

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**КОНСТРУЮВАННЯ АЛКІЛЬНОГО ЗАМІСНИКА В АЛЬФА-  
ПОЛОЖЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студента спеціальності 102 Хімія

ОП «Високі технології

(хімія і наноматеріали)»

**Лебедя Дмитра Сергійовича**

Науковий керівник від кафедри

професор кафедри

супрамолекулярної хімії

**д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович**

Робота виконана на базі

Науково-виробничого підприємства «Єнамін»

під керівництвом м.х.н. **Фролова А.І.**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2024 р.

## АНОТАЦІЯ

Лебідь Д.С. Конструювання алкільного замісника в альфа-положенні гетероциклічних кетонів. - Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Високі технології (хімія і наноматеріали)».

Алкілювання біоактивних сполук є ефективним методом покращення їх властивостей. Альфа-метиленкетони є розповсюдженими структурними фрагментами, які часто зустрічаються в ліках, препаратах-кандидатах і природних сполуках. Існуючі наразі методи алкілювання кетонів в альфа-положення мають ряд недоліків, які обмежують їх застосування. Нашою групою раніше було розроблено перспективний метод модифікації альфа-метиленкетонів, який має істотні переваги над існуючими. Пізніше цей метод було розширено для отримання інших алкільних замісників. Розвиваючи ці дослідження, ми перевірили дані методи на гетероциклічних кетонах, які також поширені серед перспективних препаратів-кандидатів. Було визначено можливість утворення енаміонів з обраних вихідних сполук, оптимізовано умови реакцій. Отримані енаміони, за можливості, були відновлені до метильованих продуктів. Частина енаміонів була перевірена в реакції Грін'єра. Отримані речовини було відновлено з отриманням етильованих продуктів. Для отримання ізопропілового замісника було проведено реакції з купруморганичними реагентами. Таким чином було визначено вплив структурних особливостей гетероциклічних кетонів на перебіг вказаних реакцій, оптимізовано відомі методики та розроблено нові.

**Ключові слова:** кетон; лактам; амід; тіоестер; гетероцикл; алкілювання; метилювання; медична хімія.

## Зміст

Вступ.....	4
Розділ 1. Альфа алкілювання кетонів(літературний огляд).....	6
1.1 Вплив введення алкільного замісника на властивості біоактивних речовин.....	6
1.2 Конструювання алкільного замісника в альфа положенні кетонів.....	7
1.3 Конструювання алкільного замісника в альфа положенні гетероциклічних кетонів.....	13
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних.....	16
Розділ 3. Експериментальна частина.....	26
Висновки.....	36
Список використаних джерел.....	37
Додатки.....	46

## Вступ

**Актуальність теми.** Алкільні замісники та малі гетероциклічні кільця є одними з найпоширеніших мотивів у дизайні ліків. Понад 130 низькомолекулярних препаратів серед 200 найбільш продаваних в 2021 році містять принаймні одну метильну групу, пов'язану з атомом вуглецю [1], а понад 160 препаратів, включених до списку «200 найкращих низькомолекулярних препаратів за роздрібними продажами в 2022 році» [2], мають гетероциклічне ядро.

Введення алкільних замісників у біологічно активні молекули в багатьох випадках призводить до істотних змін їх активності. Зокрема, додавання найпростішого алкільного замісника - метильної групи - до фармакологічно активних молекул часто позитивно впливає на їх метаболічну стабільність, розчинність, селективність і афінність зв'язування [3]. У літературі наведено багато прикладів, що демонструють це явище [4-9]. Метильний замісник, безумовно, найпопулярніший і найефективніший для дериватизації біоактивних молекул, також називають «магічним метилом». Ефект «магічного метилу», тобто суттєве покращення ефективності, стабільності або селективності препарату-кандидата внаслідок введення в структуру метильної групи, пояснили Piotrowski et al [10].

$\alpha$ -Метиленкетони як структурні фрагменти зустрічаються в багатьох ліках, препаратах-кандидатах і природних сполуках, тому інтерес до реакцій, що забезпечують їх вибіркоче алкілування, зростає протягом останніх десятиліть. На жаль, метилювання  $-X-CH_2-C(=O)-Y-$  гетероциклічного основного фрагмента не є поширеним в органічному синтезі, оскільки в базі даних Reaxus можна знайти лише кілька десятків прикладів, а введення інших алкільних замісників зустрічається ще рідше.

Виходячи з вищенаведеного, видається доцільним дослідження новітніх методів конструювання алкільного замісника в біоактивних речовинах, вивчення можливих існуючих обмежень для таких методів і, де можливо, їх оптимізація.

**Мета дослідження.** Дослідити можливості та обмеження конструювання алкільного замісника в альфа-положенні гетероциклічних кетонів шляхом утворення енаміонів.

*Об'єкт дослідження:* конструювання алкільного замісника в альфа-положенні гетероциклічних кетонів.

*Предмет дослідження:* перевірка відомого методу на широкій вибірці субстратів, оптимізація методу, аналіз отриманих речовин.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас спектрометрія, хроматографія.

**Особистий внесок.** Огляд і опрацювання літературних джерел, синтез описаних в експериментальній частині сполук, оформлення та аналіз отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови синтезованих сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка задач роботи та обговорення її результатів проводилось разом з науковим керівником,.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на 48 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (80 найменувань) і додатків. Перший розділ присвячений огляду літератури щодо методів конструювання алкільного замісника в альфа-положенні кетонів. У другому розділі розглядаються результати застосування обраного методу до ряду вихідних гетероциклічних сполук. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

## Розділ 1. Альфа алкілювання кетонів(літературний огляд)

### 1.1 Вплив введення алкільного замісника на властивості біоактивних речовин

Існують два принципово різних підходи до отримання алкільованих біомолекул. Перший підхід — це «СН-функціоналізація на пізніх стадіях»[11-14], яка передбачає алкілювання як кінцевий етап синтезу цільової сполуки. Інший підхід передбачає введення алкільного замісника в будівельні блоки на ранніх стадіях. Обидві методики мають свої переваги та недоліки. Незважаючи на те, що селективність реакцій СН-функціоналізації на пізніх стадіях загалом низька, а універсальні протоколи, які охоплюють великий хімічний простір складних молекул, ще не розроблені для таких перетворень, це залишається багатообіцяючою стратегією, яка вже має певний успіх в минулому [12, 15-16], як у випадку протиракового препарату іринотекану з радикальним алкілюванням на пізній стадії (Схема 1.1).

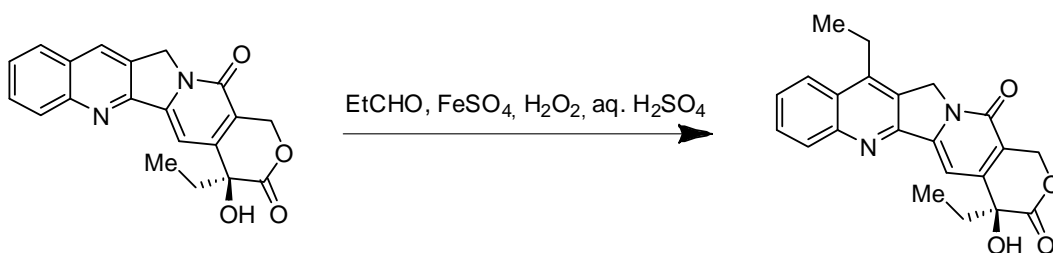


Схема 1.1

Алкілювання на ранній стадії отримання будівельних блоків вимагає синтезу нових модифікованих проміжних продуктів на основі аналогії з вихідним шляхом синтезу. Це передбачає синтез цільових молекул *de novo* [3], що в багатьох випадках може розглядатися як недолік. З іншого боку, функціоналізація будівельних блоків на ранніх етапах відкриває простір для швидких досліджень SAR, що робить цей шлях дуже привабливим для фармацевтичних компаній [3]. Приклад – введення метильного замісника в спіродіаміни на ранніх етапах синтезу (Схема 1.2) [17].

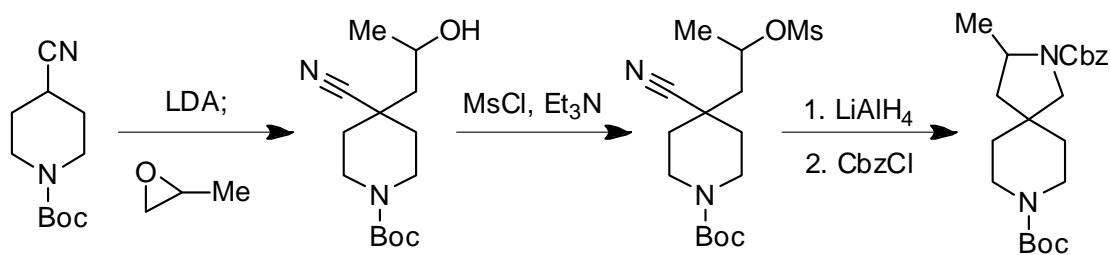


Схема 1.2

## 1.2 Конструювання алкільного замісника в альфа положенні кетонів

Перші приклади  $\alpha$ -алкілювання кетонів відносяться до початку 20-го століття, але справжній розквіт реакції стався пізніше, в 1970-х роках, завдяки розвитку хімії енолятів [18] і енамінів [19]. Спроба знайти статті на сайті ASC за ключовими словами « $\alpha$ -алкілювання кетонів» дала понад 13 тисяч результатів, серед яких приклади органокаталізу [20], фотокаталізу [21], наночастинок паладію [22], рутенію [23], осмію [24], іридію [25], марганцю [26] та інших каталізаторів перехідних металів.

Як правило,  $\alpha$ -алкілювання кетонів виконується алкілюванням відповідних енолятів алкілгалогенідами або послідовним відновленням халкону [27]. Обидва ці підходи мають значні обмеження та страждають від низької селективності, поганої масштабованості та низки можливих побічних реакцій. Пізніше були розроблені реакції метилювання кетону, що каталізуються металами [28-32], а також підходи, що не містять металів [32-35]. Однак такі недоліки, як використання токсичних реагентів або жорсткі умови реакції, все ще залишаються [36].

Тому використовуються інші методи, такі як додавання подвійного зв'язку (Схема 1.3) [37].

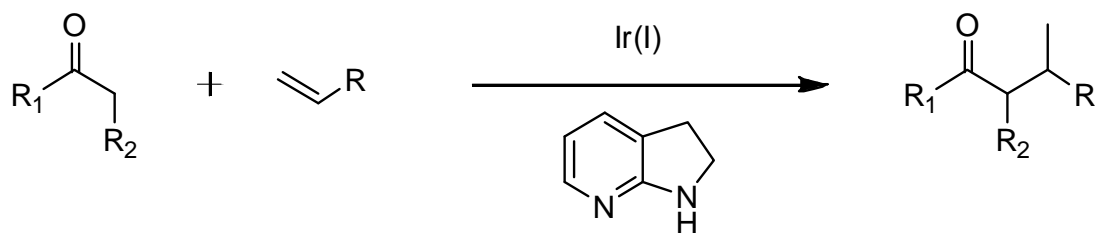


Схема 1.3

Відомі приклади перехресного сполучення, яке каталізується комплексами заліза (Схема 1.4) [38] або міді (Схема 1.5) [39].

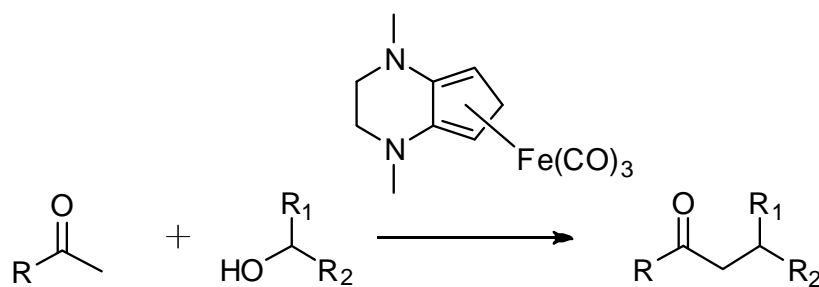


Схема 1.4

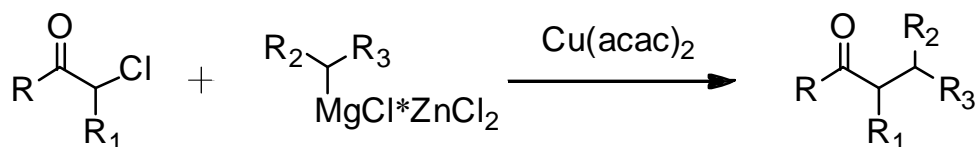


Схема 1.5

Запропоновано трикомпонентний каталізований залізом синтез  $\alpha$ -метильованих заміщених кетонів (Схема 1.6) [40].

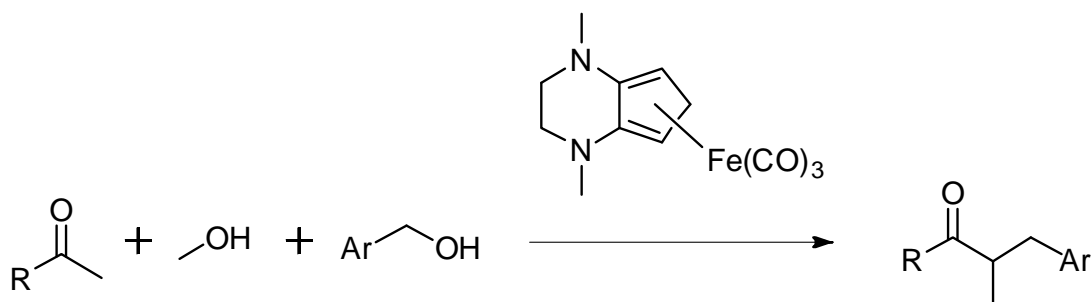


Схема 1.6

Нещодавно розроблені реакції запозичення водню, каталізовані залізом, демонструють розумні виходи та селективність  $\alpha$ -алкілювання метилкетонів. Однак вони все ще не застосовуються для моно- $\alpha$  метилювання та використовують «спеціальні», комерційно недоступні каталізатори.

Kotick і співавтори [8] продемонстрували  $\alpha$ -метилювання дигідрокодеїну шляхом гідрування відповідного проміжного енамінону (схема 1.7).

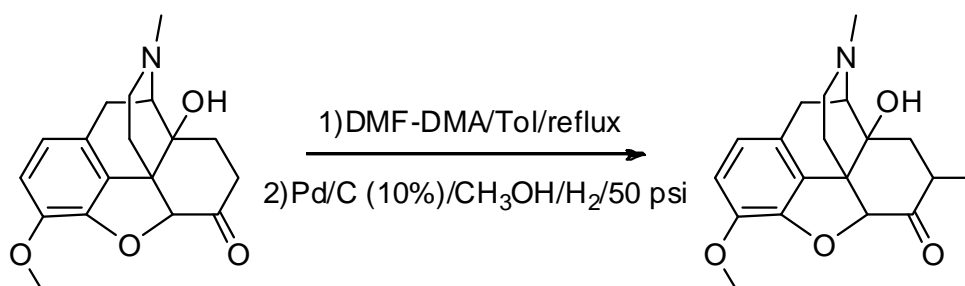


Схема 1.7

Процедури прямого  $\alpha$ -метилування  $\alpha$ -метиленкетонів, які використовують Rh-каталіз в одному резервуарі, запропоновані Лі та його співробітниками [36] та Чаном та співавторами [41] (Схема 1.8).

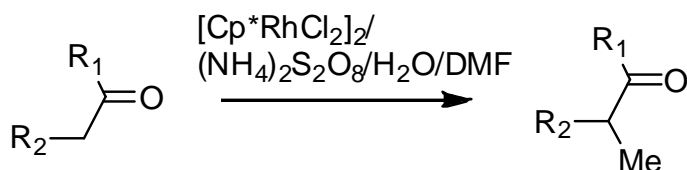


Схема 1.8

Незважаючи на те, що вони досить універсальні, залишаються проблематичними для масштабування за рахунок дорогих каталізаторів. Незважаючи на те, що метилування за допомогою реагентів типу Бредеріка знаходиться лише дещо під поверхнею, на сьогоднішній день опубліковано лише один запис, що описує подібний підхід до  $\alpha$ -монометилування ацетофенонів (Схема 1.9) [42].

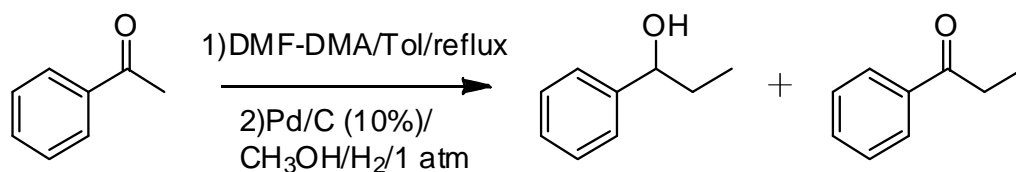


Схема 1.9

Однак згаданий метод призводить здебільшого до спиртів замість цільових метилкетонів. Це відбувається через неселективну стадію відновлення [42], що не дивно, враховуючи, що відновлення ароматичних карбонілів до відповідних бензилових спиртів у Pd/C-каталізованих гідруваннях добре відомо в літературі [43-45].

Протоколи алкілування, які передбачають стратегію запозичення водню зі спиртами як джерелом алкілу, а також різними гетерогенними (Схема 1.10, E) [46] і гомогенними (Схема 1.10, A–D) [47-50] металевими каталізаторами, демонструють багатообіцяючі результати.

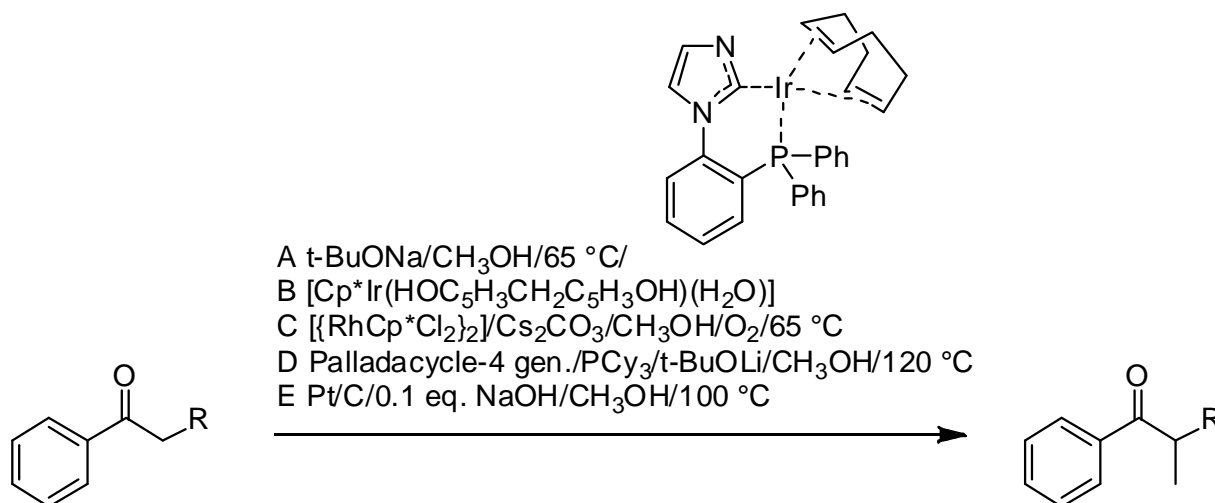


Схема 1.10

Зокрема, описано N-метилування амінів [47, 50],  $\alpha$ -метилування 1-арил-1-пропанолів [46],  $\beta$ -метилування 2-арилетанолів [46], 3-метилування індолів [46], та  $\alpha$ -алкілювання метилкетонів. Тим не менш, перелічені підходи все ще мають значні обмеження, показуючи низьку селективність або призводячи до поліметильованих продуктів [46-50].

Нещодавно нашою групою було запропоноване поетапне введення діалкіламіноацеталу з наступним селективним гідруванням (схема 1.11) [51]. В цій роботі було представлено найбільш загальний і масштабований (до 100 г) метод хемо- та регіоселективного  $\alpha$ -метилування кетонів, прийнятний для багатьох звичайних функціональних груп і, отже, застосовний як для останньої, так і для ранньої функціональності будівельних блоків. В ньому були оптимізовані літературні [52-53] умови для досягнення селективного утворення енамініонів шляхом взаємодії кетонів з реагентом Бредерека ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COCH[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) [52], та, в деяких випадках, у системі DMF-DMA, що дозволило отримати монозаміщені продукти [53]. Слід також зазначити, що енамініони, використані як проміжні продукти в наведеному дослідженні, є цінними вихідними матеріалами для багатьох важливих реакцій [42, 54-61].

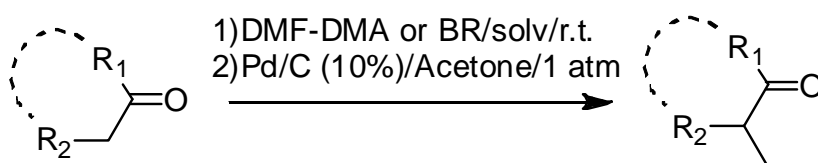


Схема 1.11

Окрім розробки ефективної регіоселективної процедури моновведення N,N-діалкіламінометиленового фрагмента в  $\alpha$ -положення кетонів на першій стадії, авторами було проведено оптимізацію другої стадії. В роботі описаний регіо- та діастереоселективний метод каталітичного гідрування з високим виходом і переносимістю функціональних груп на основі Pd/C (10%) як каталізатора та ацетону як реакційного середовища. Доведено роль ацетону як «кінетичного щита» для уникнення відновлення кетогрупи. Універсальність запропонованих методів була продемонстрована на широкому спектрі субстратів, включаючи деякі природні сполуки (Схема 1.12).

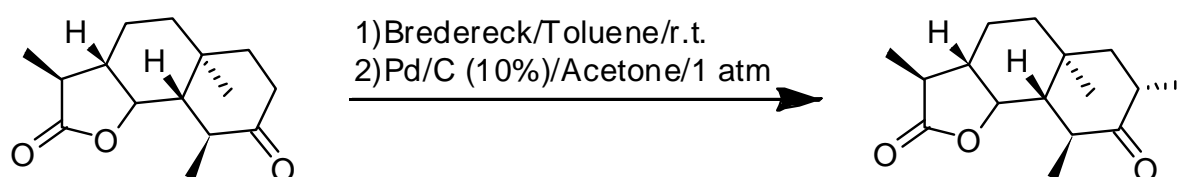


Схема 1.12

Це робить підхід життєздатним як для ранньої, так і для пізньої стадії  $\alpha$ -метилування кетонів. Загальна простота експериментальних протоколів і використовуваного обладнання робить описану синтетичну послідовність легкодоступним і потужним набором хімічних інструментів. Варто також відзначити, що попередні експерименти вказують на ефективність перерахованих процедур для успішного застосування для інших реакцій алкілування за межами метилування та широкого дослідження енамініонів, отриманих у різних синтетичних перетвореннях.

Область застосування цього методу може бути розширена для введення різних замісників. При поєднанні двох добре відомих реакцій, а саме взаємодії енамініонів з реактивами Гріньяра [62] та реакції  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів з мідьорганічними реагентами [63], стає можливим втілити концепцію «хімічного конструктора», що дозволить побудувати велику кількість замісників з використанням обмеженого набору реагентів (Схема 1.13).

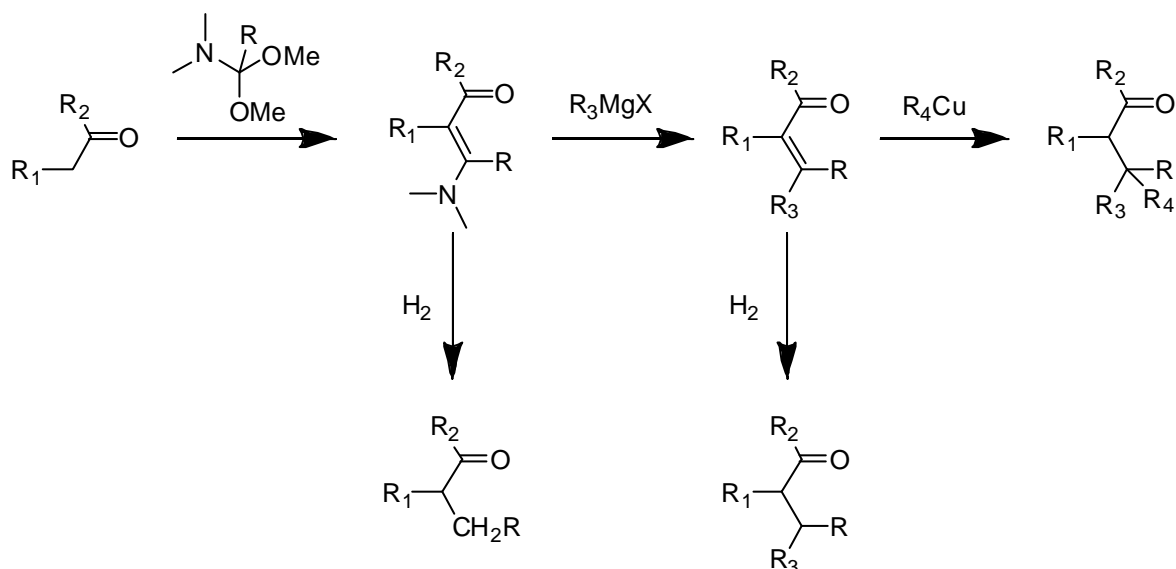


Схема 1.13

Ця концепція була реалізована нашою групою в іншій роботі [64]. В ній було розроблено ефективні методи отримання з проміжних енамініонів  $\alpha\beta$ -ненасичених кетонів з різними замісниками в бета-положенні. В подальшому подвійний зв'язок відновлювався для отримання ряду продуктів з різною довжиною та структурою первинного алкільного замісника в альфа-положенні відповідних кетонів. Для отримання вторинних алкільних в цьому положенні замісників автори використали різні мідьорганічні реагенти, і, в ряді випадків, змогли виділити бажані продукти. Спроба отримати третинний замісник не досягла успіху, адже відповідні енамінони, отримані шляхом взаємодії кетонів з відповідними диметилацеталами диметиламідів замість DMF-DMA або реагенту Бредеріка, не вступали в реакцію Грін'єра. Загалом було продемонстровано толерантність методу до складнофірних груп, Вос-захищеного амінів та  $\alpha$ -фторзаміщених кетонових фрагментів. Також було показано придатність методу для модифікації натурального продукту на пізніх стадіях синтезу (Схема 1.14).



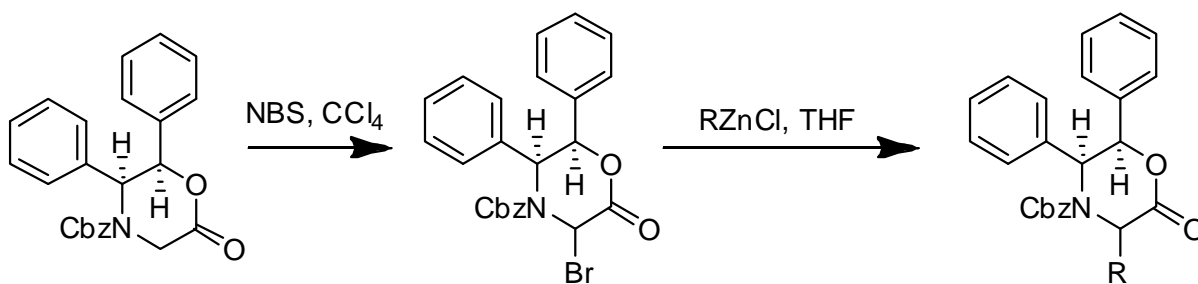


Схема 1.16

Повідомлялося про окиснення ацетатом свинцю (IV) з подальшим нуклеофільним приєднанням до утвореного подвійного зв'язку (Схема 1.17) [76-77].

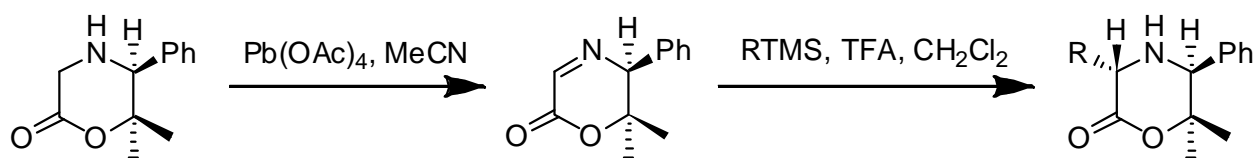


Схема 1.17

Замість пари окисник-нуклеофіл використовували дізопропілазодикарбоксилат (DIAD)/MeMgBr (Схема 1.18) [78].

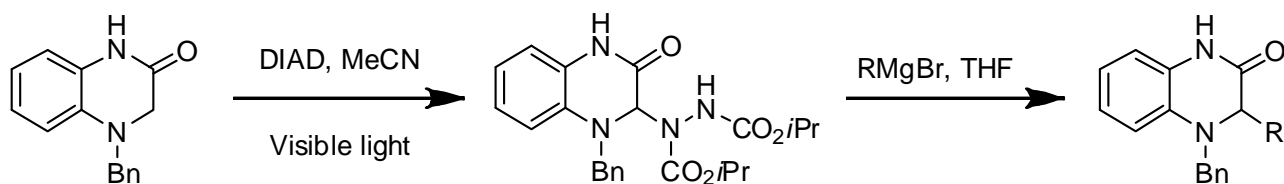
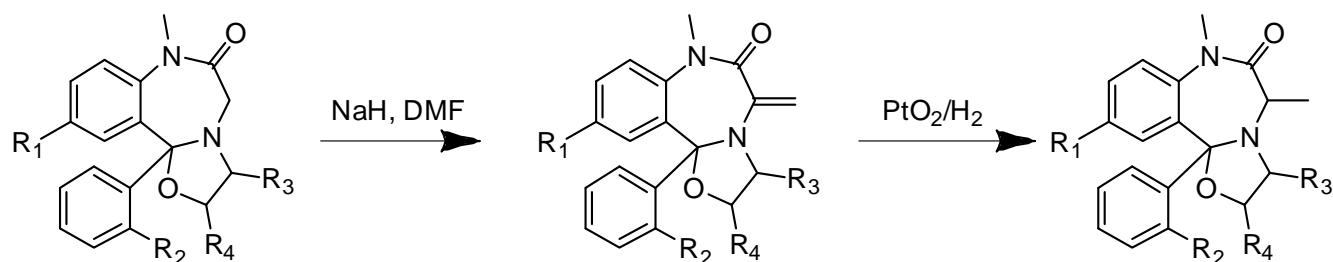


Схема 1.18

Окрім того, може бути застосовано метилування з DMF (Схема 1.19) з подальшим каталітичним гідруванням [79].



## Схема 1.19

Останній підхід був адаптований до модифікації циклоспорину А [80]. Підводячи підсумок, можна сказати, що всі наведені методи, крім першого, представлені лише кількома прикладами, тому їх сфера застосування залишається або невідомою, або обмеженою.

Повідомлялося про нещодавній приклад 45-кратного підвищення ефективності завдяки метилюванню морфолінового ядра. У цитованій роботі синтез антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (Схема 1.20) проводили за допомогою системи LDA/MeI, вставляючи метильну групу між гетероатомом і амідною групою морфолін-3-ону (Схема 1.21).

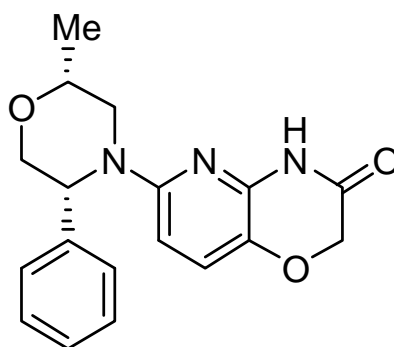


Схема 1.20

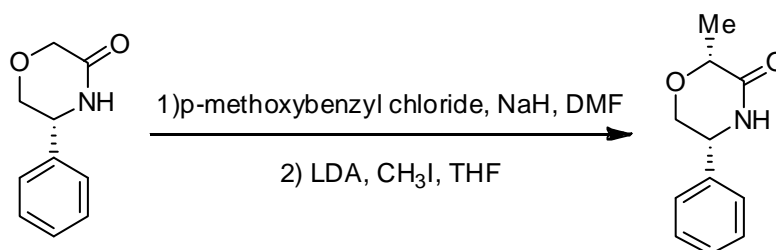


Схема 1.21

## Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

Входячи з результатів попередніх досліджень нашої групи, основні методи отримання енамініонів вже були визначені, тому нам необхідно було підібрати оптимальні умови для наших сполук і, одночасно, визначити які з обраних об'єктів не вступають в реакцію аміноформілювання. Для цього було проведено початкове дослідження на малих масах (0,2 - 0,5 г). Перетворення (Схема 2.1) проводилося двічі – з реактивом Бредеріка і з DMF-DMA окремо.

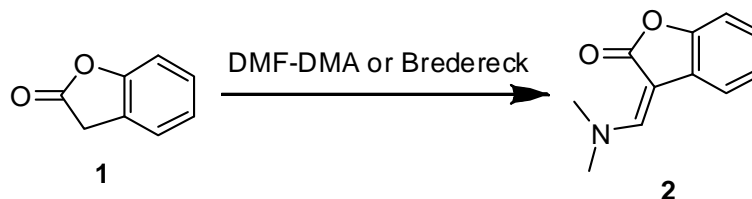


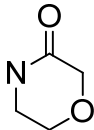
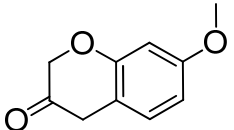
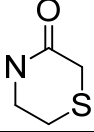
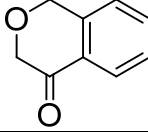
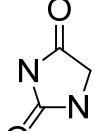
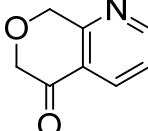
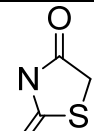
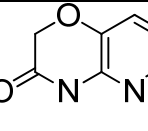
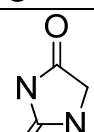
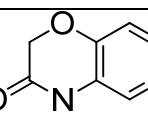
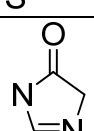
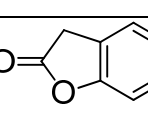
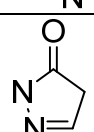
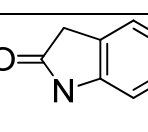
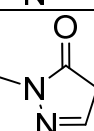
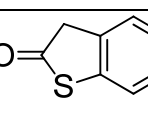
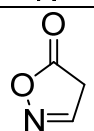
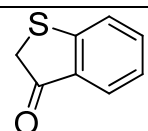
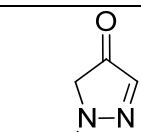
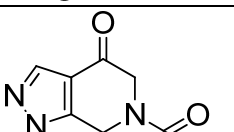
Схема 2.1

У випадку DMF-DMA підбір інших параметрів синтезу не був необхідним, адже відома методика передбачає DMF як розчинник і 18 годин перемішування реакційної суміші при температурі 100°C, що є достатньо жорсткими умовами, для того щоб дійти однозначного висновку про проходження реакції.

В той самий час оптимальні умови для проходження реакції з реактивом Бредеріка можуть варіюватись, тому нами визначалися як оптимальний розчинник (толуол або DMF), так і температурні умови (кімнатна температура, 55°C або 100°C). В результаті для кожної з речовин було визначено оптимальний метод синтезу, виходи відповідних реакцій представлені в Таблиці 2.1 (визначені шляхом РХ-МС).

Таблиця 2.1. Результати початкової перевірки стадії А на обраних сполуках.

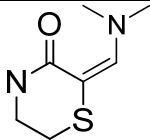
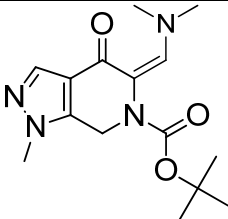
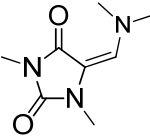
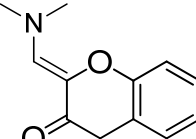
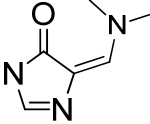
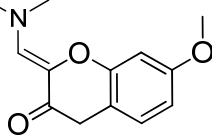
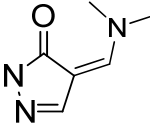
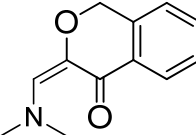
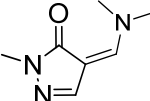
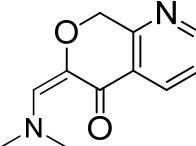
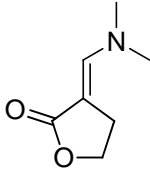
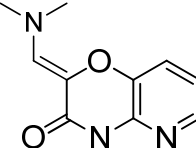
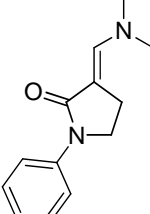
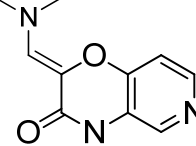
Номер	Структура	Вихід DMF-DMA	Вихід Бредерік	Номер	Структура	Вихід DMF-DMA	Вихід Бредерік
1(1)		2%	12%	1(13)		3%	1%
1(2)		0%	0%	1(14)		20%	44%

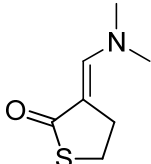
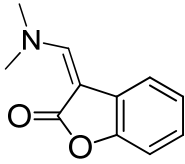
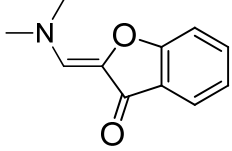
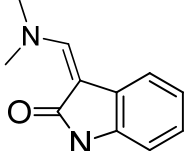
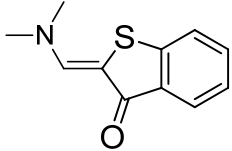
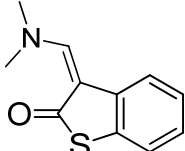
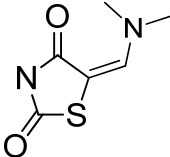
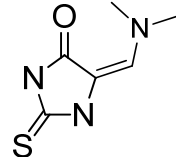
1(3)		0%	0%	1(15)		23%	46%
1(4)		0%	48%	1(16)		70%	52%
1(5)		33%	5%	1(17)		95%	64%
1(6)		4%	40%	1(18)		0%	47%
1(7)		12%	95%	1(19)		0%	79%
1(8)		23%	45%	1(20)		70%	87%
1(9)		30%	96%	1(21)		75%	95%
1(10)		98%	92%	1(22)		40%	50%
1(11)		0%	1%	1(23)		27%	85%
1(12)		0%	0%	1(24)		20%	22%

Виходячи з отриманих даних ми відкинули речовини, виходи яких виявилися незадовільними, та розширили список субстратів за рахунок речовин, які після проведеного початкового дослідження видалися нам перспективними. Так були виключені речовини **1(1-3)**, **1(5)** і **1(11-13)**.

Також було помічено, що взаємодія з реактивом Бредеріка проходить з більшими виходами і меншою кількістю домішок, тому в подальшому ця стадія проводилася саме з цим реактивом, якщо не вказано інакше. Для проведення подальших досліджень метод був оптимізований для доданих субстратів, після чого масштаб реакції був збільшений до 3-10 г з використанням оптимізованих умов. Результати такого масштабування описані в Таблиці 2.2. В графі Метод вказано, який саме розчинник і температурний режим були обрані для вказаної сполуки.

Таблиця 2.2. Результати масштабування стадії А на обраних сполуках.

Номер	Структура	Метод	Вихід	Номер	Структура	Метод	Вихід
2(1)		DMF 55°C	70%	2(12)		DMF 100°C	64%
2(2)		DMF- DMA 100°C	57%	2(13)		Толуол к.т.	0%
2(3)		DMF 55°C	6%	2(14)		Толуол к.т.	4%
2(4)		DMF 55°C	37%	2(15)		Толуол к.т.	67%
2(5)		DMF 55°C	68%	2(16)		Толуол к.т.	65%
2(6)		Толуол к.т.	70%	2(17)		DMF 100°C	59%
2(7)		Толуол 100°C	78%	2(18)		DMF 100°C	58%

<b>2(8)</b>		Толуол к.т.	82%	<b>2(19)</b>		Толуол к.т.	48%
<b>2(9)</b>		Толуол к.т.	40%	<b>2(20)</b>		DMF к.т.	54%
<b>2(10)</b>		Толуол к.т.	98%	<b>2(21)</b>		Толуол к.т.	23%
<b>2(11)</b>		DMF 55°C	0%	<b>2(22)</b>		DMF 55°C	0%

В результаті можна визначити основні закономірності, які пов'язують структуру обраних речовин і їх здатність утворювати енаміони в реакції з реагентом Бредеріка. Помітним є позитивний вплив сірки, так в ряду структурних аналогів **1(1-4)** лише тіоморфолінон **1(4)** призвів до отримання відповідного енаміону. Аналогічно в групах **2(6-8)** і **2(9-10)** спостерігаються більш високі виходи для сірковмісних сполук. Винятком є група **2(19-21)**, в якій відповідний бензтіофенон продемонстрував значно гірший результат.

В групі **1(5-7)** під час початкової перевірки лише сірковмісні сполуки продемонстрували значні виходи, хоча при масштабуванні нам і не вдалося виділити їх в чистому вигляді через велику кількість стійких домішок. Наявність цих домішок ми пов'язуємо з відсутністю захисту на функціональних групах з активним воднем, а конкретніше на амінах. Цей ефект, який вже спостерігався в попередніх дослідженнях, може бути пояснений взаємодією таких груп з реагентом Бредеріка. Так для групи **1(5-7)** його яскраво демонструє успіх в отриманні енаміона **2(2)**, який, після введення захисту по обох аміногрупах, хоч і в жорсткіших умовах, вдалося отримати з достатньо високим виходом. Аналогічно можна помітити що в парі **2(5-6)** захист значно підвищив вихід, а енаміон **2(7)** ми змогли отримати лише ввівши достатньо стійку захисну групу. Для цієї сполуки нами було перевірено ряд варіантів

захисту (NMe, NBoc, NPh), і лише в останньому випадку був отриманий продукт, придатний до подальших перетворень.

Занижений вихід сполуки **2(3)** пояснюється, як ми припускаємо, тим, що внаслідок реакції утворюється суміш таутомерів. Через це результатами ЯМР спектроскопії є неінформативними, а отриману суміш важко розділити і важко відділити від домішок. Нам вдалося отримати незначну кількість суміші ізомерів з меншою кількістю компонентів, але результати все ще неоднозначні.

Виходячи з результатів групи речовин **1(8-13)** можна помітити, що оксазолони **1(11)** і **1(13)** не демонструють здатності вступати в реакції аміноформілювання, в той час як енаміони для піразолонів **1(9-10)** і імідазолону **1(8)** вдалося отримати. І якщо в цьому випадку пояснення скоріш за все криється в структурному ядрі відповідних сполук, то нездатність отримати продукт для піразолону **1(12)** можна пояснити окрім положення кетогрупи ще й достатньо просторово утрудненою захисною групою біля місця проходження реакції.

Для пари **2(13-14)** попередні результати РХ-МС виявились хибними, при очистці і спектральній перевірці за допомогою ПМР було визначено, що основним продуктом є біс-продукт, який в обох випадках складав 90-95% від суміші продуктів реакції. Лише для однієї з двох речовин далось виділити невелику кількість брудного моно-продукту. В майбутньому слід адаптувати метод з нижчими кількостями реагенту Бредеріка.

Пари сполук **2(15-16)** і **2(17-18)** демонструють, що наявність або відсутність гетероатому в ароматичному кільці, як і його положення, не впливають на результати аміноформілювання. Загалом присутність в сполуці ароматичного фрагменту посилює стійкість кінцевого продукту. Це демонструють групи **1(1-4)**, **1(5-7)** і **1(8-13)**, в яких лише частина субстратів виявилася здатною утворювати енаміони, в той час як серед сполук, чия структура включає бензольне кільце, препаративні виходи не були досягнуті лише на сполуках **2(13-14)**, у випадку яких ми припускаємо проблему не в структурі самих цих сполук, а в умовах проведення реакції, які при

правильному підборі зможуть призвести до кращих виходів. Єдиним виключенням є група **2(6-8)**, в якій всі сполуки продемонстрували гарні результати.

Наступним етапом дослідження було отримання метильованих продуктів шляхом відновлення отриманих енамініонів за допомогою Pd/C каталізатора (Схема 2.2).

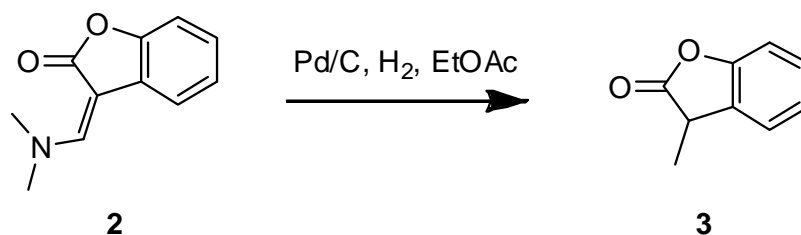
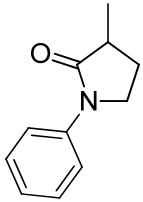
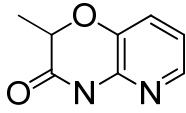
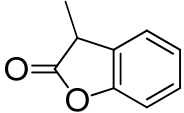
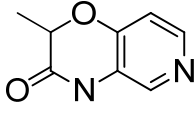
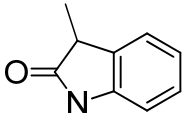
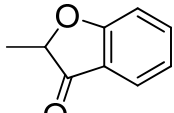


Схема 2.2

Раніше було продемонстровано, що для відновлення енамініонів оптимальним розчинником є ацетон через його здатність виконувати роль «кінетичного щита», збільшуючи селективність відновлення енамінону саме до кетону, а не до спирту. В нашому дослідженні виявилось, що для наших субстратів ацетон часто не є оптимальним розчинником, через низьку розчинність енамініонів в ньому. В процесі підбору альтернативи були перевірені ряд інших розчинників, найкращих результатів було досягнуто саме за використання етилацетату в якості розчинника. Продукти вдалих відновлень з відповідними виходами і умовами проведення реакцій показано в Таблиці 2.3

Таблиця 2.3. Результати стадії В.

Номер	Структура	Метод	Вихід	Номер	Структура	Метод	Вихід
3(1)		100 атм. 100°C	74%	3(7)		100 атм. 100°C	85%
3(2)		100 атм. 100°C	71%	3(8)		100 атм. 100°C	32%
3(3)		100 атм. 100°C	77%	3(9)		1 атм. к.т.	46%

3(4)		100 атм. 100°C	46%	3(10)		1 атм. 60°C	67%
3(5)		1 атм. к.т.	76%	3(11)		1 атм. 60°C	68%
3(6)		1 атм. к.т.	62%	3(12)		1 атм. к.т.	82%

Через низьку розчинність енамініонів, в ряді випадків реакцію проводили за підвищених температур (60°C). Для деяких сполук спостерігалось утворення інтермедіату, в якому подвійний зв'язок був відновлений, але елімінація диметиламіну не відбувалася за кімнатної температури і тиску водню в 1 атмосферу, тому відповідні відновлення доводилося проводити за підвищеного тиску та температури.

Спроби відновлення також проводилися для сірковмісних енамініонів **2(8)**, **2(10)** і **2(21)**, але як і в попередніх дослідженнях нашої групи, ці спроби не дали бажаного результату, що можна пояснити «отруєнням» каталізатора через присутність у структурі вихідних сполук двохвалентної сірки. Не зважаючи на те, що отримання метильованих продуктів для сірковмісних енамініонів не є можливим, хімія енамініонів достатньо різноманітна, що дозволить нам в подальшому розвинути наші дослідження в інших доступних напрямках.

Для розвитку концепції «хімічного конструктора» і подальшого конструювання алкільного замісника в альфа-положенні обраних кетонів, нами було проведено реакцію Грін'єра з деякими з обраних сполук (Схема 2.3).

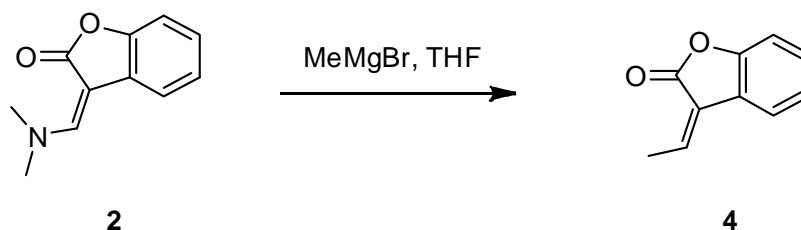
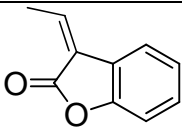
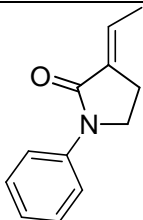
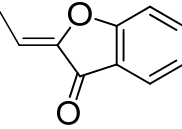
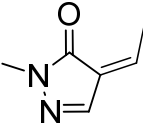
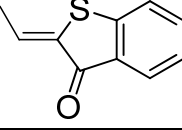
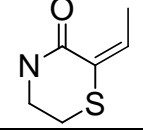
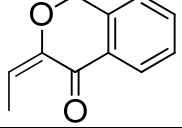
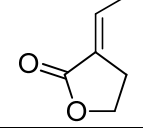
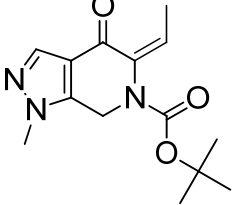


Схема 2.3

Для визначення оптимальних умов проходження реакції, після прикапування реактиву Грін'єра при  $-60^{\circ}\text{C}$ , реакційна суміш перемішувалась 1 годину при  $-40^{\circ}\text{C}$ , після чого з неї відбиралася аліквота, а залишки суміші продовжували перемішуватись 1 годину при  $-20^{\circ}\text{C}$ , після чого вони також проходили процедуру виділення. Таким чином було виявлено, що в усіх успішних випадках проведення реакції, повна конверсія вихідної речовини в продукт відбувалась при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ . Результати проведених експериментів представлені в Таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Результати стадії С.

Номер	Структура	Вихід	Номер	Структура	Вихід
4(1)		56%	4(6)		0%
4(2)		75%	4(7)		0%
4(3)		0%	4(8)		0%
4(4)		0%	4(9)		0%
4(5)		0%			

Було виявлено, що стабільні продукти утворюють лише сполуки **4(1)** і **4(2)**. Для сполук **4(3)** і **4(4)** методами РХ-МС і ПМР було зафіксовано конверсію в приблизно 80% і 90% відповідно, але продукти виявилися нестійкими і розклалися під час очистки. Отже існує принципова можливість реалізувати даний метод, якщо не на цих сполуках, то на їх структурних аналогах.

Після проведення реакції для отримання сполуки **4(5)** з реакційної суміші було отримано вихідний енамінони **2(12)** майже без втрат маси, хоча й було зафіксовано домішку продукту близько 5%. Можливо, зміна умов реакції або зміни в структурі вихідної речовини зможуть призвести до підвищення виходу.

Спроба отримання сполуки **4(6)** також призвела до виділення вихідного енамінону **2(7)** майже без втрат маси, але продукт в цьому випадку не був виявлений. Отже вихідний енамінон майже не вступає в реакцію Грін'єра, як у випадку **4(5)**, але враховуючи відсутність **4(6)** серед продуктів реакції і результати для структурного аналога **4(9)**, сумнівно що для цього ряду можливо отримання бажаних продуктів.

Для сполук **4(7-9)** утворення продукту не було зафіксовано, основним результатом реакції були вихідні енамінони в кількостях значно менших, ніж ті, які були використані для проведення реакції. Це вказує на те, що продукти цих реакцій не стабільні, і розкладаються ще до або під час виділення, без можливості їх виявити.

Загалом можна зробити спостереження, що у випадку реакції Грін'єра присутність бензольного кільця теж грає позитивну роль, адже продукти реакції було отримано або зафіксовано лише для такх субстратів, в той час як інші початкові енамінони або взагалі не вступали в реакцію, або розклалися внаслідок взаємодії.

Отримані внаслідок реакції Грін'єра сполуки **4(1)** і **4(2)** в подальшому були відновлені в етилацетаті з використанням Pd/C в якості каталізатора (Схема 2.4).

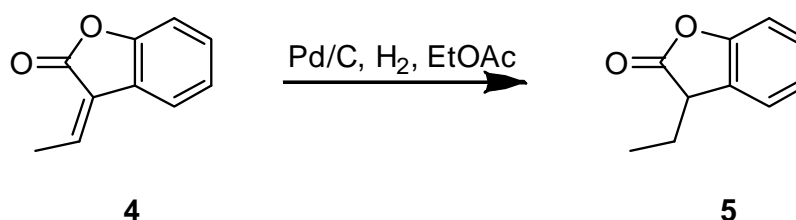
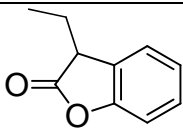
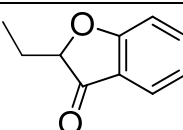


Схема 2.4

Відновлення пройшло досить м'яко, для отримання етильованих продуктів **5(1)** і **5(2)** з високими виходами не знадобилося підвищувати тиск чи

температуру, при яких проходила реакція. Результати даного перетворення відображені в Таблиці 2.5.

Таблиця 2.5. Результати стадії D.

Номер	Структура	Вихід	Номер	Структура	Вихід
5(1)		94%	5(2)		87%

Фінальним кроком в ланцюжку перетворень стала спроба отримання продуктів з ізопропільним замісником в альфа-положенні кетонів. Для чого було проведено реакцію з мідьорганічними реагентами (Схема 2.5).

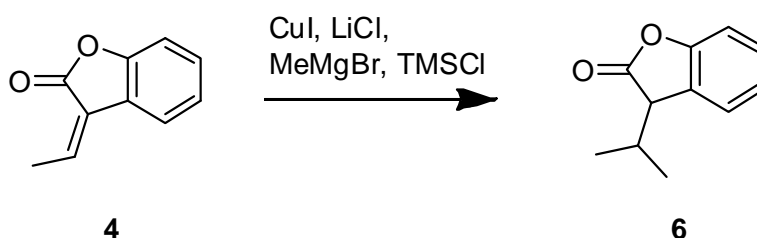
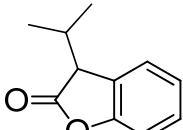
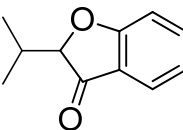


Схема 2.5

Результати проведеного експерименту відображені у Таблиці 2.6.

Таблиця 2.6. Результати стадії E.

Номер	Структура	Вихід	Номер	Структура	Вихід
6(1)		28%	6(2)		0%

Не зважаючи на структурну схожість, продукт було отримано лише для бензофуран-2-ону **6(1)**, в той час, як для бензофуран-3-ону **6(2)** продукт було зафіксовано за допомогою РХ-МС, але через його відносно малу кількість і, при цьому, значну кількість домішок і побічних продуктів, виділити його в чистому вигляді так і не вдалося. Ми припустили, що причиною низького виходу **6(2)** може бути утворення OTMS побічного продукту, тому під час його виділення ми застосовували TBAF щоб позбутися триметилсілану, але цей метод виділення не приніс бажаного підвищення виходу.

### Розділ 3. Експериментальна частина

Спектроскопію ЯМР  $^1\text{H}$  проводили на спектрометрі Varian Unity INOVA 400, з частотою 400 МГц. В якості розчинника використовували  $\text{CDCl}_3$  або  $\text{DMSO-d}_6$ , запис виконували за температури навколишнього середовища. Хімічні зсуви  $\delta$  (м.ч.) представлені відносно внутрішнього стандарту TMS. Колонкову хроматографію проводили на силікагелі 60 (230-400 меш), використані елюенти вказані в методиці. Перетворення проводили за загальною схемою як показано на Схемі 3.1.

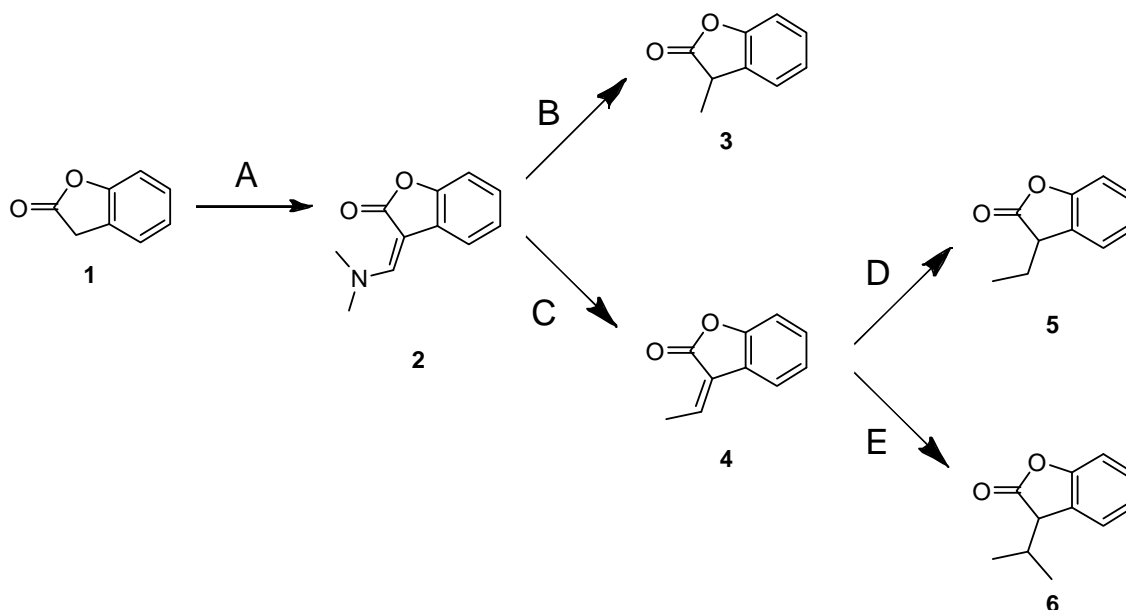


Схема 3.1

#### Стадія А.

1) Суміш DMF-DMA (2 екв.) і вихідної речовини **1** (1 екв.) в DMF (1M) перемішували при 100 °С протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, отримуючи цільовий продукт в брудному вигляді. Неочищений продукт очищали хроматографією або кристалізацією.

2) Суміш реагенту Бредерека (2 екв.) і вихідної речовини **1** (1 екв.) у толуолі або DMF (0,5 M) перемішували при кімнатній температурі або 55 °С або 100 °С протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, отримуючи цільовий продукт в брудному вигляді. Неочищений продукт очищали хроматографією або кристалізацією.

#### Стадія В.

До розчину реагенту **2** (1 екв.) в EtOAc (0,1 M) в атмосфері азоту додавали паладій на вугіллі (0,2 екв., 10% на вугіллі). Реакційну суміш продували воднем і перемішування продовжували в атмосфері водню під тиском 1 атм. або під тиском 100 атм. і при температурі 100 °C протягом 18 годин. Цю суміш фільтрували і промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали згідно з будь-яким із протоколів очищення: а) кристалізація; б) колонкова хроматографія;

#### Стадія С.

Розчин реагенту **2** (1 екв.) у сухому ТГФ (0,4 M) охолоджували до внутрішньої температури приблизно -60°C і обробляли по краплях реактивом Грін'єра (1,5 екв.) протягом приблизно 1 години. (Реакційна суміш перемішувалась приблизно 1 годину при -20°C. Після завершення реакції було проведено зворотне гасіння шляхом додавання реакції до холодного насиченого водного розчину хлориду амонію. Водний шар екстрагували EtOAc (3 рази). Органічні шари об'єднали, промили водою (1 раз) і розчином NaCl (1 раз) і концентрували у вакуумі, залишок очищали колонковою хроматографією;

#### Стадія D.

До розчину сполуки **4** (1 екв.) в EtOAc (0,1 M) в атмосфері азоту додають паладій на вугіллі (0,2 екв., 10% на вугіллі). Реакційну суміш продували воднем і перемішування продовжували в атмосфері водню протягом 18 годин. Цю суміш фільтрували і промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією;

#### Стадія E.

Розчин CuI (0,1 екв.) і LiCl (0,2 екв.) у сухому ТГФ (0,25 M до SM) перемішували, доки розчин не ставав прозорим. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали сполуку **4** (1 екв.) і TMSCl (1,1 екв.), після чого перемішували 20 хв і охолоджували до -25°C. Реакційну суміш обробляли по краплях реактивом Грін'єра (1,2 екв.) протягом приблизно 30 хвилин, потім перемішували 30 хвилин при цій температурі та нагрівали до 0°C. Через 30 хв при 0°C реакційну суміш виливають у насичений водний NH<sub>4</sub>Cl. Водний шар

екстрагували EtOAc (2 рази). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином NaCl (1 раз) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією.

**2-((Диметиламіно)метилен)гіоморфолін-3-он 2(1).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 3.22 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 70%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (t, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.09 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.68 (q, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 5.67 (s, 1H, NH), 7.61 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**5-((Диметиламіно)метилен)-1,3-диметилімідазолідин-2,4-діон 2(2).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А1. Було отримано 2.1 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 57%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.84 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.96 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.17 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**4-((Диметиламіно)метилен)-1H-імідазол-5(4H)-он 2(3).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 0.5 г речовини у вигляді жовтуватого порошка (вихід 6%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.98 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.73 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.09 (s, 1H,  $\text{NCHNH}$ ).

**4-((Диметиламіно)метилен)-1H-піразол-5(4H)-он 2(4).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 2.2 г речовини у вигляді жовтого порошка (вихід 37%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.12 (s, 3H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.30 (s, 3H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.39 (s, 1H,  $\text{CCHN}$ ), 7.58 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 10.81 (s, 1H,  $\text{CNHN}$ ).

**4-((Диметиламіно)метилен)-1-метил-1H-піразол-5(4H)-он 2(5).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 10.6 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 68%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.14 (s, 3H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ),

3.21 (s, 3H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.46 (s, 1H,  $\text{CCHN}$ ), 7.61 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**3-((Диметиламіно)метилен)дигідрофуран-2(3H)-он 2(6).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 6.3 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 70%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.03 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.11 (t, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.25 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.14 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**3-((Диметиламіно)метилен)-1-фенілпіролідін-2-он 2(7).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 5.8 г речовини у вигляді білих кристалів (вихід 78%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.96 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.01 (t, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.69 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.88 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.98 (t, 1H,  $\text{NArH}$ ), 7.29 (t, 2H,  $\text{NArH}$ ), 7.67 (d, 2H,  $\text{NArH}$ ).

**3-((Диметиламіно)метилен)дигідротіофен-2(3H)-он 2(8).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 6.3 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 82%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.19 (m, 4H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.09 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**2-((Диметиламіно)метилен)бензофуран-3(2H)-он 2(9).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 5.64 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 40%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.29 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.19 – 7.09 (m, 2H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2 + \text{ArH}$ ), 7.34 (d, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.54 (t, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.62 (d, 1H,  $\text{ArH}$ ),.

**2-((Диметиламіно)метилен)бензотіофен-3(2H)-он 2(10)** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 6.7 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 98%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.25 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ),

7.28 (t, 1H, ArH), 7.52 (t, 1H, ArH), 7.67 (d, 1H, ArH), 7.75 (d, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**трет-Бутил 5-((диметиламіно)метилен)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-с]піридин-6(7H)-карбоксилат 2(12).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 2.1 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 64%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (s, 9H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.00 (s, 6H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.14 (s, 1H, CCH<sub>2</sub>NBoc), 5.35 (s, 1H, CCH<sub>2</sub>NBoc), 7.27 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.69 (s, 1H, NCHC).

**2-((Диметиламіно)метилен)-7-метоксихроман-3-он 2(14).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 0.2 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 4%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.98, 3.32 (ds, 6H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CO CH<sub>3</sub>), 4.22 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>CO), 6.57 – 6.43 (m, 1H, ArH), 6.59, 6.86 (dd, 1H, ArH), 7.06, 7.32 (dd, 1H, ArH), 7.70, 8.31 (ds, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**3-((Диметиламіно)метилен)ізохроман-4-он 2(15).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 3.1 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 67%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.09 (s, 6H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.89 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>O), 6.98 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.27 (d, 1H, ArH), 7.40 (t, 1H, ArH), 7.49 (t, 1H, ArH), 7.78 (d, 1H, ArH).

**6-((Диметиламіно)метилен)-6,8-дигідро-5H-пірано[3,4-b]піридин-5-он 2(16).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 2.4 г речовини у вигляді коричневого порошку (вихід 65%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.12 (s, 6H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.94 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>O), 7.04 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.45 (t, 1H, ArH), 8.11 (d, 1H, ArH), 8.60 (d, 1H, ArH).

**2-((Диметиламіно)метилен)-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он 2(17).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 2.5 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 59%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ)  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.53 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.82 (t, 1H, ArH), 7.20 (d, 1H, ArH), 7.74 (d, 1H, ArH), 10.35 (s, 1H, NH).

**2-((Диметиламіно)метилен)-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он 2(18).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 2.1 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 58%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.52 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.85 (d, 1H, ArH), 8.02 – 7.84 (m, 2H, ArH), 9.97 (s, 1H, NH).

**3-((Диметиламіно)метилен)бензофуран-2(3Н)-он 2(19)** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 6.8 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 48%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.30, 3.54 (ds, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.19 – 6.89 (m, 3H, ArH), 7.34, 7.47 (dd, 1H, ArH), 7.57, 7.83 (ds, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**3-((Диметиламіно)метилен)індолін-2-он 2(20).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 7.6 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 54%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.27 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.98 – 6.63 (m, 3H, ArH), 7.24, 7.36 (dd, 1H, ArH), 7.39, 7.51 (ds, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.93, 10.01 (ds, 1H, NH).

**3-((Диметиламіно)метилен)бензо[*b*]тіофен-2(3Н)-он 2(21).** Сполуку синтезовано за загальною методикою А2. Було отримано 0.3 г речовини у вигляді світло жовтого порошку (вихід 23%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.31 (s, 6H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.00 (t, 1H, ArH), 7.11 (t, 1H, ArH), 7.39 – 7.26 (m, 3H, ArH), 7.91 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ).

**4-Метил-1Н-піразол-5(4Н)-он 3(1)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 100°C під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.6 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 74%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник етилацетат). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 7.17 (s, 1H, NCH), 9.78 (s, 1H, NNH), 10.83 (s, 1H, COH).

**1,4-Диметил-1Н-піразол-5(4Н)-он 3(2)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 100°C під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.5 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 71%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1H, NHCH), 10.05 (s, 1H, NNH).

**3-Метилдигідрофуран-2(3Н)-он 3(3)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 100°C під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.55 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 77%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.94 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.62 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**3-Метил-1-фенілпіролідин-2-он 3(4).** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 100°C під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.37 г речовини у вигляді безбарвної рідини (вихід 46%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.78 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.04 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 7.15 (t, 1H, NArH), 7.37 (t, 2H, NArH), 7.62 (d, 2H, NArH).

**3-Метилбензофуран-2(3Н)-он 3(5).** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за кімнатної температури під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.6 г речовини у вигляді безбарвної рідини (вихід 76%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.38 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.19 – 7.07 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.22 (m, 2H, ArH).

**3-Метиліндолін-2-он 3(6).** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за кімнатної температури під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.48 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 62%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.30 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.72 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 6.80 (d, 1H, ArH), 6.92 (t, 1H, ArH), 7.14 (t, 1H, ArH), 7.22 (d, 1H, ArH), 10.29 (s, 1H, NH).

**трет-Бутил 1,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-с]піридин-6(7H)-карбоксилат 3(7).** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури  $100^\circ\text{C}$  під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.37 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 85%). Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.19 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.42 (s, 9H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.36 (s, 1H,  $\text{CCH}_2\text{NBoc}$ ), 4.51 (s, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5.12 (s, 1H,  $\text{CCH}_2\text{NBoc}$ ), 7.87 (s, 1H,  $\text{NCHC}$ ).

**3-Метилізохроман-4-он 3(8)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури  $100^\circ\text{C}$  під тиском 100 атмосфер. Було отримано 0.12 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 32%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.28 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.16 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.69 (s, 2H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 7.01 (d, 1H, ArH), 7.28 – 7.13 (m, 2H, ArH), 7.48 (d, 1H, ArH).

**6-Метил-6,8-дигідро-5H-пірано[3,4-b]піридин-5-он 3(9)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за кімнатної температури під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.18 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 46%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.35 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.44 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.94 (dd, 2H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 7.51 (t, 1H, ArH), 8.21 (d, 1H, ArH), 8.75 (d, 1H, ArH).

**2-Метил-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он 3(10)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 60°C під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.26 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 67%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.41 (d, 3H, *CHCH*<sub>3</sub>), 4.74 (q, 1H, *CHCH*<sub>3</sub>), 6.99 (t, 1H, *ArH*), 7.34 (d, 1H, *ArH*), 7.90 (d, 1H, *ArH*), 11.21 (s, 1H, *NH*).

**2-Метил-2Н-піридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он 3(11)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за температури 60°C під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.27 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 68%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.44 (d, 3H, *CHCH*<sub>3</sub>), 4.82 (q, 1H, *CHCH*<sub>3</sub>), 6.96 (d, 1H, *ArH*), 8.11 – 7.99 (m, 2H, *ArH*), 10.85 (s, 1H, *NH*).

**2-Метилбензофуран-3(2Н)-он 3(12)** Сполуку синтезовано за загальною методикою В за кімнатної температури під тиском 1 атмосфера. Було отримано 0.64 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 82%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (t, 3H, *CHCH*<sub>3</sub>), 4.63 (q, 1H, *CHCH*<sub>3</sub>), 7.19 – 7.04 (m, 2H, *ArH*), 7.74 – 7.57 (m, 2H, *ArH*)

**3-Етіліденбензофуран-2(3Н)-он 4(1).** Сполуку синтезовано за загальною методикою С. Було отримано 1.8 г речовини у вигляді білого порошку (вихід 56%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (d, 3H, *CHCH*<sub>3</sub>), 7.22 – 7.07 (m, 3H, *CHCH*<sub>3</sub> + *ArH*), 7.34 (t, 1H, *ArH*), 7.61 (d, 1H, *ArH*).

**2-Етіліденбензофуран-3(2Н)-он 4(2).** Сполуку синтезовано за загальною методикою С. Було отримано 3.56 г речовини у вигляді жовтого порошку (вихід 75%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.96 (d, 3H, *CHCH*<sub>3</sub>),

6.18 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.25 (t, 1H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH), 7.70 – 7.79 (m, 2H, ArH).

**3-Етилбензофуран-2(3H)-он 5(1).** Сполуку синтезовано за загальною методикою D. Було отримано 0.67 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 94%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$  0.82 (t, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.02-1.89 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.99 (t, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.22 – 7.13 (m, 2H, ArH), 7.32 (t, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH).

**2-Етилбензофуран-3(2H)-он 5(2).** Сполуку синтезовано за загальною методикою D. Було отримано 0.62 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 87%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (dt, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.17-1.76 (dm, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.52 (dt, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.20 – 7.03 (m, 2H, ArH), 7.75 – 7.56 (m, 2H, ArH).

**3-Ізопропілбензофуран-2(3H)-он 6(1).** Сполуку синтезовано за загальною методикою E. Було отримано 0.15 г речовини у вигляді жовтої рідини (вихід 28%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$  0.92 (dd, 6H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.44-2.31 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.93 (d, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.24 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.33 (t, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH).

## Висновки

1. Раніше розроблений нашою групою метод регіоселективного введення алкільного замісника в альфа-положення кетонів за допомогою отримання енаміонів з подальшим відновленням їх до альфа-метилкетонів було перевірено і оптимізовано на ряді гетероциклічних субстратів. Отримані дані дозволяють оцінити вплив структурних особливостей гетероциклічних сполук на перебіг реакцій, демонструють можливі шляхи подолання виникаючих проблем.

2. Було перевірено, для отриманих енаміонів, розроблену нами раніше концепцію конструювання алкільного замісника в альфа-положенні кетонів. Для цього була перевірена здатність енаміонів вступати в реакцію Грін'єра з отриманням стабільних продуктів, з яких пізніше були отримані альфа-етилкетони шляхом каталітичного гідрування, та альфа-ізопропілкетони шляхом взаємодії з купруморганичними реагентами. Було визначено сполуки, які здатні до таких перетворень, а також ті, для яких в перспективі цей метод можна реалізувати.

3. Не зважаючи на те, що порівняно з попередніми результатами, ми виявили багато обмежень для використання нашого методу для гетероциклічних кетонів, отримання відповідних енаміонів відкриває перспективні напрямки досліджень хімії саме цього класу сполук.

### Список використаних джерел

- [1] Qureshi, M. H.; Williams, R.; Marshall, C. Top 200 Small Molecule Pharmaceuticals by Retail Sales in 2021.  
<https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/NjardarsonGroup2022SmallMoleculeTopPosterV3.pdf>
- [2] Williams, R. E. Top 200 Small Molecule Pharmaceuticals by Retail Sales in 2022.  
<https://bpb-us-e2.wpmucdn.com/sites.arizona.edu/dist/9/130/files/2023/11/NjardarsonGroup2022SmallMoleculeTopPosterV3.pdf>
- [3] Schonherr, H.; Cernak, T. Profound Methyl Effects in Drug Discovery and a Call for New C-H Methylation Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2013, 52, 12256–12267.
- [4] Talele, T. T. Natural-Products-Inspired Use of the gemDimethyl Group in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2018, 61, 2166–2210.
- [5] O'Reilly, M. C.; Scott, S. A.; Brown, K. A.; Oguin, T. H., III; Thomas, P. G.; Daniels, J. S.; Morrison, R.; Brown, H. A.; Lindsley, C. W. Development of Dual PLD1/2 and PLD2 Selective Inhibitors from a Common 1,3,8-Triazaspiro[4.5]decane Core: Discovery of ML298 and ML299 That Decrease Invasive Migration in U87-MG Glioblastoma Cells. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 2695–2699.
- [6] Angell, R.; Aston, N. M.; Bamborough, P.; Buckton, J. B.; Cockerill, S.; deBoeck, S. J.; Edwards, C. D.; Holmes, D. S.; Jones, K. L.; Laine, D. I.; Patel, S.; Smee, P. A.; Smith, K. J.; Somers, D. O.; Walker, A. L. Biphenyl Amide p38 Kinase Inhibitors 3: Improvement of Cellular and in vivo Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 4428–4432.
- [7] Kuntz, K. W.; Campbell, J. E.; Keilhack, H.; Pollock, R. M.; Knutson, S. K.; Porter-Scott, M.; Richon, V. M.; Sneeringer, C. J.; Wigle, T. J.; Allain, C. J.; Majer, C. R.; Moyer, M. P.; Copeland, R. A.; Chesworth, R. The Importance of Being Me:

- Magic Methyls, Methyltransferase Inhibitors, and the Discovery of Tazemetostat. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 1556–1564.
- [8] Kotick, M. P.; Leland, D. L.; Polazzi, J. O.; Howes, J. F.; Bousquet, A. R. Analgesic Narcotic Antagonists. 8. 7.alpha.-Alkyl-4,5.alpha.-epoxymorphinan-6-ones. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 1445–1450.
- [9] Gomtsyan, A.; Bayburt, E. K.; Keddy, R.; Turner, S. C.; Jinkerson, T. K.; Didomenico, S.; Perner, R. J.; Koenig, J. R.; Drizin, I.; McDonald, H. A.; Surowy, C. S.; Honore, P.; Mikusa, J.; Marsh, K. C.; Wetter, J. M.; Faltynek, C. R.; Lee, C. H.  $\alpha$ -Methylation at Benzylic Fragment of N-aryl-N'-benzyl Ureas Provides TRPV1 Antagonists With Better Pharmacokinetic properties and Higher Efficacy in Inflammatory Pain Model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 3894–3899.
- [10] Pinheiro PSM, Franco LS, Fraga CAM. The Magic Methyl and Its Tricks in Drug Discovery and Development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 15;16(8):1157. doi: 10.3390/ph16081157. PMID: 37631072; PMCID: PMC10457765.
- [11] Godula, K.; Sames, D. C-H Bond Functionalization in Complex Organic Synthesis. *Science* 2006, 312, 67–72.
- [12] Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. The Medicinal Chemist's Toolbox for Late Stage Functionalization of Drug-Like Molecules. *Chem. Soc. Rev.* 2016, 45, 546–576.
- [13] Dai, H. X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y. H.; Yu, J. Q. Divergent C-H Functionalizations Directed by Sulfonamide Pharmacophores: Late-Stage Diversification as a Tool for Drug Discovery. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 7222–7228.
- [14] Breslow, R.; Baldwin, S.; Flechtner, T.; Kalicky, P.; Liu, S.; Washburn, W. Remote Oxidation of Steroids by Photolysis of Attached Benzophenone Groups. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3251–3262.

- [15] Wencel-Delord, J.; Glorius, F. C-H Bond Activation Enables the Rapid Construction and Late-Stage Diversification of Functional Molecules. *Nat. Chem.* 2013, 5, 369–375.
- [16] Abid Masood, M.; Farrant, E.; Morao, I.; Bazin, M.; Perez, M.; Bunnage, M. E.; Fancy, S. A.; Peakman, T. Lead Diversification. Application to Existing Drug Molecules: Mifepristone 1 and Antalarmin 8. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 723–728.
- [17] Smith, A. C.; Cabral, S.; Kung, D. W.; Rose, C. R.; Southers, J.A.; Garcia-Irizarry, C. N.; Damon, D. B.; Bagley, S. W.; Griffith, D. A. The Synthesis of Methyl-Substituted Spirocyclic Piperidine-Azetidine (2,7-Diazaspiro[3.5]nonane) and Spirocyclic Piperidine-Pyrrolidine (2,8-Diazaspiro[4.5]decane) Ring Systems. *J. Org. Chem.* 2016, 81, 3509–3519.
- [18] Seebach, D. Structure and Reactivity of Lithium Enolates. From Pinacolone to Selective C-Alkylations of Peptides. Difficulties and Opportunities Afforded by Complex Structures. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1624–1654.
- [19] Cook, G. *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*. 2nd edition. Marcell Dekker, Inc.; New York; 1988.
- [20] Hirata, T.; Ogasawara, Yo.; Yamashita, Ya.; Kobayashi, Sh.  $\alpha$ -Alkylation of Ketones with Alkenes Enabled by Photoinduced Activation of Silyl Enol Ethers in the Presence of a Small Amount of Water. *Org. Lett.* 2021, 23, 5693–5697.
- [21] Wright, T. B.; Evans, P. A. Catalytic Enantioselective Alkylation of Prochiral Enolates. *Chem. Rev.* 2021, 121, 9196–9242.
- [22] Reddy, C. B.; Bharti, R.; Kumar, S.; Das, P. Supported Palladium Nanoparticle Catalyzed  $\alpha$ -Alkylation of Ketones Using Alcohols as Alkylating Agents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017, 5, 9683–9691.
- [23] Arachchige, P. T. K.; Handunneththige, S.; Talipov, M. R.; Kalutharage, N.; Yi, Ch. S. Scope and Mechanism of the Redox-Active 1,2-Benzoquinone Enabled Ruthenium-Catalyzed Deaminative  $\alpha$ -Alkylation of Ketones with Amines. *ACS Catal.* 2021, 11, 13962–13972.

- [24] Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Herrero, J.; Izquierdo, S.; Pastor, I. M.; Yus, M. Osmium Catalyst for the Borrowing Hydrogen Methodology:  $\alpha$ -Alkylation of Arylacetonitriles and Methyl Ketones. *ACS Catal.* 2013, 3, 2072–2075.
- [25] Genç, S.; Günnaz, S.; Çetinkaya, B.; Gülcemal, S.; Gülcemal, D. Iridium(I)-Catalyzed Alkylation Reactions To Form  $\alpha$ -Alkylated Ketones. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 2875–2881.
- [26] Chakraborty, S.; Daw, P.; David, Ye. B.; Milstein, D. Manganese-Catalyzed  $\alpha$ -Alkylation of Ketones, Esters, and Amides Using Alcohols. *ACS Catal.* 2018, 8, 10300–10305.
- [27] Otera, J. *Modern carbonyl chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
- [28] Negishi, E.-i.; Idacavage, M. J.; DiPasquale, F.; Silveira, A. A Highly Selective Method for  $\alpha$ -alkylation of Ketones via Potassium Enoxytrialkylborates. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 845–848.
- [29] Yokoyama, Y.; Mochida, K.  $\text{Et}_3\text{GeNa}\cdot\text{YCl}_3$  complex as a new strong base. *J. Organomet. Chem.* 1995, 499, C4–C6.
- [30] Uemura, S.; Ohe, K.; Sugita, N. Oxidative Conversion of  $\beta$ -hydroxyselenides to Epoxides and Ketones with meta-Chloroperbenzoic Acid. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988, 111–112.
- [31] House, H. O.; Grubbs, E. J.; Gannon, W. F. The Reaction of Ketones with Diazomethane. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4099–4106.
- [32] Nagao, K.; Chiba, M.; Kim, S.-W. A New Efficient Homologation Reaction of Ketones via their Lithiodiazoacetate Adducts. *Synthesis* 1983, 1983, 197–199.
- [33] Kulkarni, S. J.; Madhavi, G.; Rao, A. R.; Mohan, K. V. V. K. Side-chain Alkylation of Acetophenone with Formaldehyde Over Alkali and Alkaline Earth Metal Ion Modified Basic Zeolites. *Catal. Commun.* 2008, 9, 532–538.
- [34] Reddy, B. M.; Ruckenstein, E. Oxidative Methylation of Organic Compounds with Methane Over Alkali Promoted MgO Catalysts. *Appl. Catal., A* 1995, 121, 159–167.
- [35] Ogawa, S.; Obora, Y. Iridium-Catalyzed Selective  $\alpha$ -Methylation of Ketones with Methanol. *Chem. Commun.* 2014, 50, 2491–2493.
- [36] Li, Y.; Xue, D.; Lu, W.; Wang, C.; Liu, Z. T.; Xiao, J. DMF as Carbon Source: Rh-Catalyzed  $\alpha$ -Methylation of Ketones. *Org. Lett.* 2014, 16, 66–69.

- [37] Xing, D.; Qi, X.; Marchant, D.; Liu, P.; Dong, G. Branched-Selective Direct  $\alpha$ -Alkylation of Cyclic Ketones with Simple Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4366.
- [38] Bettoni, L.; Gaillard, S.; Renaud J.-L. Iron-Catalyzed  $\alpha$ -Alkylation of Ketones with Secondary Alcohols: Access to  $\beta$ -Disubstituted Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* 2020, 22, 2064–2069.
- [39] Malosh, C. F.; Ready J. M. Catalytic cross-coupling of alkylzinc halides with alpha-chloroketones. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10240–10241.
- [40] Bettoni L.; Seck, Ch.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. Iron-Catalyzed Tandem Three-Component Alkylation: Access to  $\alpha$ -Methylated Substituted Ketones. *Org. Lett.* 2019, 21, 3057–3061.
- [41] Chan, L. K.; Poole, D. L.; Shen, D.; Healy, M. P.; Donohoe, T. J. Rhodium-Catalyzed Ketone Methylation Using Methanol Under Mild Conditions: Formation of  $\alpha$ -Branched Products. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014, 53, 761–765.
- [42] Borah, A.; Goswami, L.; Neog, K.; Gogoi, P. DMF Dimethyl Acetal as Carbon Source for  $\alpha$ -Methylation of Ketones: A Hydrogenation-Hydrogenolysis Strategy of Enaminones. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 4722–4728.
- [43] Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999.
- [44] Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; WileyInterscience: New York, 2001.
- [45] Hudlickey, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1996.
- [46] Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Jamil, M. A. R.; Toyao, T.; Shimizu, K.-i. C-Methylation of Alcohols, Ketones, and Indoles with Methanol Using Heterogeneous Platinum Catalysts. *ACS Catal.* 2018, 8, 3091–3103
- [47] Mamidala, R.; Biswal, P.; Subramani, M. S.; Samser, S.; Venkatasubbaiah, K. Palladacycle-Phosphine Catalyzed Methylation of Amines and Ketones Using Methanol. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 10472–10480.
- [48] Shen, D.; Poole, D. L.; Shotton, C. C.; Kornahrens, A. F.; Healy, M. P.; Donohoe, T. J. Hydrogen-Borrowing and Interrupted-Hydrogen-Borrowing Reactions of Ketones and Methanol Catalyzed by Iridium. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54, 1642–1645.

- [49] Quan, X.; Kerdphon, S.; Andersson, P. G. C-C Coupling of Ketones with Methanol Catalyzed by a N-Heterocyclic Carbene-Phosphine Iridium Complex. *Chem. - Eur. J.* 2015, 21, 3576–3579.
- [50] Deng, D.; Hu, B.; Yang, M.; Chen, D. Methylation of Amines and Ketones with Methanol Catalyzed by an Iridium Complex Bearing a 2-Hydroxypyridylmethylene Fragment. *Organometallics* 2018, 37, 3353–3359.
- [51] Frolov, A. I., Ostapchuk, E. N., Pashenko, A. E., Chuchvera, Y. O., Rusanov, E. B., Volochnyuk, D. M., & Ryabukhin, S. V. (2021). Selective  $\alpha$ -Methylation of Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(11), 7333–7346.  
doi:10.1021/acs.joc.1c00148
- [52] (Bredereck, H.; Simchen, G.; Rebsdatt, S.; Kantlehner, W.; Horn, P.; Wahl, R.; Hoffmann, H.; Grieshaber, P. Saureamid- $\alpha$ -Reaktionen, L; Orthoamide, I Darstellung und Eigenschaften der Amidacetale und Aminalester. *Chem. Ber.* 1968, 101, 41–50.
- [53] Bennett, G. B.; Mason, R. B. Synthesis of  $\alpha$ -(Dimethylaminomethylene) Ketones by Use of Methoxybis (Dimethylamino) Methane (Bredereck's Reagent). *Org. Prep. Proced. Int.* 1978, 10, 67–72.
- [54] Huang, P.; Zhang, R.; Liang, Y.; Dong, D. Efficient Assembly of Chromone Skeleton from 2,3-Allenic Acids and Benzynes. *Org. Lett.* 2012, 14, 5196–5199.
- [55] Olivera, R.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Solans, X.; Urriaga, M. K.; Arriortua, M. I. A Convenient Strategy for the Synthesis of 4,5-Bis(ohaloaryl)isoxazoles. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6398–6411.
- [56] Jiang, Y.; Khong, V. Z.; Lourdasamy, E.; Park, C. M. Synthesis of 2-Aminofurans and 2-Unsubstituted Furans via Carbenoid-Mediated [3 + 2] Cycloaddition. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* 2012, 48, 3133–3135.
- [57] Rossignol, E.; Youssef, A.; Moreau, P.; Prudhomme, M.; Anizon, F. Synthesis of Aminopyrimidylindoles Structurally Related to Meridianins. *Tetrahedron* 2007, 63, 10169–10176.
- [58] Kantevari, S.; Chary, M. V.; Vuppapapati, S. V. N. A Highly Efficient Regioselective One-Pot Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Pyridines and 2,7,7-Trisubstituted Tetrahydroquinolin-5-Ones Using  $K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$  as a Heterogeneous Recyclable Catalyst. *Tetrahedron* 2007, 63, 13024–13031.
- [59] Liu, Y.-F.; Wang, C.-L.; Bai, Y.-J.; Han, N.; Jiao, J.-P.; Qi, X.-L. A Facile Total Synthesis of Imatinib Base and Its Analogues. *Org. Process Res. Dev.* 2008, 12, 490–495.

- [60] Hernandez, S.; Moreno, I.; SanMartin, R.; Gomez, G.; Herrero, M. T.; Dominguez, E. Toward Safer Processes for C-C Biaryl Bond Construction: Catalytic Direct C-H Arylation and Tin-Free Radical Coupling in the Synthesis of Pyrazolophenanthridines. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 434–441.
- [61] Anderson, L.; Zhou, M.; Sharma, V.; McLaughlin, J. M.; Santiago, D. N.; Fronczek, F. R.; Guida, W. C.; McLaughlin, M. L. Facile Iterative Synthesis of 2,5-Terpyrimidiny
- [62] Fontenas, C. H.; Bejan, A.-H. E.; Balavoine, G. G. A. The Reaction of Enaminones with Grignard Reagents: Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. *Synth. Comm.* 1998, 28, 1743–1753.
- [63] Nakamura, E.; Mori, S. Wherefore Art Thou Copper? Structures and Reaction Mechanisms of Organocuprate Clusters in Organic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3750–3771.
- [64] Toward a Chemical Constructor: A Lego-Like Approach for Formal  $\alpha$ -Alkylation of Cyclic Ketones Andriy I. Frolov, Yaroslav O. Chuchvera, Eugeny N. Ostapchuk, Tetiana V. Druzenko, Dmytro M. Volochnyuk, and Serhiy V. Ryabukhin *The Journal of Organic Chemistry* Article ASAP DOI: 10.1021/acs.joc.3c02628
- [65] Seebach, D., Maetzke, T., Petter, W., Kloetzer, B., & Plattner, D. A. (1991). Pyramidalization and reactivity of trigonal centers. X-ray crystal structure analysis of two silyl enol ethers from 1-benzoyl- and 1-(methoxycarbonyl)-2-tert-butyl-3,5-dimethyl-4-imidazolidinone (reagents for amino acid synthesis). *Journal of the American Chemical Society*, 113(5), 1781–1786. doi:10.1021/ja00005a049
- [66] Juaristi, E., Anzorena, J. L., Boog, A., Madrigal, D., Seebach, D., Garcia-Baez, E. V., ... Kramer, A. (1995). Highly Diastereoselective Alkylation of 1-Benzoyl-2-alkyl-3-(1'-methylbenzyl)imidazolidin-4-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(20), 6408–6415. doi:10.1021/jo00125a029
- [67] Taylor, E. C., & Davies, H. M. L. (1984). Synthesis and reactions of some 1-substituted 1,2-diazetidiones. *The Journal of Organic Chemistry*, 49(23), 4415–4419. doi:10.1021/jo00197a017
- [68] Chang, J.-W., Jang, D.-P., Uang, B.-J., Liao, F.-L., & Wang, S.-L. (1999). Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Acids Employing (1S)-(+)-N,N-Diisopropyl-10-camphorsulfonamide as Chiral Auxiliary. *Organic Letters*, 1(13), 2061–2063. doi:10.1021/ol9910666

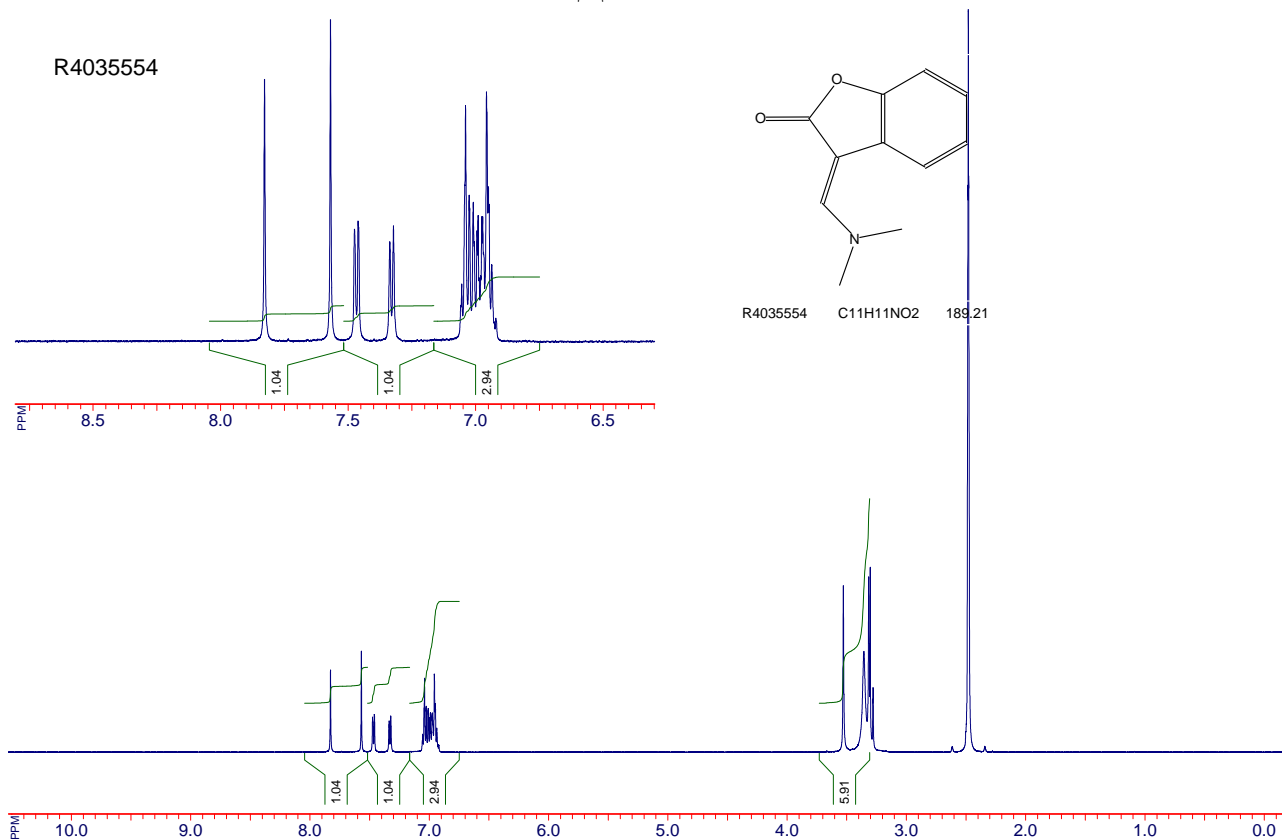
- [69] Hernández, F., Buenadicha, F. L., Avendaño, C., & Söllhuber, M. (2002). 1-Alkyl-2,4-dihydro-1H-pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones as glycine templates. *Synthesis of Fiscalin B. Tetrahedron: Asymmetry*, 12(24), 3387–3398. doi:10.1016/s0957-4166(02)00027-7
- [70] Swenton, J. S., Freskos, J. N., Dalidowicz, P., & Kerns, M. L. (1996). A Facile Entry into Naphthopyran Quinones via an Annelation Reaction of Levoglucosenone. The Total Synthesis of (–)-Hongconin1. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(2), 459–464. doi:10.1021/jo951607e
- [71] Enders, D., Voith, M., & Ince, S. J. (2002). Preparation and Reactions of 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one-SAMP-Hydrazone: A Versatile Chiral Dihydroxyacetone Equivalent. *Synthesis*, 2002(12), 1775–1779. doi:10.1055/s-2002-33646
- [72] Dellaria, J. F., & Santarsiero, B. D. (1989). Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acid derivatives via the stereoselective alkylation of a homochiral glycine enolate synthon. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(16), 3916–3926. doi:10.1021/jo00277a032
- [73] Swenton, J. S., Freskos, J. N., Dalidowicz, P., & Kerns, M. L. (1996). A Facile Entry into Naphthopyran Quinones via an Annelation Reaction of Levoglucosenone. The Total Synthesis of (–)-Hongconin1. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(2), 459–464. doi:10.1021/jo951607e
- [74] Bull, S. D., Davies, S. G., Epstein, S. W., Leech, M. A., & Ouzman, J. V. A. (1998). A chiral relay auxiliary for the synthesis of homochiral  $\alpha$ -amino acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (15), 2321–2330. doi:10.1039/a803124j
- [75] Sinclair, P. J., Zhai, D., Reibenspies, J., & Williams, R. M. (1986). Electrophilic glycinates: new and versatile templates for asymmetric amino acid synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 108(5), 1103–1104. doi:10.1021/ja00265a053
- [76] Fukuyama, T., Tohma, S., Rikimaru, K., Endo, A., Shimamoto, K., & Kan, T. (2004). Stereoselective Nucleophilic Addition with a New Chiral Template and Its Application to the Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Arylglycine Derivatives. *Synthesis*, (6), 909–917. doi:10.1055/s-2004-815980
- [77] Harwood, L. M., Tyler, S. N. G., Susan Anslow, A., MacGilp, I. D., & Drew, M. G. B. (1997). Synthesis of enantiomerically pure  $\alpha$ -amino acids via chemo- and diastereoselective alkylation of (5S)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(24), 4007–4010. doi:10.1016/s0957-4166(97)00587-9

[78] Rostoll-Berenguer J, Capella-Argente M, Blay G, Pedro JR, Vila C. Visible-light-accelerated amination of quinoxalin-2-ones and benzo[1,4]oxazin-2-ones with dialkyl azodicarboxylates under metal and photocatalyst-free conditions. *Org Biomol Chem*. 2021 Jul 21;19(28):6250-6255. doi: 10.1039/d1ob01157j. PMID: 34231626.

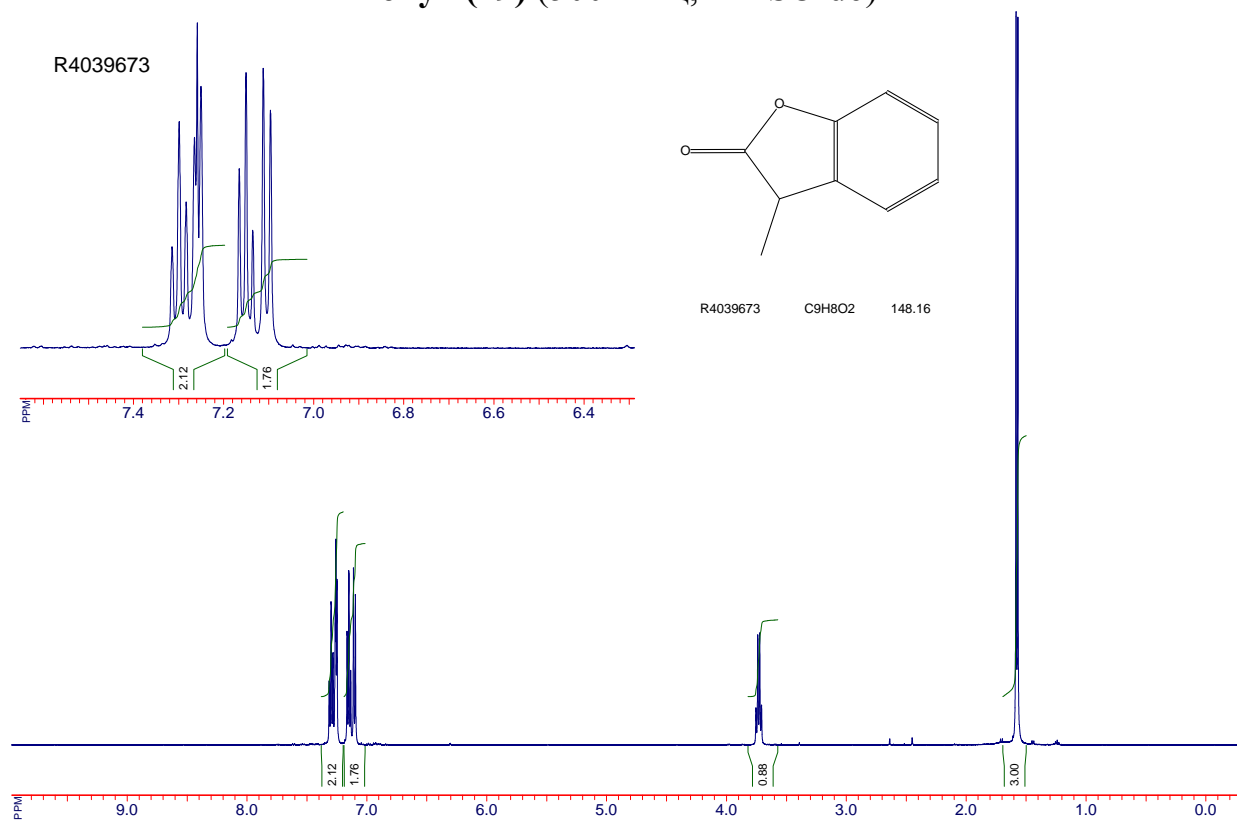
[79] TERADA, A., YABE, Y., MIYADERA, T., & TACHIKAWA, R. (1973). Studies on Benzodiazepinooxazoles. III. Reactions and Rearrangements of Benzo [6, 7]-1, 4-diazepino-[5, 4-b] oxazole Derivatives. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 21(4), 742–751. doi:10.1248/cpb.21.742

[80] Li, F.-X., Zhang, Q.-Z., Li, S.-J., Lin, G., Huo, X.-Y., Lan, Y., & Yang, Z. (2021). Semisynthesis of CRV431. *Organic Letters*, 23(9), 3421–3425. doi:10.1021/acs.orglett.1c00881

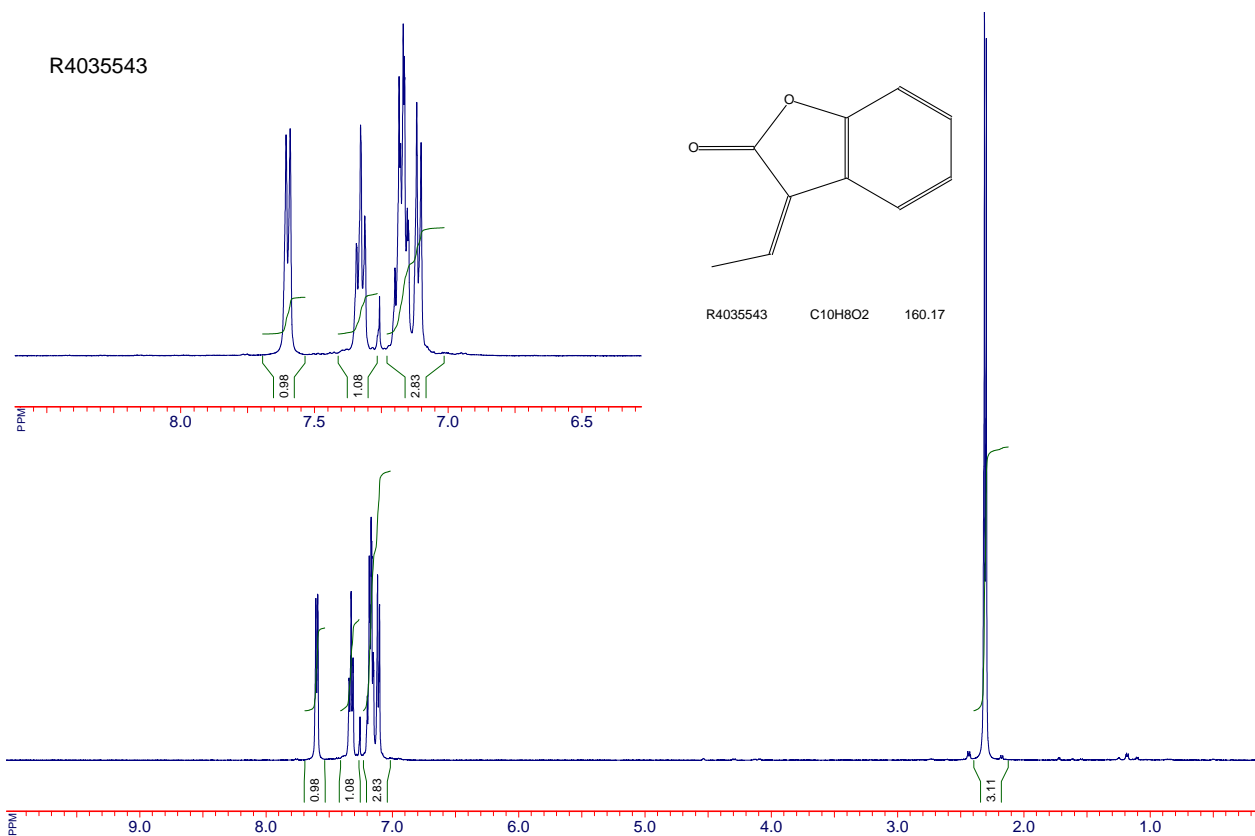
## Додатки



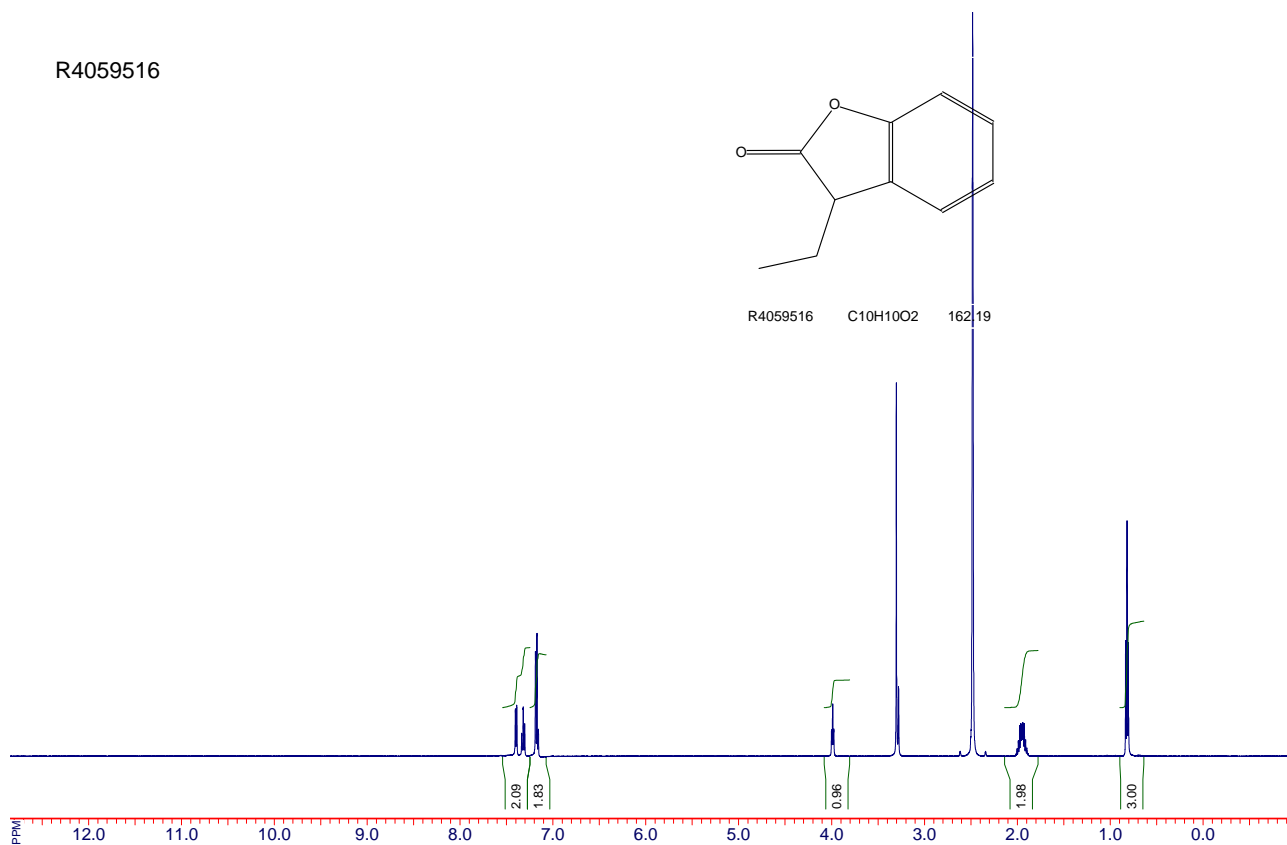
Додаток 1. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 3-((Диметиламіно)метилєн)бензофуран-2(3H)-ону **2(19)** (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)



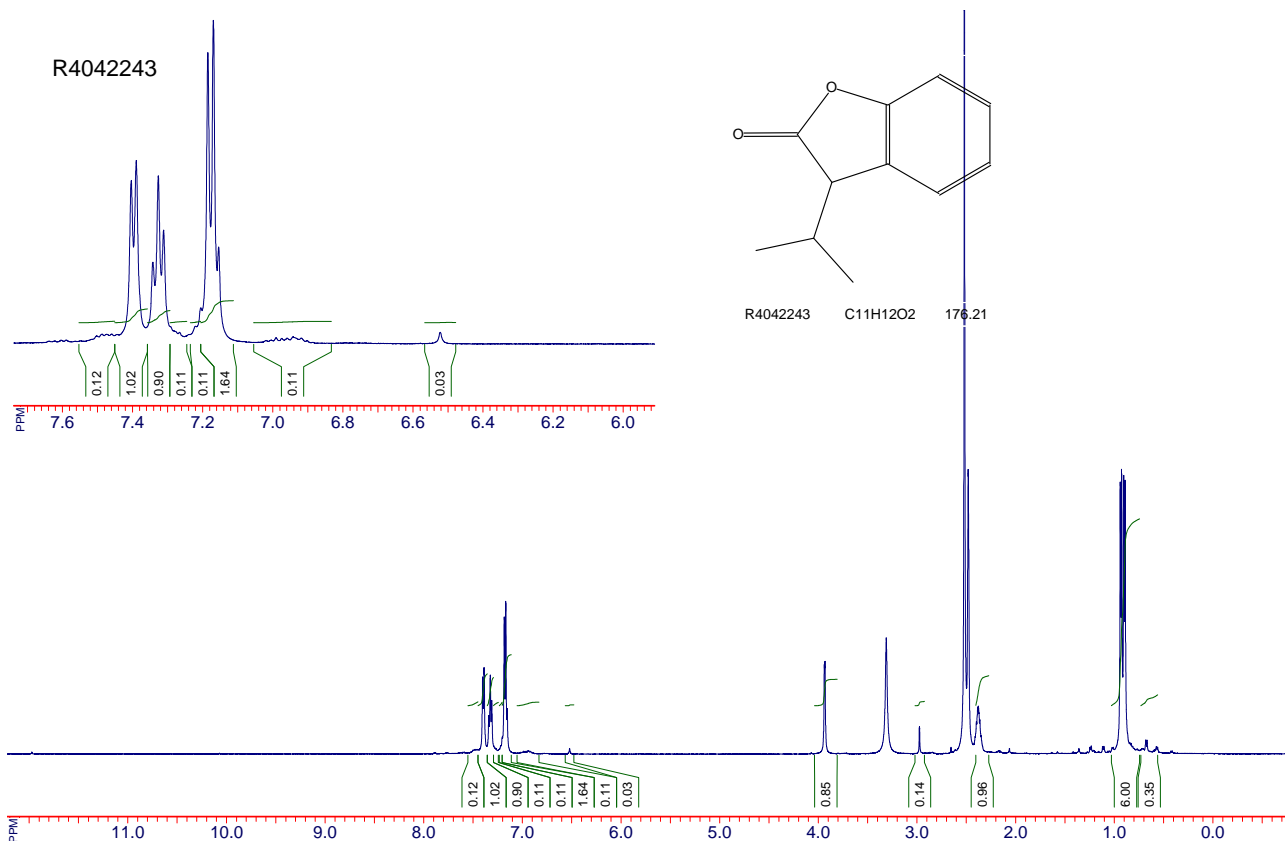
Додаток 2. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 3-Метилбензофуран-2(3H)-ону **3(5)** (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)



Додаток 3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 3-Етіліденбензофуран-2(3H)-ону **4(1)** (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )



Додаток 4. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 3-Етилбензофуран-2(3H)-ону **5(1)** (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )



Додаток 5. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 3-Ізопропілбензофуран-2(3H)-ону **6(1)** (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)