

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хімічний факультет

Кафедра органічної хімії



**Кваліфікаційна робота магістра**

на тему:

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ [1]БЕНЗОФУРО[2,3-  
с]ПРИДИНУ НА ОСНОВІ 3-АЦИЛ-2-  
(БРОМОМЕТИЛ)БЕНЗОФУРАНІВ**

Студента II курсу магістратури

Пивоварова Всеволода Володимировича

Науковий керівник:

доктор хім. наук, професор

Ковтуненко В.О.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри органічної хімії

доктор хім. наук, професор

Хиля В.П.

«\_\_\_» травня 2020 р.

Київ – 2020

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	3
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....	5
1.1. Синтез та властивості похідних 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3- с]піридинів .....	5
1.2. Синтез бензофуоро[2,3-с]піридинів .....	10
1.3 Висновки з літературного огляду .....	14
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ .....	14
2.1. Синтез 3-ацил-2-бромометилбензофуранів .....	14
2.2 Синтез четвертинних солей азолів з 3-ацил-2- бромометилбензофуранів .....	16
2.3 Синтез похідних [1]бензофуоро[3,2- <i>d</i> ]азоло[ <i>a</i> ]піридину .....	19
2.4 Висновки .....	21
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	21
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	36

## ВСТУП

Розробка методів синтезу нових гетероциклічних систем – одна з перспективних задач сучасної органічної хімії. Концепція «молекулярного дизайну» дозволила значно розширити можливості створення раніше не відомих сполук.

Використання «вінілогічного підходу» допомогло визначити одну з перспективних груп «будівельних блоків» для широкого кола азагетероциклів -  $\gamma$ -галогензаміщені  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки, що є досить доступними речовинами та виявляють високу реакційну здатність.

У даній роботі об'єктами дослідження стали 3-ацил-2-бромометилбензофурані – молекули, «вініленова» частина яких входить до складу гетероциклічної системи (Рис. 1)

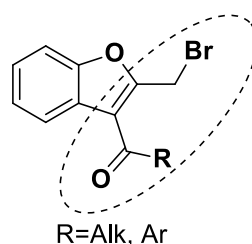


Рис. 1. Загальна будова 3-ацил-2-бромометилбензофуранив

За рахунок того, що бензо[*b*]фуран – структурна платформа багатьох природних та синтетичних біологічно активних сполук, для яких характерний широкий спектр біологічної дії [1,2], вибір даних об'єктів зумовлений не тільки задачею розробки нових методів синтезу конденсованих азагетероциклів, а й перспективністю продуктів для подальших біологічних досліджень.

Для створення нових гетероциклічних систем було обрано один з основних методів модифікації бензофурану – анелювання по грані *c* з іншими гетероароматичними сполуками.

Раніше був розроблений підхід для побудови піридинового кільця, що базується на реакції  $\gamma$ -галогенозаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук з 1,3-діазолами з утворенням відповідних четвертинних солей, які під дією основ здатні до циклізації в полігетероциклічні сполуки з ядром азоло[*a*]піридину.

Таким чином, головною задачею роботи стали: розширення кола  $\gamma$ -галогенозаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів для вивчення реакцій гетероциклізації на їх основі; дослідження властивостей 3-ацил-2-бромометилбензофуранів при взаємодії з третинними амінами гетероциклічного ряду; розробка та вдосконалення методики добудови азолопіридинового фрагменту до бензофурану на основі вищезазначених карбонільних сполук та отримання похідних нових гетероциклічних систем.

## РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1. Синтез та властивості похідних 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридинів

Тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридини – клас сполук, що є спорідненим до досліджуваних в даній роботі, тому увагу було приділено ознайомленню з літературними джерелами та систематизації загальних методів їхнього синтезу.

Найпоширеніший підхід заснований на добудові тетрагідропіридинового циклу, виходячи з похідних 2-(бензофуран-3-іл)етанаміну [3-7] (Схема 1):

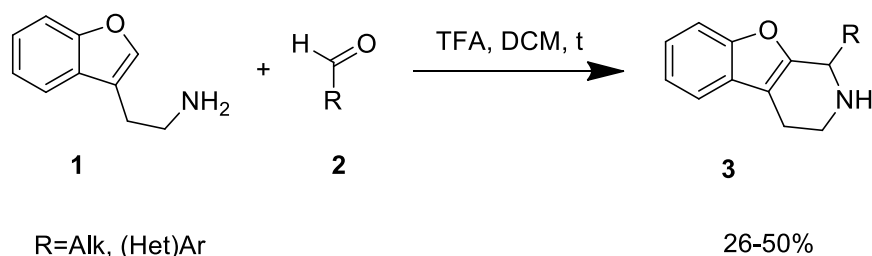


Схема 1. Синтез 1-заміщених похідних 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридинів

Реакцією циклізації з альдегідами 2 були синтезовані заміщені по першому положенню конденсовані, частково гідровані гетероцикли. Виходи зазначених перетворень є невисокими. Методи, описані в першоджерелах, обмежені за рахунок вузького кола субстратів, що здатні витримати умови перебігу реакції, через можливість протікання побічних процесів (самоконденсація вихідних речовин тощо) та високу активність використовуваних альдегідів.

Подальші дослідження виявили біологічну активність отриманих сполук:

1. Здатність до інгібування симпортеру йодиду натрію (NIS).
2. Відновні властивості транспорту йоду в клітинах NIS.

3. Як скафолд для створення антагоністів 5-HT<sub>6</sub> серотонінових рецепторів.

Наступні методи [8-10] є схожими, так як містять фрагмент 2-(бензофуран-3-іл)етанаміну (Схеми 2-4).

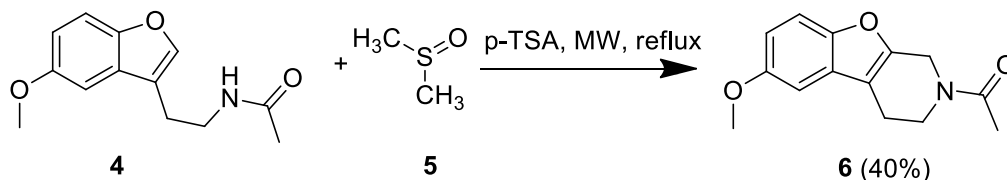


Схема 2. Синтез 1-(6-метокси-3,4-дигідро[2,3-с]піридин-2-іл)етанону

Сполуку 6 отримано з N-(2-(5-метоксибензофуран-3-іл)етил)ацетаміду 4 та диметилсульфоксиду 5 в умовах мікрохвильового синтезу. В даному перетворенні джерелом -CH<sub>2</sub>- фрагменту виступає продукт деградації ДМСО. Таким чином модифікована реакція Пікте-Шпенглера дозволила синтезувати структурно жорсткий аналог мелатоніну – природного гормону.

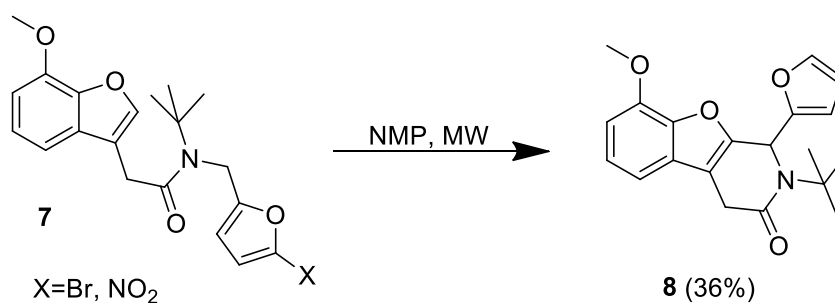


Схема 3. Синтез 2-(трет-бутил)-1-(фуран-2-іл)-8-метокси-1,2-дигідробензофуоро[2,3-с]піридин-3(4H)-ону

Метод, наведений на Схемі 3 також полягає в мікрохвильовому синтезі – внутрішньомолекулярна циклізація похідної 2-(бензофуран-3-іл)ацетаміду. Обмежений за колом субстратів, в роботі наведено лише 2 приклади бажаних продуктів.

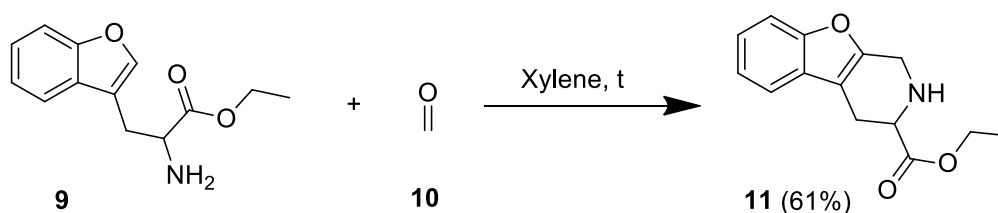


Схема 4. Синтез етил 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-с]піридин-3-карбоксилату

Показаний на Схемі 4 підхід базується на термічній циклізації етил 2-аміно-3-(бензофуран-3-іл)пропаноату з параформом. Вихід 61%. Загалом, дозволяє отримати заміщені по бензольному кільцю бензофуранового фрагменту гетероциклічної системи похідні об'єкту досліджень. Проте в указаній роботі розширений не був.

Наступні методи також засновані на добудові піридинового циклу до бензофурану, проте є менш тривіальними (Схеми 5-7).

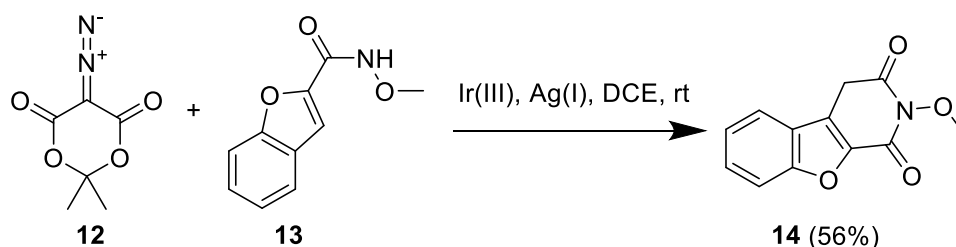


Схема 5. Синтез 2-метоксибензофуоро[2,3-с]піридин-1,3(2H,4H)-діону

Даний підхід заснований на каталітичних властивостях сполук іридію(III) та аргентуму(I) в реакціях, що протікають через утворення електронодифіцитних карбенів (перетворення за типом перегрупування Вольфа) [11].

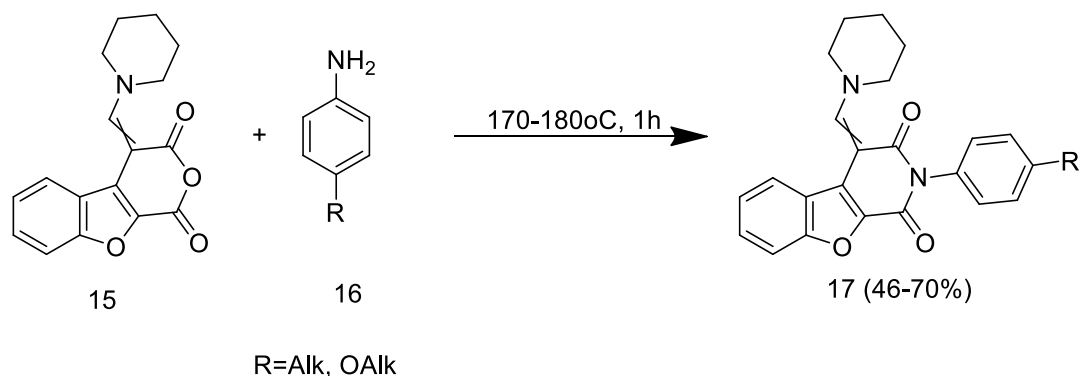


Схема 6. Утворення похідних бензофуоро[2,3-*c*]піридин-1,3(2*H*,4*H*)-діону з 4-(піперидин-1-ілметил)-1*H*-пірано[3,4-*b*]бензофуран-1,3(4*H*)-діону

На наведеній вище схемі зображений підхід до побудови систем типу сполук **14**, проте, на відміну від попереднього, базується на звичайній реакції нуклеофільного заміщення – взаємодії ангідридів двохоснованих кислот, що містять бензофурановий фрагмент **15** з ароматичними амінами **16** (та гідразинами) при нагріванні (у конкретному випадку – сплавлянні) [12,13].

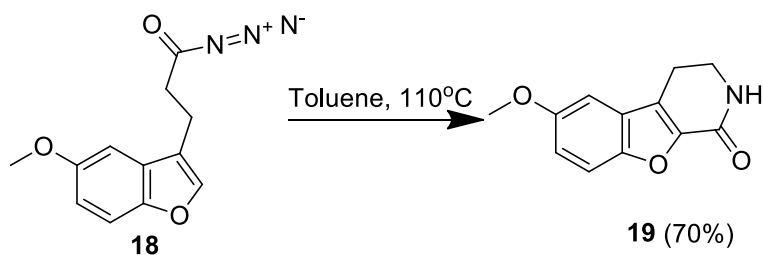


Схема 7. Синтез 6-метокси-3,4-дигідробензофуоро[2,3-*c*]піридин-1(2*H*)-ону

Сполуку **19** було отримано за модифікованою реакцією Курціуса з відповідного ацилазиду **18**. При термічному розкладі азиду утворюється електронодифіцитний атом азоту (секстетний), до якого мігрує алкільна група бічного ланцюга бензофурану. За рахунок відсутності в реакційній суміші нуклеофілів, електрофільний центр карбонільної групи атакується точкою найбільшої електронної густини -  $\alpha$ -атомом вуглецю. Подальший [1,2]-зсув протону завершує утворення бажаної сполуки [14].

Принципово відмінний підхід для створення тетрагідробензофуоро[2,3-*c*]піридинів – добування бензофуранового кільця до фрагменту піперидини.

Основним синтоном цього шляху є піперидин-3-он. В наступних схемах наведені методи, що базуються саме на даній стратегії синтезу бажаних сполук.

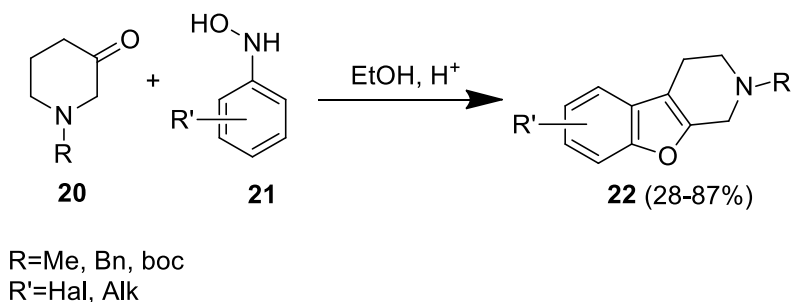


Схема 8. Синтез похідних N-заміщених 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[2,3-*c*]піридинів

На Схемі 8 зображено зручний синтетичний метод, що полягає в реакції гетероциклізації N-заміщених піперидин-3-онів з похідними арил-гідроксиламінів у спиртових розчинах у слабкокислому середовищі. Дозволяє отримати бажані речовини зі здебільшого високими виходами. Основна проблема – регіоселективність перетворення [15-16]. Галогенозаміщені сполуки, отримані даним методом проявили біологічну активність в якості антагоністів МСН-рецепторів [17].

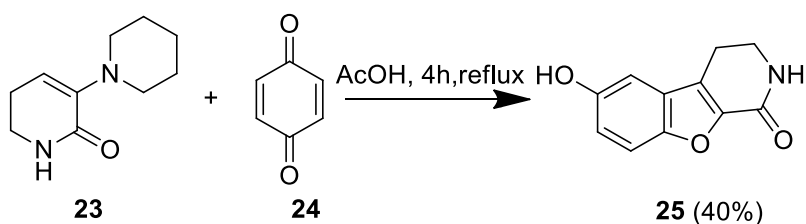


Схема 9. Синтез 6-гідрокси-3,4-дигідробензофуоро[2,3-*c*]піридинону

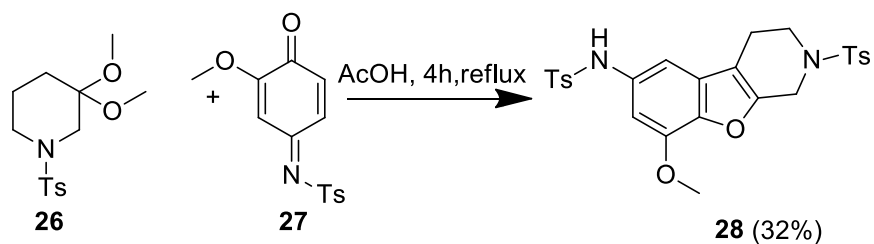


Схема 10. Синтез 8-метокси-тетрагідробензофуоро[2,3-*c*]піридин-6-аміну

Схема 9 та 10 ілюструє споріднені методи отримання тетрагідропіридилконденсованих бензофуранів, вихідними сполуками для яких є кеталі та єнаміни, утворені з піперидил-3-ону, та похідні хінону [18,19].

## 1.2. Синтез бензофуоро[2,3-*c*]піридинів

Головною задачею даної роботи є синтез похідних бензофуоро[2,3-*c*]піридину, тому методам їх побудови приділено особливу увагу, а відома інформація була систематизована та вивчена.

Відомі шляхи збірки бензофуоропіридинового циклу узагальнено наведені на Схемі 11.

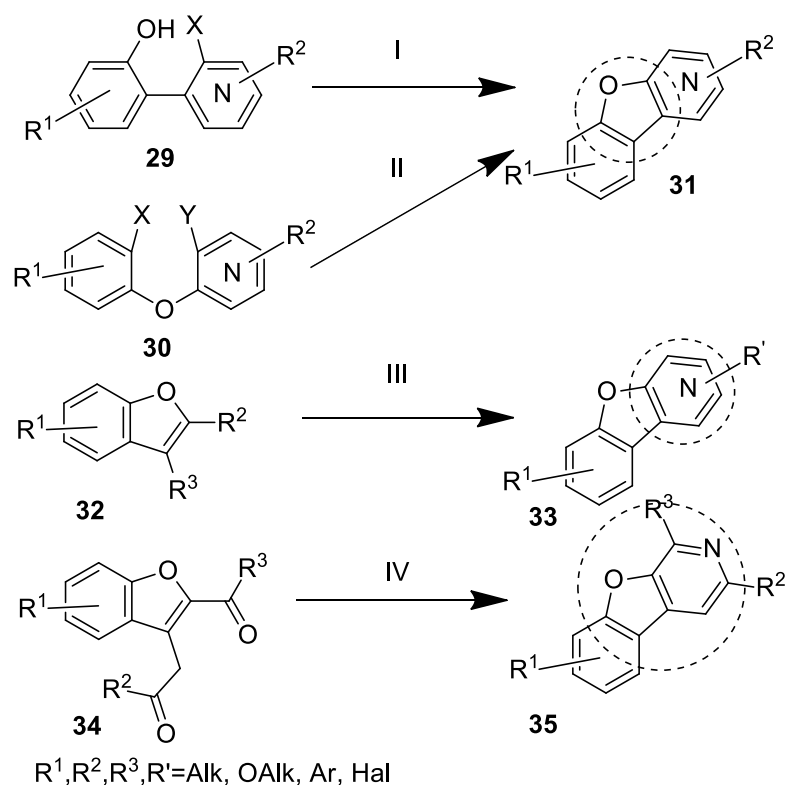


Схема 11. Синтетичні шляхи до бензофуоро[2,3-*c*]піридину

Перший шлях (Схема 11, I) полягає в добудові фуранового кільця з утворенням трициклічної системи бензофуоропіридину, що досягається внутрішньомолекулярною  $S_NAr$  етерифікацією 2-(галогенопіридил)фенолів [20]. Метод є досить зручним та перспективним через відносну легкість отримання вихідних речовин та надійність подібного заміщення в гетероароматичному ядрі.

Стратегія II схеми 11 також заснована на циклізації у фрагмент фурану і досягається шляхом внутрішньомолекулярного дегідрогалогенування, каталізованого перехідними металами [21], або відновного дегалосполучення похідних фенілпіридилового етеру [22]. У першому випадку виникає проблема регіоселективності при наявності замісників в мета-положенні фенільного кільця.

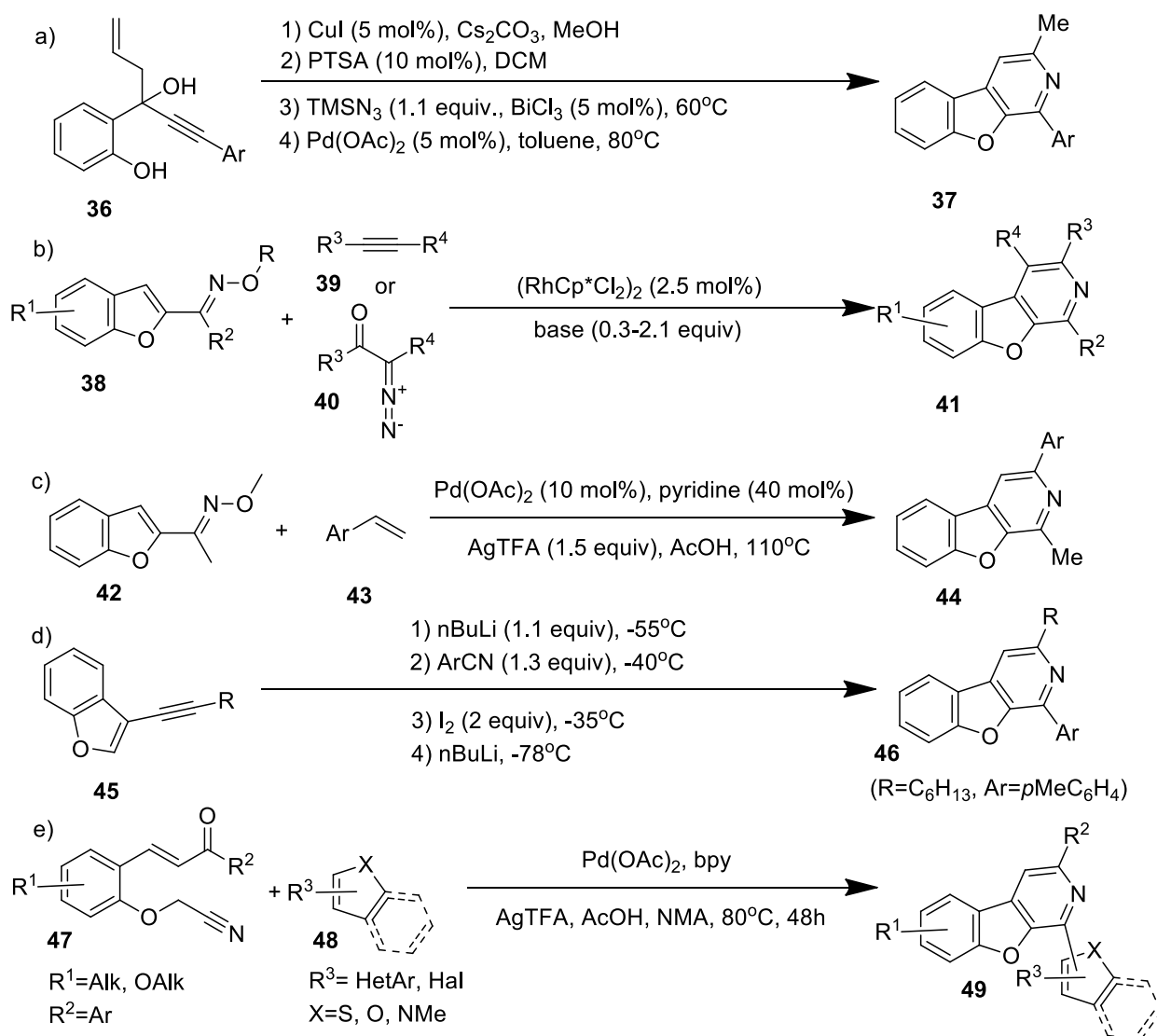
Інший підхід – анелювання піридинового кільця до бензо[*b*]фурану [23],[24] (схема 11, III, IV). Останній полягає у взаємодії 1,5-дикарбонільних сполук дигідробензофуранів (синтон «5C») з ацетатом амонію (синтон «1N»)

в оцтовій кислоті при підвищених температурах. Досить простий метод, дозволяє отримати бажані речовини з помірними та високими виходами (40-80%).

Схема 12 ілюструє найсучасніші розробки в синтезі піридобензофуранів.

Метод а) – чотирьохступеневий процес, що проводиться без виділення реакційної суміші. Перший етап каталізується сполуками одновалентного купруму – циклізація в бензодигідрофуран. На другому відбувається дегідратація інтермедіату під дією *p*-толуенсульфо кислоти, утворюється система, що під дією хлориду вісмуту(III) приєднує азид-аніон. Завершальним етапом є паладій-каталізоване перегрупування в заміщений бензофуоро[2,3-*c*]піридин [25].

Два окремі методи б) – Rh(III)-каталізована міжмолекулярна циклізація оксимів (утворюється *in situ* з кетонів та гідроксиламіну) з алкінами [26] та їх синтетичними еквівалентами – діазокетонами [27].



## Схема 12. Сучасні підходи до синтезу бензофуоро[2,3-с]піридину

Метод с) – паладій-каталізована циклізація метокси-кетоксимів зі стиринами у присутності трифторацетату срібла [28]. Метод зручний через доступність вихідних сполук, проте не показана висока регіоселективність, що обмежує його використання.

Метод d) полягає в літіюванні 3-алкілбензофуранів по положенню 2. Отриманий карбаніон вступає в реакцію приєднання до відповідного нітрилу. Послідовне додавання йоду та обробка отриманого інтермедіату бутиллітієм призводить до анелювання з утворенням бензофуоропіридинієвого аніону, протонування якого є завершальною стадією синтезу бажаних сполук [29].

Останнім в даному літературному огляді є синтез бензофуоро[2,3-*c*]піридину через паладій-каталізований тандемний процес – С-Н приєднання-циклізацію-ароматизацію 2-(ціанометокси)халконів з тіофенами [30]. Метод дозволив отримати широке коло тіофен-заміщених піридобензофуранів.

### 1.3 Висновки з літературного огляду

Аналіз літературних даних свідчить про біологічну перспективність та важливість похідних бензофуоро[2,3-*c*]піридину. Серед них виявлено сполуки класу анксиолітиків, антиконвульсантів [31] (Рис. 2, **50**) та інгібітори фосфодіестерази-10 (Рис. 2, **51**) [32]. Бензофуоро-[2,3-*c*]піридин-3-іл(хінуклідин-3-іл)метанон (Рис. 2, **52**) проявив активність щодо діяльності центральної нервової системи [33].

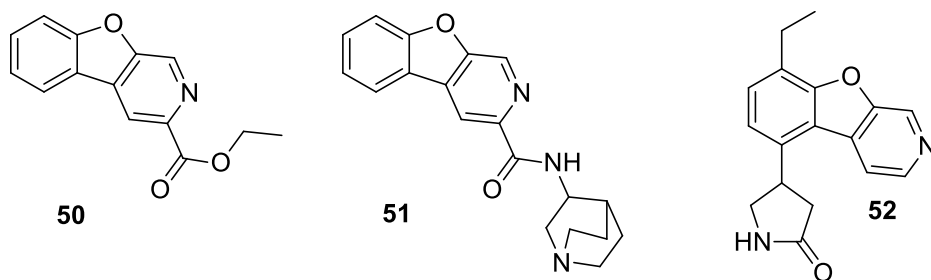


Рис. 2. Біологічно активні похідні бензофуоро[2,3-*c*]піридину

Виходячи зі змісту опрацьованих джерел можна зробити висновок про обмеженість методів побудови цільової гетероциклічної системи, а відсутність інформації по азолоконденсованим по грані *a* бензофуоропіридинам дало поштовх до створення даної роботи.

## РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

### 2.1. Синтез 3-ацил-2-бромометилбензофуранів

Вихідними об'єктами даного дослідження стали 3-ацил-2-бромометилбензофурані – гетероциклічні похідні  $\gamma$ -галогензаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук (Рис 1).

Сполука **58** була відома раніше [34]. Її синтезували, виходячи з 2-метилбензофурану (**54**) (для нашого дослідження отриманий з комерційно доступного бензо[*b*]фурану (**53**) описаним методом [35]). За реакцією Фріделя-Крафтса з ацетилхлоридом у присутності тетрахлориду стануму отримували відповідний продукт ацилювання (**55**), що надалі по Волю-Циглеру (радикальне галогенування в алільне або бензильне положення) бромували з утворенням 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)етан-1-ону.

Даний підхід було випробувано для синтезу сполук **59** та **60** і для останньої виявився малоефективним через низький вихід електрофільного заміщення з використанням бензоїл хлориду (Схема 13).

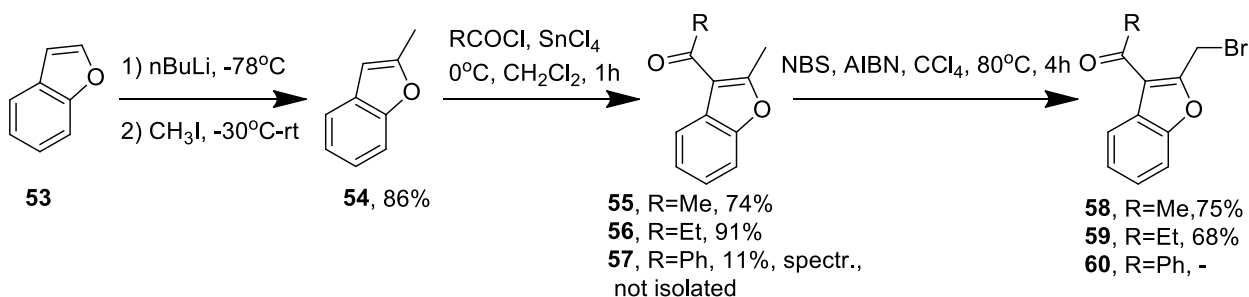


Схема 13. Синтез 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)етан-1-ону (**58**) та 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)пропан-1-ону (**59**)

Таким чином було синтезовано раніше невідому сполуку **59** та розроблено більш ефективний метод синтезу структури **56**, у порівнянні з відомим (вихід 91% проти 45%) [36].

Так як основною проблемою в отриманні кетону **60** стала мала ефективність перетворення **54**>**57**, а відомі методи синтезу 3-бензоїл-2-метилбензофурану передбачували більшу трудомісткість або обмежувалися доступністю вихідних речовин, було вирішено модифікувати шлях 2-метилбензофуран>(2-метилбензофуран-3-іл)(феніл)метанон. У літературних джерелах безліч підходів до створення  $\text{C}-\text{C}$  зв'язку, що полягають у реакції металоорганічних сполук з карбонільними. Для досягнення заданої мети було

обрано метод синтезу кетонів через взаємодію літійованих похідних гетероциклів з хлорангідридами ароматичних кислот [37].

Перший етап – отримання описаного в літературі 3-бромо-2-метилбензофурану (**54a**) шляхом звичайного електрофільного бромовання 2-метилбензофурану в положення 3 N-бромсукцинімідом в тетрагідрофурані за кімнатної температури [38]. Другий – обмін галогену на метал з подальшою взаємодією з бензоїл хлоридом (Схема 14).

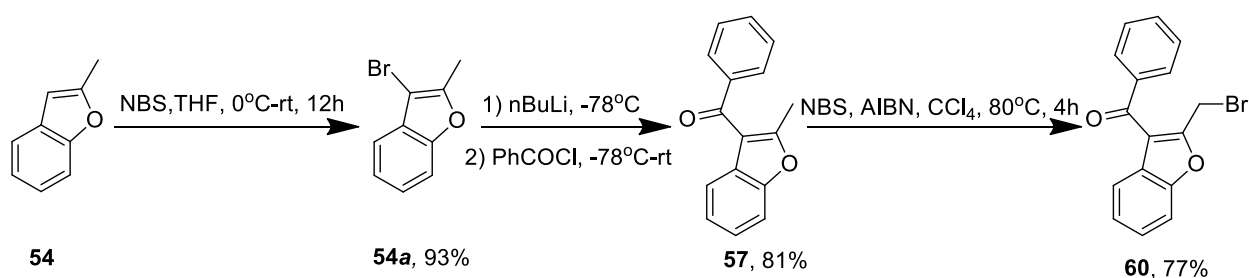


Схема 14. Синтез (2-(бромометил)бензофуран-3-іл)(феніл)метанону

Завершальний етап створення сполуки **60** дублюється з відповідною стадією на Схемі 13.

## 2.2 Синтез четвертинних солей азолів з 3-ацил-2-бромометилбензофуранів

Так як однією з основних задач даної роботи стала розробка методу добудови азолопіридинового фрагменту до бензофурану на основі  $\gamma$ -галогенозаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів, наступним етапом стало вивчення взаємодії сполук **58-60** з азолами.

Про активність  $\gamma$ -бромозаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених сполук в реакціях алкілювання амінів відомо давно [39-41].

Для даного дослідження були обрані найбільш комерційно доступні азоли - 1-метил-1*H*-імідазол, 1-метил-1*H*-1,2,4-тріазол, 4*H*-1,2,4-тріазол-4-амін та 4-метилтіазол. Взаємодія даних сполук з 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)етан-1-оном (**58**) проводилася за кімнатної

температури в ацетоні. Було виявлено, що вихід даного перетворення підвищується при збільшенні основності вихідного третинного гетероциклічного аміну, проте з'являється можливість подальшого протікання реакції – утворення карбінолу. Таким чином, результатом реакції з N-аміотріазолом була суміш 1:1 четвертинної солі та продукта альдольної конденсації (виявлено за появою дублету дублетів в спектрі ПМР в області 6-6,5 мд). Її частково вдалося розділити кристалізацією з ацетону з відділенням чистої кватернізованої сполуки, проте для подальших перетворень нас влаштував і неочищений продукт.

Іншою проблемою, яка виникла саме із зазначеною вище реакцією, стала конденсація аміно-групи четвертинної солі 4*H*-1,2,4-тріазол-4-аміну з ацетоном, що було ідентифіковано за зникненням сигналу інтенсивністю 2Н в області 5,5-6,2 мд та появою двох синглетів інтенсивністю 3Н в сильному полі протонного спектру. Для запобігання даного процесу алкілування азолів сполуками **59** і **60** проводилося в іншому апротонному полярному розчиннику – ацетонітрилі.

Також було виявлено іншу закономірність – реакція у випадку (2-(бромометил)бензофуран-3-іл)(феніл)метанону протікає набагато повільніше, на відміну від ацетил- та пропіоніл-заміщених похідних бромометилбензофурану і потребувала підвищення температурних умов. А реакцію з 4*H*-1,2,4-тріазол-4-аміном не вдалося зупинити на стадії четвертинної солі, єдиний результат – продукт альдольної конденсації **76**.

Виходи даного перетворення високі (65-93%) і, що досить важливо, майже не потребує очистки.

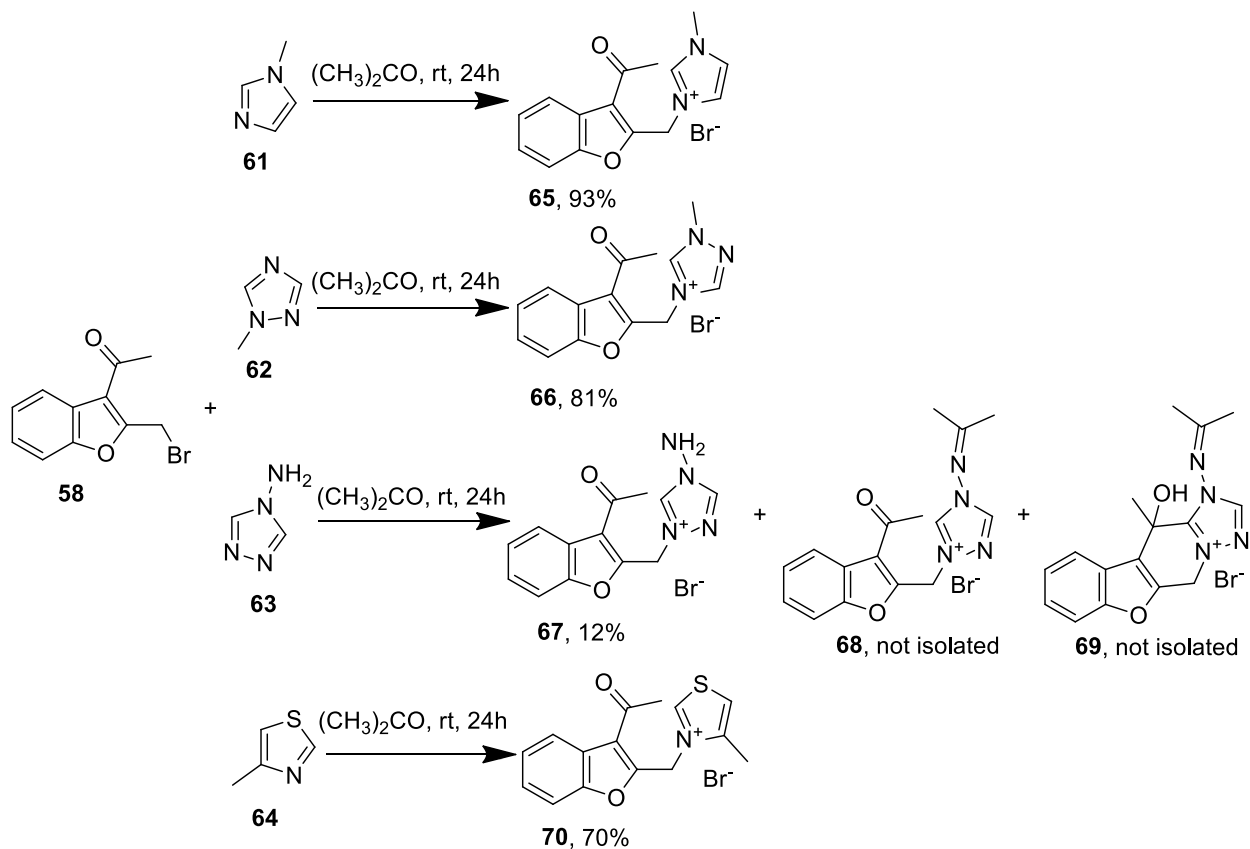


Схема 15. Синтез четвертинних солей азолів з 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)етан-1-ону

Таким чином було синтезовано ряд невідомих раніше сполук **65-78**. Усі, окрім структур **68** і **69**, виділено у вигляді індивідуальних речовин та досліджено фізичними методами.

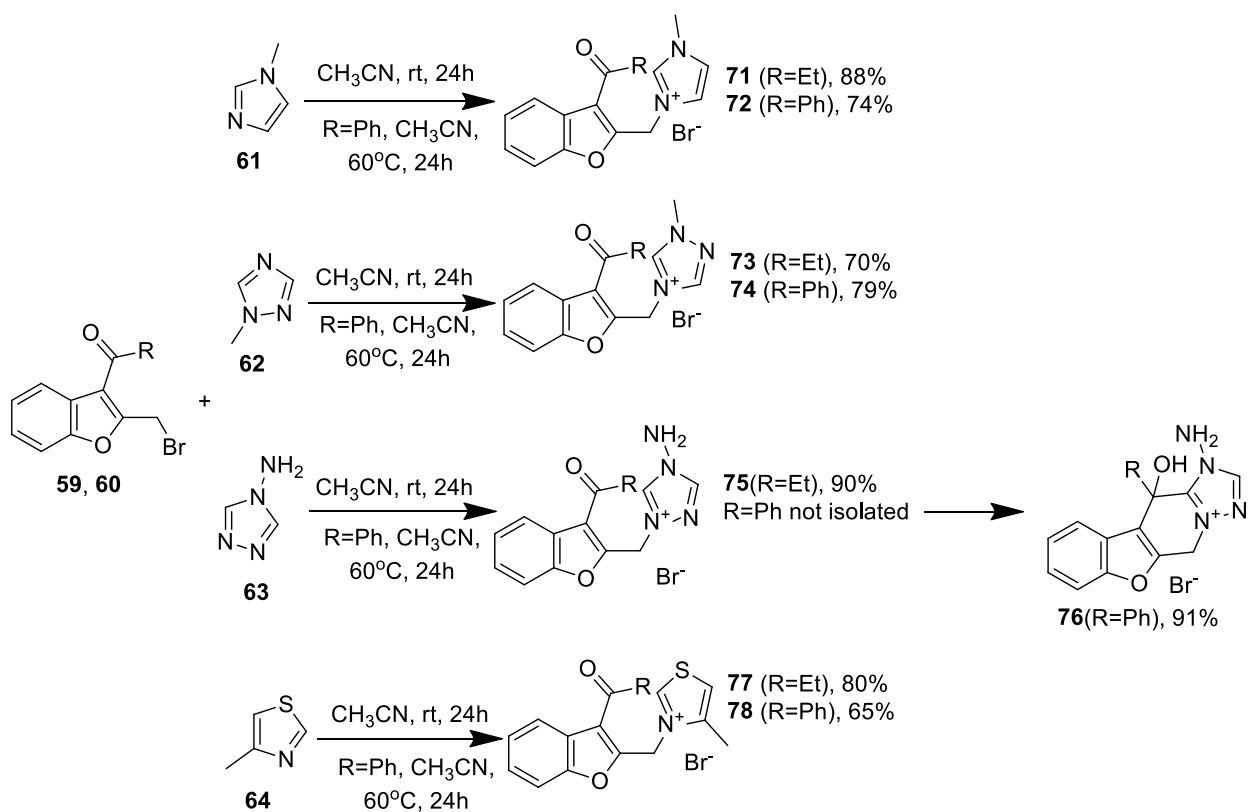


Схема 16. Синтез четвертинних солей азолів з 1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)пропан-1-ону та (2-(бромометил)бензофуран-3-іл)(феніл)метанону

### 2.3 Синтез похідних [1]бензофуоро[3,2-*d*]азоло[*a*]піридину

Завершальним етапом на шляху створення нових поліконденсованих гетероциклічних систем на основі бензофуоропіридину стала циклізація сполук **65-78**.

Метод базується на добудові азолопіридинового фрагменту до структури бензофурану (Схема 17). Дане перетворення стає можливим за рахунок підвищення рухливості водню в  $\alpha$ -положенні азолу четвертинної солі в порівнянні з вихідним гетероциклом. Під дією основ відбувається атака цим положенням (найбільша електронна густина спостерігається саме на ньому) по карбонільній групі, що призводить до утворення карбінолу, при подальшій дегідратації якого молекула ароматизується в піридин.

Дана реакція проводилася в метанолі в присутності триетиламіну при кип'ятінні протягом 12 годин.

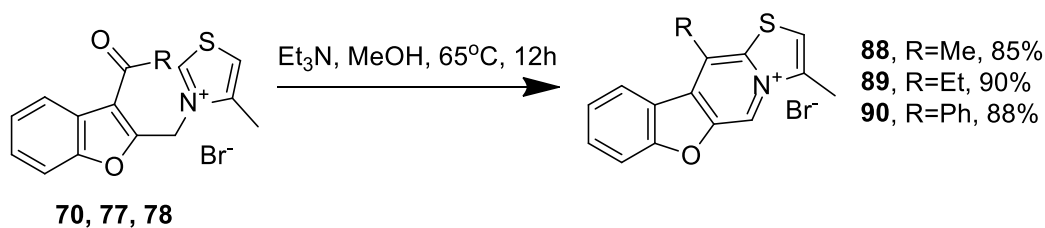
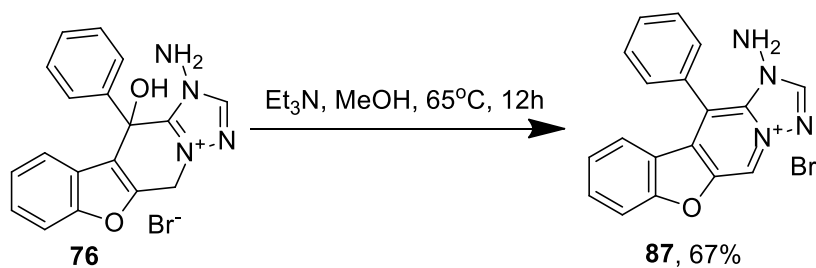
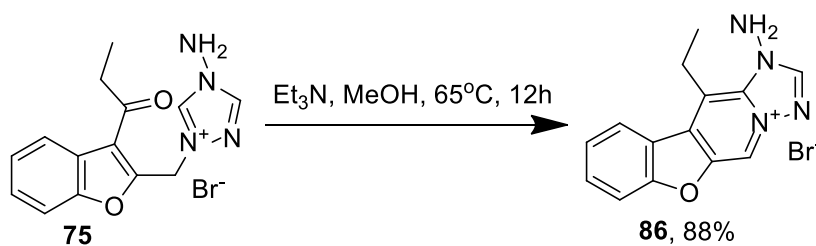
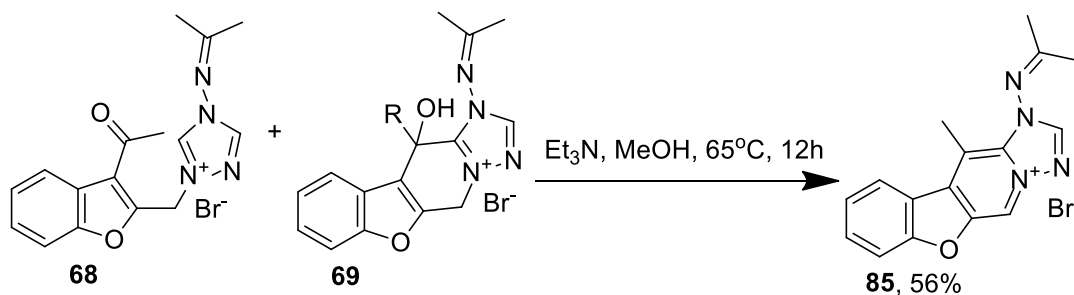
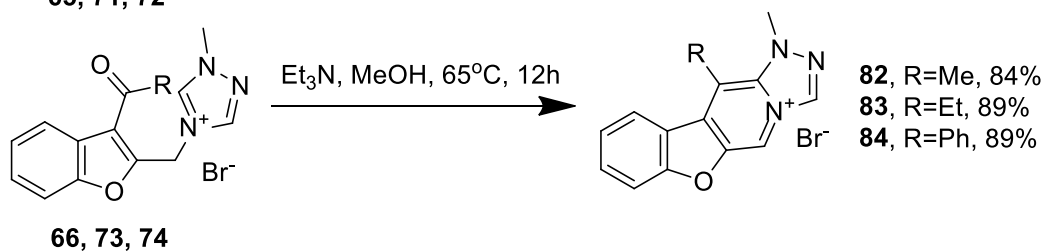
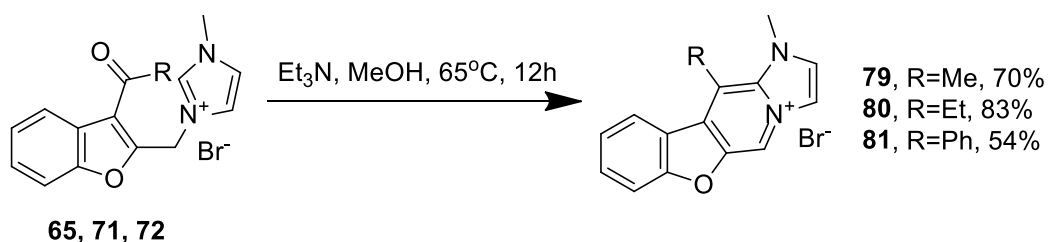


Схема 17. Синтез похідних бензофуро[3,2-*d*]азоло[*a*]піридину

Сполуки **79-90**, аналоги яких не відомі, були виділені в індивідуальному вигляді, будова вивчена за допомогою фізичних методів дослідження.

## 2.4 Висновки

1. У даній роботі успішно вивчено реакції гетероциклізації на основі  $\gamma$ -галогенозаміщених  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів.
2. Досліджено властивості 3-ацил-2-бромометилбензофуранів при взаємодії з третинними амінами гетероциклічного ряду.
3. Розроблено та вдосконалено методики добудови азолопіридинового фрагменту до бензофурану на основі вищезазначених карбонільних сполук та отриманно похідні нових гетероциклічних систем:
  - бензофуоро[3,2-*d*]імідазо[1,2-*a*]піридину
  - бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]піридину
  - бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридину
  - бензофуоро[3,2-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піридину

## РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Температури топлення визначені на нагрівальному приладі Тиле.  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри були отримані на приладі 500 МГц ЯМР спектрометрі (при 499.9 МГц для протонів та 124.9 МГц для вуглецю-13) та 400 МГц ЯМР спектрометрі DRX-400 “Bruker” (при 400.4 МГц для протонів, 100.7 МГц для вуглецю-13). Хімічні зсуви наведено в мільйонних частках відносно тетраметилсилану( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) в якості внутрішнього еталону. HPLC–MS аналізи були проведені на LC–MS інструменті (хімічна іонізація (CI) та іонізація електронним ударом (ESI)) або на GC–MS інструменті (іонізація електронним ударом (EI)).

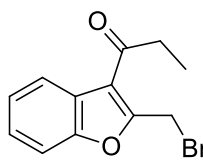
Сполуки **54**, **54a**, **55** і **58** були отримані за описаними в літературі методиками.

### Процедура синтезу (2-метилбензофуран-3-іл)(феніл)метанону

В атмосфері аргону до розчину 100 ммоль сполуки **54a** у 350 мл сухого тетрагідрофурану, охолодженого до  $-90^{\circ}\text{C}$  додають по краплинам 105 ммоль (42 мл) 2,5М розчину н-бутиллітію в гексані. Суміш перемішують протягом 40 хвилин при температурі  $-78^{\circ}\text{C}$ , спостерігається випадіння осаду (карбаніону). Отриману суспензію повторно охолоджують до  $-90^{\circ}\text{C}$  і обережно додають до неї 105 ммоль бензоїл хлориду, розчиненого в 100 мл ТГФ. Реакція екзотермічна. Після завершення реакції суміш доводять до  $0^{\circ}\text{C}$  та розбавляють 200 мл води й екстрагують МТБЕ. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та упарюють на роторному випаровувачі. Отриманий сирий продукт (**57**) використовують без подальшої очистки (вихід 81%, за даними масс-спектру, що показав 86% чистоти продукту).

### Загальна процедура бромовання сполук **55-57**

До розчину кетону (**55-57**) в  $\text{CCl}_4$  додають 1.1 eq NBS та 0,05 eq AIBN. Суміш кип'ячать 4 години. Після цього охолоджують та фільтрують. Фільтрат 2 рази промивають водним гідрокарбонатом натрію, сушать над сульфатом натрію та упарюють. Перекристалізують із розчину гексан-МТБЕ 2:1.

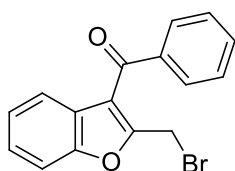


**1-(2-(бромометил)бензофуран-3-іл)пропан-1-он (59)**

Вихід: 68%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення  $55^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.7 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 2 H), 1.14 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

GCMS (EI):  $[\text{M}]^+=268$  (RT=10.36 хвилини).



**2-(бромометил)бензофуран-3-іл)(феніл)метанон (60)**

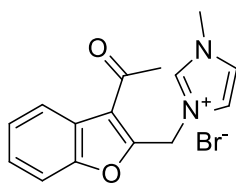
Вихід: 77%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 83<sup>0</sup>С.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 7.79 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 4.76 (s, 1H).

GCMS (EI): [M]<sup>+</sup>=315 (RT=11.17 хвилини).

### Процедура отримання четвертинних солей азолів 65-78

Розчин 10 ммоль бромкетону (**58-60**) та 10 ммоль азолу в 80 мл ацетону (для **58**) або ацетонітрилу (для **59, 60**) перемішують за кімнатної температури (для **58, 59**) або при 60<sup>0</sup>С (для **60**) 24 години. Осад, що випав, відфільтрують, промивають холодним ацетонітрилом. Отримані продукти перекристалізують з ацетонітрилу.



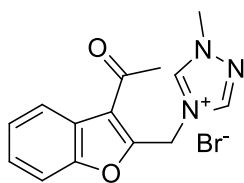
**3-((3-ацетилбензофуран-2-іл)метил)-1-метил-1H-імідазол-3-іум бромід (65)**

Вихід: 93%. Жовтувата кристалічна речовина, температура плавлення 175<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.28 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 187.7, 155.5, 153.7, 140.1, 126.8, 125.3, 124.8, 124.4, 123.9, 122.7, 120.9, 112.4, 48.3, 31.8, 25.8.

MS (m/z, CI): 256.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.804 min.



**4-((3-ацетилбензофуран-2-іл)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-**

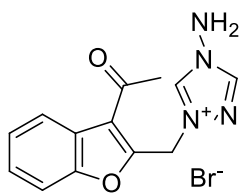
**тріазол-4-іум бромід (66)**

Вихід: 81%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 187<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.24 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.7 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 194.7, 154.1, 145.4, 143.9, 126.7, 125.3, 124.8, 122.6, 120.1, 112.41, 44.5, 39.3, 31.8.

MS (m/z, CI): 257.1 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.805 min.



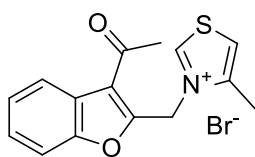
**1-((3-ацетилбензофуран-2-іл)метил)-4-аміно-4*H*-1,2,4-**

**тріазол-1-іум бромід (67)**

Вихід: 12%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 189<sup>0</sup>С.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (d, J=7 Hz, 1H), 7.7 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 2.75 (s, 3H).

MS (m/z, CI): 258.0 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.896 min.



**3-((3-ацетилбензофуран-2-іл)метил)-4-метилтіазол-3-іум**

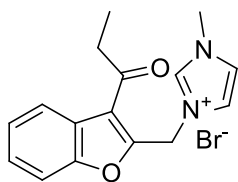
**бромід (70)**

Вихід: 70%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 194<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 194.8, 162, 154.1, 153.9, 146.7, 126.7, 125.3, 124.8, 122.9, 122.6, 119.9, 112.4, 49.4, 31.9, 13.2.

MS (m/z, CI): 274.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.668 min.



**1-метил-3-((3-пропіонілбензофуран-2-іл)метил)-1H-**

**імідазол-3-іум**

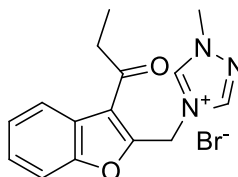
**бромід (71)**

Вихід: 88%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 149<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.2-3.12 (m, 2H), 1.15 (t, J=6.9 Hz, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 197.4, 154.9, 154, 137.8, 126.6, 125.2, 124.6, 124.3, 123.4, 122.7, 119.5, 112.3, 45.8, 36.6, 36.4, 7.9.

MS (m/z, CI): 269.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.938 min.



**1-метил-4-((3-пропіонілбензофуран-2-іл)метил)-1H-1,2,4-**

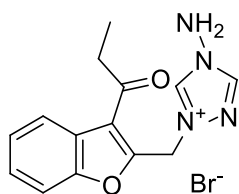
**тріазол-4-іум бромід (73)**

Вихід: 70%. Жовтувата кристалічна речовина, температура плавлення 163<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.22 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 197.4, 154.1, 154, 145.4, 143.8, 126.7, 125.2, 124.6, 122.7, 119.8, 112.4, 44.6, 39.3, 36.5, 7.9.

MS (m/z, CI): 271.0 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.910 min.



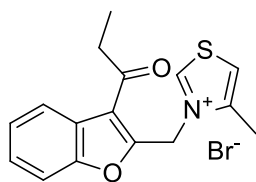
**4-аміно-1-((3-пропіонілбензофуран-2-іл)метил)-4H-1,2,4-тріазол-1-іум бромід (75)**

Вихід: 90%. Жовтувата кристалічна речовина, температура плавлення 192<sup>0</sup>С.

ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 1.13 (t, J=6.9 Hz, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 197.4, 154.1, 153.7, 145.9, 143.9, 126.7, 125.2, 124.5, 122.8, 120.1, 112.3, 48.8, 36.5, 7.9.

MS (m/z, CI): 271.0 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.910 min.



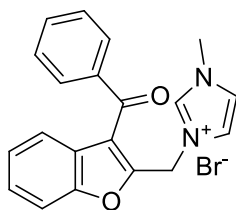
**4-метил-3-((3-пропіонілбензофуран-2-іл)метил)тіазол-3-іум бромід (77)**

Вихід: 80%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 183<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 7.68-7.6 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.47 (s, 3H) 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 197.5, 162, 154.2, 153.6, 146.7, 126.6, 125.3, 124.5, 122.8, 122.7, 119.7, 112.4, 49.4, 36.6, 13.2, 7.9.

MS (m/z, CI): 288.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.760 min.



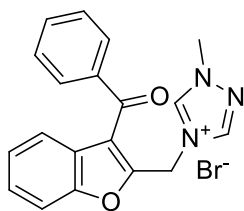
**3-((3-бензоїлбензофуран-2-іл)метил)-1-метил-1H-імідазол-3-іум бромід (72)**

Вихід: 74%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 184<sup>0</sup>С з розкладом.

ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.24 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 3H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.58 (t, J=8 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 190.6, 154.7, 154.1, 138.3, 137.8, 134.3, 129.7, 129.4, 126.8, 125.8, 125, 124.4, 123.4, 122, 120.1, 112.4, 45.4, 36.5.

MS (m/z, CI): 318.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.867 min.



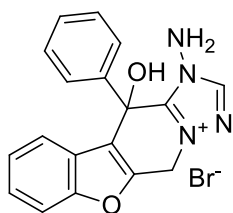
**4-((3-бензоїлбензофуран-2-іл)метил)-1-метил-1H-1,2,4-тріазол-4-іум бромід (74)**

Вихід: 79%. Біла кристалічна речовина, температура плавлення 263<sup>0</sup>С.

ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.0 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 191.1, 155.7, 151.7, 145.5, 144.11, 138.7, 129.6, 129.5, 126.3, 126.1, 124.4, 123.7, 120.6, 116.3, 112.4, 68.8, 44.6, 38.9.

MS (m/z, CI): 318.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.060 min.



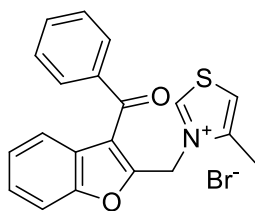
**1-аміно-11-гідрокси-11-феніл-5,11-дигідро-1H-бензофуро[3,2-d][1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-4-іум бромід (76)**

Вихід: 91%. Білий порошок, температура плавлення 212<sup>0</sup>С.

ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.35 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.6 (s, 2H), 6.11 (dd, J=17.9 Hz, 2H).

ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 155.6, 151, 147, 145.5, 138.5, 129, 128.8, 126.7, 125.9, 124.3, 123.8, 120.6, 116.5, 112.3, 69.3, 48.7.

MS (m/z, CI): 320.2 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.693 min.



**3-((3-бензоілбензофуран-2-іл)метил)-4-метилтіазол-3-іум бромід (78)**

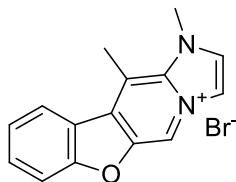
Вихід: 65%. Жовта кристалічна речовина, температура плавлення 190<sup>0</sup>С.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.75 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.6 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.3 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)

MS (m/z, CI): 334.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=1.014 min.

### Процедура отримання похідних бензофуоро[3,2-*d*]азоло[*a*]піридину

4 ммоль сполуки **65-78** розчиняють у 30 мл метанолу, додають 0,5 мл триетиламіну та кип'яють зі зворотнім холодильником протягом 12 годин. Після проходження реакції розчин упарюють під зниженим тиском. Залишок кристалізують з ацетонітрилу.



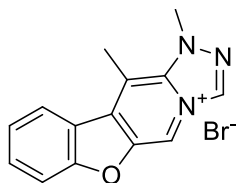
### **1,11-диметил-1H-бензофуоро[3,2-*d*]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-іум бромід (79)**

Вихід: 70%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^\circ\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.41 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.51 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.2 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 158.8, 147.6, 136.8, 132.2, 130.7, 129.6, 125.4, 124.8, 121.5, 116.9, 114.8, 112.7, 111, 38.4, 14.6.

MS (m/z, CI): 238.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.700 min.



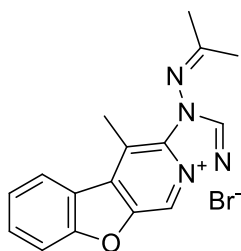
### **1,11-диметил-1H-бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]піридин-4-іум бромід (82)**

Вихід: 84%. Білий порошок, температура плавлення >300°C з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.77 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.59 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 3.25 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.9, 148.2, 136, 135.3, 134.7, 133.6, 126.2, 125.3, 121, 115.3, 113, 108.9, 41.1, 14.4.

MS (m/z, CI): 239.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.606 min.



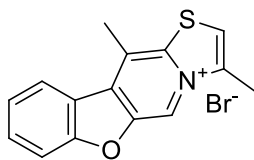
**11-метил-1-(пропан-2-іліденаміно)-1H-бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридин-4-іум бромід (85)**

Вихід: 56%. Білий порошок, температура плавлення 77°C.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.8 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 173.1, 157.4, 151.6, 146.8, 133, 130.9, 129.5, 124.5, 122.5, 122.3, 113, 112.1, 24.9, 20.1, 9.

MS (m/z, CI): 280.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=1.486 min.



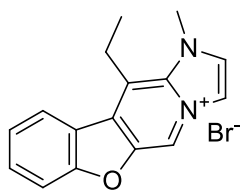
**3,11-диметилбензофуоро[3,2-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піридин-4-іум бромід (88)**

Вихід: 85%. Білий порошок, температура плавлення >300°C з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.93 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.8 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.5, 150.9, 149.1, 139.5, 139.5, 131.2, 126.5, 125.9, 125.7, 120.3, 120.1, 118, 113.2, 17.2, 14.1.

MS (m/z, CI): 255.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.708 min.



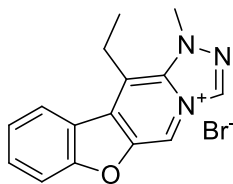
**11-етил-1-метил-1*H*-бензофуоро[3,2-*d*]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-іум бромід (80)**

Вихід: 83%. Білий порошок, температура плавлення 279-283 $^{\circ}\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.49 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.59 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.47 (t,  $J=7.9$  Hz, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 158.9, 147.7, 136.3, 132.4, 130.6, 129.9, 125.2, 125.1, 122.3, 120.9, 115, 112.9, 111.5, 38, 20.6, 14.8.

MS (m/z, CI): 252.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.916 min.



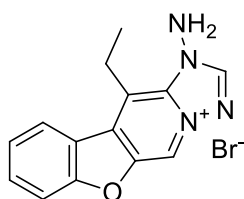
**11-етил-1-метил-1*H*-бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]піридин-4-іум бромід (83)**

Вихід: 89%. Білий порошок, температура плавлення 283-285 $^{\circ}\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.79 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.59 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.5 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H), 1.44 (t,  $J=7.8$  Hz, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160, 148.3, 140.6, 136, 134.6, 133.7, 126, 125.6, 120.5, 120.4, 113.1, 109.4, 40.8, 20.6, 14.3.

MS (m/z, CI): 253.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.660 min.



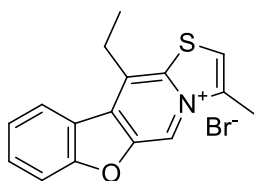
**1-аміно-11-етил-1H-бензофуро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридин-4-іум бромід (86)**

Вихід: 88%. Білий порошок, температура плавлення 125-127 $^{\circ}\text{C}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.76 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 1.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 157.4, 151.4, 147.4, 132.4, 130.8, 129.51, 127, 124.6, 124.5, 121.8, 116.6, 113.1, 21.5, 13.7.

MS (m/z, CI): 253.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=1.146 min.



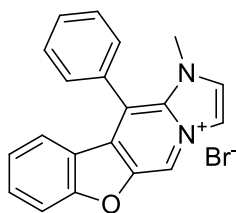
**11-етил-3-метилбензофуро[3,2-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піридин-4-іум бромід (89)**

Вихід: 90%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^{\circ}\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.98 (s, 1H), 8.5 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.94 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.61-3.5 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.43 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.6, 151.3, 148.6, 139.5, 133.6, 131.8, 130.6, 126, 125.7, 120, 119.8, 118.3, 113.3, 24.8, 14.2, 12.5.

MS (m/z, CI): 270.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.969 min.



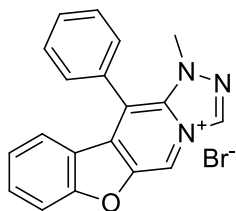
**1-метил-11-феніл-1H-бензофуоро[3,2-*d*]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-іум бромід (81)**

Вихід: 54%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^\circ\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.64 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 6H), 7.24 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 159.3, 147.5, 135.5, 132.9, 131.6, 131, 130.9, 130.44, 129.9, 129.5, 124.8, 123.7, 121.2, 118.9, 115.2, 113.1, 113, 37.6.

MS (m/z, CI): 300.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=1.041 min.



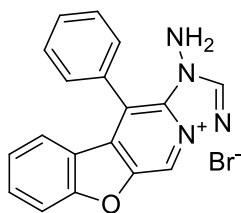
**1-метил-11-феніл-1H-бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]піридин-4-іум бромід (84)**

Вихід: 89%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^\circ\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.9 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.74-7.4 (m, 2H), 7.32 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ),  $\delta$ , м.ч.: 150.8, 140.7, 139.6, 135.9, 135.7, 132.7, 131.2, 130.53, 129.7, 126.1, 126, 120.9, 118.1, 113.6, 109.8, 40.3

MS (m/z, CI): 301.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.864 min.



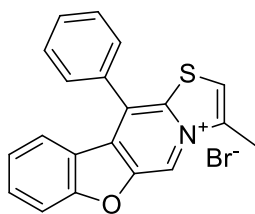
**1-аміно-11-феніл-1H-бензофуоро[3,2-*d*][1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридин-4-іум бромід (87)**

Вихід: 67%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^\circ\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.93 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.67-7.47 (m, 7H), 7.22 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 5.5 (s, 2H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 157.7, 150.8, 146.5, 133.7, 132.6, 131.2, 131, 129.7, 129.5, 129.3, 124.1, 123.3, 122.7, 121.8, 115.1, 113.1.

MS (m/z, CI): 301.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=1.361 min.



**3-метил-11-фенілбензофуоро[3,2-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піридин-4-іум бромід (90)**

Вихід: 67%. Білий порошок, температура плавлення  $>300^\circ\text{C}$  з розкладом.

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.11 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz,1H), 7.87 (t, J=8.4Hz,1H), 7.8 (s, 5H), 7.46 (t, J=7.8Hz,1H), 7.31 (d, J=8.1Hz,1H), 2.86 (s, 3H).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 160.1, 151.5, 150.2, 139.5, 134.1, 132.4, 131.7, 131, 130.7, 129.2, 129.1, 125.7, 124.3, 121.1, 119.8, 119.2, 113.6, 14.2.

MS (m/z, CI): 318.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=0.839 min.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *In Advances Het. Chem.* **2015**, *117*, 261-376.
2. Kwiecien, H.; Goszczynska, A.; Rokosz, P. *Curr. Pharm. Design* **2016**, *22*, 879-894.
3. Ambroise, Yves; Lacotte, Pierre. Commissariat a l'energie atomique et aux energies alternatives, EP2738173, 2014.
4. Voskressensky, Leonid G.; Kovaleva, Svetlana; Borisova, Tatiana N.; Eresko, Alexandr B.; Tolkunov, Valery S.; Tolkunov, Sergey V.; Khrustalev, Victor N.; Varlamov, Alexey V. *Synthetic Communications*, **2012**, *22*.
5. Sundar, Babu G.; Bailey, Thomas R.; Dunn, Derek D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*.
6. Neurogen carporation, WO2009/3003, 2008.
7. McCoy, Elizabeth; Galan, M. Carmen; O'Connor, Sarah E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*.
8. Mesangeau, Christophe; Yous, Said; Peres, Basile; Lesieur, Daniel; Besson, Thierry. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*.
9. Crawford, Kenneth R.; Bur, Scott K.; Straub, Christopher S.; Padwa, Albert. *Organic Letters* **2003**, *5*.
10. Huth; Schmiechen; Motoc; Beetz; Breitkopf; Frost; Schumann; Thielert. *Archiv der Pharmazie* **1988**, *321*.
11. Phatake, Ravindra S.; Patel, Pitambar; Ramana, Chepuri V. *Organic Letters* **2016**, *18*, 2828 – 2831.
12. Patankar; Athalye; Verma; Dalvi. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry* **2000**, *39*, 548 – 550.
13. Patankar, Jyoti A.; Khombare, Rajiv T.; Khanwelkar, Rahul R.; Shet, Jyoti B. *Journal of Chemical Research* **2008**, *3*, 129 – 133.
14. Fournier,C.; Boyer,F. *Sciences Chimiques* **1970**, *270*, 1179 – 1182.

15. Aksanova, L.A. et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1973**, *9*, 289 – 292.
16. Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, US4740602, 1988.
17. Albany Molecular Research, Inc.; Surman, Matthew D.; Freeman, Emily E.; Guzzo, Peter R.; Henderson, Alan J.; Hadden, Mark, US2014/163012, 2014.
18. Lyubchanskaya; Alekseeva; Savina; Shashkov; Granik. *Russian Chemical Bulletin* **2002**, *51*, 1886 – 1893.
19. Engler, Thomas A.; Wanner, Jutta. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 2444 – 2457.
20. (a) J. P. González, M. Edgar, M. R. J. Elsegood and G. W. Weaver. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2294–2305;  
(b) K. S. Kumar, R. Adepu, R. Kapavarapu, D. Rambabu, G. R. Krishna, C. M. Reddy, K. K. Priya, K. V. L. Parsa and M. Pal. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1134–1138.
21. (a) J. Liu, A. E. Fitzgerald and N. S. Mani. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2951–2954; (b) W. S. Yoon, S. J. Lee, S. K. Kang, Deok-Chan Ha and J. D. Ha. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4492–4494; (c) S. Prado, V. Toum, B. Saint-Joanis, S. Michel, M. Koch, S. T. Cole, F. Tillequin and Y. L. Janin. *Synthesis* **2007**, 1566–1570; (d) M. Parmentier, P. Gros and Y. Fort. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3261–3269; (e) Y.-M. Zhang, T. Razler and P. F. Jackson. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8235–8239.
22. (a) W. S. Yue and J. J. Li. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2201–2203; (b) R. Sanz, Y. Fernández, M. P. Castroviejo, A. Pérez and F. J. Fañanás. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6291–6294.
23. a) Y.-F. Wang, K. K. Toh, J.-Y. Lee and S. Chiba. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5927–5931; (b) P. C. Too, S. H. Chua, S. H. Wong and S. Chiba. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6159–6168; (c) S. R. Dubbaka, M. Kienle, H. Mayr and P. Knochel. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 9093–9096; (d) T. Gerfaud, L. Neuville and J.-P. Zhu. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 572–

- 577; (e) T. K. Hyster and T. Rovis. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11846–11848.
24. Yin Rao, Zhexian Li and Guodong Yin. *Green Chem.* **2014**, 16, 2213–2218.
25. S. Dhiman, U. K. Mishra and S. S. V. Ramasastry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 7737–7741.
26. (a) P. C. Too, S. H. Chua, S. H. Wong and S. Chiba. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6159–6168; (b) T. K. Hyster and T. Rovis. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 11846–11848; (c) L. Zheng, J. Ju, Y. Bin and R. Hua. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5794–5800.
27. P. Sun, Y. Wu, T. Yang, X. Wu, J. Xu, A. Lin and H. Yao. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2469–2473.
28. X. Fu, J. Yang, K. Z. Deng, L. Shao, C. Xia and Y. Ji. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3505–3509.
29. S. R. Dubbaka, M. Kienle, H. Mayr and P. Knochel. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 9093–9096.
30. Xiong, W., Chen, Z., Shao, Y., Li, R., Hu, K., & Chen, J. *Organic Chemistry Frontiers* **2020**.
- 31.(a) Xia, B.; Ma, W.; Zheng, B.; Zhang, X.; Fan, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1489. (b) Hu, J.; Deng, Z.; Zhang, X.; Zhang, F.; Zheng, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4885. (c) Tolkunov, S. V.; Kartsev, V., *IBS Press: Moscow* **2002**, 2, 391. (d) Aubert, D.; Ferrand, C.; Maffrand, J.-P. U.S. Patent 4529596, July 16, 1985.
32. L. A. Gharat, J. M. Gajera, N. J. Khairatkar and M. Bajpai, WO, 2011132051, 2011.
- 33.D. G. Wishka, S. C. Reitz, D. W. Piotrowski and V. E. Groppi Jr., WO, 2002100857, 2002.
34. Ramalingam, Bose Muthu; Mohanakrishnan, Arasambattu K., *Tetrahedron Letters* **2017**, 58, 2919 – 2922.

35. Wu, Tuoqi; Tang, Hao; Bohne, Cornelia; Branda, Neil R. *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51*, 2741 – 2744.
36. Liu, Yunkui; Qian, Jianqiang; Lou, Shaojie; Xu, Zhenyuan. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6300 – 6303.
37. Heeran, Darren; Sandford, Graham. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019*, 2339 – 2343.
38. Wang, Renjie; Pu, Shouzhi; Liu, Gang; Cui, Shiqiang; Li, Hui. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 5307 – 5310.
39. Sidhu, Preetpal Singh; Liang, Aiye; Mehta, Akul Y.; Abdel Aziz, May H.; Zhou, Qibing; Desai, Umesh R. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 5522 – 5531.
40. Radl S., Hezky P., Konvicka P., Krejci I. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1093-1108.
41. Guendogdu-Karaburun, Nalan; Benkli, Kadriye; Tunali, Yagmur; Ucucu, Uemit; Demirayak, Seref. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41*, 651 – 656.