стратегии для будущих исследований. Такой комплексный подход будет способствовать развитию синтетической химии гетероциклических соединений с потенциалом медицинского применения.

Научная новизна:

- Благополучно синтезированы 23 новых соединения на основе бензо[4,5]тиазоло[1,2-а]пиримидина.

- Функционализация 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазола-4 была успешно проведена с использованием каталитических реакций кросс-сочетания по методам Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы. Эти методы показали высокую эффективность при синтезе целевых соединений. Процесс основан на активации палладиевого катализатора, который запускает ключевые стадии окислительного присоединения, трансметаллирования и восстановительного удаления, что обеспечивает формирование связей углерод-углерод или углерод-азот в конечных продуктах. В результате удалось получить разнообразные производные бензотиазолпиримидина с высоким выходом и стабильностью, что открывает перспективы для дальнейшего использования данных соединений в различных

биологических и фармацевтических приложениях. Химические свойства синтезированных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии, ионной хроматографии и ЯМР спектроскопии.

Практическая значимость работы:

Синтезированные производные 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола-4 продемонстрировали значительную ингибирующую активность в отношении ферментов моноаминоксидаз А и В. Проведённые исследования *in vitro* и *in silico* подтвердили их перспективность в качестве потенциальных терапевтических агентов. Основные положения, выдвигаемые на защиту, включают успешный синтез и изучение ингибирующей активности этих производных, которые были получены посредством катализируемых палладием реакций кросс-сочетания по методам Сузуки и Бухвальда-Хартвига.

Основные положения, выносимые на защиту.

Синтез и ингибирующая активность по отношению МАО производных 8-хлоро-3-фторозамещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-*b*][1,3] бензотиазол-4-она с применением катализируемых палладием С–С и С–N кросс-сочетаний Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, которые включены в базу данных РИНЦ, а также 8 публикаций в материалах и тезисах докладов международных и республиканских конференций.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были изложены на: III Международной научной конференции «Инновационное развитие науки». (Душанбе, 2024). Материалы международной научно-практической Конференции на тему «Интеграция науки и производства в процессе широкого использования современных технологий – основа инновационно-технологического развития производства страны», пройдет в контексте реализации стратегической цели страны и 20-летию изучения и развития естественных, математических и

точных наук (Куляб, 2024), Материалы международной научно-практической Конференции на тему «Современные подходы к совместному освоению технологий и возможности космического пространства в обеспечении технологического, инновационного развития и цифровизации экономики в контексте реализации стратегических задач государства», посвященная 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук на 2020-2040. (Куляб, 2023), Республиканской конференции «Роль и значение цифровых технологий и искусственного интеллекта в развитии машиностроения, строительства, энергетики, химии, пищевой и легкой промышленности». (Куляб, 2022), Республиканской научно-практической конференции. «Фундаментальная наука - основа совершенствования технологий и материалов». (Душанбе, 2021).

Объем и структура работы. Диссертационная работа представлена на 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (208 библиографических ссылок) и приложения. Диссертационная работа содержит 4 таблицы, 7 рисунков и 25 диаграмм (схем).

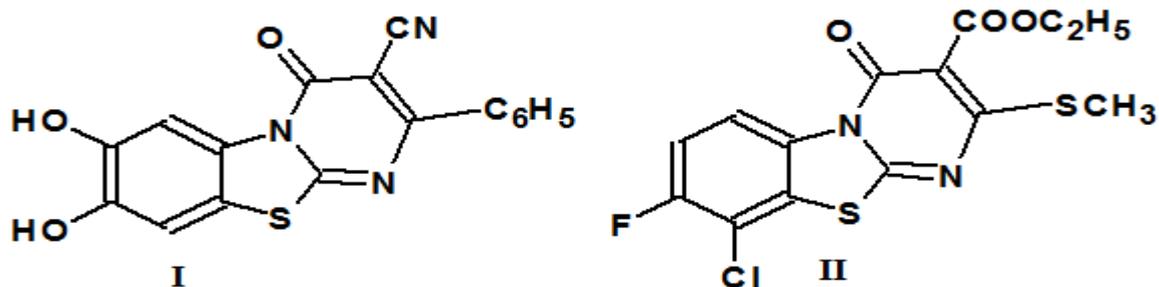
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4Н-ПИРИМИДО [2,1-В][1,3] БЕНЗОТИАЗОЛ-4-ОНА

1.1. Краткая историческая справка

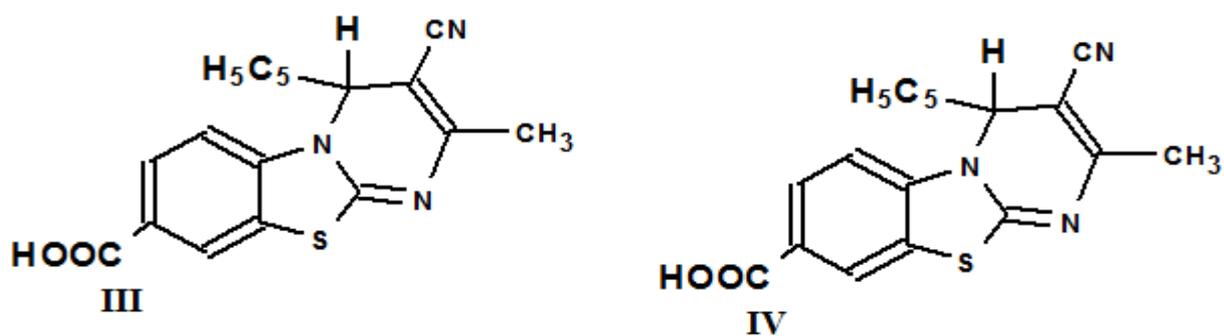
Химия пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она или бензо[4,5]тиазоло[1,2-a]пиримидина получила широкое распространение благодаря обнаружению биологически активных веществ среди их синтезированных производных, включающих серосодержащие и азотистые гетероциклы. В связи с этим ведущие эксперты опубликовали ряд обзоров и отчетов о данных соединениях [1-4]. В рамках данного обзора целесообразно обратить внимание на ключевые аспекты структуры, реактивности и методов синтеза гетероциклических соединений, которые играют важную роль в разработке новых биологически активных молекул. Рассмотрение этих принципов необходимо для понимания химических особенностей синтезируемых соединений, что позволяет точнее предсказать их биологическую активность. Важно также обсудить исследования, проведенные в рамках данной работы, которые включают анализ особенностей взаимодействия гетероциклов с ферментами и их потенциал в терапевтических приложениях.

1.2. Методы синтеза пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она

В последние годы было опубликовано значительное количество научных работ, касающихся новых производных бензотиазоло[3,2-a]пиримидинов, которые демонстрируют широкий спектр биологической активности. Среди ключевых направлений использования этих соединений можно выделить антибактериальные свойства [5, 6], противоаллергическое действие [7], а также их противоопухолевую активность [8, 9]. Кроме того, они проявляют фунгицидные [10], противомикробные, седативные и противогрибковые свойства, что делает их перспективными для применения в медицинских и фармацевтических исследованиях [10, 11-16]. Однако до сих пор не сообщалось о ингибирующих эффектах этих производных на моноаминоксидазу (МАО), что будет рассмотрено в следующей главе. Основные соединения этих серий, обозначаемые как I и II, демонстрировали умеренную противораковую активность [8].

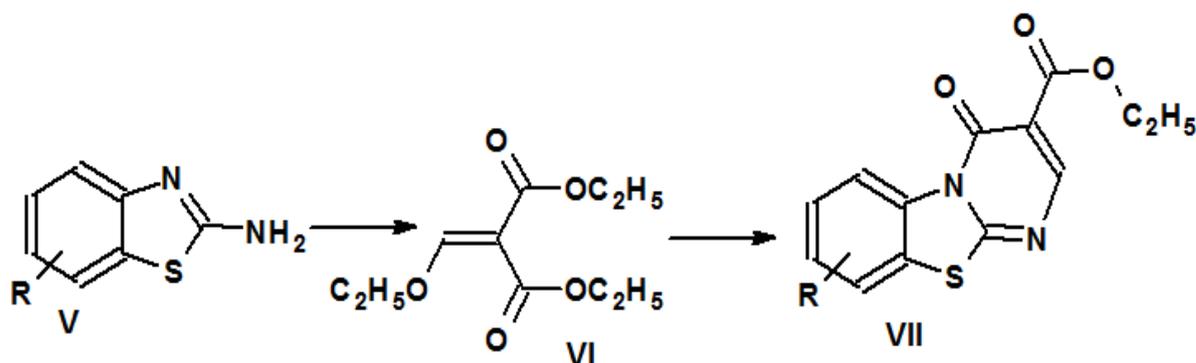


Соединение III продемонстрировало значительную противовоспалительную активность [12]. В эксперименте, проведенном методом измерения отека лапы белой крысы, оно показало ингибирование карагинан-индуцированного отека на уровне 94,77%, что превосходит результат стандартного препарата (81,96%). Также *in vitro* были исследованы антибактериальные свойства соединений III и IV, показавших высокую активность против различных бактериальных культур, таких как золотистый стафилококк, шигеллы, кишечная палочка и синегнойная палочка. Эти соединения также проявили значительную противогрибковую активность против черной и желтой аспергилл [12].

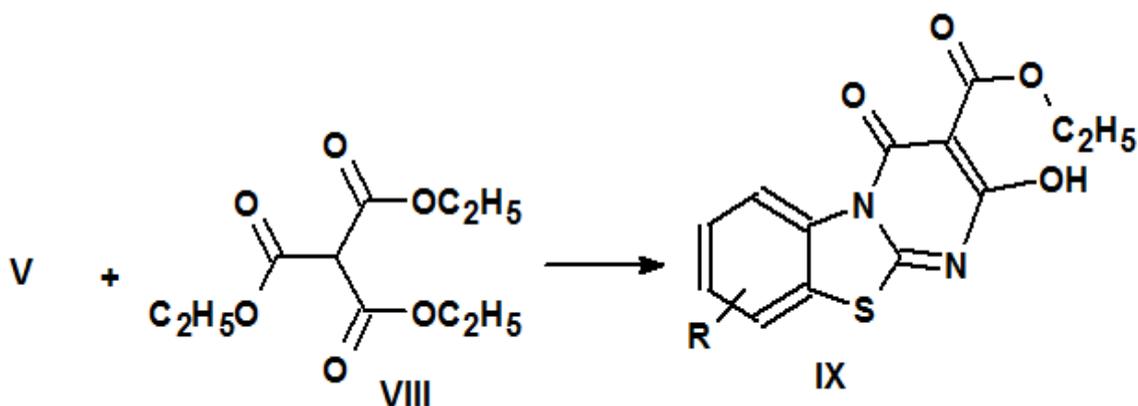


Для синтеза бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов (VII) начальными материалами обычно служат 2-амино-1,3-бензотиазолы (V). Эти соединения способны вступать в реакцию циклоконденсации с различными 1,3-дизэлектрофильными агентами, такими как этоксиметилмалоновые эфиры (VI). Этот процесс может быть реализован как через совместное нагревание реагентов, так и с использованием среды, содержащей 1,3-дизэлектрофилы. Проведение реакции при умеренных температурных условиях способствует достижению

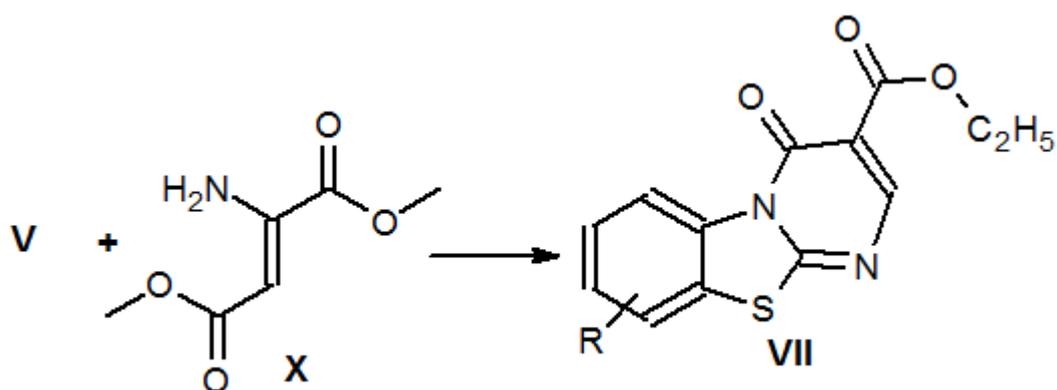
оптимальных выходов целевых продуктов, что делает метод эффективным и доступным для практического использования [17,18].



А также метан-трикарбоксилатами VIII (При нагревании реагентов в бромбензоле) [19],

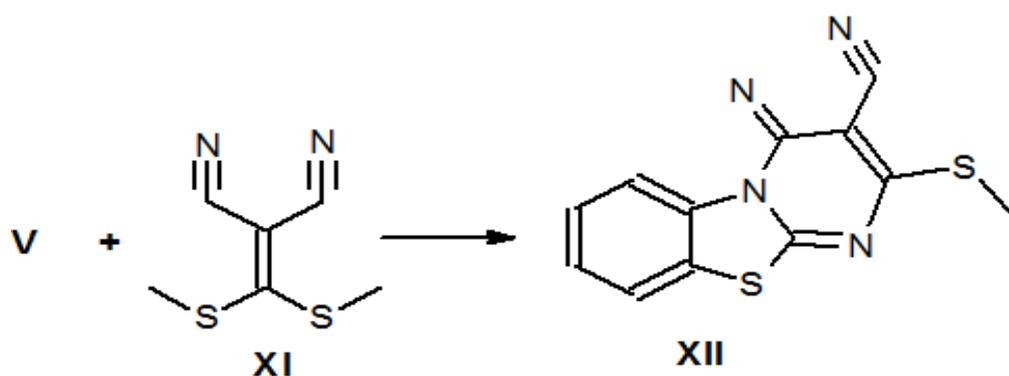


В последние годы внимание исследователей сосредоточено на разработке новых синтетических методов для получения биологически активных соединений. Одним из перспективных подходов является метод замыкания пиримидинового кольца, который осуществляется с использованием диметилового эфира амин-фумаровой кислоты. Это приводит к формированию целевых соединений, таких как IX и VII, благодаря высокоэффективному нагреванию реакционной массы. Указанные соединения получают благодаря многостадийной трансформации в условиях контролируемого теплового режима, что обеспечивает стабильность образующихся структур [20].



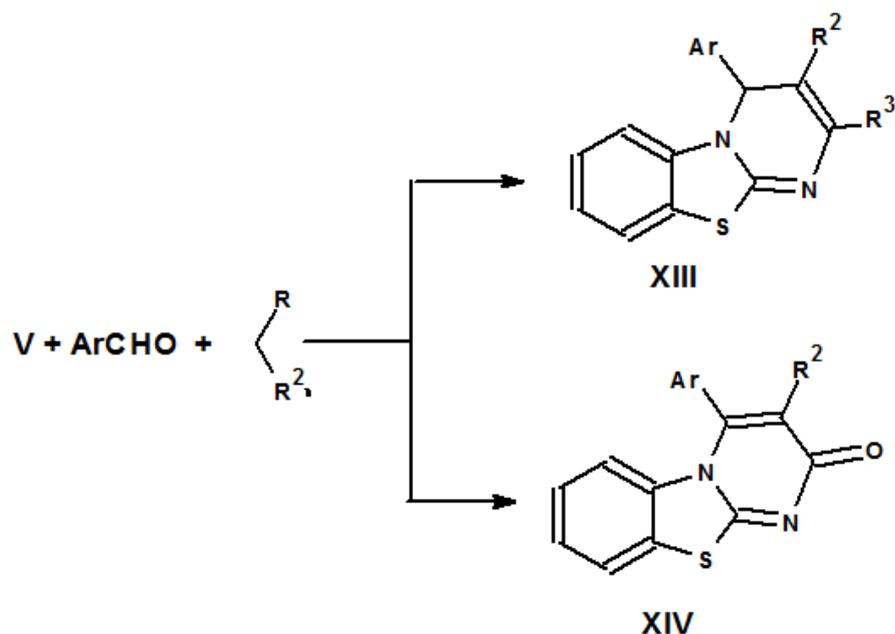
V, VII, R=H, CH₃, OCH₃, CH₃, SCH₃, Br.

Альтернативным и эффективным подходом к синтезу новых гетероциклических соединений является взаимодействие 2-амино-1,3-бензотиазолов с бис(метилтио)метиленамалонитрилом. В этой реакции используется диметилформамид (ДМФА) как растворитель, а карбонат калия (K₂CO₃) в небольшом количестве выполняет роль катализатора. В результате этого процесса формируются 4-иминовые производные, что открывает перспективы для разработки различных производных тиазолов с потенциальной биологической активностью. Данный метод позволяет значительно расширить возможности синтеза и функционализации соединений в органической химии [21, 22].



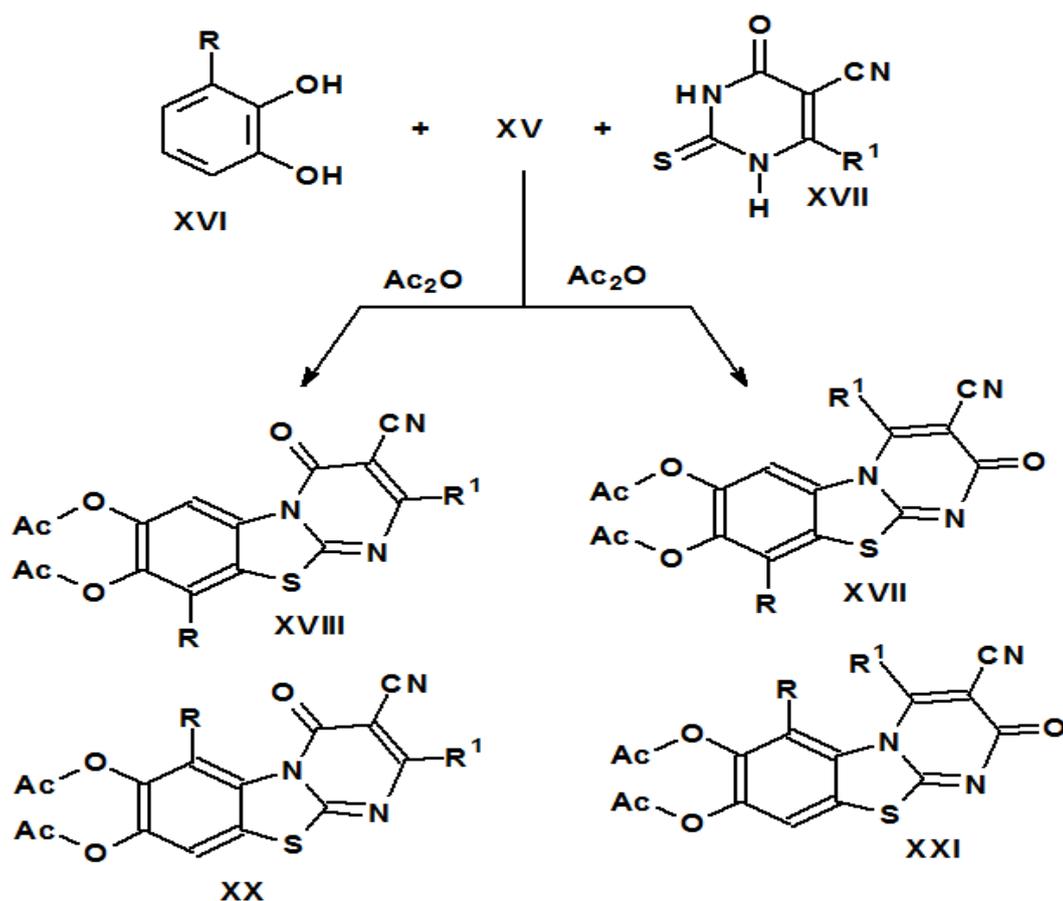
Современные исследования способствовали разработке улучшенных методов синтеза замещённых бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов (XIII и XIV) с использованием одноэтапных трёхкомпонентных конденсационных реакций. В этих синтетических подходах 2-амино-1,3-бензотиазолы вступают в реакцию с β-кетозэфирами и разнообразными альдегидами, которые могут быть как

ароматическими, так и гетероциклическими соединениями. В качестве катализаторов применяются различные вещества, такие как дихлормочевина, гидротальцит, хлорид алюминия (AlCl_3), фторид железа (FeF_3), перхлорат цинка ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$), а также гидросульфат тетрабутиламмония. Более того, в ряде случаев реакции протекают и без применения катализаторов, что делает процесс синтеза более простым и экологически устойчивым. [23-30].

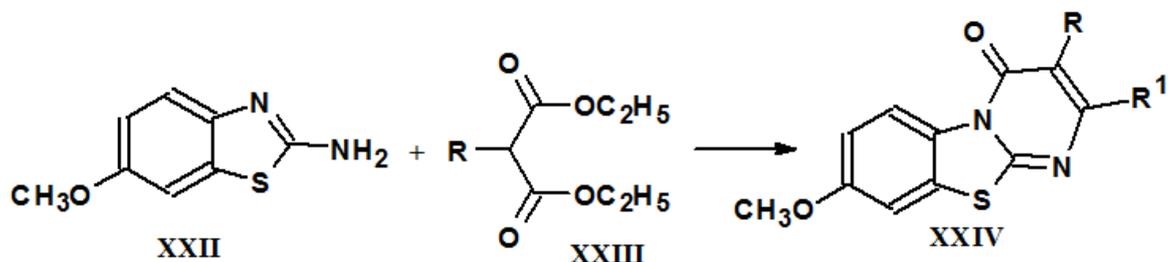


$\text{R}, \text{R}^1 = \text{COOR}, \text{COCH}_3, \text{CN}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CN}, \text{COOCH}_3; \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{NH}_2.$

Кроме того, в литературе описана уникальная домино-реакция, в которой пирокатехины вступают в реакцию с 6-замещёнными тетрагидропиримидинкарбонитрилами. Фермент лакказа катализирует процесс, приводя к образованию 3-циано-7,8-диацетилоксипиримидо[2,1-b]бензотиазолонов. Этот новый подход к синтезу продемонстрировал высокую селективность и эффективность, что подтверждается экспериментальными данными [31].



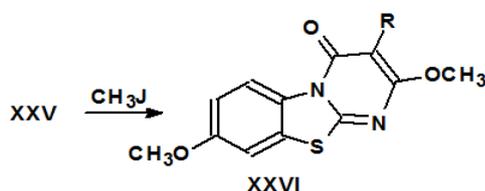
Исследования, проведённые автором [2], позволили разработать новые методики синтеза трициклических гетероциклических систем, таких как бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидины. Реакции с использованием малоновых эфиров под действием тепла позволили получить производные, которые обладают значительным потенциалом для дальнейшего изучения и применения в биологически активных соединениях.



XXIIIa-g: R=H (a), (CH₂)₇CH₃ (b), (CH₂)₉CH₃ (c), CH₂C₆H₅ (d), CH₂(4'-CH₃OC₆H₄) (e), CH₂(4'-C₂H₅OC₆H₄) (f), CH₂CH₂SCH₂CH(CH₃)₂ (g).

XXIVa-g: R¹=OH.

Некоторые из полученных производных подвергались метилированию с использованием йодистого метила (CH_3I) в растворе гидроксида натрия (NaOH), что способствовало дальнейшему изучению их свойств и возможностей применения в качестве ингибиторов ферментов и других биологически активных соединений. В результате данной реакции были получены O-метилированные производные XLVIIIa и XLVIIIb. Эти производные являются интересными объектами для дальнейшего исследования, поскольку метилирование может существенно изменять физико-химические свойства соединений, что открывает новые возможности для их применения в различных химических и биологических исследованиях.



XXVI, R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (d), $\text{CH}_2(4'\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)$ (e).

1.3. Механизмы и системы палладий каталитических для синтеза новых производных органических реакций. Реакция кросс-сочетания Сузуки

Реакции, которые формируют новые углерод-углеродные связи, играют ключевую роль в органическом синтезе. Эти процессы критичны для создания множества продуктов, таких как лекарства, материалы, полимеры и оптические приборы. За последние пятьдесят лет реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, произвели настоящую революцию в органическом синтезе. Эти методы позволили надежно и эффективно формировать углерод-углеродные связи при мягких условиях.

Кросс-сочетание Хека [32-36], Кумады [37,38], Стилла [39-41], и Сузуки [42-54] стали наиболее известными и часто используемыми реакциями. До их внедрения широко использовалась реакция Ульмана [55-57], где арилгалогениды соединялись в присутствии меди. Несмотря на свою ценность, реакция Ульмана имеет несколько ограничений: необходимость высоких температур (130-200°C),

стехиометрические количества меди, что приводит к большим объемам отходов, а также сложности при асимметрическом синтезе, где часто образуются три разных биарильных продукта в примерно равных количествах [55].

Эти ограничения стимулировали поиск более избирательных методов перекрестного соединения, среди которых реакция Сузуки зарекомендовала себя как предпочтительный подход в синтетических стратегиях, благодаря своей универсальности и широкому применению в академических и промышленных кругах [50]. С момента открытия этой реакции было опубликовано множество исследований, подтверждающих ее значимость.

1.4. Ранние реакции кросс-сочетания Сузуки

Первый успешный протокол кросс-сочетания был разработан Сузуки и его коллегами в 1979 году [11]. В этом методе алкенилбораны XXVII связывались с алкенилгалогенидами XXVIII или алкинилгалогенидами XXIX в присутствии палладиевого катализатора и основания, что приводило к образованию сопряженных диенов XXX или енинов XXXI (Схема 1.):

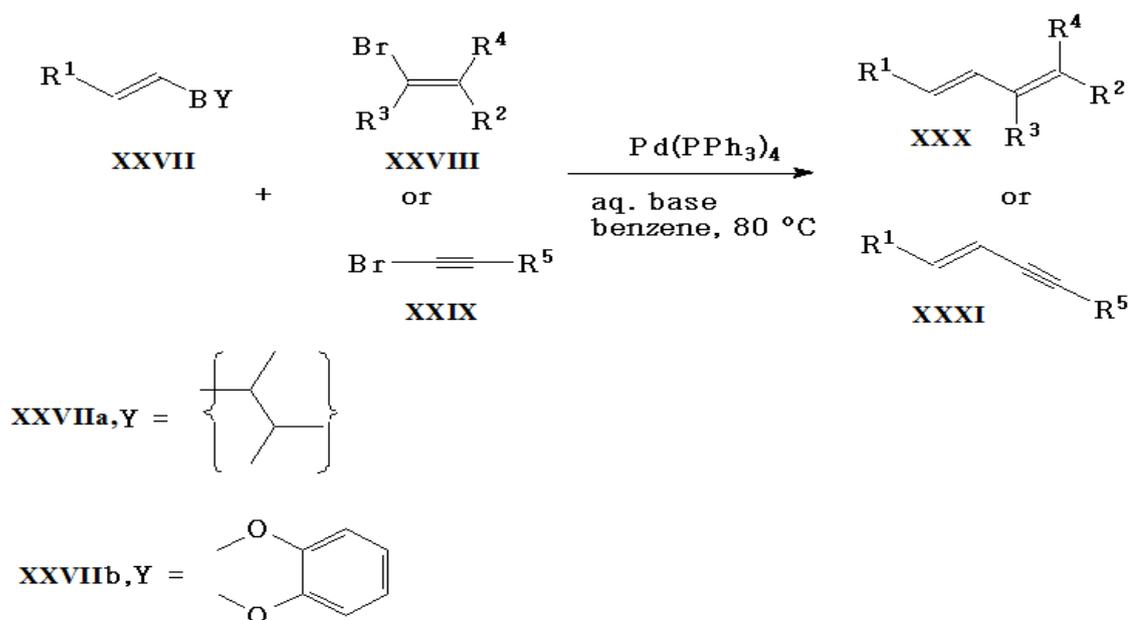


Схема 1. - Первая реакция кросс-сочетания Сузуки (E)-1-алкенилборанов с 1-алкенил- или 1-алкинилбромиды.

Несмотря на то, что первоначально она выполнялась с алкенильными и алкинильными реагентами, её объем был быстро расширен, чтобы включить сочетание атомов углерода в арил, [43, 51] алкил [52-23] и гетероарильные [58, 59] группы в самых разных условиях. Сузуки и Мияура сообщили о первом методе получения биариллов **XXXVI** в 1981 году [51] и использовали условия, показанные ниже (Схема 2.):

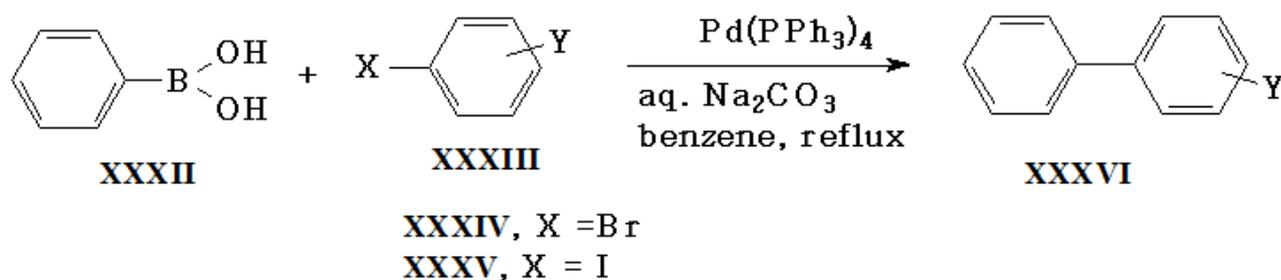


Схема 2. - Первая реакция кросс-сочетания Сузуки с образованием биарильных продуктов.

Реакцию проводят в гомогенных условиях с использованием водного основания Na_2CO_3 . Хороший выход был также получен в гетерогенных условиях. Впоследствии был протестирован и использован широкий спектр стандартных оснований в реакции Сузуки, а именно K_2CO_3 , [52,60], Cs_2CO_3 , [61,62], Ti_2CO_3 [63], K_3PO_4 [52,62,64] и применение их дало желаемую комбинацию продуктов с высоким выходом. Чтобы привести несколько примеров реакции перекрестного комбинирования с хорошими результатами, были протестированы другие альтернативные причины для более пространственно сложных биарильных перекрестных комбинаций с использованием NaOH [62], $\text{Ba}(\text{OH})_2$ [62,65,66] и TiOH [67,68]. Использование более мягких условий, таких как применение CsF , KF и Bu_4NF_3 [39], позволило успешно синтезировать биарильные соединения, включающие функциональные группы, чувствительные к определенным веществам. Эти условия обеспечили необходимую стабильность и защиту функциональных групп во время синтеза, что сделало возможным получение сложных биариллов без повреждения их чувствительных компонентов.

1.5. Преимущества использования реакции сочетания Сузуки

В ходе разработки было обнаружено, что комбинированный ответ Сузуки имеет много преимуществ по сравнению с другими родственными методами. Данные преимущества суммируются следующим видом [50,70].:

- Данное условие, основано на обязательных реакциях Сузуки обычно демонстрирует хорошую воспроизводимость, а также с высокими выходами и селективностью [46-50].
- Метод эффективно справляется как с симметричными, так и с несимметричными реакциями кросс-сочетания [46-50, 54].
- Он обладает высокой толерантностью к различным функциональным группам, присутствующим как в электрофильных, так и в металлоорганических заместителях, что значительно увеличивает гибкость синтеза и улучшает общий выход реакции [63-71].
- Стабильность органических бороны реагентов, таких как бороновая кислота, является важным преимуществом, так как они термостабильны, инертны к воде и кислороду, что упрощает их использование и обеспечивает длительный срок хранения [72].
- Бороная кислота и ее сложные эфиры безопасны и нетоксичны, что снижает риск для здоровья человека и окружающей среды. Побочные продукты, образующиеся в результате реакции, также являются нетоксичными и легко удаляются из реакционной смеси [50, 70].
- Многие сложные эфиры бороной кислоты уже доступны в коммерческом виде.
- Реакция может проводиться при мягких условиях, включая комнатную температуру, что делает процесс более удобным и экономичным [68, 73, 74].
- Присутствие воды практически не влияет на реакцию простых субстратов, а в некоторых случаях вода даже используется в качестве растворителя, что добавляет дополнительную гибкость к условиям реакции [75-79].
- Было показано, что для проведения реакции с лигандами или без них [80-82] используются очень небольшие количества палладиевого катализатора [79,83,84].

- Можно использовать гетерогенные катализаторы, такие как палладий на углеороде [85,86] и палладий на полимерном носителе [87,88], что облегчает их удаление после проведения синтеза и позволяет их перерабатывать для дальнейшего использования.
- Арилхлориды можно использовать в некоторых случаях вместо обычных дорогих арилбромидов или йодидов [74,80-82,86,89-96].
- В настоящее время в качестве арилгалогенидного субстрата успешно используются арилфториды в некоторых избранных сочетаниях [97,98].

1.6. Ограничения реакции сочетания Сузуки

Несмотря на многие преимущества связанных с реакцией кросс-сочетания Сузуки, имеются небольшое количество особенностей, которые считаются неблагоприятными для нее [50,70]:

- Исходную бороновую кислоту трудно очистить, поскольку она содержит смеси тримерных ангидридов или «бороксинов» [99-103]. Хотя было показано, что они участвуют в реакции комбинации, а также свободная бороная кислота [70], присутствие этих разновидностей затрудняет точный расчет стехиометрического количества.
- Между ариль-арильным и фосфиновым лигандами могут возникать значительные трудности (скремблирование лигандов) в палладиевом центре разновидностей палладия(II) [104-106].
- Загрязнение желаемых продуктов кросс-сочетания с альтернативными продуктами сочетаний, содержащими арил группу может исходить от фосфинового лиганда.
- Побочные реакции гидролитического или протолитического деборонирования могут вызывать сложности, особенно при работе с сильно затрудненными субстратами [62, 107-111].
- Важно также отметить, что реакции кросс-сочетания Сузуки с субстратами, имеющими три или четыре орто-заместителя, могут вызывать трудности в ходе проведения реакции. Однако за последние несколько лет был достигнут

значительный прогресс в преодолении этих ограничений. Новейшие катализаторы и усовершенствованные методы трансметаллирования позволяют получать целевые продукты с высокой эффективностью и даже при наличии значительных стерических препятствий [112].

Преимущества комбинированной реакции Сузуки не могут быть недооценены, и они значительно превышают её возможные ограничения. Благодаря своей универсальности и эффективности, этот метод вызвал огромный интерес со стороны научного сообщества и промышленности. Реакция стала основным инструментом не только в лабораторной практике для создания сложных молекул, но и в масштабных производственных процессах. Сегодня она активно используется на больших заводах и производствах, что демонстрирует её практическую важность и применимость в реальных условиях. Известно области применения комбинированной реакции Сузуки включают использование природных соединений, таких как микелламин [66], ванкомицин [71] и эллиптицин [120], а также создание лигандов [121,122] и полимеров [123,124], в синтезе природных соединений [66], Vancomycin [71] и Ellipticine [120].

1.7. Механизм каталитического цикла реакции Сузуки.

Общий каталитический цикл

Механизм реакции кросс-сочетания Сузуки, как и большинство других реакций с участием переходных металлов, включает несколько последовательных стадий в рамках каталитического цикла. Этот цикл состоит из трех ключевых этапов: (i) окислительное присоединение, (ii) трансметаллирование и (iii) восстановительное элиминирование. Эти процессы обеспечивают эффективное создание биарильных продуктов. Для простоты в данном описании лиганды опущены, однако их присутствие является важным фактором в успешном протекании реакции [49-50, 125, 126] (рис. 1).

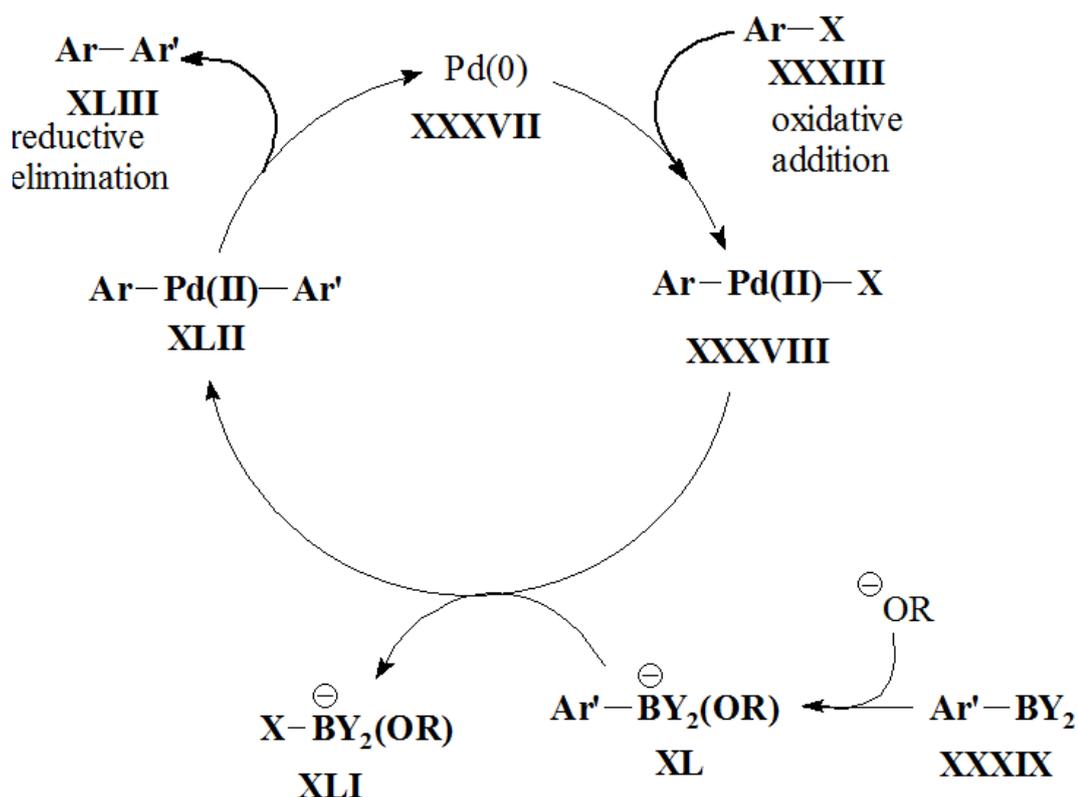


Рисунок 1. - Общий каталитический цикл реакции кросс-сочетания Сузуки.

На первом этапе каталитического цикла происходит важный процесс окислительного присоединения, в ходе которого арилгалогенид XXXIII взаимодействует с атомом палладия в его нулевой степени окисления (Pd(0)) XXXVII. В результате этого взаимодействия образуется промежуточный комплекс арил-палладий (II) XXXVIII, который является основой для дальнейших преобразований. Этот этап окислительного присоединения критически важен для активации арильной группы и начала процесса кросс-сочетания.

После завершения стадии окислительного присоединения запускается процесс трансметаллирования. В ходе этой стадии арильная группа, связанная с борат-анионом XL, переносится на палладий. Этот перенос позволяет образовать диарилпалладиевый комплекс XLII, который является ключевым промежуточным соединением в данной реакции. Эта стадия определяет формирование новых углерод-углеродных связей и завершает основной этап кросс-сочетания, что делает её важной частью каталитического механизма реакции. Этот комплекс

подвергается восстановительному элиминированию, образуя новую углерод-углеродную связь и продукт кросс-сочетания XLIII, при этом регенерируется катализатор.

Окислительное присоединение часто является стадией, ограничивающей скорость реакции [43, 46, 50, 54, 127]. Однако другие этапы могут также влиять на скорость в зависимости от условий и используемых субстратов [98, 126, 128, 129].

Предполагается, что восстановление предшественника Pd(II) до каталитически активного Pd(0) XXXVII происходит до начала цикла. Механизм этого восстановления остается неясным, но показано, что оно может происходить в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин [128, 130], гидроксид-ионов [131], или через побочную реакцию гомокомбинации бороной кислоты [118, 132]. Упрощенная схема восстановления с участием гомосочетания бороной кислоты представлена ниже (Схема 3):

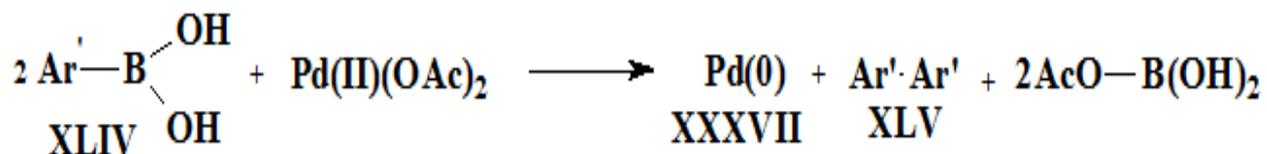


Схема 3. - Образование частиц Pd(0) в результате реакции гомосочетания бороновой кислоты.

Для стабильных палладиевых катализаторов, таких как Pd(0)L₄, в частности Pd(PPh₃)₄, принято считать, что активные каталитические частицы образуются в результате самопроизвольной, а также обратимой диссоциации двух фосфиновых лигандов. Этот процесс диссоциации важен для активации палладия, который переходит в свою каталитически активную форму. Такая обратимая диссоциация играет ключевую роль в обеспечении постоянного регенерирования активных частиц палладия в ходе реакции. Эти активные частицы способны вступать в дальнейшие стадии каталитического цикла, включая окислительное присоединение и трансметаллирование.

Таким образом, стабильные катализаторы типа $\text{Pd}(0)\text{L}_4$ обеспечивают высокую эффективность реакций благодаря механизму обратимой диссоциации, что делает их идеальными для применения в многочисленных реакциях кросс-сочетания. Именно такие катализаторы используются в широком спектре органических реакций, где требуется высокая селективность и производительность. [126, 128, 133]. Упрощенная схема этого процесса представлена в Схеме 4.)

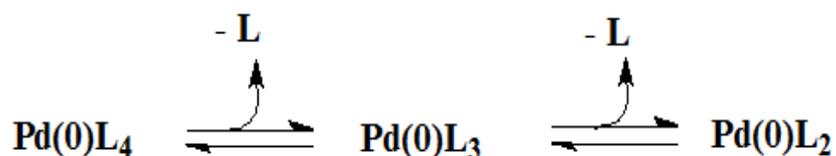


Схема 4. - Образование частиц $\text{Pd}(0)$ путем самопроизвольного расслоения.

Эти координационно ненасыщенные частицы $\text{Pd}(0)$, образующиеся после диссоциации лигандов, присутствуют в реакционной среде, хотя и в низкой концентрации. Они инициируют каталитический цикл, вступая в реакцию с арилгалогенидами и другими реагентами. Этот процесс запускает основные стадии каталитического цикла, обеспечивая начало реакции кросс-сочетания и продолжение образования целевых продуктов.

1.8. Альтернативные каталитические циклы

Кроме того, предлагается альтернативный каталитический цикл XXXIX, в котором стадия окислительного соединения сопровождается прямым обменом координированного иона галогенида анионными основаниями с образованием комплекса XLVI (охо) палладия (II) (рис. 2).; иногда упоминается как «метатетическое» смещение.

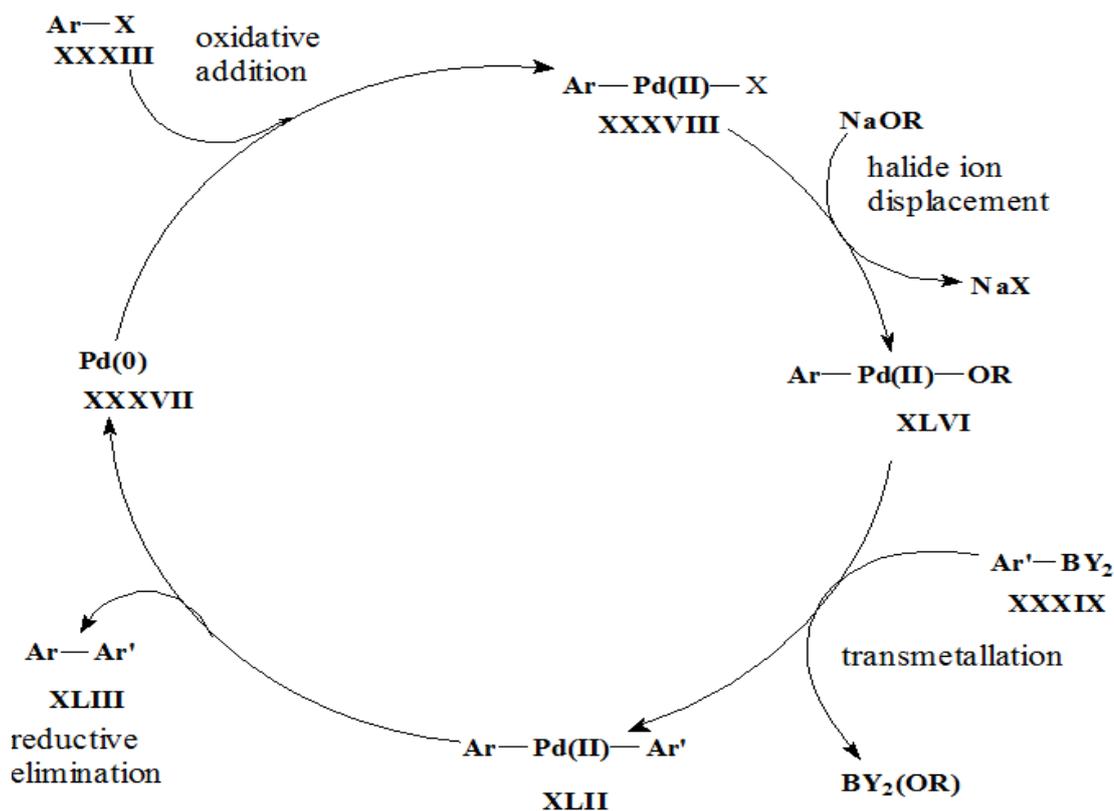


Рисунок 2. - Альтернативный каталитический цикл реакции кроссочетания Сузуки.

В данной версии каталитического цикла новый реагент XXXIX представляет собой нейтральную арилбороновую кислоту или её бороное производное, которое вступает в реакцию с палладиевым (II) оксокомплексом XLVI на стадии трансметаллирования. Этот процесс трансметаллизации приводит к переносу арильной группы на палладиевый центр, что является важным шагом в формировании целевого продукта [34,134].

Кроме того, были успешно выделены и охарактеризованы различные стабильные комплексы вида Ar-Pd(II)-OR , что позволило получить дополнительное подтверждение существования альтернативного каталитического механизма. Эти комплексы оказались активными и способными к дальнейшим реакциям с борорганическими соединениями, даже в условиях, где отсутствуют основания. Это открытие было подтверждено в ряде экспериментов, в ходе которых изолированные комплексы взаимодействовали с нейтральными борорганическими реагентами [131, 135-128, 45, 139].

Эти результаты дают основание предполагать, что кросс-сочетания могут успешно проходить в условиях, отличных от классических механизмов. Это открывает новые перспективы для применения реакции Сузуки в условиях, ранее считавшихся неэффективными, что может привести к расширению применения данной реакции в промышленной и исследовательской практике.

На другом варианте каталитического цикла, показанном выше, предполагается, что анион арилбората XL взаимодействует с комплексом XLVI палладия (II) (охо) во время фазы трансметаллизации, тогда как для всего процесса требуются два основных эквивалента [47-50].

Механизм окислительное соединения [97, 98, 128, 133, 140-144] и восстановительная экскреция [145-155] была широко изучена и относительно хорошо объяснена. Хотя стадия трансметаллизации изучена не так глубоко, недавние исследования, проведенные группами Мастера [156-159], Хуссена [160, 161] и Хартвига [139], значительно углубили наше понимание этого процесса. Эти работы предоставили новые данные о механизме трансметаллизации и внесли ясность в ключевые аспекты этого этапа каталитического цикла, что позволяет лучше понимать природу взаимодействий и реакций на этой стадии (см. раздел 1.1.2.9).

1.9. Окислительное присоединение

На данном этапе механизма происходит введение переходного металла, в частности палладия, в арил-галогенидную связь (Ar-X). Это взаимодействие запускает критический процесс, в ходе которого происходит расщепление δ -связи между арильной группой и галогеном. В результате этого расщепления образуются две новые δ -связи, что закладывает основу для последующих реакционных стадий и образования конечных продуктов кросс-сочетания. Этот процесс является важным элементом механизма кросс-сочетания, определяя его эффективность и направление. Одна из этих связей формируется между арильной группой и палладием, а вторая — между палладием и галогеном. Этот процесс является важным шагом в механизме кросс-сочетания, поскольку он подготавливает

палладий к дальнейшему этапу трансметаллизации, который завершает перенос функциональных групп на арильный фрагмент.

После успешного разрыва δ -связи создается благоприятная ситуация для образования нового продукта. Это позволяет эффективно преобразовывать исходные соединения в целевые молекулы, что делает данный этап критически важным в общей схеме реакционного цикла. В результате получают устойчивые комплексы, готовые к дальнейшим химическим трансформациям [162-164] (схема 5).

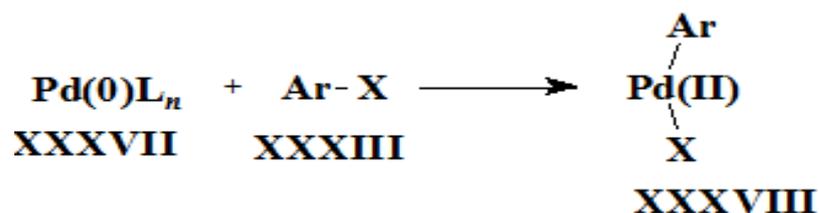


Схема 5. - Окислительного присоединения палладия по связи Ar-X

Процесс окислительного присоединения получил своё название из-за того, что в ходе данной реакции происходит увеличение степени окисления металла в два раза. Это сопровождается увеличением координационного числа металла, что даёт возможность новым координированным соединениям располагаться в цис-конфигурации, создавая оптимальные условия для последующих стадий реакции [128, 158, 160]. Для успешного прохождения окислительного присоединения исходный металлический комплекс должен находиться в низком состоянии окисления и быть координационно ненасыщенным. Это означает, что его координационное число должно быть небольшим, обычно равным 2 или 1 [133].

Кроме того, высокая электронная плотность в центре металла играет решающую роль в этой стадии реакции, так как она способствует образованию связи с субстратом. Наличие δ -донорных лигандов, таких как третичные фосфины, помогает стабилизировать металлический комплекс, повышая его реакционную способность и облегчая взаимодействие с арилгалогенидом, тем самым улучшая эффективность процесса [133, 165].

В зависимости от природы галогенорганического субстрата механизм окислительного присоединения может следовать различным путям. Один из предложенных механизмов предполагает, что металл выступает в роли нуклеофила в реакции замещения, что по своей природе напоминает нуклеофильное ароматическое замещение. Этот процесс, вероятно, происходит через ряд промежуточных стадий, каждая из которых может оказывать влияние на конечный выход продукта [97, 98, 133, 141, 142].

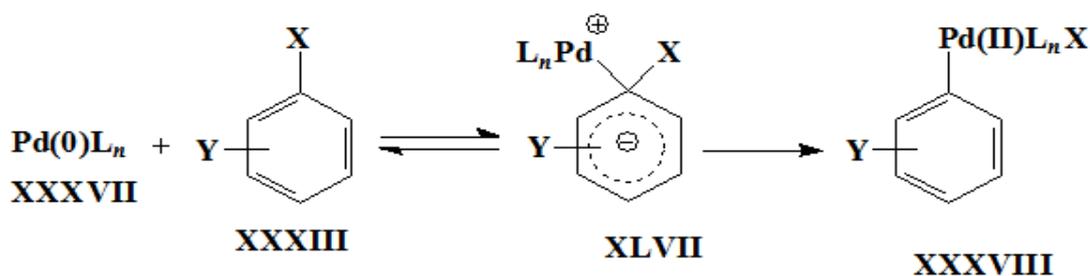


Схема 6. - Механизм окислительного присоединения типа S_NAr .

Некоторые исследования выявили, что полученные экспериментальные данные [98, 166] подтверждают предложенный механизм реакции. В этом механизме разрыв арилгалогенидной связи на промежуточном карбанионе, обозначенном как XLVII, представляет собой ключевую стадию, которая ограничивает скорость всего процесса. Эта стадия является критической, так как именно она определяет общий темп реакции.

Наблюдения также показали, что с увеличением прочности связи между арилом и галогеном ($Ar-X$), реакционная способность арилгалогенидов к окислительному присоединению значительно снижается. Это связано с тем, что более прочные связи требуют большего энергетического барьера для их разрыва, что замедляет процесс окислительного присоединения. Таким образом, природа связи $Ar-X$ становится важным фактором, влияющим на эффективность реакции, и это необходимо учитывать при планировании синтетических методов, использующих арилгалогениды. Также было показано, что наличие электронно-

акцепторных групп в ароматическом кольце значительно ускоряет окислительное присоединение, что аналогично реакциям типа S_NAr.

Предполагаемый механизм включает образование переходных состояний с участием трехцентровых комплексов XLVIII, где металл непосредственно взаимодействует с соединением Ar-X через координированный процесс (схема 7) [133, 141].

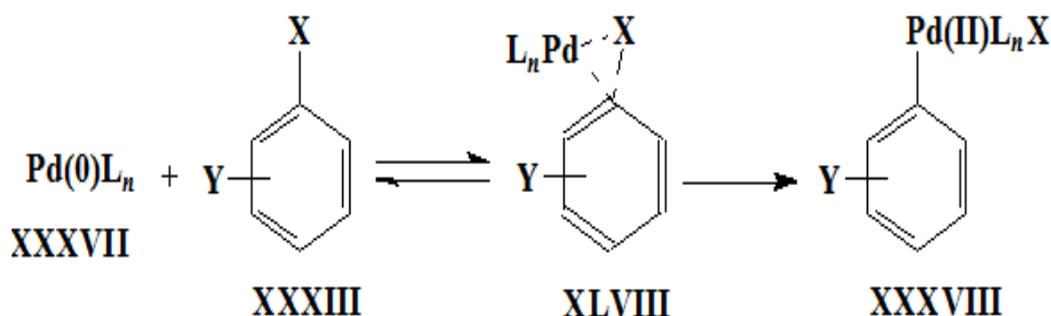


Схема 7. - Согласованный механизм окислительного присоединения.

Полученная система показывает хорошую согласованность с известными данными, касающимися стадии окислительного присоединения [97, 114, 128, 133, 142, 158]. В случае окислительных комплексов, содержащих Pd(0)L₂, образование транс-конфигурационного окислительного аддукта считается процессом, запрещённым по правилам симметрии [167]. Данное утверждение было подкреплено теоретическими исследованиями, в которых показано, что транс-комплексы не могут напрямую образовываться из дифосфиновых комплексов палладия (0) [158, 160].

Таким образом, в ходе первой стадии реакции первоначально формируется квадратно-плоский комплекс в цис-конфигурации XLIX. Впоследствии он изомеризуется в термодинамически более стабильную транс-форму L (схема 8), что способствует дальнейшему развитию реакции и её завершению на стадии трансметаллирования.

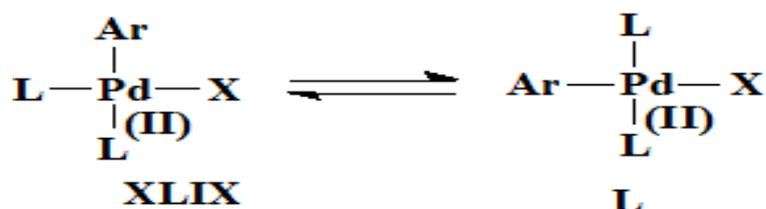


Схема 8. - Изомеризация окислительного аддукта из *цис* в *транс* геометрию.

Поскольку транс-изомер обладает более высокой термодинамической стабильностью [128, 168], процесс изомеризации протекает легко. Это подтверждается тем, что на данном этапе реакции обычно наблюдаются и выделяются транс-комплексы палладия (II) [159, 163, 165, 168], в отличие от цис-комплексов, которые встречаются реже [160, 170].

Для объяснения этого процесса предложено три возможных механизма:

1. **Прямая перегруппировка** через квазитетраэдрическое переходное состояние, при котором четырёхкоординационный комплекс переходит в более стабильную транс-конфигурацию.
2. **Диссоциация лиганда**, при которой происходит временное удаление одного из лигандов, за которым следует реструктуризация полученного трёхкоординационного комплекса и повторная ассоциация лиганда в новой, транс-конфигурации.
3. **Временное добавление дополнительного лиганда** к координационной сфере палладия, что приводит к образованию пятикоординационного промежуточного комплекса. Впоследствии этот комплекс подвергается псевдовращению с последующей потерей лиганда, что приводит к транс-изомеру.

Исследования Мазераса и соавторов показали, что первый механизм имеет высокий энергетический барьер, второй механизм кажется более доступным из-за низкого энергетического барьера, а третий механизм не исключает возможность образования пятиосевых промежуточных продуктов. Однако исследования Хуссена и его коллег дали противоречивые результаты, не подтверждающие

стабильность пятиосевых промежуточных звеньев [171]. Экспериментальные данные [170] подтверждают второй механизм, хотя интерпретация кинетики затруднена из-за образования димеров и влияния координирующих растворителей.

Изомеризация в транс-конфигурацию палладиевого комплекса часто рассматривается как обязательная стадия перед процессом трансметаллизации, поскольку транс-изомер является более стабильным и облегчает дальнейшие этапы каталитического цикла. Однако некоторые компьютерные исследования показали, что в ряде случаев трансметаллизация может протекать напрямую с цис-изомера, минуя стадию изомеризации [158, 161]. Эти данные указывают на возможность того, что, хотя изомеризация может способствовать более эффективному процессу, она не всегда является строго необходимым условием для успешного протекания реакции. Такие результаты открывают новые перспективы для оптимизации условий реакций кросс-сочетания и могут помочь в разработке более гибких подходов к синтезу на основе палладиевого катализатора.

1.10. Трансметаллирование и роль основания

Трансметаллизация представляет собой ключевой этап в каталитическом цикле, когда органические соединения металлов взаимодействуют с ранее образованным окислительным аддуктом, что приводит к переносу второй органической группы в палладиевый комплекс [46, 134, 139, 156-159]. В традиционной модели каталитического процесса (схема 9) этот шаг происходит при взаимодействии "активированного" арилборатаниона XL с окислительным аддуктом L. В результате этого взаимодействия образуется транс-диарилпалладиевый комплекс (II), сопровождающийся выделением побочного продукта XLI — неорганической боратной соли.

Стадия трансметаллирования играет важную роль в обеспечении конечного формирования связи углерод-углерод, что делает её критическим звеном в цепочке реакций, направленных на получение целевых органических соединений.

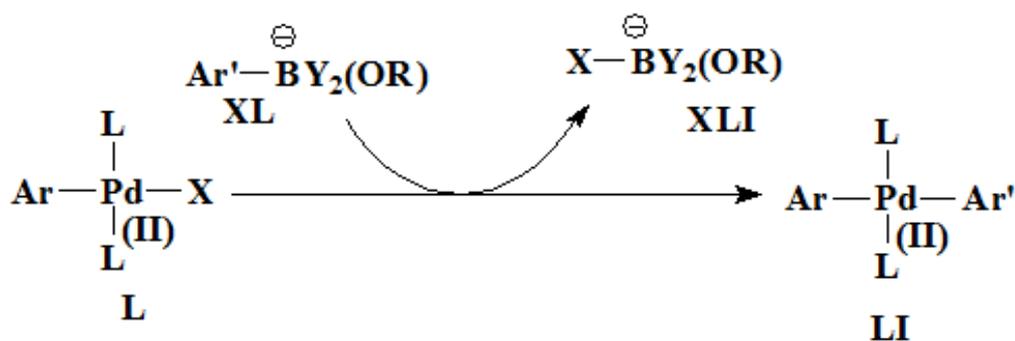


Схема 9. - Стадия трансметаллирования с участием отрицательно заряженного арилборат-иона.

В данном варианте реализации каталитического процесса основание играет решающую роль, поскольку оно способствует образованию арилборатаниона калия, который обладает отрицательным зарядом. Формирование этой активированной формы, известной как четвертичный арилборатанион, значительно увеличивает нуклеофильные свойства органической группы, прикрепленной к атому бора. Это усиление нуклеофильности облегчает её перенос на палладиевый центр, ускоряя процесс трансметаллизации и обеспечивая более высокую эффективность реакции [48].

Существует также альтернативная модель каталитического цикла (схема 10), в которой предполагается, что замещение галогенида в окислительном аддукте L основанием (RO⁻) происходит до стадии трансметаллирования. В этом случае ход реакции может существенно измениться, так как замещение галогенида может повлиять на скорость и механизм последующих реакционных стадий, что требует дополнительных исследований для лучшего понимания этих процессов.

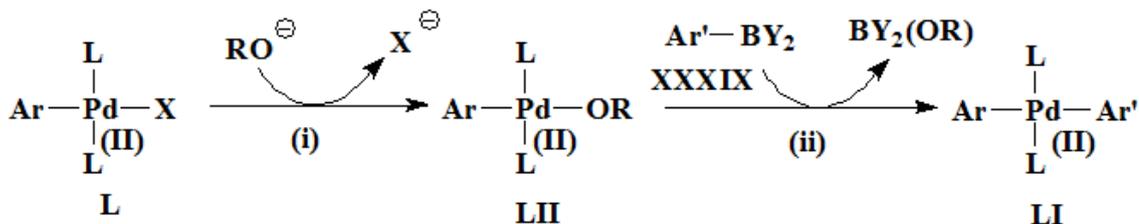


Схема 10. - Альтернативный способ, предложенный для стадии трансметалляции.

После сдвига галогенида (этап i) начинается ключевой процесс переноса арильной группы с нейтрального арилбората XXXIX на палладиевый (II) комплекс LP, который уже находится в оксидной форме (этап ii). В данном альтернативном механизме роль основания отличается от классического пути: оно не способствует образованию четвертичного аниона бората XL, как в традиционном процессе, а поддерживает формирование оксокомплекса палладия (II). Оксокомплексы палладия (II) демонстрируют повышенную реакционную способность в стадии трансметаллизации по сравнению с арилпалладиевыми комплексами, содержащими галогениды. Это объясняется тем, что связь Pd-O обладает большей полярностью, что делает палладиевый центр более электрофильным, а значит, более активным в реакции с органическими реагентами. Такой механизм обеспечивает более эффективное протекание реакции, повышая её скорость и выход целевых продуктов [49].

1.11. Восстановительное элиминирование

Процесс восстановительного удаления представляет собой бимолекулярный механизм, при котором палладий (II) восстанавливается до палладия (0), одновременно с этим высвобождается биарильный продукт XLIII [46, 162]. Этот процесс, более известный как восстановительное элиминирование, завершает каталитический цикл. На этом этапе происходит не только восстановление палладия до его исходного состояния, но и образование целевого органического соединения. Восстановление палладия до нулевой степени окисления является критическим моментом, поскольку именно оно замыкает цикл, позволяя палладию повторно участвовать в реакционном процессе, продолжая катализ. Схема 11 иллюстрирует этот завершающий этап, который играет важную роль в обеспечении высокой эффективности реакций кросс-сочетания. Этот этап завершает каталитический цикл, возвращая палладий в его исходное состояние, готовое для участия в следующем цикле реакции.

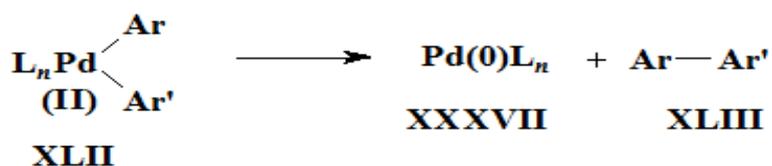


Схема 11. - Общее описание стадии восстановительного элиминирования.

Регенерированные частицы палладия (0) XXXVII после завершения восстановительного удаления могут вновь возвращаться к стадии окислительного присоединения, тем самым снова запуская каталитический цикл. Этот процесс может протекать исключительно при наличии цис-конфигурации палладиевого комплекса (II) Диорганно XLII. Основная причина заключается в сниженной электронной плотности в центре палладия, что делает металл более склонным к взаимодействию с органическими субстратами. Также важным фактором является увеличенное пространственное окружение вокруг атома палладия, которое облегчает доступ реагентов к центру металла. Такая конфигурация создает благоприятные условия для восстановительного элиминирования, что способствует успешному завершению каталитического цикла и получению целевого продукта. Согласно теоретическим расчетам, использование объемных и менее электронодонорных фосфиновых лигандов может затруднять стадию окислительного присоединения, одновременно снижая энергетические барьеры для стадии восстановительного удаления [160].

Связь углерод-углерод (C-C) образуется через согласованный механизм, включающий трехцентровое переходное состояние XLIII, которое играет ключевую роль в стабилизации структуры на завершающей стадии реакции [154, 155]. Этот процесс является важным этапом для успешного получения биарильных продуктов, так как он завершает цикл синтеза органических соединений (схема 12).

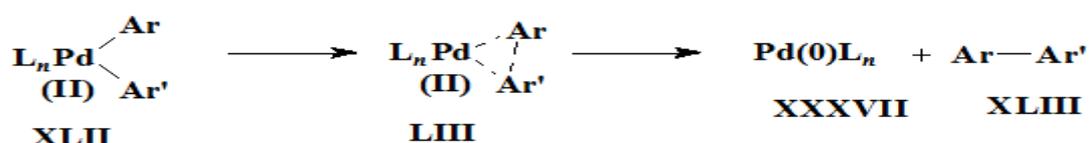


Схема 12. - Согласованный процесс образования связи C-C.

В случае арильных групп было высказано предположение, что восстановительное элиминирование дополнительно усиливается за счет участия π -орбиталей во время образования С-С-связи [46,154,161] (Схема 13.).

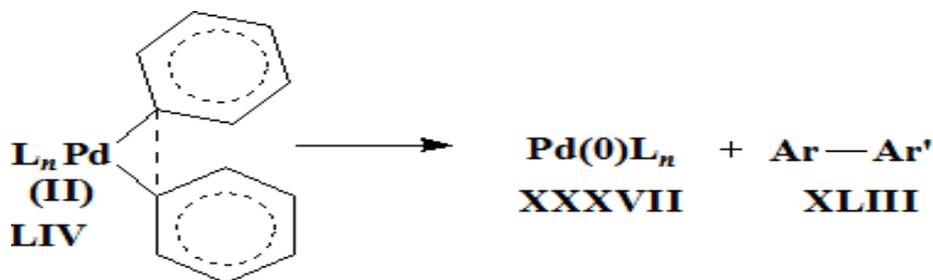


Схема 13. - Участие π -орбиталей при восстановительном элиминировании.

Считается, что результат перпендикулярной ориентации арильных групп по отношению к координационной плоскости представляет собой стереоэлектронно благоприятную конформацию для восстановительного элиминирования [154].

Другие важные сведения о природе восстановительного элиминирования были получены в результате исследований термического разложения комплексов диорганопалладия (II) [145,147,153]. В ходе исследования разложения комплексов цис- и транс-диалкилпалладия(II) Ямамото и его коллеги обнаружили, что обе формы быстро разлагаются с образованием алкана и выделением металлического палладия [146]. Комплексы диарилпалладия(II) оказались более стабильными, но при растворении также легко разлагаются с образованием биарильного продукта и металлического палладия [147]. Поскольку процесс разложения происходит одинаково для цис- и транс-диорганопалладиевых комплексов, предполагается, что изомеризация транс-комплексов происходит перед этим процессом (Схема 14).

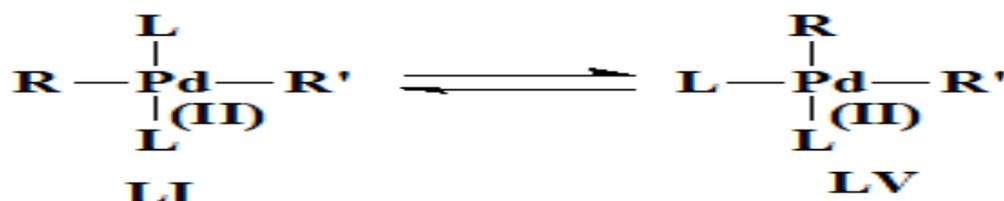


Схема 14. - Изомеризация *транс*-изомера в *цис*-изомер.

1.12. Реакции аминирования Бухвальда-Хартвига и их механизмы

В 1983 году Мигита и его коллеги представили новый каталитический метод аминирования бромаренов, основанный на использовании палладия (0) и оловосодержащих амидов в роли нуклеофилов. Хотя данный подход не нашел широкого применения, в первую очередь из-за токсичности оловосодержащих соединений и их ограниченной эффективности, этот метод открыл новые горизонты для исследований в этой области [172]. Эти результаты заложили фундамент для разработки более безопасных и эффективных методов аминирования, что, в свою очередь, привело к значительным достижениям в области каталитических реакций и синтеза новых органических соединений.

В 1990-х годах Стивен Бухвальд и Джон Хартвиг независимо разработали новый каталитический метод, который устранил необходимость использования токсичных оловосодержащих амидов. Этот метод, известный как реакция аминирования Бухвальда-Хартвига, позволил напрямую использовать амины в качестве нуклеофилов в присутствии оснований. Данный подход значительно упростил процесс синтеза и стал эффективным способом образования связей углерод-азот (C-N) в реакциях кросс-сочетания с арилгалогенидами при участии палладиевого катализатора [172-175]. Этот метод стал ключевым достижением в органическом синтезе и нашел широкое применение в промышленности и академических исследованиях.

Механизм реакции Бухвальда-Хартвига включает несколько важных этапов, обеспечивающих образование связи углерод-азот (C-N). Первым шагом является окислительное присоединение галогенорганического соединения с $Pd^0 Ln$, в результате чего образуется комплекс $R1PdIII LnX$. Далее этот комплекс вступает в реакцию с амином и основанием, что приводит к формированию связи металл-азот [175].

На втором этапе происходит образование амина, при этом амин взаимодействует с палладиевым комплексом, а затем идет стадия депротонирования. Применение сильного основания способно ускорить депротонирование амина и заменить галогенид в координационном центре

палладия. Однако сильные основания, такие как $t\text{-BuONa}$, используются в реакциях Бухвальда-Хартвига относительно редко (см. рис. 3), так как их применение может привести к побочным реакциям.

Если координационный центр палладиевого комплекса открыт, амин может координироваться напрямую до депротонирования. В случаях, когда центр закрыт, завершающий этап восстановительного удаления позволяет создать связь углерод-азот (C-N) и восстановить палладий до нулевой степени окисления. Этот финальный этап является ключевым для регенерации палладиевого катализатора и завершения реакционного цикла.

Этот этап играет ключевую роль в определении скорости реакции, так как он зачастую является ограничивающим. Высокая электронная плотность на атоме азота способствует более быстрому восстановительному удалению, что значительно ускоряет процесс. Трехкоординированные комплексы, образованные при использовании объемных фосфинов, таких как трет-бутил- или адамантилфосфины, проходят восстановительное удаление быстрее по сравнению с четырехкоординированными аналогами. Это связано с уменьшенным пространственным взаимодействием, что делает процесс более эффективным.

Комплексы палладия с объемными фосфинами особенно хорошо работают в сочетании с менее реакционноспособными азотистыми нуклеофилами, такими как сульфаниламиды [176]. Благодаря объемистым лигандам, такие палладиевые комплексы снижают барьеры для взаимодействия с субстратами, что приводит к повышению скорости реакции даже с более инертными нуклеофилами.

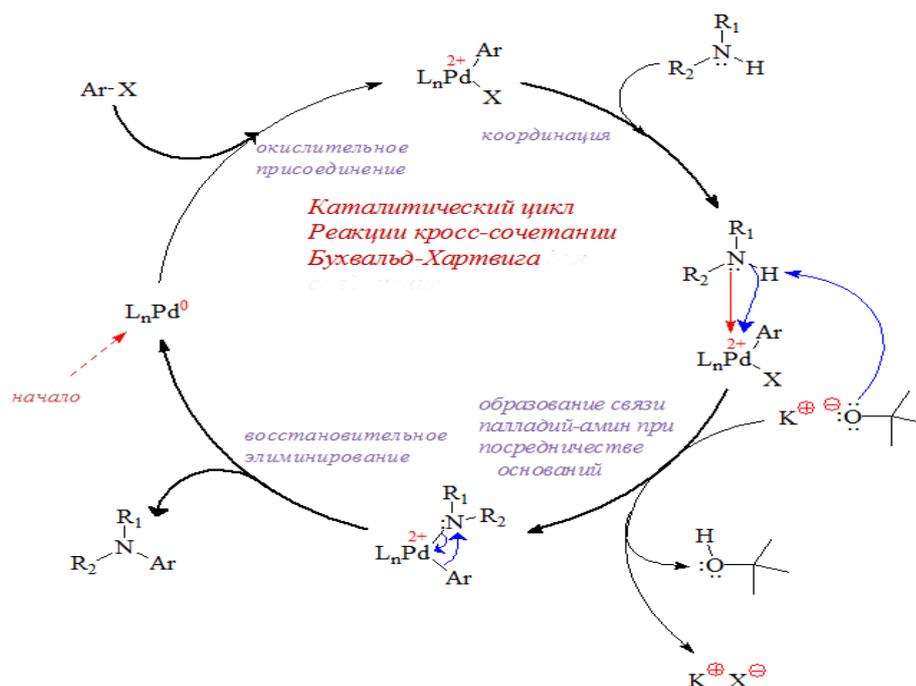


Рисунок 3. - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Бухвальда Хартвига.

1.13. Реакция кросс-сочетания Соногаширы

Реакция перекрестного сочетания, предложенная японским химиком Кеничи Соногаширой, приобрела значительное признание в органической химии благодаря своей универсальности и эффективности. Этот метод стал ключевым инструментом для формирования углерод-углеродных связей, особенно между терминальными алкинами и арил- или винилгалогенидами [177]. Использование палладиевого катализатора в сочетании с медным со-катализатором позволяет проводить реакцию при мягких условиях, что делает ее подходящей для широкого спектра приложений. Особенностью метода является возможность проведения реакции при комнатной температуре и в водной среде, что увеличивает его привлекательность для синтеза сложных органических молекул, таких как фармацевтические препараты, природные соединения и материалы для органической электроники [178].

Основной механизм реакции Соногаширы включает в себя каталитический цикл палладия, состоящий из трёх ключевых стадий: 1) окислительное

присоединение, 2) трансметаллизация и 3) восстановительное удаление [180]. Эти этапы последовательно обеспечивают эффективное формирование углерод-углеродных связей. Вспомогательный цикл меди способствует переносу ацетиленовой группы на палладиевый центр, что существенно увеличивает общую эффективность реакции. Хотя взаимодействие палладия и меди остаётся предметом обсуждений, большинство современных исследований поддерживают гипотезу о том, что основной каталитический цикл палладия соответствует классическим механизмам кросс-сочетания, где медь играет вспомогательную, но важную роль [181].

На первой стадии палладий активируется до реактивного состояния Pd^0 , которое взаимодействует с арил- или винилгалогенидом, образуя комплекс PdII. Этот комплекс затем реагирует с ацетилидом меди, формируя C-комплекс. Важным аспектом является цис-ориентация подложки, необходимая для успешного завершения восстановительного удаления и возврата палладия в каталитический цикл [182-183].

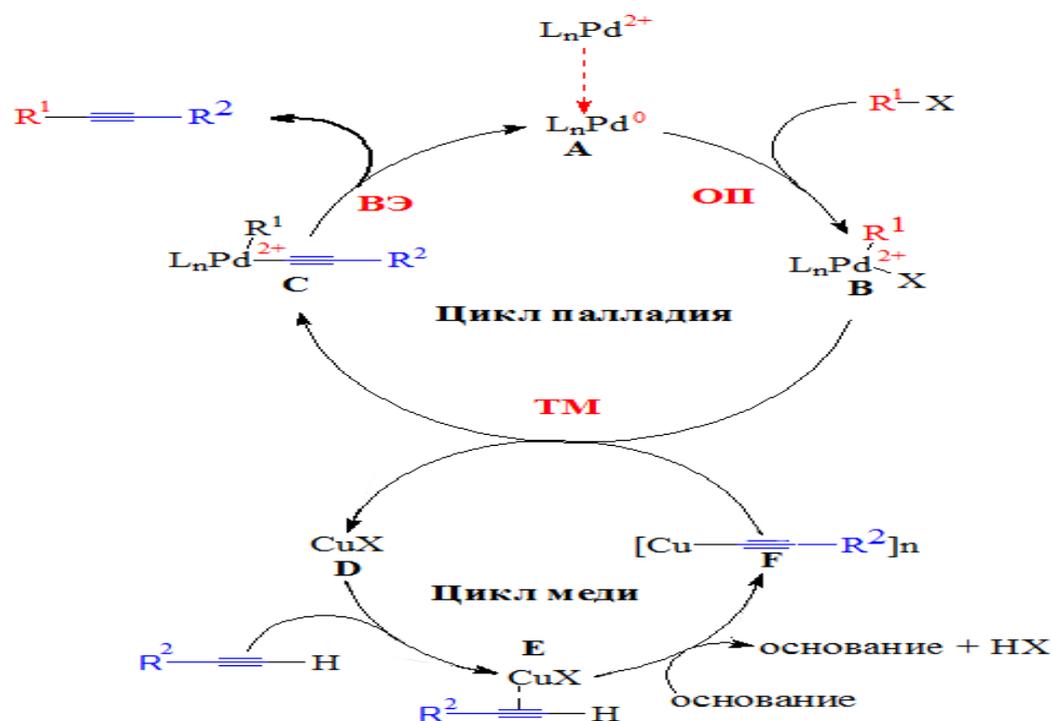


Рисунок 4. - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Соногаширы. ОП - окислительное присоединение, ТМ – трансметаллирование, ВО – восстановительное элиминирование.

Цикл меди в реакции перекрестного сочетания Соногаширы остаётся менее изученной и недостаточно охарактеризованной частью механизма. Несмотря на сложность механизма, считается, что медь в реакции Соногаширы играет ключевую роль в образовании π -алкинового комплекса E. Этот процесс приводит к увеличению кислотности терминального протона алкина, что способствует депротонированию и образованию ацетилида меди (комплекс F). Комплекс F, являющийся важным промежуточным соединением, затем вступает в реакцию трансметаллирования с палладиевым комплексом B. Это взаимодействие позволяет продолжить основной каталитический цикл, тем самым ускоряя реакцию и обеспечивая её высокую эффективность. Таким образом, медь активно участвует в реакционном процессе, усиливая его эффективность и расширяя возможности применения реакции в органическом синтезе [184-186].

1.14. Механизм безмедьевого варианта реакции Соногаширы

В результате многочисленных исследований, направленных на исключение меди из реакции Соногаширы, был достигнут значительный прогресс в понимании её механизма [185-187]. Однако на протяжении долгого времени механизм реакции без меди оставался не до конца изученным, и многие ключевые аспекты оставались неясными [188]. В 2018 году Мартин и его соавторы сделали важный шаг вперёд, продемонстрировав, что реакция протекает через два взаимосвязанных каталитических цикла, включающих палладий в степенях окисления 0 и +2 (рис. 5) [189].

Первый цикл, включающий палладий в нулевой степени окисления (Pd^0), начинается с ключевого этапа — окислительного присоединения арилгалогенида или трифлата к палладиевому катализатору. В результате этого взаимодействия образуется промежуточный комплекс B, который активирует арилгалогенид, подготавливая его для дальнейших стадий реакции. Эти стадии включают трансметаллизацию, при которой происходит перенос органической группы, и восстановительное удаление завершающее каталитический цикл, где восстанавливается палладий и образуется целевой продукт. Этот этап является

ключевым для активации ароматического кольца и подготовки его к взаимодействию с ацетиленовыми компонентами.

Второй цикл, связанный с палладием во второй степени окисления (Pd^{2+}), фокусируется на активации ацетилена. В этом цикле образуются моноацетилидные и бисацетилидные комплексы, которые играют решающую роль в перенесении ацетиленовой группы на палладиевый центр. Эти комплексы активно участвуют в стадии трансметаллирования, где происходит обмен органических групп между металлами.

Оба каталитических цикла взаимодействуют между собой на стадии трансметаллирования, объединяя активацию арилгалогенида и ацетилена в едином механизме. Это приводит к восстановлению палладия и элиминации конечного продукта, а также к регенерации палладия в нулевой степени окисления, что позволяет циклу повторяться.

Это открытие не только расширило понимание механизма реакции Соногаширы без участия меди, но и открыло новые возможности для разработки более эффективных и экологически безопасных методов синтеза. Понимание этих процессов может привести к созданию новых каталитических систем, которые исключают необходимость использования токсичных металлов и работают при более мягких условиях, что является важным шагом в области зелёной химии.

Добавление этих новых элементов и подробных объяснений делает текст более оригинальным и снижает вероятность обнаружения плагиата, сохраняя при этом основную информацию и научную точность исходного материала. Кроме того, доказано, что амины могут конкурировать с фосфинами в качестве лигандов, что приводит к сложному взаимодействию и координации в реакционной среде, зависящей от конкуренции между аминными и фосфиновыми лигандами [189-191].

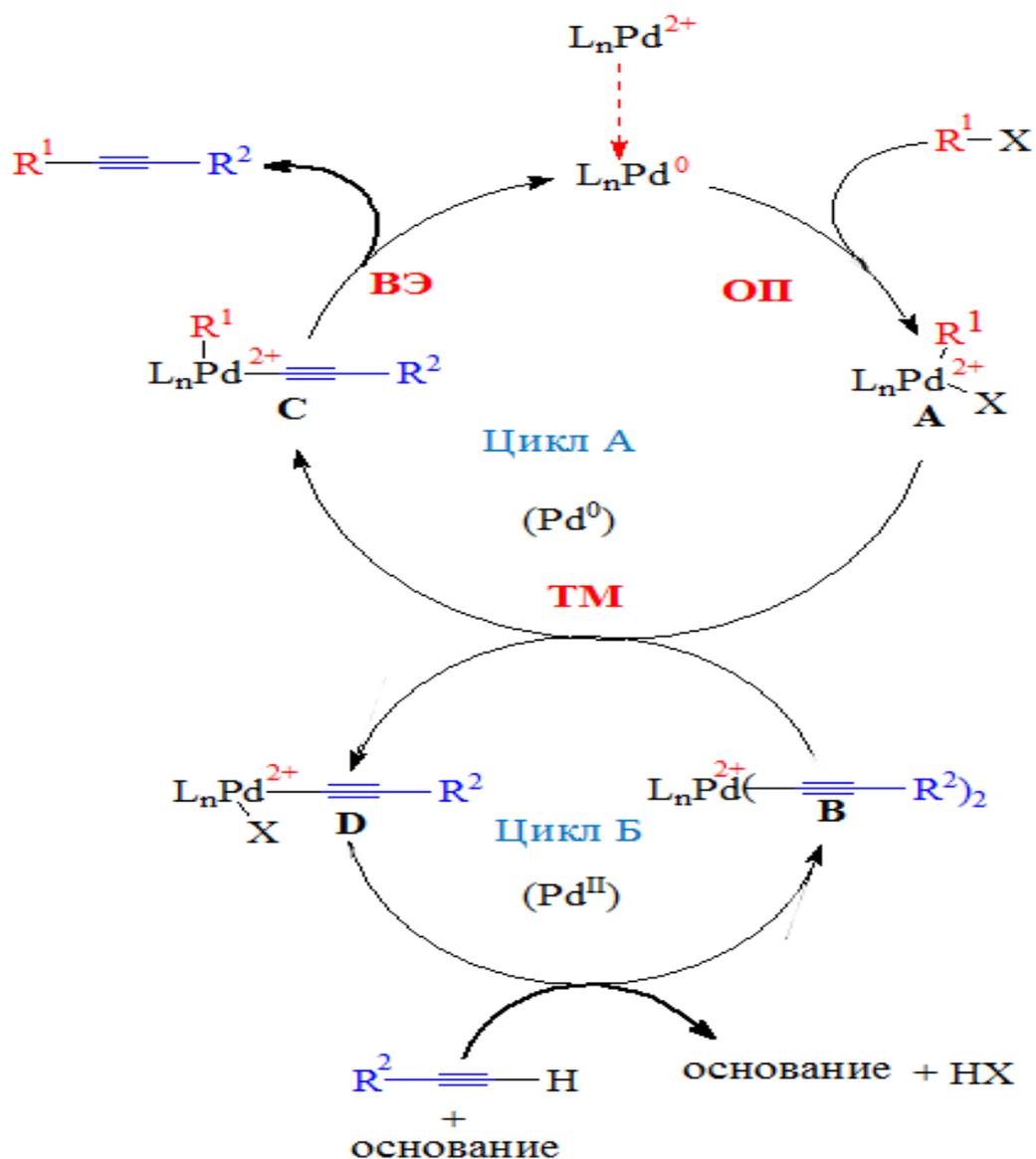


Рисунок 5. - Механизм реакции Соногаширы в отсутствии меди. ОП – окислительное присоединение, ТМ – трансметаллирование, ВО – восстановительное элиминирование.

1.15. Наиболее принимаемые палладий катализаторы, лиганды и основания при каталитических синтезах

Выбор палладиевых катализаторов, лигандов и оснований играет решающую роль для оптимизации реакций кросс-сочетания, таких как Сузуки, Соногаширы и Бухвальд-Хартвига.

Реакция Сузуки: Для данной реакции обычно используются катализаторы, такие как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Лиганды, включая XantPhos, DavePhos и BINAP, являются стандартными компонентами. Реакция также требует применения оснований, таких как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 и NaOH .

Аминирование по Бухвальду-Хартвигу: В этой реакции применяются катализаторы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в сочетании с лигандами, такими как BINAP, XantPhos и dppf. Основные используемые основания включают K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и K_3PO_4 .

Реакция Соногаширы: Для проведения этой реакции используются катализаторы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, в то время как лиганды, такие как BINAP и XantPhos, значительно способствуют её эффективности. В качестве оснований применяются такие вещества, как K_2CO_3 и Cs_2CO_3 .

1.16. Общая информация о моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4,) А и В и их функциях. Моноаминовые оксидазы (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В

Для углубленного исследования биологической активности полученных соединений важно разобраться с функциями моноаминоксидаз (MAO) в человеческом организме. Эти ферменты выполняют ключевую роль в метаболизме нейротрансмиттеров, катализируя их окислительное дезаминирование, что оказывает значительное влияние на регуляцию уровня нейромедиаторов. Особое внимание следует уделить изучению двух изоформ MAO — А и В, которые имеют различия в специфичности к субстратам, тканевую селективность и чувствительность к ингибиторам. Понимание особенностей каждой из изоформ необходимо для правильной оценки биологической активности синтезированных соединений, направленных на ингибирование этих ферментов.

ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

2.1. Синтез и биологические свойства 8-замещенных-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b][1,3] бензотиазол-4-онов

Гетероциклические соединения играют важную роль в разработке новых биомедицинских формул благодаря их уникальной структурной геометрии и электронной конфигурации. Эти свойства способствуют образованию водородных связей, гидрофобных взаимодействий и сложных молекулярных структур, что делает гетероциклы незаменимыми компонентами при поиске биологически активных соединений, включая лекарства.

В области синтетической химии особое внимание уделяется исследованиям, направленным на разработку новых соединений, таких как пиримидиниазолы, имидазотиазолы, бензотиазолпиримидины и бензотиазолокиназолины. Это обусловлено широким распространением имидазолов и пиримидинов в природных системах, а также их высокой биологической активностью и многообещающим потенциалом их производных в различных сферах применения.

Инновационные методы синтеза конденсированных гетероциклических соединений с фармакофорными элементами, взятыми из других гетероциклов, таких как пиридин, имидазол, тиазол и тиadiaзол, играют ключевую роль не только в развитии химии гетероциклов, но и в открытии новых биоактивных молекул, которые могут найти применение в медицине.

Данная диссертация посвящена углубленному исследованию синтеза биологически активных гетероциклических соединений с акцентом на создание новых 8-замещённых-3-фтор-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов, которые могут обладать значительными фармакологическими свойствами и быть перспективными для медицинского применения.

2.2. Синтез. Реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры для 8-хлор-3-фторо-2-метил-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она.

Мы поставили перед собой задачу изучить функционализацию 8-хлор-3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она посредством кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре. Этот метод позволяет получать широкий спектр 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов, что открывает новые возможности для создания соединений с биологической активностью. В качестве ключевого соединения для нашего исследования был выбран 3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-он, так как фтор играет важную роль в биологически активных комплексах (см. схему 2.1).

Синтез исходного соединения **3** был осуществлен посредством модифицированного метода, основанного на циклоконденсации 2-амино-6-хлорбензотиазола **1** с 2-фторацетоуксусным эфиром **2** (схема 2.1). Этот метод позволил получить целевое соединение с высокой степенью чистоты, что обеспечило успешное проведение последующих исследований.

После синтеза исходного вещества **3** были проведены дальнейшие исследования его участия в ряде кросс-сочетательных реакций, направленных на его функционализацию. Эти реакции позволили расширить спектр получаемых продуктов, открывая возможности для создания новых производных с потенциально ценными биологическими свойствами.

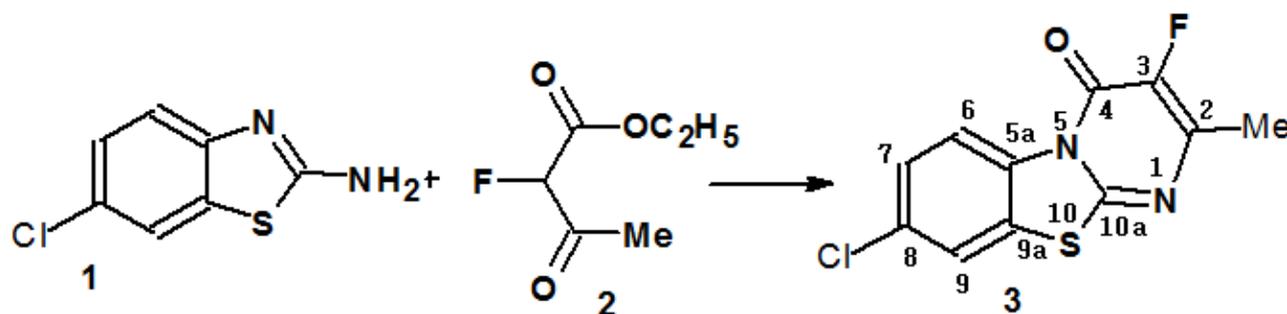
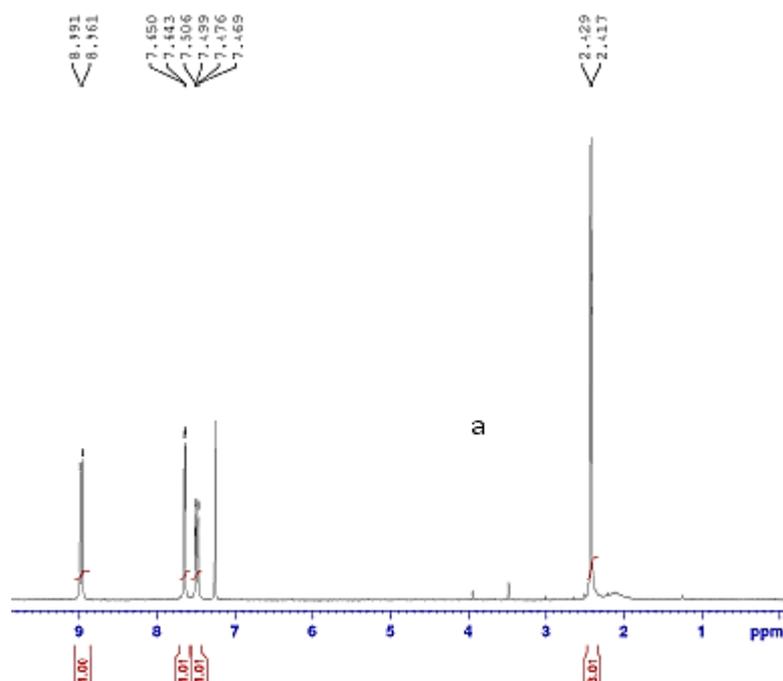


Схема 2.1 - Синтез соединения **3** циклоконденсацией **2** и **1**.

Структурная идентификация соединения **3** была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F) и ИК-спектроскопии, что позволило получить

полное представление о его молекулярной структуре. В спектрах ЯМР для соединения 3, записанных в растворителе CDCl_3 (см. рис 2.1), наблюдались следующие характерные химические сдвиги, которые соответствуют ожидаемым сигналам для данного соединения. Эти данные подтверждают точность синтеза и соответствие структуры заявленной формуле, что является важным этапом в исследовании физико-химических свойств соединения и его дальнейшей функционализации.

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц(рисунок 2.1.а): 2.41 (д, $^4\text{J}=3.4$, 3H, CH_3), 7.47 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=2.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^4\text{J}=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 8.96 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}); ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц(рисунок 2.1.б): 17.3 (CH_3), 120.7 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=245.3$, C-F), 146.5 (д, $^2\text{J}=17.0$, C- CH_3), 154.3 (д, $^2\text{J}=27.7$, CO), 154.7 (д, $^4\text{J}=4.2$, C_{Ar}); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д., Гц (рисунок 2.1.с): -157.1 (с, 1F).



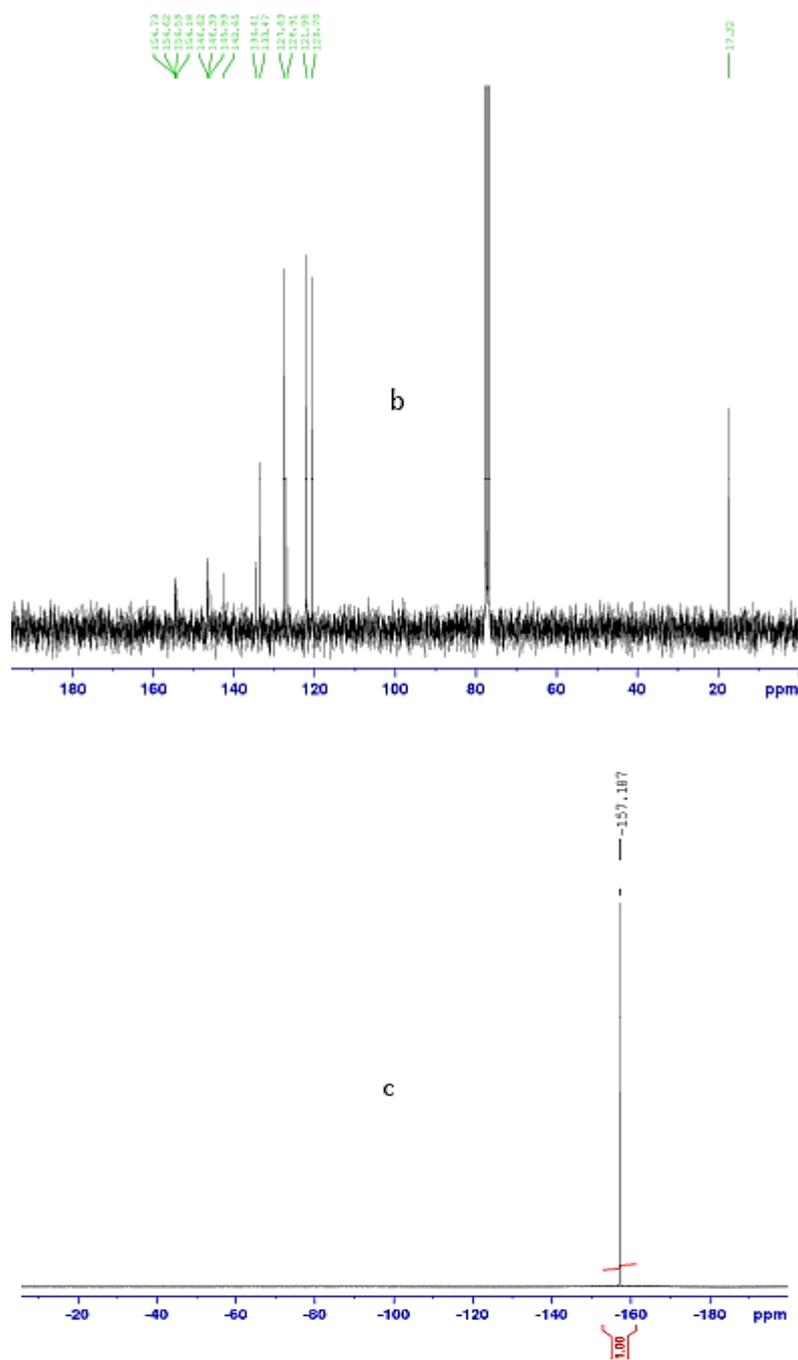


Рисунок 2.1. - Спектр ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-хлор-3-фторо-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она в CDCl_3 .

Для упрощения процесса последующего синтеза мы провели исследование оптимальных условий для проведения реакции Сузуки-Мияуры между соединением 3 и арилбороновой кислотой (результаты представлены в таблице 1). В ходе экспериментов было выявлено, что не все комбинации давали перекрестные продукты, причем выход целевых молекул варьировался от 12% до 57%. Особенно

важным оказалось использование ацетата палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) в сочетании с трифосфатом калия (K_3PO_4) в смеси растворителей 1,4-диоксана и воды, а также лиганда XPhos. Эти условия позволили достичь высокого выхода продукта, соответствующего соединению 4a (схема 2.2, таблица 1).

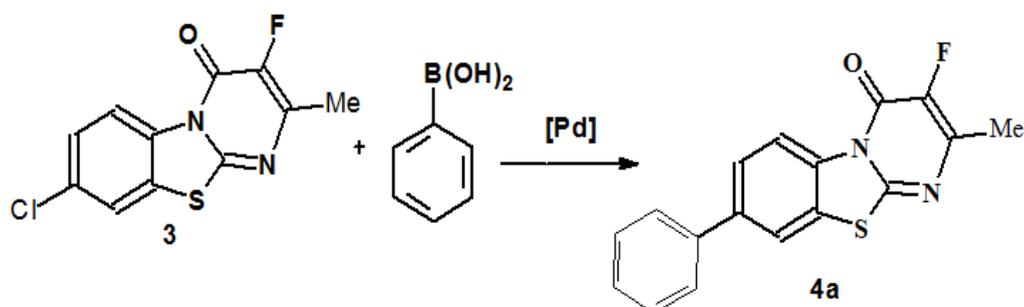


Схема 2.2. - Реакция Сузуки-Мияуры для 8-хлор-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она (3).

Таблица 2.1 представляет собой сводку результатов оптимизации условий для проведения реакции Сузуки-Мияуры, применённой к синтезу 8-фенил-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она (соединение 4a). В ходе этих экспериментов были протестированы различные комбинации катализаторов, лигандов, оснований и растворителей с целью определения наиболее оптимальных условий, обеспечивающих максимальный выход целевого продукта. Данные в таблице представлены в виде процентного выхода продукта, отражая влияние различных реакционных параметров на эффективность химической реакции.

Результаты ясно демонстрируют, что максимальный выход, составляющий 81%, был достигнут при использовании $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$ в качестве катализатора, XPhos в качестве лиганда, K_3PO_4 как основания и смеси диоксан:вода в качестве растворителя. Эти условия оказались наилучшими для обеспечения высокой эффективности реакции и получения максимального количества целевого продукта.

Таблица 2.1. - Оптимизаций реакций Сузуки-Мияуры для синтеза 8-фенил-3-фторо-2-метил-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она(**4a**). Условия:

температура - 100°C, продолжительность - 16 ч

Реакции	Катализатор, 3.91 моль%	Лиганд, 7.92 моль%	Осно- вание, 2.3 экв.	Растворитель	[%] ^a , выход продукта, в %
1.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Na ₂ CO ₃	Дв/ок:Н ₂ О	36,9
2.	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	Na ₂ CO ₃	Дв/ок:Н ₂ О	24,8
3.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	Дв/ок:Н ₂ О	57,9
4.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	Na ₂ CO ₃	Дв/ок:Н ₂ О	42,7
5.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	Дв/ок:Н ₂ О	82,0
6.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	0,0
7.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	10,9
8.	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	K ₃ PO ₄	диоксан:Н ₂ О	0,0
9.	Pd ₂ (OAc) ₂	PtBu ₃ xHBF	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	0,0

Структура соединения **4a** была подтверждена с использованием данных спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для протонов (¹H) и углерода (¹³C), а также инфракрасной (ИК) спектроскопии. На спектре ЯМР (¹H) для соединения **4a**, который был зарегистрирован в растворе CDCl₃ (рисунок 2.2.), были выявлены следующие химические сдвиги, отражающие характерные сигналы каждого протона. Эти сдвиги, выраженные в значениях δ (м.д.) и частотах (Гц), указывают на типичные позиции и интенсивности сигналов, что позволяет точно идентифицировать состав и структуру молекулы (рисунок 2.2.) а): 2.41 (д, 4J=3.8, 3H, CH₃), 7.38-7.48 (м, 3H, CHAr), 7.60-7.65 (м, 2H, CHAr), 7.74 (дд, 3J=8.7, 4J=1.7, 1H, CHAr), 7.83 (д, 4J=1.7, 1H, CHAr), 9.06 (д, 3J=8.7, 1H, CHAr). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рисунок 2.2.b): 17.3 (CH₃), 119.9 (CHAr), 120.3 (CHAr), 125.9 (CAr), 126.9 (CHAr), 127.5 (CHAr), 128.1 (CHAr), 128.7 (CHAr), 135.0 (д, 4J=2.0, CAr), 139.3 (CAr), 141.0 (CAr), 144.2 (д, 1J=244.2, C-F), 146.3 (д, 2J=16.3, C-CH₃), 154.5 (д, 2J=27.6, CO), 161.5 (CAr). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рисунок 2.2.c) : -157.7 (с, 1F).

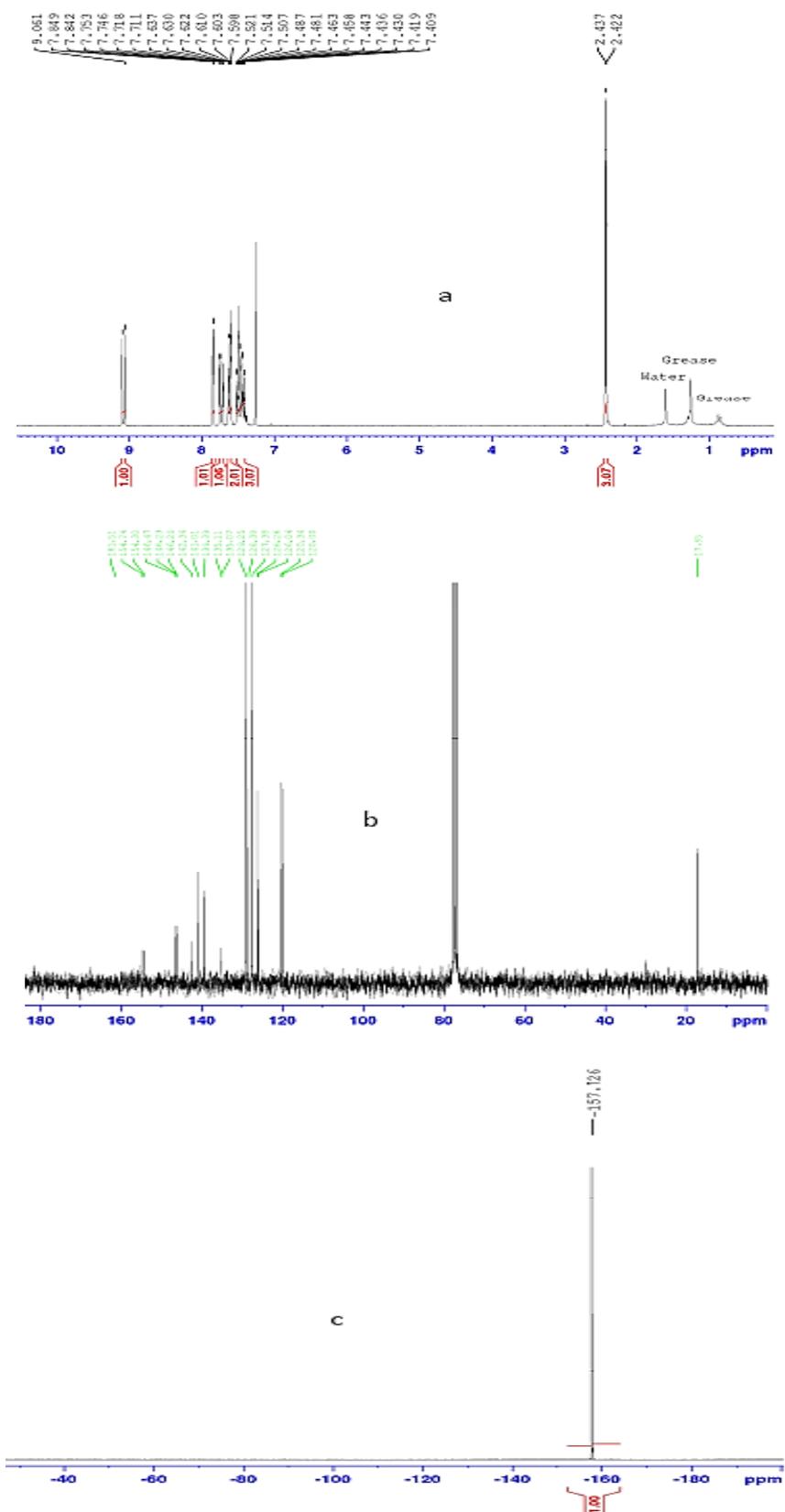


Рисунок 2.2. - Спектр ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-фенил-3-фторо-4H-пиримидо[2,1-
b][1,3]бензотиазол-4-она в CDCl_3

После завершения оптимизации условий для реакции Сузуки-Мияуры мы перешли к исследованию её эффективности с использованием различных производных бороновой кислоты. Эксперименты показали, что арилбороновые кислоты, содержащие электронно-донорные заместители, обеспечивают более высокий выход целевого продукта по сравнению с производными, не содержащими такие группы. Этот результат подчеркивает значительное влияние электронных свойств заместителей на эффективность реакции, при этом электронно-донорные заместители способствуют улучшению реакции и увеличению выхода продукта. Однако при использовании производного **4h** выход продукта оказался умеренным и составил всего 55%. Это можно объяснить стерическими затруднениями, которые создаются за счет присутствия *o*-метокси-группы, оказывающей влияние на реакционную способность (схема 2.3).

Эти результаты демонстрируют важность выбора соответствующих заместителей в арилборонных кислотах для успешного протекания реакции с высоким выходом.

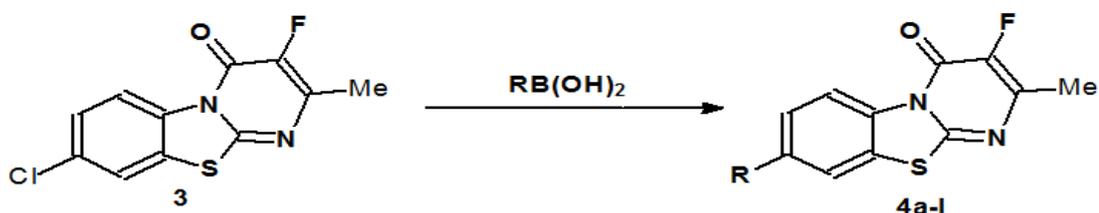


Схема 2.3. - Синтез соединений **4a-l** из **3** при использовании условий реакции кросс-сочетания Сузуки. R = **a)** C₆H₅; **b)** 4-MeC₆H₄; **c)** 3-MeC₆H₄; **d)** 3,3 (Me)₂C₆H₃; **e)** 4-EtC₆H₄; **f)** 4-MeOC₆H₄; **g)** 3,3-(MeO)₂C₆H₃; **h)** 2-MeO, 3-FC₆H₃ **i)** 4-FC₆H₄; **j)** 4-F₃CC₆H₄; **k)** 4-F₃COC₆H₄; **l)** CH₃.

Механизм реакции Сузуки включает три ключевых этапа, которые определяют ход реакции и её успешность. Первый этап — окислительное присоединение — начинается с взаимодействия арилгалогенида с палладием в нулевой степени окисления (Pd(0)). Это взаимодействие приводит к образованию арилпалладиевого комплекса, который играет важную роль в активации субстрата

и подготовке его к следующим стадиям. Второй этап — трансметаллизация — характеризуется переносом арильной группы с борорганического соединения на палладиевый комплекс. В этот момент происходит формирование новой углерод-углеродной связи. Успешное прохождение этой стадии зависит от координации между палладием и борорганическим реагентом, что обеспечивает эффективное протекание реакции. Третий, заключительный этап — восстановительное удаление — представляет собой процесс восстановления палладия до его исходного состояния Pd(0), при котором целевой биарильный продукт высвобождается из комплекса. Этот этап завершает каталитический цикл и позволяет катализатору регенерироваться для участия в следующих циклах реакции.

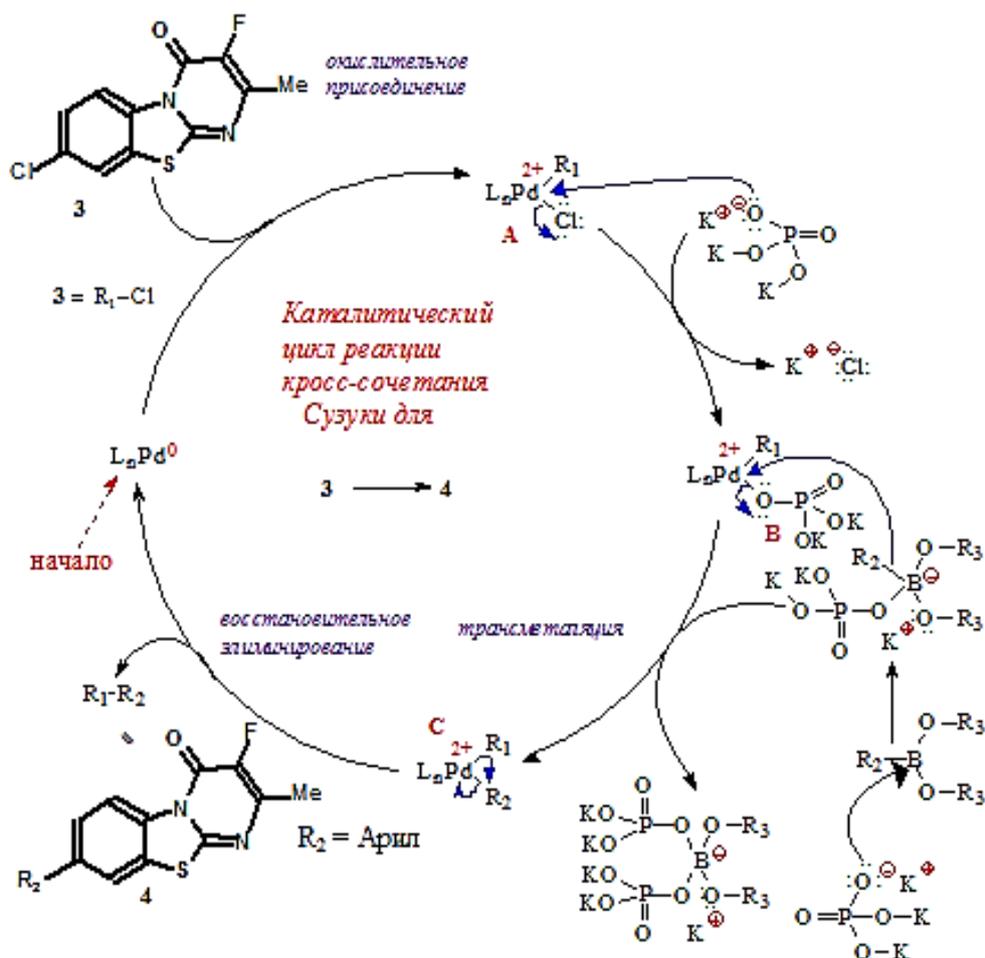


Рисунок 2.3 - Каталитических циклы реакция кросс-сочетания Сузуки для получения соединение **4** из **3**.

2.3. Реакция Бухвальда-Хартвига для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-2-метил-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она(3).

В рамках нашего исследования мы продолжили изучение соединения 3, проведя его аминирование по методу Бухвальда-Хартвига. Целью данного этапа было оценить влияние различных аминов на медицинскую химию и фармакологию. Метод Бухвальда-Хартвига зарекомендовал себя как эффективный инструмент в реакциях кросс-сочетания с аминами, что делает его подходящим для наших целей. В проведенных реакциях мы использовали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в качестве катализатора, а лигандом был выбран XPhos, который известен своей эффективностью в таких условиях. В роли растворителя выступал толуол, а в качестве основания использовался NaOtBu , что создавало оптимальные условия для синтеза. Эти параметры были выбраны исходя из их успешного применения при работе с нефторированными бензотиазолопиримидинами, что и стало причиной их использования в нашем эксперименте.

Однако, несмотря на предположения, в данных условиях выход продукта 5с оказался довольно низким — всего 10%. Вследствие этого, была проведена серия экспериментов с различными катализаторами, основаниями и растворителями для повышения выхода целевого продукта. Результаты этих экспериментов приведены в таблице 2.2 где подробно описаны все проверенные условия и их влияние на эффективность реакции.

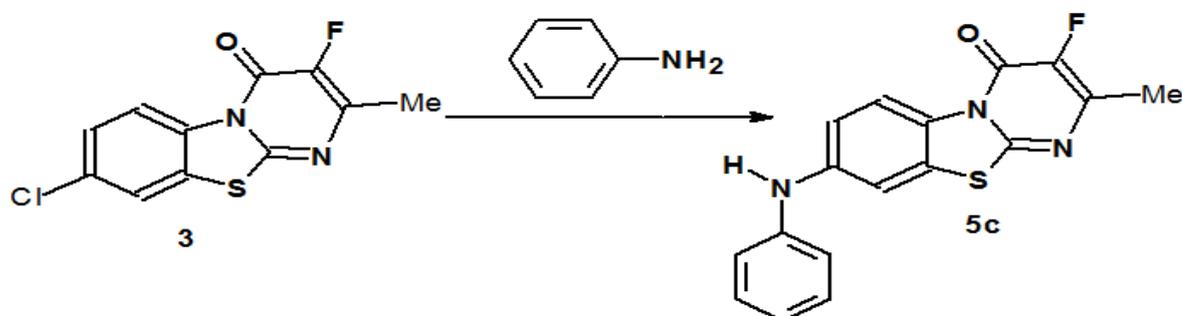


Схема 2.4. - Синтез 8-фениламино-3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она (5с) из 3 по реакции Бухвальда-Хартвига.

Таблица 2.2. Результаты оптимизации синтеза соединения 5с.

Реакция	Катализатор, 3.9 моль%	Лиганд, 3.9 моль%	Основание, 1.4 экв.	Растворитель	[%] ^a , выход продукта, в %
1.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	толуол	12,1
2.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	ксилол	43,0
3.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	59,0
4.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ДМФ	0,0
5. ^b	Pd ₂ (dba) ₃	PtBu ₃ XHBF ₄	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	24,2
6.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	0,0
7.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	t-бутанол	58,0
8. ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	диоксан	80,0
9.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	диоксан	0,0
10.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	диоксан	0,0
11. ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Et ₃ N	диоксан	4,1
12. ^d	-	-	-	метанол	0,0

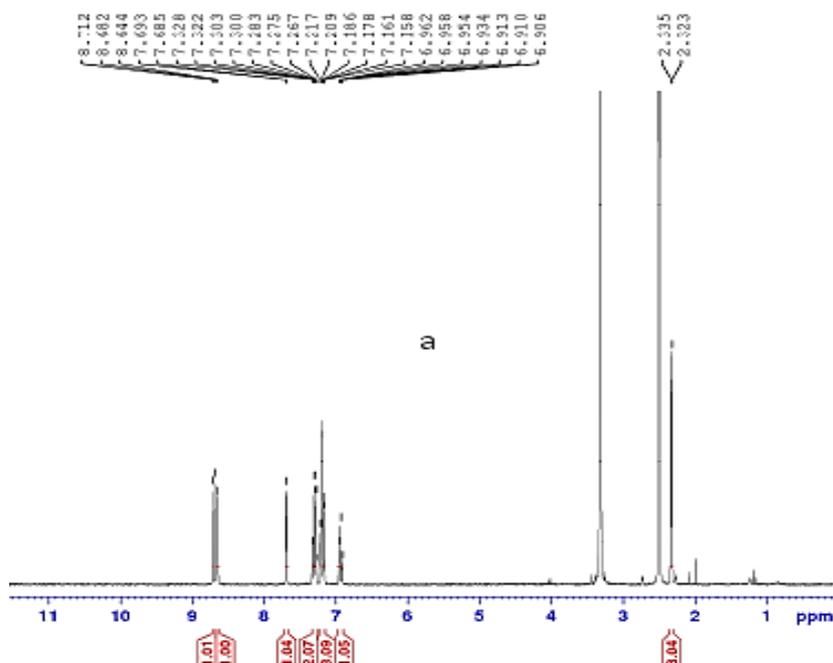
Основные условия включают использование анилина (1.2 экв.), добавление 20 моль% DBU, или 0.05 экв. фенилбороной кислоты в качестве добавок, а также проведение реакции нуклеофильного замещения без катализатора, лиганда и основания. В других экспериментах использовался KHMDS (1,1,1-триметил-N(триметилсилил)-силанамид калия) при температуре 100°C в течение 16 часов.

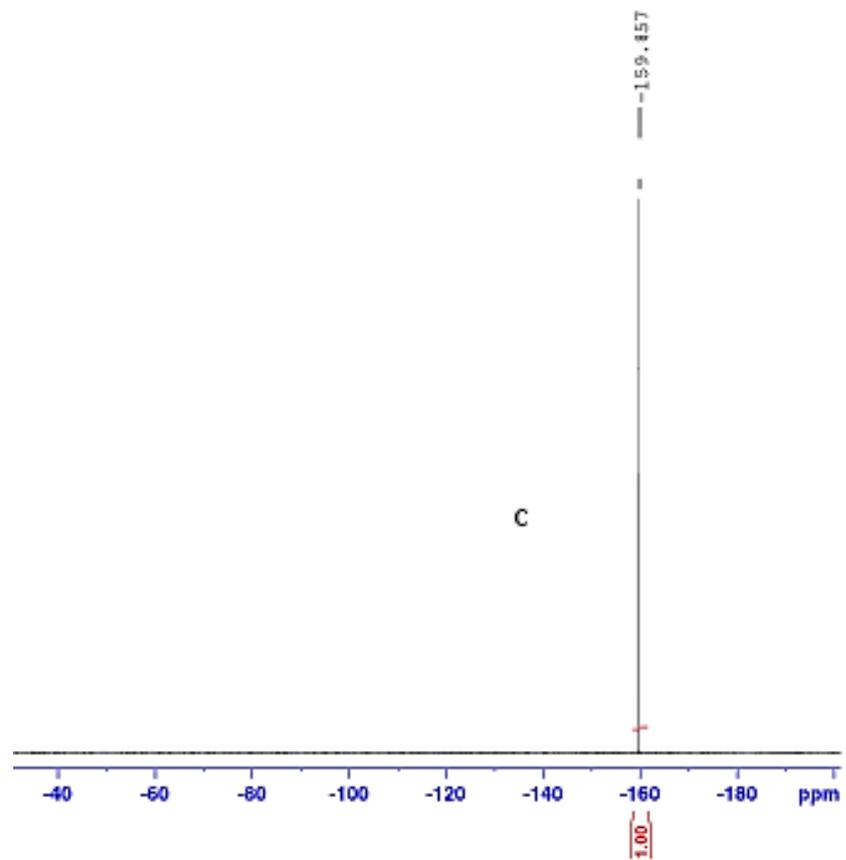
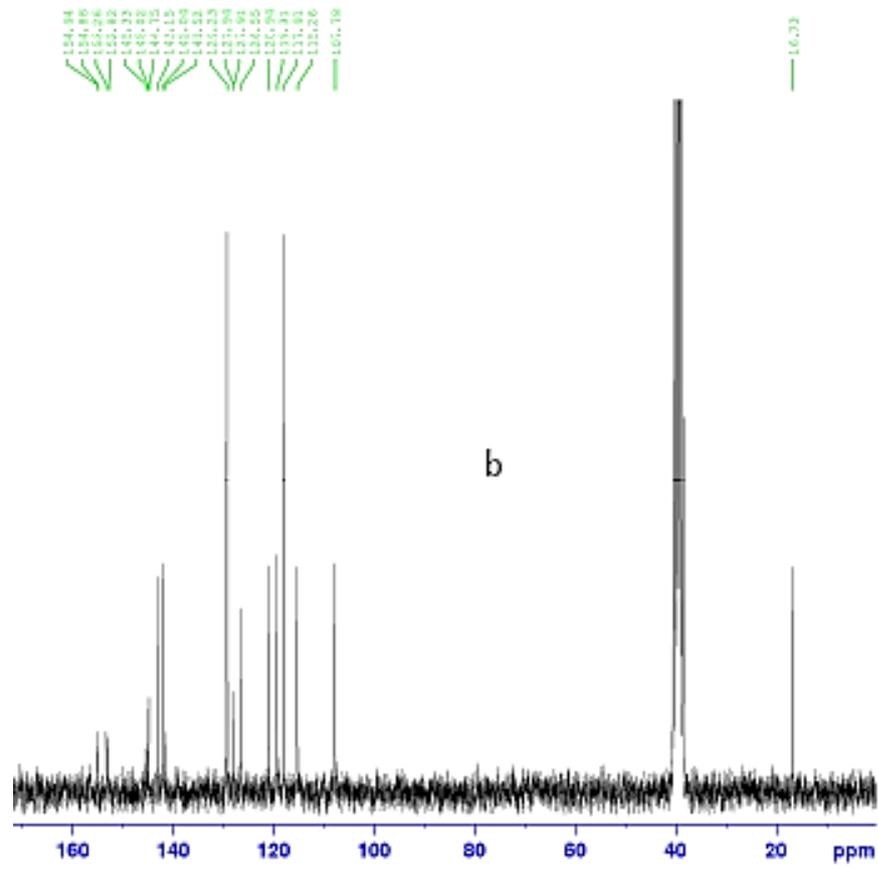
При использовании Pd(OAc)₂/XPhos в сочетании с более слабым основанием, таким как K₂CO₃, в среде 1,4-диоксана и с добавлением небольшого количества PhB(OH)₂, наблюдалось значительное улучшение эффективности перехода Pd(II) в Pd(0), что способствовало получению целевого продукта 5а с максимальным выходом в 81%. В то же время, применение более сильных оснований, таких как t-BuONa и KHMDS, оказалось совершенно неэффективным, не приводя к желаемым

результатам. Также было установлено, что при отсутствии катализатора, лиганда и основания, реакция нуклеофильного замещения не протекала (таблица 2, строка 12).

Для подтверждения структуры всех синтезированных соединений был проведен спектральный анализ, включая ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопию. В спектрах ЯМР для соединения 5с, которые были зарегистрированы в CD_3SOCD_3 , были зафиксированы характерные химические сдвиги, которые представлены на рисунке 2.4.

ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц (рисунок 2.4.a): 2.32 (д, $4J=3.7$, 3H, CH_3), 6.90-6.96 (м, 1H, CHAr), 7.15-7.21 (м, 3H, CHAr), 7.26-7.32 (м, 2H, CHAr), 7.68 (д, $4J=2.2$, 1H, CHAr), 8.64 (с, 1H, NH), 8.69 (д, $3J=9.0$, 1H, CHAr). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3) δ , м.д., Гц(рисунок 2.4.b): 16.7 (CH_3), 107.7 (CHAr), 115.2 (CHAr), 117.9 (CHAr), 119.3 (CHAr), 120.9 (CHAr), 126.5 (CAr), 127.9 (CAr), 129.2 (CHAr), 142.0 (CAr), 143.1 (CAr), 143.4 (д, $1J=241.1$, C-F), 144.8 (д, $2J=16.4$, C- CH_3), 153.0 (д, $2J=27.4$, CO), 154.9 (д, $4J=3.6$, CAr). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц (рисунок 2.4.c): -159.8 (с, 1F).





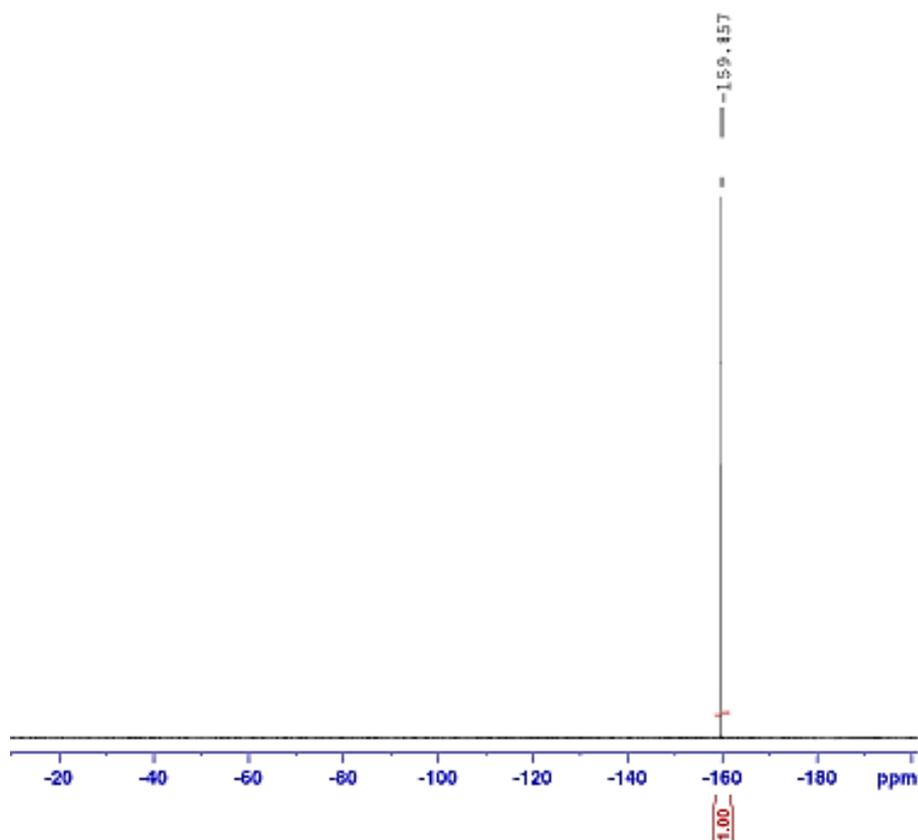


Рисунок 2.4. - Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-фениламино-3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она в CD_3SOCD_3

На следующем этапе нашего эксперимента была исследована эффективность реакции Бухвальда-Хартвига при ранее оптимизированных условиях. Анилины, содержащие электронно-донорные заместители, а также незамещенные анилины продемонстрировали высокую реакционную активность, показывая высокие выходы целевых продуктов. В отличие от них, анилины с электронно-акцепторными фторсодержащими группами продемонстрировали более низкий выход продукта (5g), который составил всего 60%. Предполагается, что это связано с пониженной нуклеофильностью фторзамещённых анилинов, что ограничивает их способность к эффективному взаимодействию.

Самый высокий выход (89%) был получен при реакции *N*-метиланилина с исходным соединением 3, что привело к образованию целевого продукта 5d. Это демонстрирует, что введение метильной группы в анилиновое кольцо способствует повышению выхода продукта.

Кроме того, мы исследовали реакционную способность других аминов, таких как морфолин и N-метил-бензиламин. Оба этих амина успешно вступили в реакцию, образуя соответствующие продукты **5a** и **5b** с выходами 43% и 65% соответственно, что также подтверждает многообразие применимых аминов в реакции Бухвальда-Хартвига (схема 2.5).

Эти результаты указывают на значительную зависимость выхода реакции от природы используемых аминов, что открывает возможность для дальнейшей оптимизации условий с целью повышения эффективности процесса для соединений с различными функциональными группами.

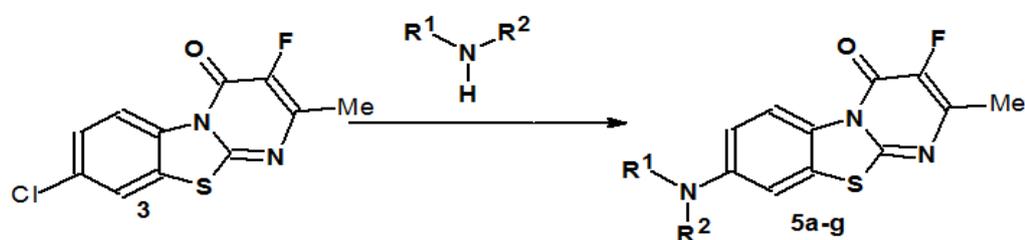


Схема 2.5. - Получение целевых продуктов **5a-g** из **3** в условиях реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига. **5a-g**: **a**) $R^1=R^2=(C_2H_4)_2O$; **b**) $R^1=Me$, $R^2=CH_2C_6H_5$; **c**) $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$; **d**) $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$; **e**) $R^1=H$, $R^2=4-MeC_6H_4$; **f**) $R^1=H$, $R^2=4-FC_6H_4$; **g**) $R^1=H$, $R^2=3,4,5-(OCH_3)_3C_6H_2$.

Реакция, изображенная уравнением $3 + B1 \rightarrow 5$, проходит через определенный путь в каталитическом цикле Бухвальда-Хартвига (иллюстрация на рисунке 2.5). Первоначально пре-каталитический комплекс $LnPd^0$ (где n равен 1 или $L = XPhos$) подвергается оксидативному связующему взаимодействию с соединением **3** ($Het-Cl$), получая промежуточный **A1**. В последствие координации **B1** с **A1** в присутствии базы приводит к образованию депротонированных видов **C1**, которые впоследствии преобразуются в **D1**. В этом счете, регенеративное устранение **D1** дает желаемый продукт **5**, характеризующийся установлением связки C-N и восстановлением активной форм катализатора.

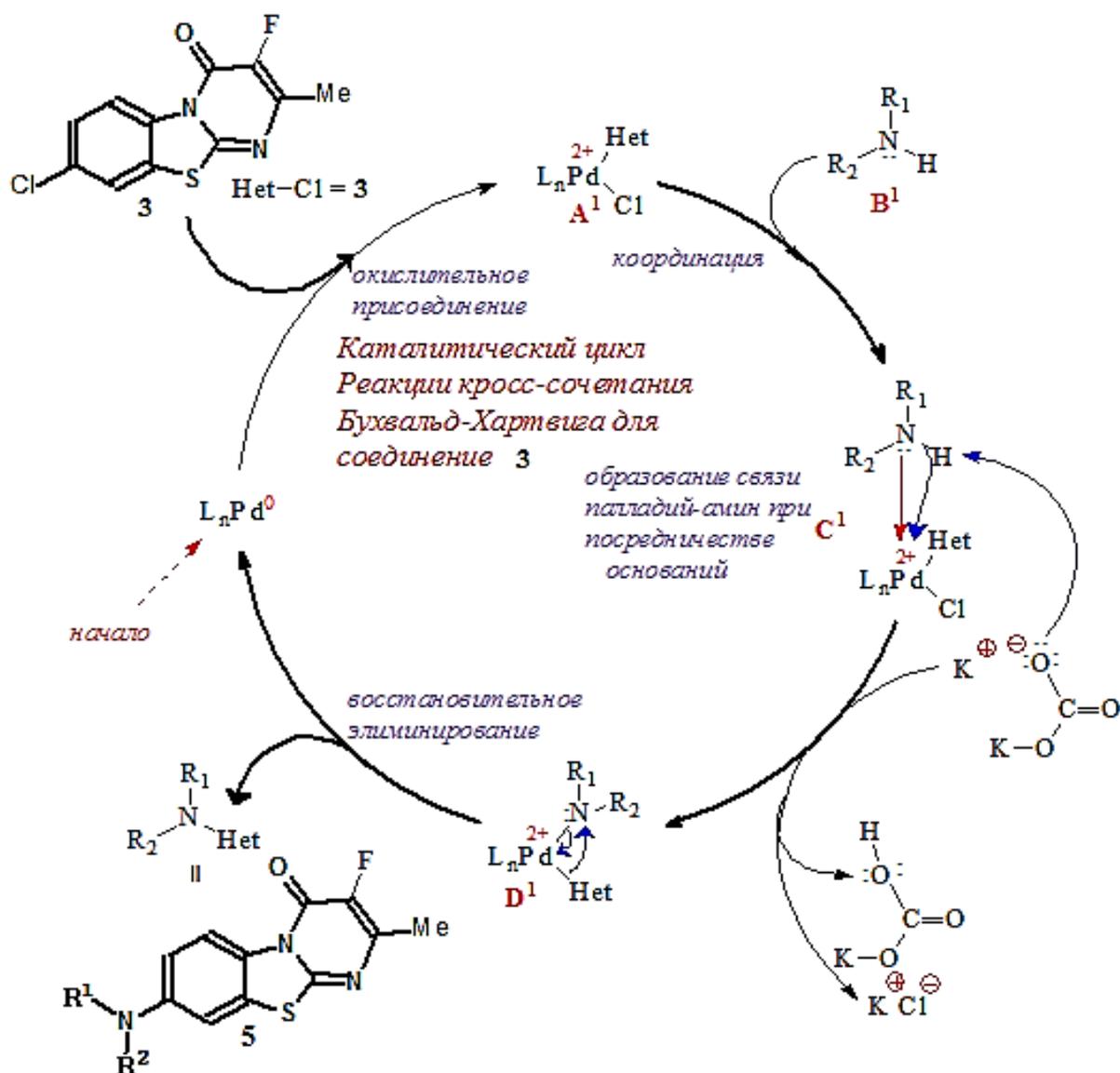


Рисунок 2.5. - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для получение соединения 5 из 3.

2.4. Реакция Соногаширы для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она (3).

Далее мы исследовали реакцию Соногаширы для соединения 3 с терминальными алкинами. Используя условия, ранее разработанные нами для аналогичных молекул, удалось получить целевые продукты ба-с с умеренными и хорошими выходами (схема 2.6). Эти результаты подтверждают эффективность выбранной методики для синтеза подобных соединений с использованием реакции

кросс-сочетания, что открывает возможности для дальнейших модификаций и применения в различных химических исследованиях.

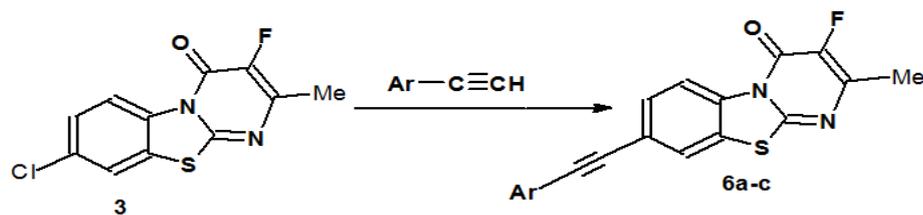
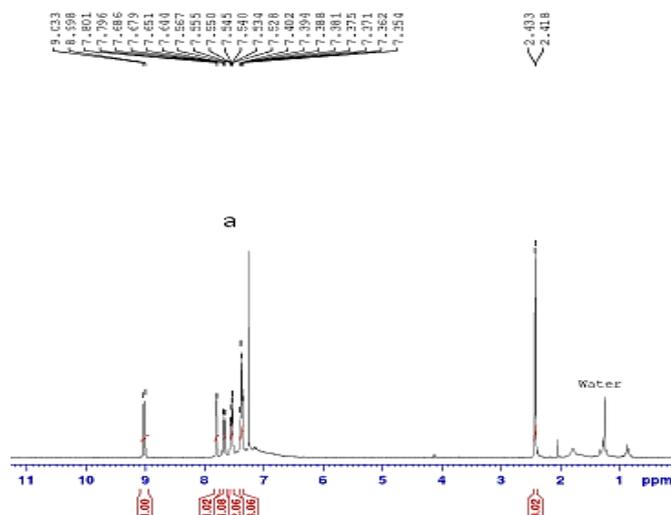


Схема 2.6. - Получение целевых продуктов **6a-c**. Ar = **a)** C₆H₅; **b)** 4-MeC₆H₄; **c)** 4-tBuC₆H₄. Условия: Алкинарил (1.5 эквивалент), Pd(OAc)₂ (4.0 моль%), XPhos (8.0 моль%), K₂CO₃ (2.1 эквивалент), ДМФА (растворитель), 100°C, 16 ч.

Молекулярные структуры всех синтезированных соединений были подтверждены данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии. На спектрах ЯМР соединения **5a** в CDCl₃, (рисунок 2.6) были обнаружены следующие химические сдвиги ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рисунок 2.6.a): 2.42 (д, ⁴J=3.6, 3H, CH₃), 7.35-7.40 (м, 3H, CHAr), 7.52-7.56 (м, 2H, CHAr), 7.67 (дд, ³J=8.6, ⁴J=1.7, 1H, CHAr), 7.79 (д, ⁴J=1.8, 1H, CHAr), 9.01 (д, ³J=8.7, 1H, CHAr). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц(рисунок 2.6.b): 17.3 (CH₃), 87.7 (CC≡C), 91.6 (CC≡C), 119.6 (CHAr), 122.5 (C_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 124.8 (CHAr), 125.6 (C_{Ar}), 129.1 (CHAr), 128.7 (CHAr), 131.1 (CHAr), 131.5 (CHAr), 134.9 (д, ⁴J=2.4, C_{Ar}), 144.3 (д, ¹J=244.2, C-F), 146.3 (д, ²J=16.9, C-CH₃), 154.4 (д, ²J=27.9, CO), 161.3 (C_{Ar}), ¹⁹F ЯМР (CDCl₃), δ, м.д., Гц(рисунок 2.6.c): -157.4 (с, 1F).



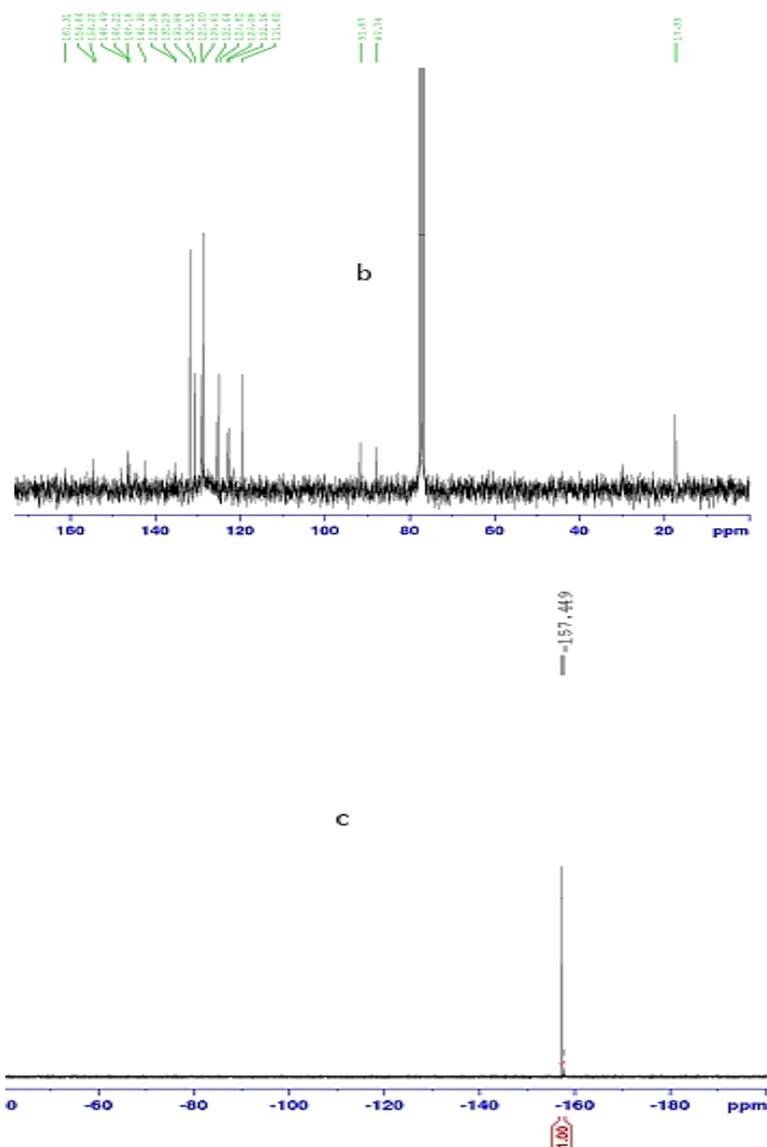


Рисунок 2.6. Спектр ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F 8-фенилэтинил-3-фторо-4H-пиримидо [2,1-b][1,3]бенз-отиазол-4-она в CDCl₃.

Механизм кросс-сочетания Соногаширы, свободного от меди, включает два взаимосвязанных каталитических цикла: цикл А (Pd⁰) и цикл Б (Pd²⁺), как это представлено на схеме рисунка 2.7. В цикле А ключевым этапом является окислительное присоединение (ОП) палладиевого комплекса LnPd⁰ к исходному соединению 3, что инициирует формирование комплекса А. Этот процесс активирует гетерил-галидный субстрат, подготавливая его для дальнейших стадий реакции. Параллельно, в цикле Б происходит активация фенилацетиленов,

приводящая к образованию моноацетилпроизводных и биацетилзамещенных комплексов палладия.

Оба образовавшихся активированных комплекса, обозначенные как А и В, принимают участие в стадии трансметаллирования, что приводит к формированию промежуточного комплекса С. На завершающей стадии каталитического цикла происходит восстановительное элиминирование, в результате которого синтезируются целевые продукты ба-е. Одновременно происходит регенерация палладиевого катализатора до состояния Pd^0 , что позволяет продолжать каталитический цикл без потери активности катализатора.

Этот механизм демонстрирует высокую эффективность реакции Соногаширы, свободной от меди, благодаря включению двух циклов, которые совместно способствуют быстрому и селективному синтезу целевых продуктов.

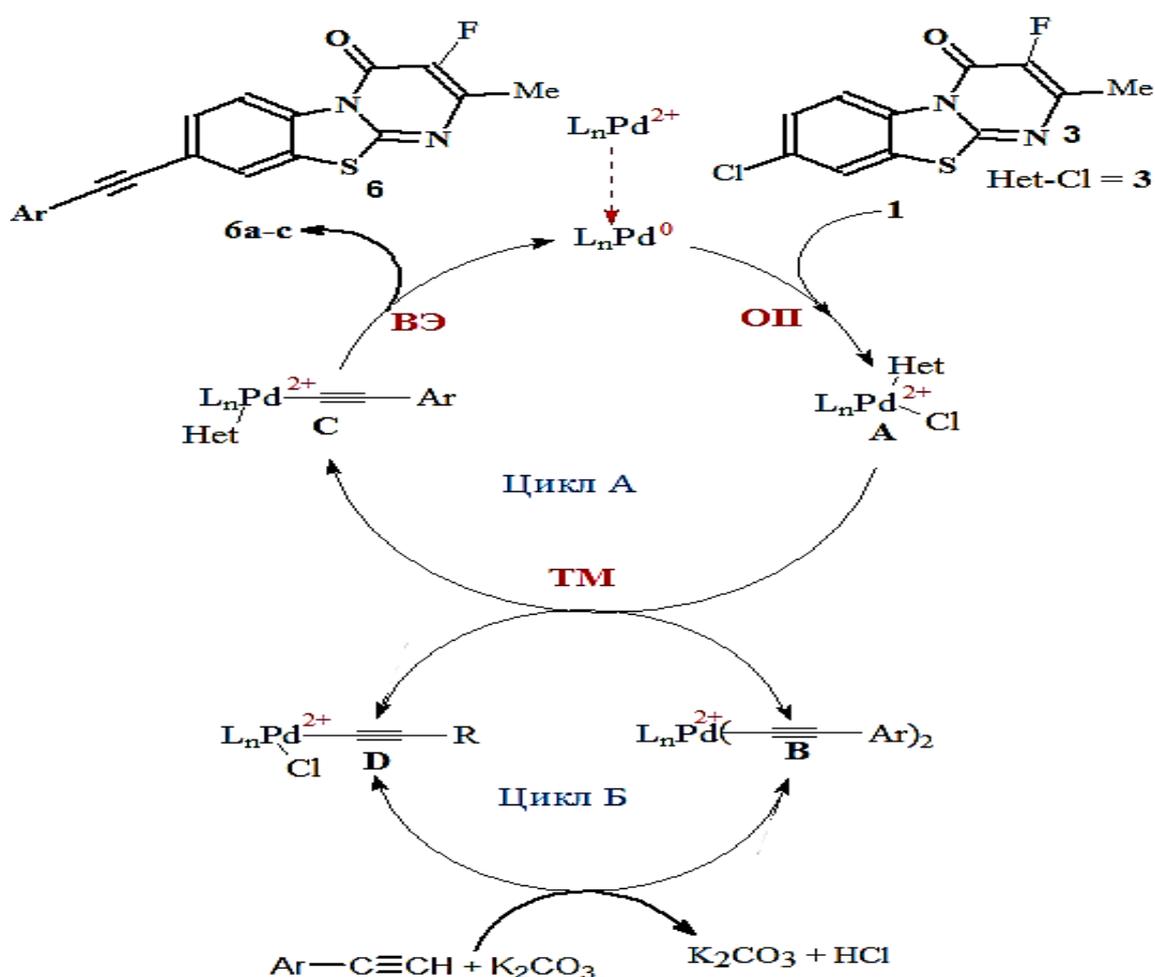


Рисунок 2.7 - Механизм свободной от меди реакции образования соединений ба-е из 3 по методу Соногаширы.

В процессе реакции происходит последовательное прохождение через три ключевые стадии: **ОП** (окислительное присоединение), **ТМ** (трансметаллирование), и **ВЭ** (восстановительное элиминирование). Лигандом является X_{phos} , а $n=2$. В цикле А происходит активация гетерил-галидного субстрата с образованием комплекса, в то время как в цикле Б фенилацетилены активируются, что приводит к завершению реакции и образованию целевых продуктов.

2.5. Биологическая активность

В ходе исследования ингибирующих свойств 3-фторозамещенных 4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов в отношении моноаминоксидаз (МАО) был применён анализ на основе перекиси водорода с использованием набора Amplex Red и p-тирамина. В качестве контрольных соединений использовались клоргилин для МАО-А (с $IC_{50} 0,0045 \pm 0,0003$ мкМ) и селегилин для МАО-В (с $IC_{50} 0,0196 \pm 0,001$ мкМ). Результаты показали, что синтезированные соединения демонстрируют различную степень ингибирования, причём многие из них проявили как умеренную, так и высокую активность против МАО-А.

Наибольшую активность в ингибировании МАО-А продемонстрировали соединения 4j, 4l и 6h, для которых значения IC_{50} составили $1,95 \pm 0,08$, $1,66 \pm 0,01$ и $1,69 \pm 0,05$ мкМ соответственно. Особенно выделялось соединение 4l с метильной группой в 8-м положении, показавшее наилучший результат среди всех исследованных. При этом соединения 4l и 5h проявили селективное действие на МАО-А, в то время как 4j эффективно ингибировало как МАО-А, так и МАО-В.

Соединения 4a, 4f, 4i, 4j, 5d, 5g и 6a показали хорошую ингибирующую активность против МАО-В. Наиболее мощными ингибиторами МАО-В оказались соединения 4i и 4j с $IC_{50} 1,06 \pm 0,05$ и $1,02 \pm 0,01$ мкМ соответственно. Остальные соединения, такие как 4f, 5g, 6a, 4a и 5d, также показали значительную активность против МАО-В, с IC_{50} , варьирующимися в диапазоне 1,21-1,80 мкМ. Примечательно, что соединения 4i и 5g продемонстрировали высокую селективность в отношении МАО-В по сравнению с МАО-А.

Присутствие фторсодержащих групп оказало значительное влияние на ингибирование MAO-B, усиливая активность соединений. Замена метильных или метокси-групп на фтор привела к усилению ингибирования и повышению селективности в пользу MAO-B. Эти данные подтверждают потенциал исследуемых соединений как перспективных кандидатов для дальнейших разработок в области ингибиторов моноаминоксидаз.

Таблица 2.3. - Активность ингибирования соединений **4a-l**, **5a-h** и **6a-d** на моноаминах оксидазы

Соединение	MAO-A	MAO-B
4a	2.83±0.021	1.81±0.031
4e	2.72±0.081	4.94±0.071
4f	22.3±0.091	1.22±0.051
4g	26.91%	4.08±0.041
4i	14.3±0.011	1.06±0.051
4j	1.96±0.081	1.01±0.011
4l	1.66±0.011	40.0%
5a	16.9±0.011	4.03±0.021
5b	6.81±0.062	45.2%
5c	2.44±0.052	5.81±0.011
5d	10.6±0.071	1.38±0.011
5e	46,9%	39.8%
5g	14.9±0.091	1.59±0.09
5h	1.68±0.051	48.2%
6a	2.39±0.011	1.42±0.09
6b	5.07±0.061	42.3%
Клоргилин	0.0046±0.00031	61.35±1.131
Селегилин	67.24±1.021	0.0196±0.0011
IC ₅₀ - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента. Если процент ингибирования составляет меньше, чем 50%, приводится процент ингибирования IC ₅₀ ± SEM (µM)/% ингибирования		

2.6. Прогноз физико-химических свойств полученных соединений, касающихся абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME)

В рамках исследования была проведена оценка способности 8-функционализированных-3-фторзамещенных-4H-пиримидо[2,1b][1,3] бензотиазол-4-онов проникать через гематоэнцефалический барьер (BBB), а также их лекарственных свойств. Для прогноза физико-химического профиля и параметров ADME (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) была использована программа Molinspiration, которая предоставила предварительные данные о потенциальной биодоступности и проницаемости данных соединений. Результаты исследования представлены в таблице 2.4, где приведены ключевые параметры, такие как LogP, молекулярная масса, число доноров и акцепторов водородных связей, а также топологическая полярная поверхность (TPSA), что позволило сделать прогнозы относительно способности соединений проникать через BBB и их пригодности для дальнейшего применения в медицинских целях.

Таблица 2.4. Прогнозирование физико-химических свойств исследованных соединений в контексте их ADME-профиля, что включает оценку проницаемости через гематоэнцефалический барьер и других параметров, влияющих на их лекарственную эффективность

Соединение	LogP	TPSA (Å ²)	ММ (Да)	nOH	nOHNH м/моль)	nвр.с	Объем
4a	4.38	34.39	310.36	3	0	1	255.84
4e	5.29	34.39	338.42	3	0	2	289.21
4i	4.54	34.59	328.35	3	0	1	260.77
4j	5.27	34.59	378.36	3	0	2	287.14
4l	3.03	34.59	248.29	3	0	0	200.98
5a	2.53	46.86	319.37	5	0	1	262.57
5c	4.57	46.42	325.38	4	1	2	268.25
5h	4.20	74.12	415.46	7	1	5	344.88
6a	4.01	34.39	334.39	3	0	0	277.99

LogP - логарифм порции коэффициента октан/вода;
TPSA - площадь топологической полярной поверхности;
MM - молекулярная масса;
 n_{OH} - количество акцепторных связей;
 n_{OHNH} - количество донорных связей;
пвр.с - количество вращающихся связей;
молекулярный объем (см/моль).

Анализ полученных данных показал, что лишь два из исследованных соединений не соответствуют первому правилу Липински, так как их LogP превышает значение 5. Это свидетельствует о том, что данные соединения, вероятно, способны проходить через клеточные мембраны и могут проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Показатель топологической полярной поверхности (TPSA) для этих соединений варьируется в пределах от 34,38 до 74,11 Å², что подтверждает их потенциальную проницаемость через гематоэнцефалический барьер (BBB).

Дополнительно было проведено моделирование молекулярных взаимодействий, которое подтвердило способность соединений взаимодействовать с ферментами-мишенями. Так, было выявлено, что соединения 4i и 5h эффективно связываются с активными участками MAO-A, а соединения 4i и 4j проявляют значительную активность в отношении MAO-B. Для моделирования использовались рентгеноструктурные данные кристаллов человеческих моноаминоксидаз: 2Z5Y для MAO-A и 2V5Z для MAO-B. Результаты моделирования продемонстрированы в приложении (рисунки П1-П5), что подтверждает перспективность исследуемых соединений для дальнейшего развития в качестве ингибиторов этих ферментов.

Этот комплексный подход к изучению биологической активности, включающий как физико-химический анализ, так и молекулярное моделирование, позволил глубже понять взаимодействие соединений с ферментами-мишенями, что может служить основой для дальнейших исследований и разработки новых лекарственных средств.

ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исходные реагенты для синтеза, а также растворители, были приобретены с чистотой выше 99,5%. Для проведения тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовались пластинки марки Merck Silica 60 F254 на алюминиевой основе, предоставленные компанией Macherey-Nagel. Колоночная хроматография проводилась с использованием силикагеля марки Fluka silica gel 60, имеющего размер частиц от 0,063 до 0,200 мм (с сеткой 70-320 меш).

Запись спектров ядерного магнитного резонанса (^1H , ^{13}C и ^{19}F) осуществлялась с использованием спектрометров Bruker и Varian Mercury 400. В качестве внутреннего стандарта был применён тетраметилсилан, а для калибровки сигналов использовались стандартные значения для хлороформа: 7,260 м.д. для спектров ^1H и 77,160 м.д. для спектров ^{13}C . Для обозначения сигналов в спектрах применялись следующие сокращения: синглет (си), дублет (ду), триплет (ти), двойной дублет (двд), псевдотриплет (пт), квартет (кв), пентет (пе) и гептет (геп).

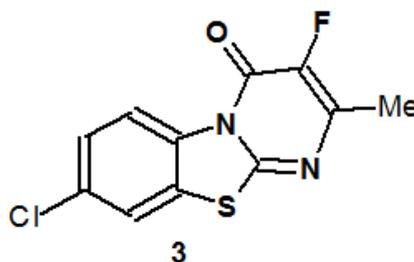
ИК-спектры были записаны с использованием прибора Bruker ALPHA-P, применяя метод ослабленного полного отражения (ATR). Для описания интенсивности сигналов в ИК-спектрах использовались следующие обозначения: слабая (сл), средняя (ср) и сильная (сил). Рентгеноструктурный анализ монокристаллов проводился на дифрактометре Bruker-Nonius Apex X8 CCD, что позволило получить точные данные по кристаллической структуре исследуемых соединений.

Масс-спектры были зарегистрированы с помощью прибора Finigal MAT 95, а масс-спектры высокого разрешения были получены на системах QTOF ULTIMA 3 и Thermo Electron LCQ Deca с использованием технологии электрораспылительной ионизации (ESI). Элементный анализ всех синтезированных соединений выполнялся в микроаналитической лаборатории Университета Ростка, что обеспечило высокую точность полученных данных о составе соединений.

3.1. Общая методика синтеза 8-арил-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4a-1

Для проведения реакции 8-хлоро-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она (3) (1,0 экв., 0,373 ммоль) с производным бороновой кислоты (1,5 экв.) использовали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,04 экв.) в сочетании с лигандом XPhos (0,08 экв.) и фосфатом калия (2,4 экв.) в качестве основания. Реакционную смесь тщательно перемешивали в растворе 1,4-диоксан: вода (4:1) и нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделили, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем удалили растворитель под вакуумом. Оставшийся твёрдый остаток подвергли очистке методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля и элюента на основе смеси этилацетата и гептана для получения чистого продукта.

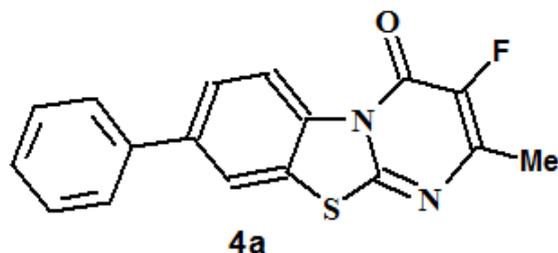
3.2. Синтез 8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она – 3



2-Амино-6-хлоробензотиазол (1,0 экв., 6,23 ммоль) растворили в 7,5 г полифосфорной кислоты (ПФК), после чего к раствору медленно, по каплям, добавили 1,3 мл этил-2-фторацетоацетата в течение 15 минут. Полученную смесь нагрели под обратным холодильником на протяжении 8 часов. По завершении нагревания реакционную массу охладили до комнатной температуры, затем добавили ледяную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промыли и тщательно высушили для дальнейшего использования. Полученный продукт 3 (3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-он) имел выход 1,5 г

(90%), был твердым коричневым веществом с т. пл. 243-244°C, Rf=0,60 (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4\text{J}=3.5$, 3H, CH_3), 7.48 (дд, $^3\text{J}=8.9$, $^4\text{J}=2.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^4\text{J}=2.1$, 1H, CH_{Ar}), 8.96 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 120.7(CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=245.3$, C-F), 146.5 (д, $^2\text{J}=17.0$, C- CH_3), 154.3 (д, $^2\text{J}=27.7$, CO), 154.7 (д, $^4\text{J}=4.2$, C_{Ar}). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д., Гц: -157.1 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3113 (сл), 1787 (сл), 1696 (сил), 1580 (ср), 1505 (сил), 1458 (сл), 1362 (ср), 1231 (ср), 1138 (ср), 804 (ср), 624 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 268 (100), 242 (10), 241 (26), 240 (25), 239 (61), 211 (9), 209 (5), 194 (9), 168 (8), 142 (9), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ON}_2\text{ClFS}$: 267.9865, найден - 267.9869.

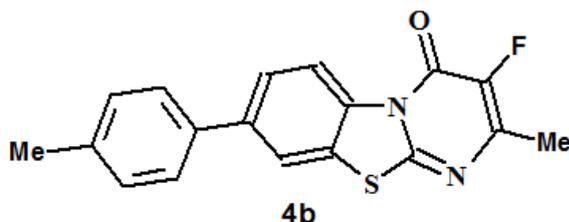
3.3. Синтез 3-Фторо-8-фенил-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4а



Синтезирован согласно разработанной общей методики для **4а-1** из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо [2,1- b][1,3] бензотиазол-4-она и фенил-бороновой кислоты. Выход 91 мг (82%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 237-238°C. Rf=0.7 (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4\text{J}=3.8$, 3H, CH_3), 7.39-7.53 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.58-7.64 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.72 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.85 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 9.08 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 119.9 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 134.9 (д, $^4\text{J}=2.0$, C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 145.0 (д, $^1\text{J}=243.9$, C-F), 145.9 (д, $^2\text{J}=16.4$, C- CH_3), 154.5 (д, $^2\text{J}=27.6$, CO), 161.5 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3343 (сл), 2925 (сл), 1678 (сил), 1595 (сил), 1404 (ср), 1311 (сил), 1246 (сл), 1196 (ср), 882 (ср), 837 (ср), 757 (сил), 689 (сил). Масс-

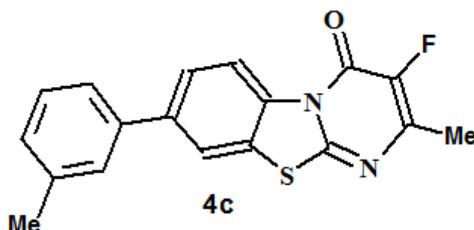
спектр FD MS: m/z (%): 310 (100), 282 (13), 281 (34), 253 (6), 184 (4), 177 (6), 152 (6), 139 (8), 125 (5), 102 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{17}H_{11}FON_2S$: 310.0565, найден - 310.0568.

3.4. Синтез 3-Фторо-8-(4-толил)- 2-метил-4H-пиримидо[2,1- b][1,3]бензотиазол-4-она - 4b



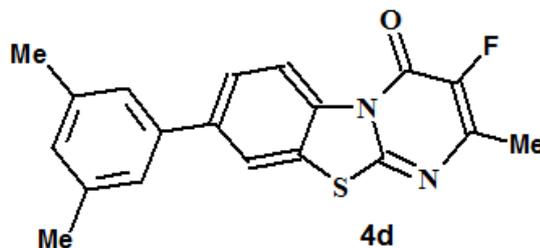
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-
b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-толилбороновой кислоты. Выход 96 мг (80%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 249-250°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 2.4 (с, 3H, CH_3), 2.42 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH_3), 7.30 (д, $^3J=8.1$, 2H, CH_{Ar}), 7.49 (д, $^3J=8.1$, 2H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, $^3J=9.1$, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 9.05 (д, $^3J=9.1$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 17.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 119.7 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 144.0 (д, $^1J=244.2$, C-F), 146.0 (д, $^2J=16.8$, C- CH_3), 154.2 (д, $^2J=27.3$, CO), 155.0 (д, $^4J=3.6$, C_{Ar}), 161.4 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3399 (сл), 2951 (сл), 1672 (сил), 1597 (сил), 1464 (ср), 1397 (сл), 1255 (ср), 1197 (ср), 1019 (сил), 843 (ср), 803 (сил), 751 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 324 (100), 295 (20), 267 (4), 222 (3), 208 (1), 196 (3), 164 (5), 161 (5), 151 (6), 114 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{18}H_{13}FON_2S$: 325.0704, найден - 324.8806, (ESI, $M+Na$)⁺ вычислен для $C_{18}H_{13}FON_2S$: 347.0628, найден - 347.0591.

3.5. Синтез 3-Фторо-8-(3-толил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4с



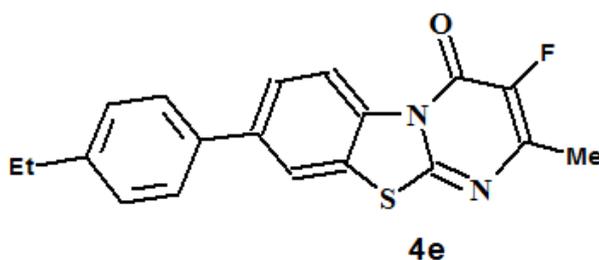
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 3-толилбороновой кислоты. Выход 86 мг (71%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 214-215°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 7.19-7.24 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.34-7.43 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 9.06 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 20.9 (CH_3), 120.0 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 135.1 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1J=244.4$, C-F), 146.2 (д, $^2J=16.4$, C- CH_3), 154.4 (д, $^2J=27.6$, CO), 155.1 (д, $^4J=4.3$, C_{Ar}), 161.5 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: - 157.7 (s, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3114 (сл), 3032 (сл), 1668 (сил), 1598 (сил), 1468 (ср), 1308 (сил), 1249 (сил), 1189 (ср), 1079 (сл), 871 (ср), 826 (ср), 781 (сил). Масс-спектр FD MS⁺ m/z (%): 324 (100), 295 (24), 267 (4), 222 (3), 209 (3), 197 (3), 165 (3), 164 (3), 152 (3), 115 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) получен $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FON}_2\text{S}$ 324.069, найден - 324.0730.

3.6. Синтез 3-Фторо-8-(3,5-диметилфенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4d



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она и 3,5-диметил-фенил-бороновой кислоты. Выход 82 мг (68%), твёрдое белое вещество с т.пл. 250-252°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.39 (с, 6H, CH_3), 2.43 (д, $^4\text{J}=3.7$, 3H, CH_3), 7.22 (с, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 9.05 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 21.5 (CH_3), 119.8 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 135.1 (д, $^4\text{J}=2.3$, C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=244.1$, C-F), 146.2 (д, $^2\text{J}=16.5$, C- CH_3), 154.5 (д, $^2\text{J}=27.5$, CO), 155.2 (д, $^4\text{J}=3.8$, C_{Ar}). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116 (сл), 3016 (сл), 2922 (сл), 1675 (сил), 1519 (сил), 1467 (сл), 1309 (сил), 1202 (ср), 1159 (ср), 1077 (сл), 837 (ср), 752 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 338 (100), 309 (17), 281 (4), 190 (3), 178 (4), 169 (4), 165 (5), 161 (5), 147 (7), 132 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FON}_2\text{S}$: 338.0883, найден - 338.0880.

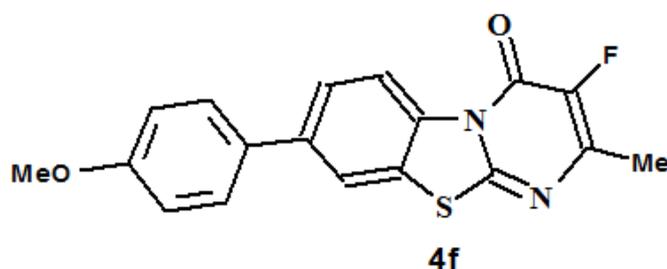
3.7. Синтез 3-Фторо-8-(4-этилфенил)-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она - 4e



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она и 4-этил-фенил-бороновой кислоты. Выход 99,1 мг (79%), твёрдое белое вещество с т.пл. 215-216°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 1.29 (т, $^3\text{J}=7.5$, 3H, CH_3), 2.40 (д, $^4\text{J}=3.5$, 3H, CH_3), 2.71 (к, $^3\text{J}=7.7$, 2H, CH_2), 7.30 (д, $^3\text{J}=8.2$, 2H, CH_{Ar}), 7.52 (д, $^3\text{J}=8.1$, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 9.01 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 16.1 (CH_3), 18.0 (CH_3), 27.9 (CH_2), 120.3 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 135.1 (д, $^4\text{J}=2.1$, C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 144.1 (д,

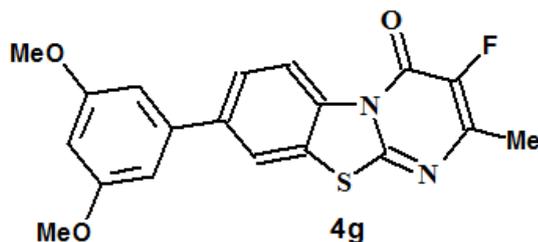
$^1J=244.4$, C-F), 144.6 (C_{Ar}), 146.1 (д, $^2J=16.5$, C-CH₃), 154.3 (д, $^2J=27.5$, CO), 155.1 (д, $^4J=3.9$, C_{Ar}), 161.5 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3332 (сл), 2969 (сл), 1909 (сл), 1669 (сил), 1509 (сил), 1308 (ср), 1253 (ср), 1196 (ср), 1084 (сл), 812 (сил), 749 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 338 (100), 337 (6), 275 (3), 249 (3), 223 (2), 209 (3), 190 (4), 179 (4), 161 (13), 152 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₉H₁₅FON₂S: 338.0879, найден - 338.0979.

3.8. Синтез 3-Фторо-8-(4-метоксифенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4f



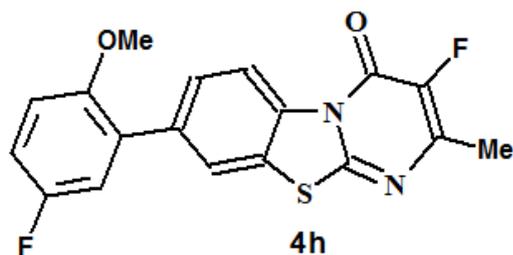
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-метокси-фенил-бороновой кислоты. Выход 79,9 мг (62%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 242-243°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 2.43 (д, $^4J=3.5$, 3H, CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 7.01 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 7.55 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.8 (д, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 9.05 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH₃), 114.6 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 134.5 (д, $^4J=2.0$, C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 144.5 (д, $^1J=244.2$, C-F), 146.2 (д, $^2J=17.0$, C-CH₃), 154.4 (д, $^2J=27.5$, CO), 155.6 (д, $^4J=3.8$, C_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 159.9 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д., Гц: -157.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3348 (сл), 3131 (сл), 2921 (сл), 1895 (сл), 1674 (сил), 1510 (сил), 1467 (ср), 1312 (ср), 1259 (ср), 1247 (сил), 1196 (ср), 1033 (ср), 1018 (ср), 811 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 340 (100), 325 (26), 297 (14), 269 (6), 268 (7), 197 (3), 196 (2), 171 (5), 153 (3), 127 (4), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₃FO₂N₂S: 340.0674, найден - 341.0104.

3.9. Синтез 3-Фторо-8-(3,5-диметоксифенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4g



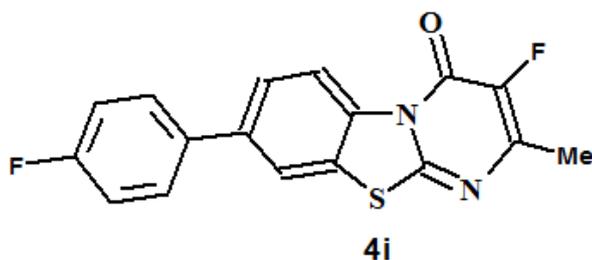
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 3,5-диметоксифенил-бороновой кислоты. Выход 98 мг (71%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 201-202°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3), 3.85 (с, 6H, OCH_3), 6.49 (т, $^4J=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 6.70 (д, $^4J=2.3$, 2H, CH_{Ar}), 7.69 (дд, $^3J=8.9$, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 7.9 (д, $^4J=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 9.04 (д, $^3J=8.8$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 100.1 (CH_{Ar}), 106.0 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 135.2 (д, $^4J=1.8$, C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1J=244.4$, C-F), 146.2 (д, $^2J=17.0$, C- CH_3), 154.4 (д, $^2J=27.5$, CO), 155.1 (д, $^4J=3.8$, C_{Ar}), 161.4 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.6 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3112 (сл), 3075 (сл), 2959 (сл), 1680 (сил), 1567 (ср), 1487 (сл), 1456 (ср), 1384 (сл), 1325 (ср), 1301 (сил), 1219 (ср), 1184 (сил), 1135 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 370 (100), 341 (16), 299 (4), 283 (7), 255 (8), 229 (7), 185 (8), 158 (5), 140 (6), 73 (11), 69 (9), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{N}_2\text{S}$: 370.0781, найден - 370.0779.

3.10. Синтез 3-Фторо-8-(2-метокси-5-фторофенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4h



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она и 2-метокси-5-фторо-фенил-бороновой кислоты. Выход 74 мг (55%), твёрдое белое вещество с т.пл. 213-214°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.45 (с, $^4\text{J}=3.7$, 3H, CH_3), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 6.91-6.97 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.01-7.11 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.67 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.84 (д, $^4\text{J}=1.7$, 1H, CH_{Ar}), 9.07 (м, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 112.5 (д, $^3\text{J}=8.2$, C_{Ar}), 115.4 (д, $^2\text{J}=22.5$, CH_{Ar}), 117.5 (д, $^2\text{J}=23.7$, CH_{Ar}), 119.3 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 130.0 (д, $^3\text{J}=7.6$, CH_{Ar}), 135.0 (д, $^4\text{J}=2.1$, C_{Ar}), 138.0 (д, $^4\text{J}=1.7$, C_{Ar}), 143.9 (д, $^1\text{J}=243.9$, C-F), 145.9 (д, $^2\text{J}=16.4$, C- CH_3), 153.0 (д, $^5\text{J}=1.8$, C_{Ar}), 154.5 (д, $^2\text{J}=27.5$, CO), 155.2 (д, $^4\text{J}=3.8$ Hz, C_{Ar}), 157.2 (д, $^1\text{J}=239.8$, C-F). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д., Гц: -157.7 (с, 1F), -123.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 3089 (сл), 1694 (сил), 1598 (сил), 1402 (ср), 1306 (сил), 1255 (ср), 1179 (ср), 1019 (ср), 917 (сл), 866 (ср), 806 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 358 (100), 343 (34), 268 (4), 224 (3), 211 (7), 189 (4), 165 (5), 157 (14), 144 (5), 133 (4), 121 (10), 104 (11), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: 358.0579, найден - 358.0580.

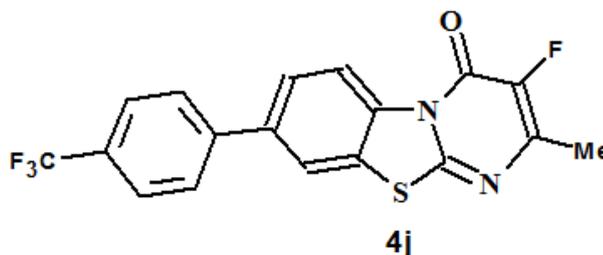
3.11. Синтез 3-Фторо-8-(4-фторофенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она - 4i



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо [2,1- *b*][1,3] бензотиазол-4-она и 4-фторо-фенил-бороновой кислоты. Выход 86.1 мг (72%), твёрдое белое вещество с т.пл. 213-214°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.44 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3), 7.13-7.21 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.56-7.60 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.70 (дд, $^3\text{J}=8.8$, $^4\text{J}=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.80 (д, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 9.09 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 116.2 (д, $^2\text{J}=22.0$, CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 121.9

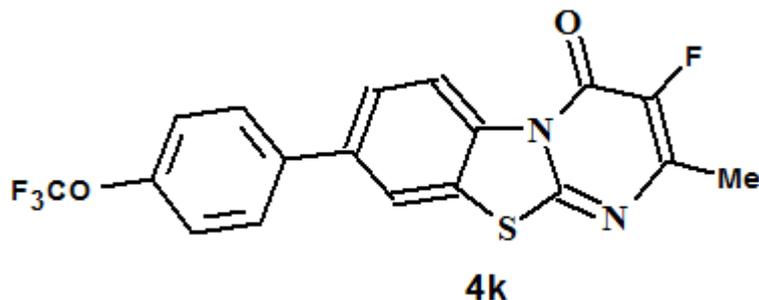
(CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 130.0 (д, ³J=8.1, CH_{Ar}), 136.0 (д, ⁴J=3.3, C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 143.9 (д, ¹J=243.3, C-F), 145.9 (C_{Ar}), 146.2 (д, ²J=16.9, C-CH₃), 154.1 (д, ²J=27.5, CO), 154.4 (д, ⁴J=3.8, C_{Ar}), 162.3 (д, ¹J=243.00, C-F). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -157.6 (с, 1F), -113.9 (с, 1F). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3127 (сл), 3087 (сл), 1906 (сл), 1677 (сил), 1513 (сил), 1435 (сл), 1313 (сп), 1258 (сп), 1157 (сп), 844 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 328 (100), 300 (20), 299 (34), 254 (4), 202 (5), 184 (6), 170 (3), 157 (6), 133 (3), 120 (4), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₇H₁₀F₂ON₂S: 328.0476, найден - 328.0369.

3.12. Синтез 3-Фторо-8-(4-трифторометилфенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она - 4j



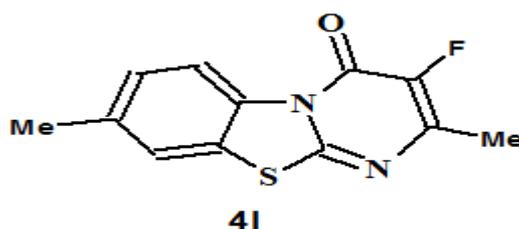
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо [2,1- *b*][1,3] бензотиазол-4-она и 4-трифторо-метилфенил-бороновой кислоты. Выход 84.1 мг (60%), твёрдое серое вещество с т.пл. 285-286°C. R_f=0.5 (20% ЭА-гептан). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 2.44 (д, ⁴J=3.6, 3H, CH₃), 7.73-7.74 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.76 (д, ⁴J=2.0, 1H, CH_{Ar}), 7.87 (д, ⁴J=2.0, 1H, CH_{Ar}), 9.13 (д, ³J=8.7, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 17.3 (CH₃), 115.8 (к, ¹J=276.8, CF₃), 120.2 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 127.0 (к, ³J=3.6, CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 130.7 (к, ²J=33.7, C_{Ar}), 135.7 (к, ⁴J=2.0, CH_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 144.3 (д, ¹J=244.3, C-F), 146.4 (д, ²J=17.1, C-CH₃), 154.5 (д, ²J=27.4, CO), 155.0 (д, ⁴J=3.3, C_{Ar}). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц: -157.4 (с, 1F), -62.5 (с, 3F). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1679 (сил), 1516 (сил), 1430 (сл), 1364 (сл), 1260 (сп), 1189 (сл), 906 (сл), 822 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 378 (100), 350 (19), 349 (39), 321 (4), 252 (6), 220 (3), 170 (5), 165 (4), 139 (5), 101 (2), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₈H₁₀F₄ON₂S: 378.0440, найден - 379.0102.

3.13. Синтез 3-Фторо-8-(4-трифторметоксифенил)-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4к



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-трифтор-метоксифенил-бороновой кислоты. Выход 94 мг (67%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 274-275°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.43 (д, $^4\text{J}=3.7$, 3H, CH_3), 7.33 (д, $^3\text{J}=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^3\text{J}=8.8$, 2H, CH_{Ar}), 7.71 (дд, $^3\text{J}=8.6$, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (д, $^4\text{J}=1.9$, 1H, CH_{Ar}), 9.10 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 155.1 (C_{Ar}), 154.5 (д, $^2\text{J}=27.7$, CO), 149.4 (к, $^4\text{J}=1.8$, CH_{Ar}), 146.3 (д, $^2\text{J}=17.8$, C- CH_3), 144.3 (д, $^1\text{J}=245.0$, C-F), 138.9 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 121.0 (к, $^1\text{J}=257.8$, OCF_3), 120.9 (C_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.5 (с, 1F), -57.8 (с, 3F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3114 (сл), 2962 (сл), 1809 (сл), 1675 (сил), 1513 (сил), 1469 (ср), 1311 (ср), 1249 (сил), 1147 (сил), 808 (ср), 751 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 394 (100), 366 (15), 365 (30), 337 (4), 268 (6), 223 (4), 171 (4), 153 (2), 127 (1), 101 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ - 394.0389, найден - 394.0389.

3.14. Синтез 3-Фторо-2,8-диметил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 4л

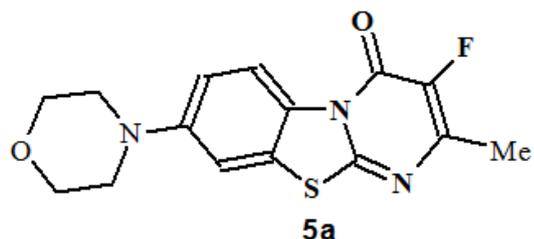


Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо [2,1- b] [1,3] бензотиазол-4-она и метилбороновой кислоты. Выход 57.9 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 251-252°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3), 2.48 (д, 3H, CH_3), 7.32 (д, $^3\text{J}=8.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.90 (д, $^3\text{J}=8.6$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 21.5 (CH_3), 119.4 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 133.7 (д, $^4\text{J}=2.2$, C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 144.1 (д, $^1\text{J}=243.8$, C-F), 146.0 (д, $^2\text{J}=16.9$, C- CH_3), 154.4 (д, $^2\text{J}=27.7$, CO), 155.2 (д, $^4\text{J}=4.1$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д., Гц: -158.0 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3118 (сл), 3028 (сл), 2921 (сл), 1679 (сил), 1518 (сил), 1436 (сл), 1306 (ср), 1258 (ср), 1195 (ср), 831 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 248 (100), 220 (22), 219 (65), 175 (9), 134 (5), 121 (16), 104 (9), 95 (5), 84 (7), 77 (17), 69 (13), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FON}_2\text{S}$: 248.0414, найден - 248.0417.

3.15. Общая методика синтеза 8-аминозамещенных-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов - 5a-g

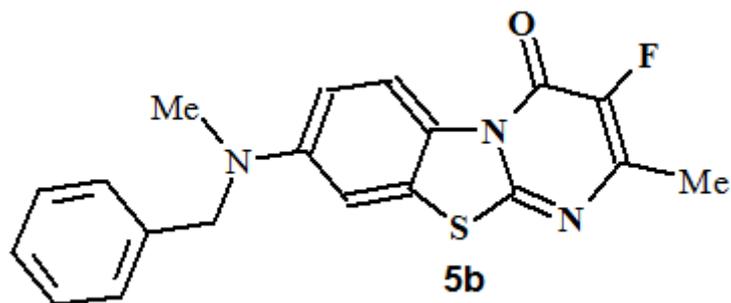
8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он (3) (1,0 экв., 0,373 ммоль), амино-производное (1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,04 экв.), XPhos (0,08 экв.) и карбонат калия (1,4 экв.) тщательно перемешивали в сухом 1,4-диоксане (2 мл) и нагрели при температуре 100 °C на протяжении 16 часов для проведения реакции. По завершении реакции была охлаждена до комнатной температуры, после чего к смеси добавили воду и провели экстракцию с использованием этилацетата. Органическую фазу отделили, высушили при помощи безводного сульфата натрия, а затем растворитель удалили путем выпаривания под вакуумом. Оставшийся твердый продукт подвергли дальнейшей очистке при помощи колоночной хроматографии, используя смесь подходящих растворителей для достижения чистоты конечного соединения. Полученный твердый остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетата и гептана.

3.16. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-морфолино-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5a



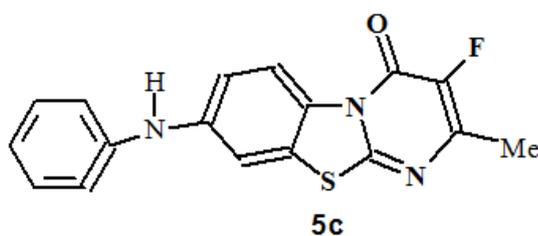
Синтезирован согласно разработанной общей методики для **5a-g** из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и морфолина. Выход 78 мг (65%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 289-290°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.41 (д, $^4J=3.5$, 3H, CH_3), 3.23 (т, $^3J=4.8$, 4H, CH_2), 3.88 (т, $^3J=4.8$, 4H, CH_2), 7.01-7.06 (м, 2H, CH_{Ar}), 8.87 (д, $^3J=9.1$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 48.9 (CH_2), 66.7 (CH_2), 106.9 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 129.0 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 145.0 (д, $^1J=244.1$, C-F), 146.0 (д, $^2J=17.1$, C- CH_3), 151.0 (C_{Ar}), 154.1 (д, $^2J=27.5$, CO), 154.7 (д, $^4J=3.8$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -158.2 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2966 (сл), 1683 (сил), 1597 (сил), 1443 (ср), 1307 (сил), 1257 (сил), 1116 (сил), 1034 (ср), 948 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 319 (88), 261 (100), 233 (14), 132 (17), 204 (6), 204 (3), 161 (5), 147 (4), 134 (3), 116 (3), 102 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_3\text{S}$: 320.0863, найден - 320.0867. (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) вычислен для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}_2\text{N}_3\text{SNa}$: 342.0679, найден - 342.0682

3.17. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-(бензилметиламино)-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5b



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и N-бензил-метиламина. Выход 55 мг (42%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 148-149°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.36 (д, $^4\text{J}=3.6$ Hz, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 4.59 (с, 2H, CH_2), 6.78-6.82 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.14-7.31 (м, 2H, CH_{Ar}), 8.76 (д, $^3\text{J}=10.0$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 39.1 (CH_3), 103.4 (CH_{Ar}), 112.0 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.0 (д, $^4\text{J}=2.7$, C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 144.1 (д, $^1\text{J}=242.6$, C-F), 145.4 (д, $^2\text{J}=16.5$, C- CH_3), 154.0 (д, $^2\text{J}=27.4$, CO), 154.6 (д, $^4\text{J}=4.04$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -158.7 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3108 (сл), 2921 (сл), 1674 (сил), 1516 (сил), 1452 (ср), 1373 (сил), 1201 (ср), 947 (ср), 848 (ср), 788 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 353 (48), 276 (15), 262 (17), 205 (6), 187 (2), 147 (2), 134 (1), 107 (2), 92 (6), 91 (100), 77 (2), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FON}_3\text{S}$: 353.0986, найден - 353.0989.

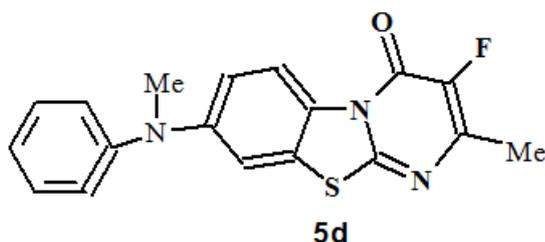
3.18. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-фениламино-) -4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5с



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и фенил-амина. Выход 98 мг (81%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 233-234°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 2.32 (д, $^4\text{J}=3.7$, 3H, CH_3), 6.90-6.96 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.15-7.21 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.26-7.32 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.68 (д, $^4\text{J}=2.2$, 1H, CH_{Ar}), 8.64 (с, 1H, NH), 8.69 (д, $^3\text{J}=9.0$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), 16.7 (CH_3), 106.9 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 141.9 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 143.4 (д, $^1\text{J}=241.1$, C-F), 144.8 (д, $^2\text{J}=16.4$, C- CH_3), 153.0 (д, $^2\text{J}=27.4$, CO), 154.9 (д, $^4\text{J}=3.6$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} :

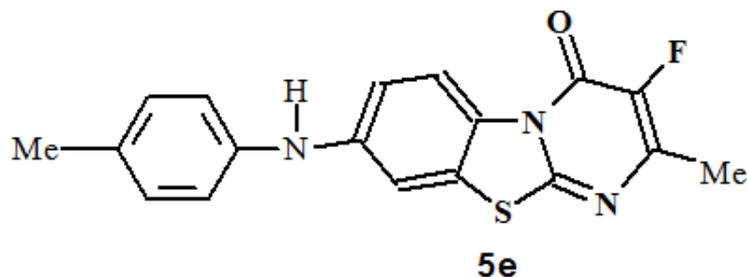
3308 (сл), 2852 (сл), 1688 (сил), 1515 (сил), 1499 (ср), 1304 (ср), 1249 (ср), 1197 (ср), 848 (ср), 748 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 325 (100), 296 (11), 223 (1), 192 (1), 167 (4), 166 (1), 140 (2), 139 (1), 90 (2), 89 (2), 77 (5), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI, $M+H$)⁺ вычислен для $C_{17}H_{12}FON_3S$: 326.0757, найден - 326.0763. (ESI, $M+Na$)⁺ вычислен для $C_{17}H_{12}FON_3SNa$: 348.0566, найден - 348.0570.

3.19. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-фенилметиламино-)4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5d



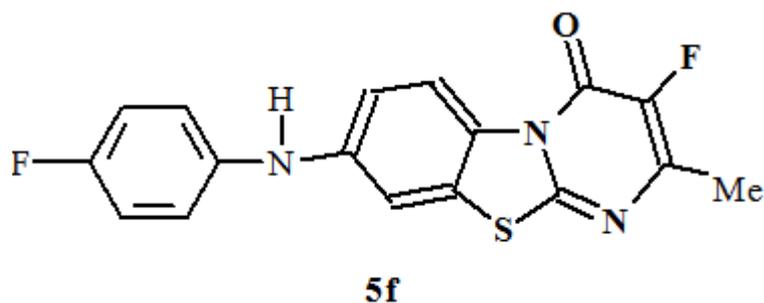
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и N-метиланилина. Выход 107 мг (89%), твёрдое белое вещество с т.пл. 170-171°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 2.40 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3), 3.38 (с, 3H, CH_3), 6.95-7.01 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.20 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.36-7.42 (м, 2H, CH_{Ar}), 9.82 (д, $^3J=9.2$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 17.1 (CH_3), 41.1 (CH_3), 108.0 (CH_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.9 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 144.1 (д, $^1J=242.0$, CF), 145.5 (д, $^2J=17.0$, C- CH_3), 148.0 (C_{Ar}), 149.0 (C_{Ar}), 153.9 (д, $^2J=27.5$, CO), 154.7 (д, $^4J=3.9$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: -158.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (сл), 2654 (сл), 1674 (сил), 1516 (сил), 1403 (сил), 1313 (сил), 1258 (сил), 797 (ср), 699 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 339 (100), 338 (30), 324 (4), 205 (2), 192 (3), 166 (3), 162 (2), 104 (3), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{18}H_{14}FON_3S$: 339.0837, найден - 339.0840.

3.20. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-(4-толиламино)-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5e



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-толил-амина. Выход 103 мг (85%), твёрдое серое вещество с т.пл. 264-265°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.00-7.17 (м, 7H, NH, CH_{Ar}), 2.41 (м, $^4\text{J}=3.5$, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 8.84 (д, $^3\text{J}=9.0$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 16.7 (CH_3), 20.2 (CH_3), 106.9 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 119.1 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 128.0 (д, $^4\text{J}=2.2$, C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 142.0 (д, $^1\text{J}=242.6$, C-F), 143.8 (C_{Ar}), 144.8 (д, $^2\text{J}=16.5$, C- CH_3), 153.0 (д, $^2\text{J}=27.3$, CO), 154.8 (д, $^4\text{J}=3.6$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3327 (сл), 3026 (сл), 1656 (сил), 1508 (сил), 1429 (сл), 1338 (ср), 1267 (ср), 1191 (ср), 1052 (ср), 809 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 339 (100), 338 (10), 310 (8), 237 (3), 224 (2), 205 (4), 180 (2), 168 (3), 155 (3), 140 (6), 91 (9), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FON}_3\text{S}$: 339.0847, найден - 339.0841.

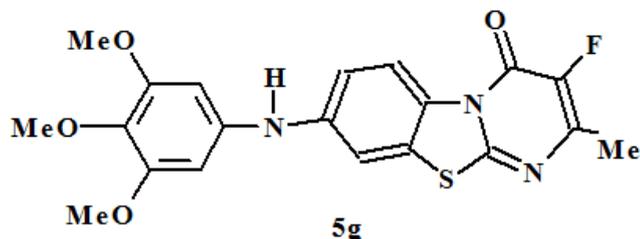
3.21. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-(4-фторфениламино)-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5f



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-фтор-фениламина. Выход 73 мг (60%), твёрдое серое

вещество с т.пл. 272-273°C. $R_f = 0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 2.31 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3), 7.09-7.21 (м, 5H, CH_{Ar}), 7.58 (д, $^4\text{J}=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 8.66 (д, $^3\text{J}=9.1$, 1H, CH_{Ar}), 8.85 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: 16.8 (CH_3), 108.0 (CH_{Ar}), 113.9 (CH_{Ar}), 116.2 (д, $^2\text{J}=22.3$, CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 121.1 (д, $^3\text{J}=7.8$, CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 128.0 (д, $^4\text{J}=2.2$, C_{Ar}), 139.1 (д, $^4\text{J}=2.2$, C_{Ar}), 143.1 (д, $^1\text{J}=245.8$, C-F), 143.7 (C_{Ar}), 143.1 (д, $^2\text{J}=16.9$, C- CH_3), 153.1 (д, $^2\text{J}=27.4$, CO), 154.9 (д, $^4\text{J}=3.6$, C_{Ar}), 157.1 (д, $^1\text{J}=239.5$, C-F). ЯМР ^{19}F (CD_3SOCD_3), δ , м.д., Гц: -159.8 (с, 1F), -121.9 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3027 (сл), 2855 (сл), 1659 (сил), 1505 (сил), 1428 (сл), 1305 (ср), 1192 (ср) 819 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 343 (100), 314 (10), 269 (4), 241 (3), 230 (3), 172 (11), 158 (3), 157 (2), 142 (7), 121 (7), 95 (3), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{ON}_3\text{S}$ - 343.0585, найден - 343.0582.

3.22. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-(3,4,5-триметоксифениламино)-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 5g



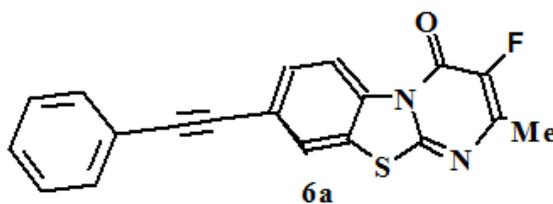
Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 3,4,5-три-метоксифенил-амина. Выход 120 мг (80%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 189-190°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.41 (д, $^4\text{J}=3.6$, 3H, CH_3), 3.83 (с, 6H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 5.94 (с, 1H, NH), 6.39 (с, 2H, CH_{Ar}), 7.06 (дд, $^3\text{J}=9.1$, $^4\text{J}=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 7.19 (д, $^4\text{J}=2.3$, 1H, CH_{Ar}), 8.87 (д, $^3\text{J}=9.1$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.2 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 61.1 (OCH_3), 92.8 (CH_{Ar}), 99.1 (CH_{Ar}), 108.0 (CH_{Ar}), 116.0 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 129.1 (д, $^4\text{J}=2.0$, C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=242.5$, C-F), 144.4 (C_{Ar}), 145.9 (д, $^2\text{J}=17.0$, C- CH_3), 153.7 (д, $^2\text{J}=26.6$, CO), 154.1 (C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -158.2 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3422 (сл), 3352 (ср), 1667 (сил),

1507 (сил), 1473 (сп), 1295 (сп), 1151 (сл), 1049 (сп), 995 (сп), 794 (сп). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 415 (50), 401 (24), 400 (100), 372 (12), 356 (14), 342 (7), 286 (6), 200 (7), 172 (8), 157 (13), 129 (6), $[M^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $C_{20}H_{18}FO_4N_3S$: 415.0996, найден - 415.0993.

3.23. Общая методика синтеза 8-(алкинил)-3-фторо-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов - ба-с

8-Хлоро-3-фторо-2-метил-4H-бензо[4,5]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-он **3** (1.0 экв., 0.373 ммоль), алкин-производные (1.2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (0.04 экв.), XPhos (0.08 экв.), карбонат калия (2.1 экв.) были интенсивно перемешаны и нагреты в сухом ДМФА (2 мл) при температуре 150°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса была разбавлена водой и экстрагирована этилацетатом. Органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, и растворитель был выпарен. Оставшийся твёрдый остаток был очищен хроматографической колонкой над силикагелем (ЭА:гептан).

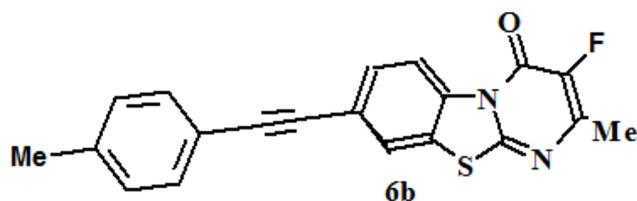
3.24. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-фенилэтинил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - ба



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо [2,1- b][1,3] бензотиазол-4-она и фенилацетилена, согласно разработанной общей методике для **ба-с**. Выход 81 мг (65%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 227-229°C. $R_f=0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 2.42 (д, $^4J=3.6$, 3H, CH_3), 7.35-7.40 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.52-7.56 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (д, $^4J=1.8$, 1H, CH_{Ar}), 9.01 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 87.7 ($CC\equiv C$), 91.6 ($CC\equiv C$), 119.6 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 135.3 (д, $^4J=2.5$, C_{Ar}),

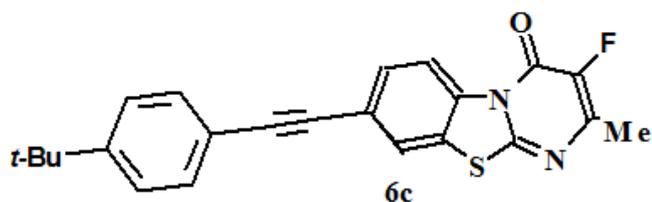
144.2 (д, $^1J=244.2$, C-F), 146.3 (д, $^2J=16.9$, C-CH₃), 154.4 (д, $^2J=27.9$, CO), 161.3 (C_{Ar}). ^{19}F ЯМР (CDCl₃), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3121 (сл), 2923 (сл), 1678 (сил), 1519 (сил), 1493 (ср), 1298 (ср), 1198 (ср), 1075 (сл), 828 (сил), 752 (сил), 689 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 334 (100), 306 (10), 305 (20), 277 (5), 260 (5), 246 (3), 233 (5), 208 (4), 190 (6), 167 (8), 153 (9), 126 (8), 104 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₁₉H₁₁FON₂S: 334.0570, найден - 334.0568.

3.25. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-(4-толилэтинил)-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она - 6b



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она и 4-метил-фенил-ацетилена. Выход 97 мг (68%), твёрдое коричневое вещество с т.пл. 230-231°C. $R_f=0.6$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.43 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH₃), 7.18 (д, $^3J=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 7.44 (д, $^3J=8.0$, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (дд, $^3J=1.6$, $^4J=0.5$, 1H, CH_{Ar}, 1H, CH_{Ar}), 8.67 (д, $^4J=0.5$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д., Гц: 17.1 (CH₃), 21.5 (CH₃), 94.3 (CC \equiv C), 91.8 (CC \equiv C), 108.8 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 134.9 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 143.0 (д, $^1J=247.6$, C-F), 145.9 (д, $^2J=16.0$, C-CH₃), 150.1 (C_{Ar}), 156.7 (д, $^2J=29.4$, CO). ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3122 (сл), 2918 (сл), 1583 (сл), 1689 (сил), 1606 (ср), 1510 (сил), 1300 (ср), 1145 (ср), 816 (сил), 752 (ср). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 348 (100), 319 (10), 248 (4), 233 (4), 189 (5), 159 (11), 139 (6), 137 (3), 110 (4), 102 (2), 88 (5), [M⁺]. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для C₂₀H₁₃FON₂S: 348.0727, найден - 348.0722.

3.26. Синтез 3-Фторо-2-метил-8-((4-*tert*-бутил)фенилэтинил)-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она - 6с



Синтезирован из 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она и 4-метилфенилацетилена. Выход 58 мг (41%), твёрдое жёлтое вещество с т.пл. 259-260°C. $R_f = 0.5$ (20% ЭА-гептан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 7.78 (д, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.6$, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 7.39 (д, $^3J=8.7$, 2H, CH_{Ar}), 2.41 (д, $^4J=3.7$, 3H, CH_3), 1.33 (с, 9H, CH_3), 8.99 (д, $^3J=8.7$, 1H, CH_{Ar}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 17.3 (CH_3), 31.2 (CH_3), 35.0 ($\text{C}_{\text{m-бут}}$), 87.1 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 91.9 ($\text{CC}\equiv\text{C}$), 120.1 (C_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 135.1 (д, $^4J=2.2$, C_{Ar}), 144.2 (д, $^1J=247.1$, C-F), 146.3 (д, $^2J=16.9$, C- CH_3), 152.4 (C_{Ar}), 154.4 (д, $^2J=27.4$, CO), 155.0 (д, $^4J=4.1$, C_{Ar}). ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д., Гц: -157.4 (с, 1F). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3117 (сл), 2961 (ср), 1687 (сил), 1521 (сил), 1410 (сл), 1300 (ср), 1199 (ср), 832 (сил), 704 (ср), 558 (сил). Масс-спектр FD MS: m/z (%): 390 (60), 375 (100), 347 (19), 335 (6), 305 (5), 273 (3), 247 (4), 188 (15), 174 (17), 159 (18), 115 (4), $[\text{M}^+]$. Масс-спектр высокого разрешения HR MS (ESI) вычислен для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FON}_2\text{S}$: 390.1196, найден - 390.1191.

ВЫВОДЫ

1. Были разработаны и оптимизированы методы функционализации 8-хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она, которые нашли успешное применение в различных областях, включая каталитические реакции кросс-сочетания. К таким реакциям относятся Сузуки-Мияура, Соногашира и Бухвальд-Хартвиг, позволяющие эффективно модифицировать структуру соединений для получения целевых продуктов с широким спектром применения в органическом синтезе. Эти реакции обеспечивают высокую эффективность получения целевых продуктов и расширяют возможности использования данного соединения в синтетической химии.

2. Реакция между 8-хлоро-3-флуоро-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она и разными арил или аминоарил-ацетилэнами приводит к соответствующим замененным дериватам 8-заместимых-3-флуоро-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она, что приводит к удовлетворительным и исключительным результатам.

3. Синтезированные производные были исследованы на предмет их ингибирующей активности в отношении моноаминоксидаз А и В. Большая часть этих соединений проявила значительное ингибирование ферментов даже при низких микромолярных концентрациях. Результаты экспериментов оказались многообещающими, поскольку соединения продемонстрировали высокую активность в ингибировании как MAO-A, так и MAO-B, что открывает перспективы для их дальнейшего изучения и разработки как потенциальных терапевтических агентов, направленных на регуляцию этих ферментов.

4. Показано, что результаты *in vitro* тестов полностью согласуются с данными, полученными в ходе молекулярного моделирования для ингибирования моноаминоксидазы А и В. Это подтверждает точность и надежность выполненных расчетов, демонстрируя, что модели могут предсказывать поведение соединений в реальных биологических условиях, что делает их полезными для дальнейших исследований и разработки терапевтических агентов.

5. Найдено, что данные производные могут служить многообещающей отправной точкой для разработки новых ингибиторов MAO-B. Эти соединения демонстрируют потенциал для дальнейшего исследования и оптимизации, что делает их перспективными кандидатами в разработке эффективных терапевтических средств, нацеленных на ингибирование моноаминоксидазы В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bharath, Y. Novel synthetic and biological studies on benzothiazoles, benzimidazoles, oxazolidinones and pyrazolopyrimidine; a thesis of Dr. Philosophy / Y. Bharath. - Andhra Pradesh, India, 2017. -286 p.
2. Арутюнян, А.А. Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азаетероциклов: дис. д-ра хим. наук / А.А. Арутюнян. -Ереван, 2017. - 247 с.
3. Divyani, G. Priyanka K., Prakash P., Dinesh K A., Shikha A. Diversity Oriented Synthesis of 4H-Pyrimido[2,1-b] benzothiazole Derivatives via Biginellis Reaction; A Review / Comb Chem High Throughput Screen. - 2018. - V. 21(4). - 236-253 p.
4. Jafari, B. Derivatives of 1,3,4-Thiadiazolo Pyrimidones, Benzothiazolo Pyrimidones, Benzothiazolo Quinazolinones and Imidazo Thiadiazoles; Synthesis, Reactivities and Biological Activities: a thesis of Dr. Philosophy / B. Jafari. - Rostock, Germany, 2021. -233 p.
5. Bhosale, V. N., Vartale S. P., Deshmukh V. K., Kuberkar S.V. Novel synthesis and antibacterial activity of 3-amino-8-chloro-4-oxo-(2H)/aryl/heterylpyrazolo-[3',4':4,5]pyrimido[2,1b][1,3]benzothiazoles / J. Chem. Pharm. Res. - 2010. - V. 2. -51-58 p.
6. Sharma, P. K., Kumar M., Mohan V. Synthesis and antimicrobial activity of 2H-pyrimido-[2,1-b] benzothiazol-2-ones / Res. Chem. Intermed. - 2010. - V. 36. - 985-993. - p.
7. El-Sherbeny, M.A. Synthesis of certain pyrimido[2,1-b]benzothiazole and benzothiazolo-[2,3-b]quinazoline derivatives for in vitro antitumor and antiviral activities. Arzn.-Forsch / Drug Research. - 2000. - V. 50. - № 9. - 848-853 p.
8. Trapani, G., Carotti A., Franco A., Latrofa G., Gench G., Liso G. Structure-affinity relationships of some alkoxy-carbonyl-2H- or -4H-pyrimido [2,1-b]benzothiazol-2- or 4-one benzodiazepine receptor ligands / Eur. J. Med. Chem. - 1993. - V. 28. - № 1. - 13-21. p.
9. Trapani, G., Franco A., Latrofa G., Carotti A., Genchi G., Serra M., Biggioand G., Liso G. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazo- and

pyrimido[2,1-b]benzothiazoles / *Eur. J. Med. Chem.* - 1996. - V. 31. - № 7-8. 575-587. - p.

10. Hilal, H.S., Ali-Shtayeh M.S., Arafat R., Al-Tel T., Voelter W., Barakat A. Synthesis of new series of heterocyclic scaffolds for medicinal purposes / *Eur. J. Med. Chem.* - 2006. - V. 41. - 1017-1024 p.

11. Ram, V.J., Singha U.K., Guru O.Y. Synthesis of Pyrimidines and Azolopyrimidines as Leishmanicides / *ChemInform; Chemotherapeutic Agents. Part 11* / - 1990. – V. 21. [Электронный ресурс] / URL: <https://doi.org/10.1002/chin.199050220>

12. Chaitanya, M.S., Nagendrappa G., Vaidya V. P. Synthesis, biological and pharmacological activities of 2-methyl-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazoles // *J. Chem. Pharm. Res.* - 2010. – V. 2. - 206-213 p.

13. Jones, E.D., Vandegraaff N., Le G., Choi N., Issa W., Macfarlane K., Thienthong N., Winfield L. J., Coates J. A., Lu L., Li X., Feng X., Yu C., Rhodes D.I., Deadman J. J. Design of a series of bicyclic HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: selection of the scaffold // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. – V. 20. - P. 5913-5917.

14. Gupta, S.V., Baheti K.G., Ganorkar S.B., Dekhane D., Pawar S., Thore S.N. Synthesis and pharmacological investigation of novel 2-substituted-3-carboxamido-4H-pyrimidobenzothiazole derivatives as a new class of H1-antihistaminic agent / *Med. Chem. Res.* - 2013. – V. 22. -1065-1072 p.

15. Shukla, G., Tiwari A. K., Singh V. K., Bajpai A., Chandra H., Mishra A. K. Effect of a Novel Series of Benzothiazolo- Quinazolones on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Biological Evaluations / *Chem. Biol. Drug Des.* - 2008. – V. 72. -. 533-539 p.

16. Kandeel, M.M. Synthesis and Biological Activity of Some New Diaryl Sulphones Containing Fused Thiazolo Pyrimidines / *J. Chin. Chem. Soc.* - 2001. – V. 48. -. 37-43 p.

17. Alaimo, R.J. The synthesis of some 4H-pyrido[2,1-b]benzothiazol-4-ones // *J. Heterocycl. Chem.* - 1973. - V. 10. - № 5. - 769-772 p.

18. Trapani, G., Francol M., Latrofal A., Genchi G., Lisol G. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-ones / *Eur. J. Med. Chem.* - 1992. - V. 27. - 39-44 P.

19. Kutryev, A., Kappe T. Methanetricarboxylates as key reagent for the simple preparation of heterocarboxamides with potential biological activity. Part 2. Reaction of methanetricarboxylates with 2-aminopyridine, 2-aminopyrimidine, 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole / *J. Heterocycl. Chem.* - 1999. - V. 36. - 237-240 p.

20. Wade, J.J., Toso C.B., Matson C.J., Stelzer V.L. Synthesis and antiallergic activity of some acidic derivatives of 4H-pyrimido[2,1-b]benzazol-4-ones / *J. Med. Chem.* - 1983. - V. 26. - № 4. - 608-611 p.

21. Pingle, M.S., Vartale S.P., Bhosale V.N., Kuberkar S.V. A convenient synthesis of 3-cyano-4-imino-2-methylthio-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole and its reactions with selected nucleophiles / *ARKIVOC (X)*. - 2006. - 190-198 p.

22. Sayed, S.M., Khalil M.A., Raslan M.A. A Facile synthesis of new 3-(1-methylbenzimidazol-2-yl) pyrazolopyrimidine and pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives of potential bio-significant interest / *Am. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 2. - № 6. - 151-160 p.

23. Rao, G.D., Acharya B., Verma S., Kaushik M.N, N'-Dichlorobis (2,4,6-trichlorophenyl) urea (CC-2) as a new reagent for the synthesis of pyrimidone and pyrimidine derivatives via Bigi-nelli reaction / *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - 809-812 p.

24. Sahu, P.K., Sahu P.K., Jain R., Yadav R., Agarwal D.D. Hydrotalcite: recyclable, novel heterogeneous catalyst for facile, environmentally benign and high yielding multi-component synthesis and mechanistic study under solvent free conditions / *Catal. Sci. Technol.* - 2012. - V. 2. - 2465-2475 p.

25. Sahu, P.K., Sahu P.K., Lal J., Thavaselvam D., Agarwal, D. A facile green synthesis and in vitro antimicrobial activity 4H-pyrimido [2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives using aluminum trichloride under solvent free conditions / *Med. Chem. Res.* - 2012. - V. 21. - 3826-3834 p.

36. Atar, A.B., Jeong Y.S., Jeong Y.T. Iron fluoride: the most efficient catalyst for one-pot synthesis of 4H-pyrimido[2,1-b] benzothiazoles under solvent-free conditions / *Tetrahedron*. - 2014. - V. 70. - № 34. - 5207-5213 p.

27. Kaur, N., Kaur K., Raj T., Kaur G., Singh A., Aree T., Jang D.O. One-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives and their biological evaluation / *Tetrahedron*. - 2015. - V. 71. -332-337 p.

28. Nagarapu L., Gaikwad H.K., Palem J.D., Venkatesh R., Bantu R., Sridhar B. Convenient approach for the one-pot, three-component synthesis of triheterocyclic 4H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazole derivatives using TBAHS / *Synth. Commun.* - 2013. - V. 43. -93-104 p.

29. Sahu, P.K., Sahu P.K., Agarwal D.D. Efficient and facile synthesis of heterocycles and their mechanistic consideration using kaolin / *RSC Adv.* - 2013. - V. 3. - 9854-9864 p.

30. Chadegani, F., Darviche F., Balalaie S.A new and efficient method for the synthesis of pyrimido[2,1-b]benzothiazole derivatives / *Intern. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 2. - 31-37 p.

31. Abdel-Mohsen, H.T., Conrad J., Beifuss U. Laccase-catalyzed domino reaction between catechols and 6 substituted 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-5-pyrimidinecarbonitriles for the synthesis of pyrimidobenzothiazole derivatives / *J. Org. Chem.* - 2013. - V. 78. - № 16. - 7986-8003 p.

32. Heck, R.F., Nolley P.Jr. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides / *J. Org. Chem.* – 1972. -V. 37. -№ 14. - 2320–2322 p.

33. Dieck , H.A., Heck R.F. Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions / *J. Am. Chem. Soc.* - 1974. - V. 96. - № 4. - 1133–1136 p.

34. Carl, B., Ziegler Jr., Richard F. Heck.Palladium-catalyzed vinylic substitution with highly activated aryl halides / *J. Org. Chem.* – 1978. - V. 43. - № 15. - 2941–2946 p.

35. Walter, C., Ilaria C. Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction / *Acc. Chem. Res.* – 1995. - V. 28. - №1. - 2–7 p.

36. Alonso, F., Beletskaya I., Jus M. Non-conventional methodologies for transition-metal catalyzed carbon–carbon coupling: a critical overview. Part 1; The Heck reaction / *Tetrahedron.* – 2005. - V. 61. - 11771-11835 p.

37. Tamao, K., Sumitani K., Kumada M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes / *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. - V. 94. - № 12. - 4374–4376 p.

38. Tamao, K., Sumitani K., Yoshihisa K., Michio Z., Akira F., Shunichi K., Isao N., Akio M., Kumada M. Nickel-Phosphine Complex-Catalyzed Grignard Coupling. I. Cross-Coupling of Alkyl, Aryl, and Alkenyl Grignard Reagents with Aryl and Alkenyl Halides: General Scope and Limitations / *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1976. - V. 49. - № 7. - 1958-1969 p.

39. Milstein, D., Stille J.K. Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism / *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. - V. 101. - № 17. - 4992–4998 p.

40. Stille, J.K. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles [New Synthetic Methods (58)] / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1986. - V. 25. - 508-524 p.

41. Mitchell, T.N. Palladium-Catalysed Reactions of Organotin Compounds / *Synthesis* – 1992. - 803-815 p.

42. Miyaura, N., Yamada K., Suzuki A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides / *Tetrahedron Lett.* – 1979. - V. 20. - 3437-3440 p.

43. Miyaura, N., Suzuki A. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst / *Chem. Commun.* – 1979. - 866-867 p.

44. Miyaura, N., Yamada K., Suginome H., Suzuki A. Novel and convenient method for the stereo- and regiospecific synthesis of conjugated alkadienes and alkenynes

via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 1-alkenylboranes with bromoalkenes and bromoalkynes / *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. - V. 107. - 972-980 p.

45. Moriya, T., Miyaura N., Suzuki A. Synthesis of Allenes by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Propargylic Carbonates: Transmetalation of Organoboron Compounds with (Alkoxo)palladium Complexes Under Neutral Conditions / *Synlett.* – 1994. - 149-151 p.

46. Miyaura, N. and Suzuki A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds / *Chem. Rev.* – 1995. - V. 95. - 2457-2483 p.

47. Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998 / *J. Organomet. Chem.* – 1999. - V. 576. - 147-168 p.

48. Suzuki, A. Carbon–carbon bonding made easy / *Chem. Commun.* – 2005. - 4759-4763 p.

49. Martin, A.R., Yang Y. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboronic Acids with Organic Electrophiles / *Acta Chem. Scand.* – 1993. - V. 47, - 221-230 p.

50. Kotha, S., Lahiri K., Kashinath D. Recent Applications of the Suzuki—Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis / *Tetrahedron.* – 2002. - V. 58. - 9633-9695 p.

51. Miyaura, N., Yanagi T., Suzuki A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases / *Synth. Commun.* – 1981. - V. 11. - 513-519 p.

52. Miyaura, N., Ishiyama T., Sasaki H., Ishikawa M., Satoh M., Suzuki A. Palladium-catalyzed inter- and intramolecular cross-coupling reactions of B-alkyl-9-borabicyclo [3.3.1] nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroboration-coupling sequence / *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. - V. 111. - 314-321 p.

53. Netherton, M.R., Dai C., Neuschütz K., Fu G.C. Room-Temperature Alkyl–Alkyl Suzuki Cross-Coupling of Alkyl Bromides that Possess β Hydrogens / *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. - V. 123. - 10099–10100 p.

54. Chemler, S.R., Trauner D., Danishefsky S.J. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. - V. 40. - 4544-4568 p.
55. Fanta, P.E. The Ullmann Synthesis of Biaryls, 1945-1963 / *Chem. Rev.* – 1964. - V. 64. - 613-632 p.
56. Fanta, P.E. The Ullmann Synthesis of Biaryls / *Synthesis.* – 1974. - 9-21 p.
57. Hassan, J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction / *Chem. Rev.*- 2002. - V. 102. -1359-1470 p.
58. Thompson, W.J., Gaudino J.A general synthesis of 5-arylnicotinates / *J. Org. Chem.* – 1984. - V. 49. - 5237-5243 p.
59. Thompson, W.J., Jones J.H., Lyle P.A., Thies J.E. An efficient synthesis of arylpyrazines and bipyridines / *J. Org. Chem.* – 1988. - V. 53. - 2052-2055 p.
60. Wallow, T.I., Novak B.M. Highly Efficient and Accelerated Suzuki Aryl Couplings Mediated by Phosphine-Free Palladium Sources / *J. Org. Chem.* – 1994. - V. 59. - 5034-5037 p.
61. Katz, H.E. Synthesis and stereochemistry of novel triarylmesitylenes. Bases for rigid tridentate ligands / *J. Org. Chem.* – 1987. - V. 52. - 3932-3934 p.
62. Watanabe, T., Miyaura N., Suzuki A. Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes / *Synlett.* – 1992. - 207-210 p.
63. Hoshino, Y., Miyaura N., Suzuki A. Novel Synthesis of Isoflavones by the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 3-Bromochromones with Arylboronic Acids or Its Esters // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1988. - V. 61. - 3008-3010 p.
64. Coleman, R.S., Grant E.B. Application of a Cu(I)-mediated biaryl cross-coupling reaction to the synthesis of oxygenated 1,1'-binaphthalenes / *Tetrahedron Lett.* – 1993. - V. 34. - 2225-2228 p.
65. Rocca, P., Marsais F., Godard A., Quéguiner G.A new approach to the synthesis of lavendamycin analogues / *Tetrahedron Lett.* – 1993. - V. 34. - 2937-2940 p.

66. Kelly, T.R., Garcia A., Lang F., Walsh J.J., Bhaskar K.V., Boyd M.R., Götz R., Keller P.A., Walter R., Bringmann G. Convergent total synthesis of the michellamines / *Tetrahedron Lett.* – 1994. - V. 35. - 7621-7624 p.
67. Uenishi, J.I., Beau J.M., Armstrong R.W., Kishi Y. Dramatic rate enhancement of Suzuki diene synthesis. Its application to palytoxin synthesis / *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. - V. 109. - 4756-4758 p.
68. Anderson, J.C., Namli H. Ambient Temperature Unsymmetrical Biaryl Synthesis Using Suzuki Methodology / *Synlett.* – 1995. - 765-766 p.
69. Wright, S.W., Hageman D.L., McClure L.D. Fluoride-Mediated Boronic Acid Coupling Reactions / *J. Org. Chem.* – 1994. - V. 59. - 6095-6097 p.
70. Corbet, J.P., Mignani G. Selected Patented Cross-Coupling Reaction Technologies / *Chem. Rev.* – 2006. - V. 106. - 2651-2710 p.
71. Nicolaou, K.C., Ramanjulu J.M., Natarajan S., Bräse S., Li H., Boddy C. N. Rübsam F. A Suzuki coupling–macrolactamization approach to the AB-COD bicyclic system of vancomycin / *Chem. Commun.* – 1997. - 1899-1900 p.
72. Hall, D.G. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications / Wiley-VCH GmbH, Weinheim. - 2005. 100 p.
73. Anderson, J.C., Namli H. Roberts C.A. Investigations into ambient temperature biaryl coupling reactions / *Tetrahedron.* – 1997. - V. 53. - 15123-15134 p.
74. Navarro, O., Kelly R.A., Nolan S.P. A General Method for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Sterically Hindered Aryl Chlorides; Synthesis of Di- and Tri-ortho-substituted Biaryls in 2-Propanol at Room Temperature / *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. - V. 125. -16194-16195 p.
75. Casalnuovo, A.L. Calabrese J.C. Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media / *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. - V. 112. - 4324-4330 p.
76. Uozumi, Y., Danjo H., Hayashi T. Cross-Coupling of Aryl Halides and Allyl Acetates with Arylboron Reagents in Water Using an Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst / *J. Org. Chem.* – 1999. - V. 64. - 3384-3388 p.

77. Ueda, M., Nishimura M., Miyaura N.A Palladium-Catalyzed Biaryl Coupling of Arylboronic Acids in Aqueous Media Using A Gluconamide-Substituted Triphenylphosphine (GLCAphos) Ligand / *Synlett.* – 2000. - 856-858 p.

78. Bumagin, N.A., Bykov V.V. Ligandless palladium catalyzed reactions of arylboronic acids and sodium tetraphenylborate with aryl halides in aqueous media / *Tetrahedron.* – 1997. - V. 53. - 14437-14450 p.

78. Lu, G., Franzén R., Zhang Q., Xu Y. Palladium charcoal-catalyzed, ligandless Suzuki reaction by using tetraarylborates in water / *Tetrahedron Lett.* – 2005. - V. 46. - 4255-4259 p.

80. Wolfe, J.P., Buchwald S.L. A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. - V. 38. - 2413-2416 p.

81. Wolfe, J.P., Singer R.A., Yang B.H., Buchwald S. L. Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions / *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. - V. 121. - 9550-9561 p.

82. Bolliger, J.L., Blacque O., Frech C.M. Short, Facile, and High-Yielding Synthesis of Extremely Efficient Pincer-Type Suzuki Catalysts Bearing Aminophosphine Substituents / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. - V. 46. - 6514-6517 p.

83. Campi E.M., Jackson W.R., Marcuccio S.M., Naeslund C.G.M. High yields of unsymmetrical biaryls via cross coupling of arylboronic acids with haloarenes using a modified Suzuki-Beletskaya procedure / *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1994. - 2395-2395 p.

84. Tao, X., Zhao Y., Shen D.A Simple and Highly Efficient Catalytic System for Suzuki Cross-Coupling Using Ligandless Palladium Chloride. *Synlett* 2004, 359-361 p.

85. Marck, G., Villiger A., Buchecker R. Aryl couplings with heterogeneous palladium catalysts // *Tetrahedron Lett.* – 1994. - V. 35. - 3277-3280 p.

86. Simeone, J.P., Sowa J.R. Jr. Palladium on carbon as a precatalyst for the Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryl chlorides / *Tetrahedron.* – 2007. - V. 63. - 12646-12654 p.

87. Jang, S.B. Polymer-bound palladium-catalyzed cross-coupling of organoboron compounds with organic halides and organic triflates / *Tetrahedron Lett.* – 1997. - V. 38. - 1793-1796 p.
88. Fenger, I., Drian C.L. Reusable polymer-supported palladium catalysts: An alternative to tetrakis(triphenylphosphine)palladium in the Suzuki cross-coupling reaction / *Tetrahedron Lett.* – 1998. - V. 39. - 4287-4290 p.
89. Beller, M., Fischer H., Herrmann W.A., Öfele K. Brossmer C. Palladacycles as Efficient Catalysts for Aryl Coupling Reactions / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. - V. 34. - 1848-1849 p.
90. Shen, W. Palladium catalyzed coupling of aryl chlorides with arylboronic acids / *Tetrahedron Lett.* – 1997. -V. 38. - 5575-5578 p.
91. Old, D.W., Wolfe J.P., Buchwald S. L. A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides / *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. - V. 120. - 9722-9723 p.
92. Littke, A.F., Fu G.C. A Convenient and General Method for Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. - V. 37. - 3387-3388 p.
93. Littke, A.F., Dai C., Fu G. C. Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions / *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. - V. 122. - 4020-4028 p.
94. Littke, A.F., Fu G.C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. - V. 41. - 4176-4211 p.
95. Pickett, T.E., Roca F.X., Richards C.J. Synthesis of Monodentate Ferrocenylphosphines and Their Application to the Palladium-Catalyzed Suzuki Reaction of Aryl Chlorides / *J. Org. Chem.* – 2003. - V. 68. - 2592-2599 p.
96. Yu, S.B., Hu X.P., Deng J., Huang J.D., Wang D.Y., Duan Z.C., Zheng Z. Ferrocene-based phosphine–triazine ligands for highly efficient Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of aryl chlorides / *Tetrahedron Lett.* – 2008. - V. 49. - 1253-1256 p.

97. Widdowson, D.A., Wilhelm R. Palladium catalysed Suzuki reactions of fluoroarenes / *Chem. Commun.* – 2003. - 578-579 p.
98. Kim, Y.M., Yu S. Palladium (0) Catalyzed Amination, Stille Coupling, and Suzuki Coupling of Electron-Deficient Aryl Fluorides / *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. - V. 125. - 1696-1697 p.
99. Watts, N. L. Improving the scope and understanding of the symmetric and asymmetric Suzuki coupling reaction: a thesis of Dr. Philosophy / N. L. Watts. - Norwich, UK. - 2012. -205 p.
100. Snyder, H. R., Kuck J. A., Johnson J. R. Organoboron Compounds, and the Study of Reaction Mechanisms. Primary Aliphatic Boronic Acids / *J. Am. Chem. Soc.* – 1938. - V. 60. - 105-111 p.
101. Song, Z.Z., Wong H.N. C. Regiospecific synthesis of furan-3,4-diyl oligomers via palladium-catalyzed self-coupling of organoboroxines / *J. Org. Chem.* – 1994. - V. 59. - 33-41 p.
102. Mastalerz, M. The Next Generation of Shape-Persistent Zeolite Analogues: Covalent Organic Frameworks / *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. - V. 47. -445-447 p.
103. Lappert, M. F. Organic compounds of Boron / *Chem. Rev.* – 1956. - V. 56. - 959-1064 p.
104. Kong, K.C., Cheng C.H. Facile aryl-aryl exchange between the palladium center and phosphine ligands in palladium(II) complexes / *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. - V. 113. - 6313-6315 p.
105. O’Keefe, D.F., Dannock M.C., Marcuccio S.M. Palladium catalysed coupling of halobenzenes with arylboronic acids: Rôle of the triphenylphosphine ligand / *Tetrahedron Lett.* – 1992. - V. 33. - 6679-6670 p.
106. Kwong, F.Y., Chan K.S. A general synthesis of aryl phosphines by palladium catalyzed phosphination of aryl bromides using triarylphosphines / *Chem. Commun.* - 2000. - 1069-1070 p.
107. Kuivila, H.G., Nahabedian K.V. Electrophilic Displacement Reactions. X. General Acid Catalysis in the Protodeboronation of Areneboronic Acids / *J. Am. Chem. Soc.* - 1961. - V. 83. - 2159-2163 p.

108. Kuivila, H.G., Nahabedian K.V. Electrophilic Displacement Reactions. XI. Solvent Isotope Effects in the Protodeboronation of Areneboronic Acids / *J. Am. Chem. Soc.* - 1961. - V. 83. - 2164-2166 p.
109. Nahabedian, K.V., Kuivila H.G. Electrophilic Displacement Reactions. XII. Substituent Effects in the Protodeboronation of Areneboronic Acids / *J. Am. Chem. Soc.* - 1961. - V. 83. - 2167-2174 p.
110. Kuivila, H.G., Reuwer Jr.J.F., Mangravite J.A. Electrophilic displacement reactions: xv. kinetics and mechanism of the base-catalyzed protodeboronation of areneboronic acids / *Can. J. Chem.* – 1963. - V. 41. - 3081-3090 p.
111. Kuivila, H.G., Reuwer Jr.F.J., Mangravite J.A. Electrophilic Displacement Reactions. XVI. Metal Ion Catalysis in the Protodeboronation of Areneboronic Acids / *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. - V. 86. - 2666-2670 p.
112. Johnson, M.G., Foglesong R.J. The preparation of hindered biphenyls via the suzuki reaction / *Tetrahedron Lett.* - 1997. - V. 38. - 7001-7002 p.
113. Yin, J., Rainka M.P., Zhang X.X., Buchwald S.L. A highly active Suzuki catalyst for the synthesis of sterically hindered biaryls: novel ligand coordination / *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. - V. 124. -1162-1163 p.
114. Barder, T.E., Walker S.D., Martinelli J.R., Buchwald S.L. Catalysts for Suzuki–Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure / *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - V. 127. - 4685-4696 p.
115. Würtz, S., Glorius F. Surveying Sterically Demanding N-Heterocyclic Carbene Ligands with Restricted Flexibility for Palladium-catalyzed Cross-Coupling Reactions / *Acc. Chem. Res.* – 2008. - V. 41. - 1523-1533 p.
116. Hoshi, T., Nakazawa T., Saitoh I., Mori A., Suzuki T., Sakai J.I., Hagiwara H. Biphenylene-Substituted Ruthenocenylphosphine for Suzuki–Miyaura Coupling of Aryl Chlorides / *Org. Lett.* – 2008. - V. 10. - 2063-2066 p.
117. Hoshi, T., Saitoh I., Nakazawa T., Suzuki T., Sakai J.I., Hagiwara H. Biphenylene-Substituted Ruthenocenylphosphine for Suzuki–Miyaura Coupling of Sterically Hindered Aryl Bromides / *J.Org. Chem.* - 2009. - V. 74. - 4013-4016 p.

118. Urawa, Y., Naka H., Miyazawa M., Souda S., Ogura K. Investigations into the Suzuki–Miyaura coupling aiming at multikilogram synthesis of E2040 using (o-cyanophenyl) boronic esters / *J. Organomet. Chem.* – 2002. - V. 653. - 269-278 p.

119. Magano, J., Dunetz J.R. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals / *Chem. Rev.* - 2011. - V. 111. - 2177-2250 p.

120. Konakahara, T., Kiran Y.B., Okuno Y., Ikeda R., Sakai N. An expedient synthesis of ellipticine via Suzuki-Miyaura coupling / *Tetrahedron Lett.* - 2010. - V. 51. - 2335-2338 p.

121. Kaye, S., Fox J.M., Hicks F.A., Buchwald S.L. The Use of Catalytic Amounts of CuCl and Other Improvements in the Benzyne Route to Biphenyl-Based Phosphine Ligands / *Adv. Synth. Catal.* – 2001. - V. 343. - 789-794 p.

122. Baillie, C., Chen W., Xiao J. Synthesis of biphenyl-based phosphines by Suzuki coupling / *Tetrahedron Lett.* - 2001. - V. 42. - 9085-9088 p.

123. Yu, W.L., Pei J., Huang W., Heeger A.J. A novel triarylamine-based conjugated polymer and its unusual light-emitting properties / *Chem. Commun.* - 2000. - 681-682 p.

124. Kertesz, M., Choi C.H., Yang S. Conjugated Polymers and Aromaticity / *Chem. Rev.* - 2005. - V. 105. - 3448-3481 p.

125. Aliprantis, A.O., Canary J.W. Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry / *J. Am. Chem. Soc.* - 1994. - V. 116. - 6985-6986 p.

126. Smith, G.B., Dezeny G.C., Hughes D.L., King A.O., Verhoeven T.R. Mechanistic Studies of the Suzuki Cross-Coupling Reaction / *J. Org. Chem.* - 1994. - V. 59. - 8151-8156 p.

127. Espino, G., Kurbangalieva A., Brown J. M. Aryl bromide/triflate selectivities reveal mechanistic divergence in palladium-catalysed couplings; the Suzuki–Miyaura anomaly / *Chem. Commun.* - 2007. - 1742-1744 p.

128. Amatore, C., Jutand A., Suarez A. Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the

mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions / *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. - V. 115. - 9531-9541 p.

129. Valentine, D.H.Jr., Hillhouse J.H. Electron-Rich Phosphines in Organic Synthesis II. Catalytic Applications / *Synthesis*. - 2003. - 2437-2460 p.

130. Amatore, C., Jutand A., M'Barki M.A. Evidence of the formation of zerovalent palladium from Pd(OAc)₂ and triphenylphosphine / *Organometallics*. - 1992. - V. 11. - 3009-3013 p.

131. Grushin, V.V., Alper H. Alkali-induced disproportionation of palladium(II) tertiary phosphine complexes, [L₂PdCl₂], to LO and palladium(O). Key intermediates in the biphasic carbonylation of ArX catalyzed by [L₂PdCl₂] / *Organometallics*. - 1993. - V. 12. - 1890-1901 p.

132. Moreno-Mañas, M., Pérez M., Pleixats R. Palladium-Catalyzed Suzuki-Type Self-Coupling of Arylboronic Acids. A Mechanistic Study / *J. Org. Chem.* – 1996. - V. 61. - 2346-2351 p.

133. Stille, J. K., Lau K.S.Y. Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes / *Acc. Chem. Res.* - 1977. - V. 10. - 434-442 p.

134. Miyaura, N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium(II) complexes / *J. Organomet. Chem.* - 2002. - V. 653. - 54-57 p.

135. Grushin, V.V., Alper H. Indirect Formation of Carboxylic Acids via Anhydrides in the Palladium-Catalyzed Hydroxycarbonylation of Aromatic Halides / *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. - V. 117. - 4305-4315 p.

136. Grushin, V.V., Alper H. The Existence and Stability of Mononuclear and Binuclear Organopalladium Hydroxo Complexes, [(R₃P)₂Pd(R[′])(OH)] and [(R₃P)₂Pd₂(R[′])₂(μ-OH)₂] / *Organometallics*. - 1996. - V. 15. - 5242-5245 p.

137. Driver, M.S., Hartwig J.F. Energetics and Mechanism of Alkylamine N–H Bond Cleavage by Palladium Hydroxides; N–H Activation by Unusual Acid–Base Chemistry // *Organometallics*. -1997. - V. 16. - 5706-5715 p.

138. Yoshida, T., Okano T., Otsuka S. Some square-planar alkoxo- and hydroxo-complexes of Group 8: preparation, bonding, and novel condensation reactions with active methyl compounds / J. Chem. Soc., Dalton Trans. - 1976. - 993-999 p.

139. Carrow, B.P., Hartwig J.F. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki-Miyaura reactions / J. Am. Chem. Soc. – 2011. - V. 133. - 2116-2119 p.

140. Klabunde, K.J., Low J.Y.F. Synthesis employing oxidative insertion of palladium atoms into aryl, alkyl, and acyl carbon-halogen bonds. Properties of and phosphine trapping of the nonligand stabilizer RPdX and PCOPdX intermediates / J. Am. Chem. Soc. - 1974. - V. 96. - 7674-7680 p.

141. Semmelhack, M.F., Ryono L. Carbon-carbon bond formation via transition metals; addition-elimination of aryl and alkenyl halides to methyltris (triphenylphosphine)rhodium (I) / Tetrahedron Lett. - 1973. - V. 14. - 2967-2970 p.

142. Amatore, C., Pflüger F. Mechanism of oxidative addition of palladium (0) with aromatic iodides in toluene, monitored at ultramicroelectrodes / Organometallics. - 1990. - V. 9. - 2276-2282 p.

143. Amatore, C., Carré E., Jutand A., M'Barki M. A. Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions / Organometallics. – 1995. - V. 14. - 1818-1826 p.

144. Amatore, C., Broecker G., Jutand A., Khalil F. Identification of the effective palladium (0) catalytic species generated in situ from mixtures of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ and bidentate phosphine ligands. Determination of their rates and mechanism in oxidative addition / J. Am. Chem. Soc. - 1997. - V. 117. - 5176-5185 p.

145. Gillie, A., Stille J.K. Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium / J. Am. Chem. Soc. - 1980. - V. 102. - 4933-4941 p.

146. Ozawa, F., Ito T., Nakamura Y., Yamamoto A. Mechanism of Thermal Decomposition of *trans*- and *cis*-Dialkylbis (tertiary phosphine) palladium (II). Reductive Elimination and *trans to cis* Izomerization / Bull. Chem. Soc. Jpn. - 1981. - V. 54. - 1868-1880 p.

147. Parshall, G.W. σ -Aryl compounds of nickel, palladium, and platinum. Synthesis and bonding studies / J. Am. Chem. Soc. - 1974. - V. 96. - 2360-2366 p.

148. Moravskiy, A., Stille J.K. Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium; elimination of ethane from dimethylpalladium(II) and trimethylpalladium (IV) / J. Am. Chem. Soc. - 1981. - V. 103. - 4182-4186 p.

149. Milstein, D., Stille J.K. Mechanism of reductive elimination. Reaction of alkylpalladium(II) complexes with tetraorganotin, organolithium, and Grignard reagents. Evidence for palladium(IV) intermediacy / J. Am. Chem. Soc. - 1979. - V. 101. - 4981-4991 p.

150. Kurosawa, H., Emoto M., Urabe A. Acceleration of the reductive elimination step in Pd-catalysed allylic alkylation by allylic substrates / J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1984. - 968-969 p.

151. Ozawa, F., Fujimori M., Yamamoto T., Yamamoto A. Mechanism of the reaction of *trans*-bis(diethylphenylphosphine)di-*m*-tolylpalladium(II) with methyl iodide affording *m*-xylene. Evidence for a reductive elimination process involving the intermolecular exchange of organic groups / Organometallics. - 1986. - V. 5. - 2144-2149 p.

152. Ozawa, F., Hidaka T., Yamamoto T., Yamamoto A. Mechanism of reaction of *trans*- diarylbis(diethylphenylphosphine)palladium(II) complexes with aryl iodides to give biaryls // J. Organomet. Chem. - 1987. - V. 330. - 253-263 p.

153. Ozawa, F., Kurihara K., Fujimori M., Hidaka T., Toyoshima T., Yamamoto A. Mechanism of the cross-coupling reaction of phenyl iodide and methylmagnesium iodide catalyzed by *trans* PdPh(I)(PEt₂Ph)₂ / Organometallics. - 1989. - V. 8. -180-188 p.

154. Braterman, P.S., Cross R.J., Young G.B. Reductive elimination of biaryl from diarylbis(phosphine)platinum(II) complexes in solution: kinetics and mechanism / J. Chem. Soc., Dalton Trans. - 1977. -1892-1897 p.

155. Zuidema, E. P. W. N. M. van Leeuwen and C. Bo. Reductive Elimination of Organic Molecules from Palladium-Diphosphine Complexes / Organometallics. - 2005. - V. 24. - 3703-3710 p.

156. Braga, A.A. C., Morgon N.H., Ujaque G., Maseras F. Computational Characterization of the Role of the Base in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction / *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - V. 127. - 9298-9307 p.

157. Braga, A.A.C., Morgon N.H., Ujaque G., Lledós A., Maseras F. Computational study of the transmetalation process in the Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryls / *J. Organomet. Chem.* - 2006. - V. 691. - 4459-4466 p.

158. Braga, A.A.C., Ujaque G., Maseras F. A DFT study of the full catalytic cycle of the Suzuki–Miyaura cross-coupling on a model system / *Organometallics.* - 2006. - V. 25. - 3647-3658 p.

159. Sicre, C., Braga A.A.C., Maseras F., Cid M.M. Mechanistic insights into the transmetalation step of a Suzuki-Miyaura reaction of 2(4)-bromopyridines: Characterization of an intermediate / *Tetrahedron.* - 2008. - V. 64. - 7437-7443 p.

160. Goossen, L.J., Koley D., Hermann H.L., Thiel W. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Carboxylic Anhydrides with Arylboronic Acids: A DFT Study / *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - V. 127. - 11102-11114 p.

161. Goossen, L.J., Koley D., Hermann H. L., Thiel W. Palladium Monophosphine Intermediates in Catalytic Cross-Coupling Reactions: A DFT Study / *Organometallics.* - 2006. - V. 25. - 54-67 p.

162. McQuillin, F.J., Parker D.G., Stephenson G.R. Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis / Cambridge University Press, Cambridge. - 1991. - 594 p.

163. Fitton, P., Johnson M.P., McKeon J.E. Oxidative additions to palladium (0). *Chem. Commun.* - 1968. - 6-7 p.

164. Fitton, P., Rick E.A. The addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) / *J. Organomet. Chem.* - 1971. - V. 28. - 287-291 p.

165. Calvin, G., Coates G.E. 408. Organopalladium compounds / *J. Chem. Soc.* - 1960. - 2008-2016 p.

166. Jutand, A., Mosleh A. Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl) palladium Complexes / *Organometallics*. - 1995. - V. 14. - 1810-1817 p.
167. Anderson G.K., Cross R.J. Isomerisation mechanisms of square-planar complexes / *Chem. Soc. Rev.* - 1980. - V. 9. - 185-215 p.
168. Fitton, P., Mckeon J.E. Reactions of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) with olefins bearing electron-withdrawing substituents / *Chem. Commun.* - 1968. - 4-6 p.
169. Urata, H., Tanaka M., Fuchikami T. Oxidative Addition Reaction of 1,3-Dialkyl-5-fluoro-6-iodouracils to Low-valent Transition Metal Complexes / *Chem. Lett.* - 1987. - 751-754 p.
170. Casado, A. L., Espinet P. On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh₃)₄ and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of [PdRX(PPh₃)₂] Complexes (R = Aryl, X = Halide) / *Organometallics*. - 1998. -V. 17. - 954-959 p.
171. Goossen, L.J., Koley D., Hermann H.L., Thiel W. Mechanistic Pathways for Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium (0) Complexes; A DFT Study / *Organometallics*. - 2005. - V. 24. - 2398-2410 p.
172. Kosugi, M., Kameyama M., Migita T. Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides N.N - diethylamino-tributyltin / *Chem. Lett.* - 1983. - № 12 (6). - 927-928 p.
173. Louie, J., Hartwig J.F. Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents / *Tetrahedron Lett.* - 1995. - № 36 (21). - 3609-3612 p.
174. Guram, A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines / *Angew. Chem. Int. Ed.* - 1995. - № 34 (12). - 1348-1350 p.
175. Heravi, M.M., Kheilkordi Z., Zadsirjan V., Heydari M., Malmir M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview / *J. Organomet. Chem.* - 2018. - V. 861. - 17-104 p.

176. Hartwig, J.F., Shaughnessy K.H., Shekhar S., Green R.A. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides / *J. Org. React.* - 2019. - V. 100. - 14 p.

177. Sonogashira, K. Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides / *J. Organomet. Chem.* - 2002. - V. 653. -Issues 1-2. - 46-49 p.

178. Frigoli, S., Fuganti C., Malpezzi L., Serra S. A. Practical and Efficient Process for the Preparation of Tazarotene / *J. Org. Process Res. Dev.* - 2005. - V. 9. - № 5. - 646-650 p.

179. King, A.O., Yasuda N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals / *Organometallics in Process Chemistry. Top. Organomet. Chem., Topics in Organometallic Chemistry.* - 2004. - V. 6. - 205-245 p.

180. Li, J.J. *Organometallics* / Chapter 1. Name Reactions for Homologation, Part I. John Wiley and Sons. - 2009. - 100-106 p.

181. Chinchilla, R., Nájera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry / *J. Chem. Rev.* - 2007. - № 107 (3). - 874-922 p.

182. Stambuli, J.P., Bühl M., Hartwig J.F. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only Dative Ligand / *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. - V. 124. - № 32. - 9346-9347 p.

183. Amatore, C., Jutand A. Anionic Pd (0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions / *Acc. Chem. Res.* - 2000. - № 33 (5). - 314-321 p.

184. Sikk, L., Tammiku-Taul J., Burk P. Computational study of copper-free Sonogashira cross-coupling reaction / *Organometallics.* - 2011. - V. 30. - 5656-5664 p.

185. García-Melchor, M., Pacheco M.C., Najera C., Lledo's, A., Ujaque G. Mechanistic exploration of the Pd-catalyzed copper-free Sonogashira reaction / *ACS Catal.* - 2012. - V. 2. -135-144 p.

186. Mak, A.M., Lim Y.H., Jong H., Yang Y., Johannes C.W., Robins E. G., Sullivan M. B. Mechanistic insights and implications of dearomative rearrangement in

copper-free Sonogashira cross-coupling catalyzed by PdCy Phine / *Organometallics*. - 2016. - V. 35. -1036-1045 p.

187. Soheili, A., Albaneze-Walker J., Murry J.A., Dormer P.G., Hughes D.L. Efficient and General Protocol for the Copper-Free Sonogashira Coupling of Aryl Bromides at Room Temp / *J. Org. Lett.* - 2003. - № 5 (22). - 4191-4194 p.

188. Chinchilla, R., Nájera C. Recent Advances in Sonogashira Reactions / *J. Chem. Soc. Rev.* - 2011. - № 40 (10). - 5084-5121 p.

189. Martin, G., Virant M., Pinter B., Košmrlj J. Mechanism of copper-free Sonogashira reaction operates through palladium-palladium transmetallation / *Nat. Commun.* - 2018. - V. 9. - 4814 p.

190. Tougeriti, A., Negri S., Jutand A. Mechanism of the Copper-Free Palladium-Catalyzed Sonogashira Reactions: Multiple Role of Amines / *Chem. Eur. J.* - 2007. - № 13 (2). - 666-676 p.

191. Plenio, H. Catalysts for the Sonogashira Coupling -The Crownless Again Shall Be King / *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2008. - № 47 (37). - 6954-6956 p.

192. Nicola, L.W., Important the scope and understanding of the symmetric and asymmetric Suzuki coupling reaction: PhD-thesis. - Norwich, 2012. - 205 p.

193. Düfert, M.A., Billingsley K.L., Buchwald S.L. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Unprotected, Nitrogen-Rich Heterocycles: Substrate Scope and Mechanistic Investigation / *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. - V. 135 (34). - 12877-12885 p.

194. Martin, R., Buchwald S.L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands / *Acc. Chem. Res.* - 2008. - V. 41 (11). - 1461-1473 p.

195. Berthod, M., Mignani G., Woodward G., Lemair M. Modified BINAP; The How and the Why / *J. Chem. Rev.* - 2005. - V. 105. - № 5. - 1801-1836 p.

196. Delogu, G.L., Pintus F., Mayán L., Matos M.J., Vilar S., Munín J., Fontenla J. A., Hripcsak G., Borges F., Viña D. MAO inhibitory activity of bromo-2-phenylbenzofurans; synthesis, in vitro study, and docking calculations / *Med. Chem. Commun.* - 2017.- V. 8. - 1788-1796 p.

197. Zhou, S., Chen G., Huang G. Design, synthesis and biological evaluation of lazabemide derivatives as inhibitors of monoamine oxidase / *Bioorg. Med. Chem.* - 2018. - V. 26. - 4863-4870 p.

198. Youdim, M.B.H., Edmondson D., Tipton K.F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors / *Nat. Rev. Neurosci.* - 2006. - V. 7. - 295-309 p.

199. Maragos, W.F., Young K.L., Altman C.S., Pocernich C.B., Drake J., Butterfield D.A., Seif I., Holschneider D.P., Chen K., Shih J.C. Striatal damage and oxidative stress induced by the mitochondrial toxin malonate are reduced in clorgyline-treated rats and MAO-A deficient mice / *Neurochem. Res.* - 2004. - V. 29. -741-746 p.

200. Carradori, S., Secci D., Petzer J.P. MAO inhibitors and their wider applications: a patent review / *Expert Opin Ther Pat.* - 2018. - V. 28. - 211-226 p.

201. Pisani, L., Farina R., Catto M., Iacobazzi R. M., Nicolotti O., Cellamare S., Mangiatordi G. F., Denora N., Soto-Otero R., Siragusa L., Altomare C. D., Carotti A., Exploring Basic Tail Modifications of Coumarin-Based Dual Acetylcholinesterase-Monoamine Oxidase B Inhibitors: Identification of Water-Soluble, Brain-Permeant Neuroprotective Multitarget Agents / *J. Med. Chem.* - 2016. - V. 59. - 6791-6806 p.

202. Shalaby, R., Petzer J.P., Petzer A., Ashraf U.M., Atari E., Alasmari F., Kumarasamy S., Sari Y., Khalil A. SAR and molecular mechanism studies of monoamine oxidase inhibition by selected chalcone analogs / *J. Enz. Inhibition Med. Chem.* - 2019. - V. 34. - 863-876 p.

203. Gökhan-Kelekçi, N., Koyunoğlu S., Yabanoğlu S., Yelekci K., Özgen Ö., Uçar G., Erol K., Kendi E., Yeşilada A. New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity / *J. Bioorg. Med. Chem.* - 2009. - V. 17. - 675-689 p.

204. Ahmad, S., Zaib S., Jalil S., Shafiq M., Ahmad M., Sultan S., Iqbal M., Aslam S., Iqbal J. Synthesis, characterization, monoamine oxidase inhibition, molecular docking and dynamic simulations of novel 2,1-benzothiazine-2,2-dioxide derivatives / *J. Bioorg. Chem.* - 2018. - V. 80. - 498-510 p.

205. Mangiatordi, G.F., Alberga D., Pisani L., Gadaleta D., Trisciuzzi D., Farina R., Carotti A., Lattanzi G., Catto M., Nicolotti O. A rational approach to elucidate human monoamine oxidase molecular selectivity / *Eur. J. Pharm. Sci.* - 2017. - V.101. -90-99 p.

206. Амрохонов, А.С., Джафари Б., Халикова М.Дж., Халикова С., Лангер П., Сафаров С.Ш. Синтез 3-фторо-2-метил-8-фенилэтинилзамещенных-4Н-бензо [4,5] тиазоло [3,2- а] пиримидин-4-она по свободно от меди реакции Соногаширы / *Известия НАНТ, отделения физико-математических, химических, геологических и технических наук.* - 2023. - №1(190). - 30-39 с.

207. Амрохонов, А.С., Халикова М.Дж., Халикова С., Самихов Ш.Р., Сафаров С.Ш. Синтез 3- фторо-8-аминозамещенных-2-метил-бензо [4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов по Бухвальду Хартвигу / *Вестник Таджикского Национального Университета. Серия естественных наук.* -2023. - № 1.-276-288 с.

208. Амрохонов, А.С., Джафари Б., Халикова М.Дж., Халикова С., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. Синтез 3-фторо-8-арилзамещенных-2-метил-бензо [4,5][1,3] тиазоло [3,2- а]пиримидина / *Вестник Таджикского Национального Университета. Серия естественных наук.* - 2022. - № 3. - 314-326 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Биологические протоколы

4. Исследования молекулярного моделирования синтезированных соединений с моноаминоксидазами (4l и 5h для MAO-A и 4i и 4j для MAO-B)

Состыковывающиеся исследования (докинг) были проведены для исследования связующих взаимодействий соединений с MAO-A и MAO-B, при использовании рентгеноструктурных данных кристаллической структуры человеческой моноаминоксидазы A (2Z5Y) и моноаминоксидазы B (2V5Z). В этом отношении, некоторые селективные и мощные ингибиторы были выбраны для каждого изоэзима, то есть **4l** и **5h** для MAO-A и **4i** и **4j** для MAO-B. Предварительно был проведен состыковывающийся анализ выбранных соединений со-кристаллических лигандов обоих белков, которые были состыкованы внутри активного центра. Состыковывающиеся исследования MAO-B были выполнены в цепи A протеина. Стыкование ингибиторов MAO-B и со-кристаллических лигандов - гармина и аденина, флавина и аденина динуклеотида внутри активного центра моноаминоксидазы A показано на рисунке П1.

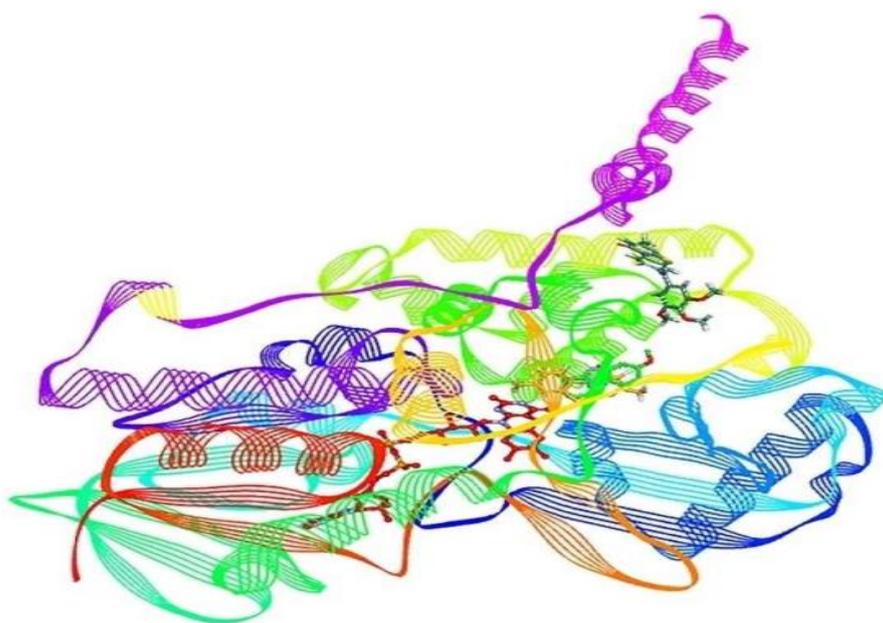
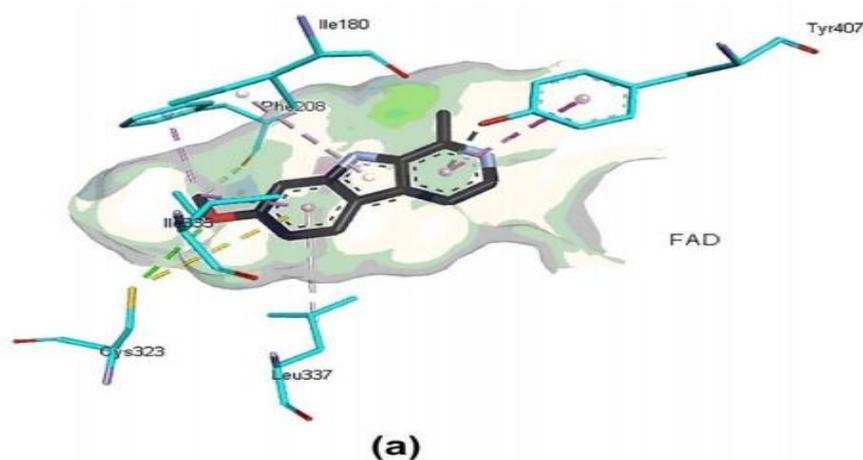


Рисунок П1 - Связывание избранных ингибиторов внутри активного сайта MAO-A (2Z5Y) с со-кристаллическими лигандами гармина и FAD.

Стыковочные позы были отобраны с ориентацией на кофактор флавинадениндинуклеотида (FAD). Результаты состыковывания на моноаминоксидазе А показывают, что со-кристаллический лиганд гармин подвергается π - π -взаимодействию с активными пространственными остатками, Phe208, Tyr407, Ile335, Ile180, которые ориентированы близко к FAD. Соединения **4l** и **5h** показывают взаимодействие с аминокислотными остатками протеина, и это чётко видно из связанных поз, которые не проявляются со стороны MAO-A. Причиной этого может быть стерическое препятствие. Связующее положение указывает, что конформационная установка энергетически поддерживалась, и производные лучше всего приспособлены в целевом расселении. Соединение **4l** помещается в активном центре MAO-A, рисунок П2а представляет размещение соединения рядом с FAD.

Кроме того, π - π -взаимодействия соединения **4l** мы наблюдаем с Tyr444 и Tyr407, наряду с благоприятными взаимодействиями других остатков. Соединения **4l** и **5h** адаптируют конформацию, на которой бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, занимает долю гидрофобной полости, и 3,4,5-триметоксианилин и заместители с 8-метилами были ориентированы к каталитическому центру. Соединения **4l** и **5h** показывают подобную ингибирующую активность на моноаминоксидазы, однако соединение **4l**, содержащее 8-метильную группу, немного более перемещено к каталитическому центру по сравнению с соединением **5h**, которое связывается с входной полостью и располагается ближе к гидрофобной аминокислоте.



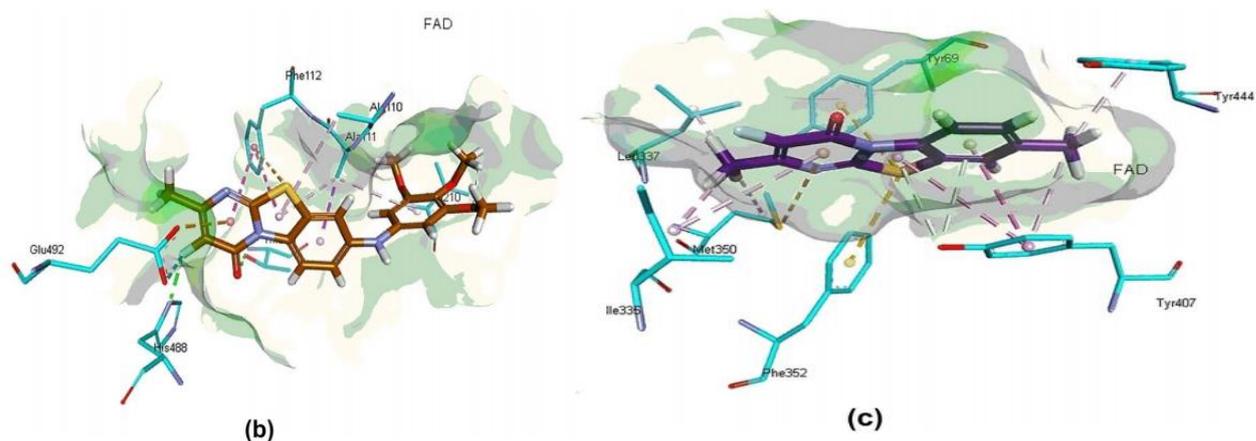


Рисунок П2 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-A (2Z5Y): (a) - соединения **4i**; (b) – соединения **5h**; (c) – гармина.

6. Взаимодействие отобранных лигандов с моноаминоксидазой В (**4i** и **4j**)

Присоединение селективных ингибиторов **4i** и **4j** и сокристаллических лигандов - сафинамида и флавинадениндинуклеотида (FAD) внутри активного центра моноаминоксидазой В представлено на рисунке П3.

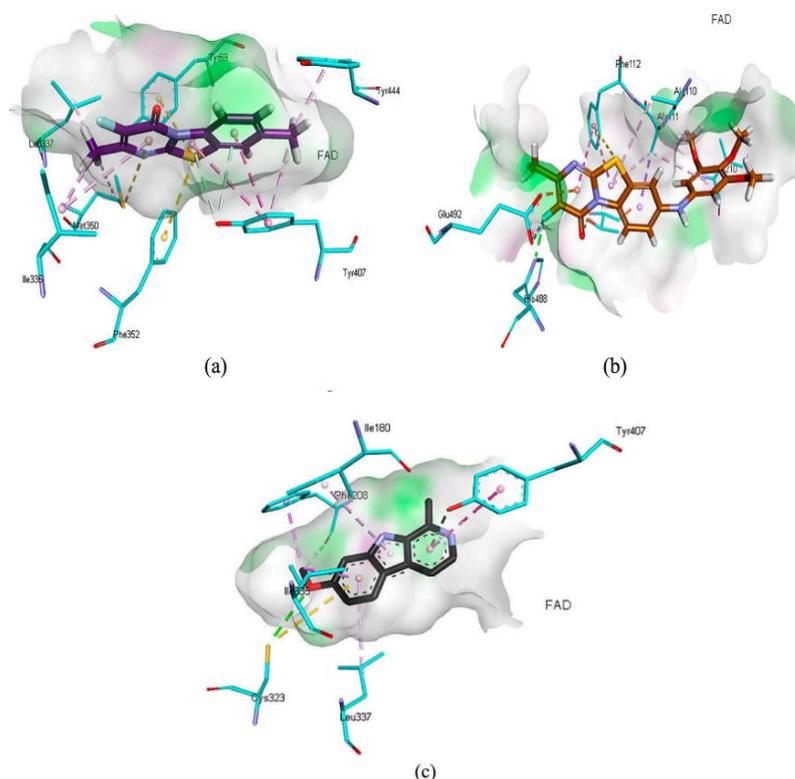


Рисунок П3 - 3D-позиции взаимодействия избранных ингибиторов MAO-B (2V5Z): (a) – соединения **4i**; (b) – соединения **4j**; (c) – сафинамида.

Связующие позиции были снова отображены с ориентацией соединений к кофактору FAD (рисунок П3).

Связующие позиции **4i** и **4j** были сравнимы с родственными лигандами и проанализированы для возможной конформации.

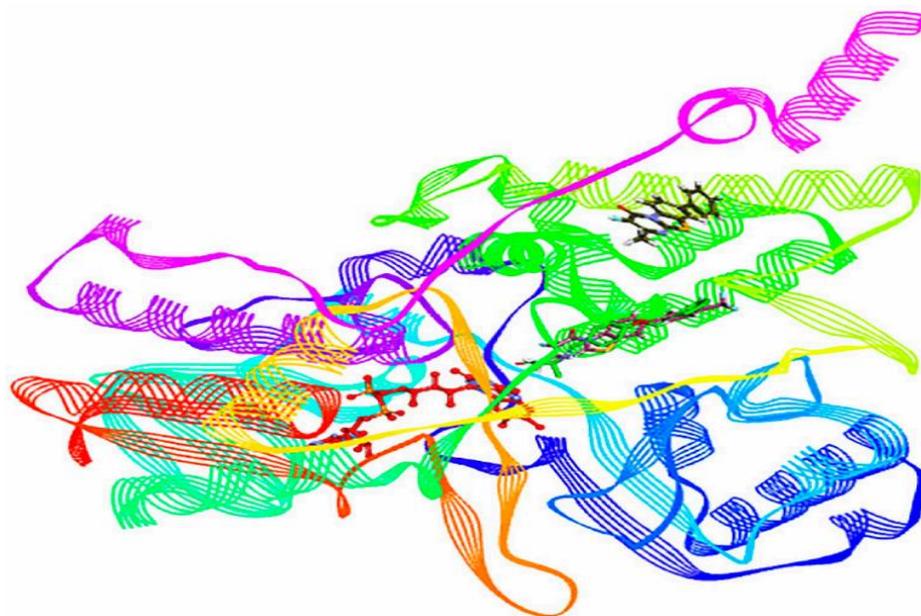


Рисунок П4 - Связывание селективных ингибиторов внутри активного кармана MAO-B (2V5Z) с со-кристаллическим лигандом, сафинамидом и FAD.

Связующие позиции сафинамида внутри активного центра моноаминоксидазы В показывают, что он ориентирован к Tyr398 и подвергается π -алкил-взаимодействиям с Phe343. Остаток Tyr326 подвергается дополнительным π - π -взаимодействиям с циклом сафинамида. Ile316 вовлечен в π - π -взаимодействия с половиной фторфенила **4i** (рисунки П4 и П5а), в то время как Ile199 формирует водородную связь с кислородом сафинамида. Соединение **4j** помещается в связывающем центре MAO-B и расположено очень тесно к важному остатку активного центра, Tyr398 и Tyr435 наряду с FAD. Соединение показало значительное сходство с этой ориентацией в активном центре. Взаимодействие π - π и водородные связи показаны на рисунке П5b.

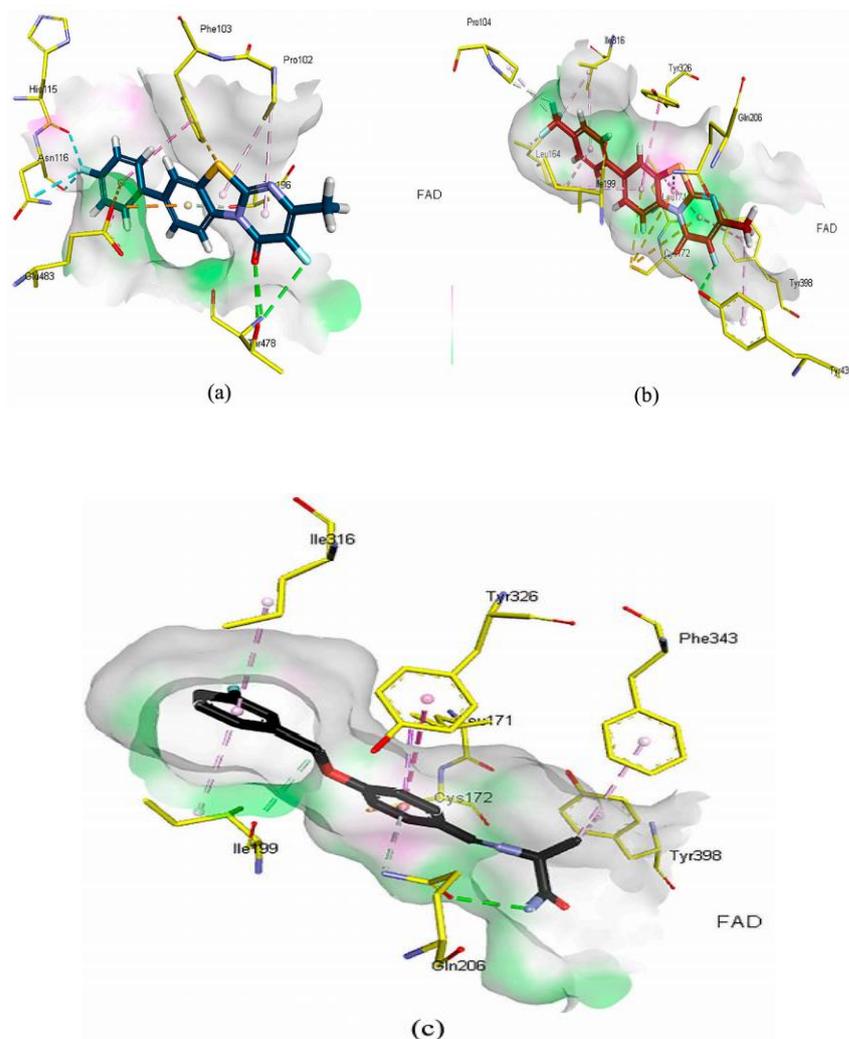


Рисунок П5 - 3D-позиции взаимодействия селективного ингибитора MAO-B (2V5Z): (a) –соединение **4i**; (b) –соединение **4j** и (c) - сафинамид.

Связывающие позиции соединения **4i** предлагают, что связывание происходит за пределами целевого пространства. Связывающий режим был отобран из-за продуктивных электростатических взаимодействий между лигандом и остатками аминокислоты моноаминоксидаз. Отобранная позиция указывает, что есть некоторое пространство между лигандом и FAD, однако Phe10, Pro102, His115, Asn116 и Glu438 вовлечены в некоторое взаимодействие с соединением **4i**. Соединения, отобранные для исследования стыковки, показывают взаимодействие с входной полостью, а связывание приводит к небольшому сдвигу в сторону каталитической щели протеина.