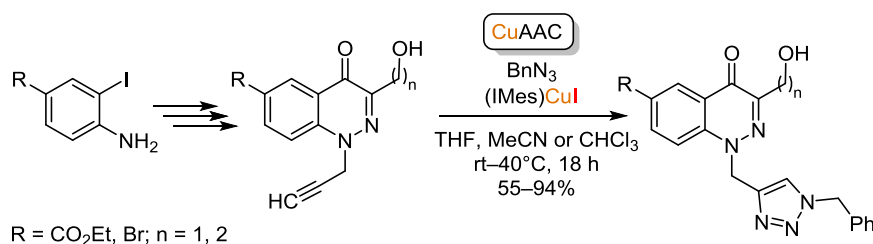


N-Пропаргилирование и катализируемое медью(I) азид-алкиновое циклоприсоединение как удобная стратегия направленной постсинтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина

Владимир Н. Михайлов¹, Артем О. Павлов¹, Ярослав В. Огороднов¹,
Дарья В. Спиридонова¹, Виктор Н. Сорокоумов¹, Ирина А. Балова^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: i.balova@spbu.ru

Поступило 8.05.2020
Принято 14.05.2020



Для постсинтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина – перспективных ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1B – использована последовательность реакций пропаргилирования и катализируемого медью(I) азид-алкинового циклоприсоединения. Пропаргилирование 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов пропаргилбромидом в присутствии различных оснований проходит региоселективно по атому N-1 циннолина. В ходе реакции циклоприсоединения *N*-пропаргилциннолинов и бензилазида обнаружена высокая каталитическая активность *N*-гетероциклического карбенового комплекса меди(I) [(IMes)Cu(Br,I)] в сравнении с [(IMes)CuCl], [(IPr)Cu(Cl,Br,I)] и CuI.

Ключевые слова: *N*-гетероциклические карбеновые комплексы меди(I), анионный эффект, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1B, катализируемое медью(I) азид-алкиновое циклоприсоединение, циклизация Рихтера, кросс-сочетание.

Заболевания, вызванные изменением активности инсулиновой и лептиновой сигнальных систем в центральной и периферической нервных системах, имеют большое социальное значение, так как часто приводят к потерям трудоспособности и ухудшениям качества жизни. Одним из главных факторов, ведущих к инсулиновой и лептиновой резистентности, является повышение активности фермента протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B),^{1–4} который дефосфорилирует рецепторы инсулина и лептина и ассоциированные с ними инсулинрецепторные субстраты (белки IRS), блокируя передачу инсулинового и лептинового сигнала в клетку.

Исследование бидентантных ингибиторов PTP1B на основе производных 4-окса-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1**⁵ (рис. 1) показало необходимость сочетания гидрофильного заместителя у атома C-3 и гидрофобного заместителя у атома C-6 в хинолоновом цикле. Наличие гидроксильной группы в

карбоксильном заместителе у атома C-3 этилового эфира 3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоновой кислоты (**2**) (рис. 1) влияет на целевую ингибирующую способность, которая резко уменьшается при метилировании группы OH. Ранее нами была показана высокая ингибирующая активность структурного аналога хинолоновых ингибиторов **2** при лечении им крыс с ожирением и метаболическим синдромом.⁶

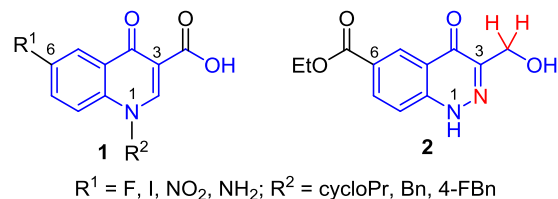
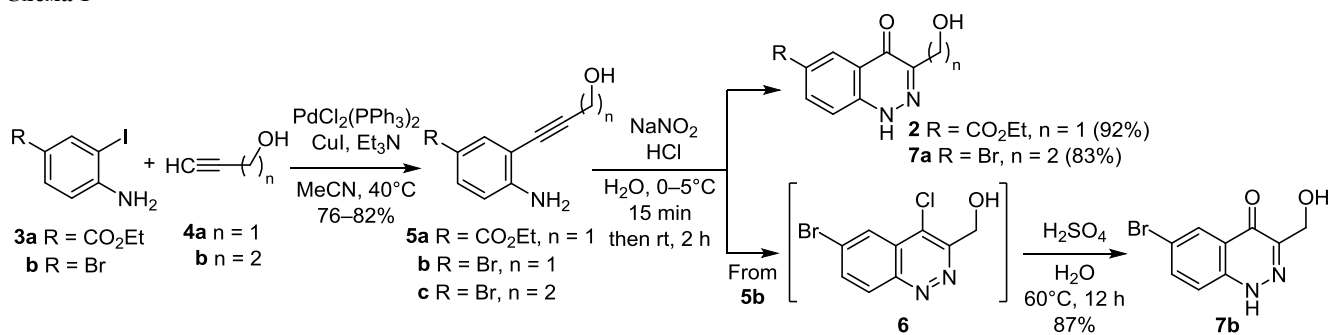


Рисунок 1. Фармакофорные структуры на основе производных 4-хинолона **1** и 1,4-дигидроциннолина **2**, проявляющие ингибирующую активность в отношении PTP1B.

Схема 1



Высокая биологическая активность и специфичность производных циннолина **2** (рис. 1) позволяет рассматривать их в качестве соединений-лидеров в ингибировании РТР1В. Актуальной остается разработка эффективной стратегии направленной модификации этих соединений для дальнейшей оптимизации их биологической активности и создания соединений-маркеров для визуализации в исследованиях метаболизма.

Реакция катализируемого медью(I) азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) часто используется в синтезе различных биологически активных соединений,^{7–9} например ингибиторов РТР1В^{10,11} и систем биоимиджинга.^{12–14}

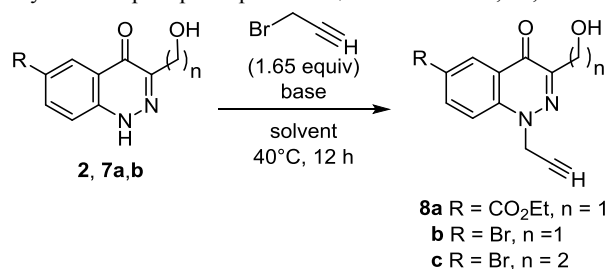
В настоящей работе предложен простой и эффективный подход для постсинтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина, заключающийся в использовании реакции пропаргилирования по атому N-1 циннолина и последующем введении полученных пропаргилпроизводных в реакцию CuAAC. Для определения наиболее эффективного катализатора, используемого во второй стадии, получена и исследована серия N-гетероциклических карбеновых комплексов меди(I): [(IMes)CuX] и [(IPr)CuX] (X = Cl, Br, I), а также CuI.

В качестве объектов исследования выбраны 4-оксо-1,4-дигидроциннолины, содержащие гидроксиалкильный заместитель в положении 3 и CO₂Et или Br в положении 6. Выбор заместителей в положении 6 определялся их гидрофобной природой, а также потенциалом дальнейшей функционализации в реакциях амидирования, переэтерификации¹⁵ и катализируемого палладием кросс-сочетания.¹⁶

Замещенные алкины являются удобными субстратами в синтезе самых разнообразных гетероциклических соединений.^{17–19} В частности, *o*-этинилированные производные анилина претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием циннолинов в условиях циклизации Рихтера,^{20–22} а исходные несимметричные алкины могут быть получены по реакции Соногаширы–Хагихары.²³ Для синтеза целевых соединений нами был выбран следующий порядок превращений: реакция Соногаширы–Хагихары ацетиленового спирта с арилиодидами и последующая циклизация полученных *орто*-этинилированных производных в соответствующие циннолины.

Первое превращение субстратов **3a,b** и **4a,b** привело к образованию с хорошими выходами (76–82%) соединений **5a–c**, которые в ранее описанных условиях циклизации Рихтера²⁴ образовали производные циннолина **2** и **7a,b** (схема 1). В случае соединения **5a** циклизация проходила селективно с формированием циннолина **2** с высоким выходом. Однако производное анилина **5b** с бромом в *para*-положении в идентичных условиях образует смесь продуктов, содержащую, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, 56% целевого продукта **7b** и 44% 6-бром-3-гидрокси-4-хлорциннолина (**6**). Подобное различие может быть связано с менее выраженным акцепторным характером заместителя в положении C-6 циннолина, что, вероятно, снижает скорость гидролиза образующегося промежуточного 6-бром-3-гидрокси-4-хлорциннолина (**6**). Дополнительная обработка этой смеси 50% H₂SO₄ приводит к полному превращению ее в целевой продукт **7b** с выходом 87%. Примечательно, что для гомолога **5c** образование целевого продукта **7a** протекало без примеси соответствующего 4-хлорциннолина. Вероятно, легкость гидролиза промежуточного 4-хлорциннолина в данном случае связана с возможностью протекания на первом этапе внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения с участием гидроксиэтильной группы в положении C-3. Образующийся циклический эфир подвергается быстрому гидролизу с образованием продукта **7a**, что согласуется с полученными ранее экспериментальными данными.^{25,26} По данным спектроскопии ЯМР ¹H, характерные сигналы протонов групп NH в структурах **2** и **7a,b** наблюдаются при 13.58 м. д. (соединение **2**), 13.39 и 13.50 м. д. (соединения **7a** и **7b** соответственно), что соответствует циннолиновой таутомерной форме.

На следующем этапе проводилось исследование реакции пропаргилирования субстратов **2** и **7a,b** в присутствии K₂CO₃ или NaNH (табл. 1). Реакцию проводили в среде апротонных растворителей: Me₂CO, ТГФ, ДМФА. В зависимости от условий выход продуктов реакции составил 55–86%. Обнаружено, что в условиях реакции пропаргилирование протекает региоселективно по атому N-1 циннолинового цикла, не затрагивая группы OH заместителя в положении C-3. Наиболее эффективными условиями реакции оказалась комбинация NaNH и ДМФА (табл. 1). По данным спектроскопии ЯМР ¹H, в полученных соединениях **8a–c**

Таблица 1. Выходы соединений **8a–c** в зависимости от условий пропаргилирования циннолинонов **2, 7a,b**

Соединение	Растворитель	Основание (количество, экв.)	Выход, %
8a	Me ₂ CO	K ₂ CO ₃ (3)	55
8a	DMФА	NaH (1.05)	86
8b	Me ₂ CO	K ₂ CO ₃ (3)*	61
8b	DMФА	K ₂ CO ₃ (3)*	62
8b	DMФА	NaH (1.05)	75
8b	ТГФ	NaH (1.05)	62
8c	DMФА	NaH (1.05)	79

* Количество пропаргилбромида 4 экв.

отсутствуют сигналы групп NH, а протоны групп OH проявляются при 3.28 м. д. для соединения **8a** (т, $J = 6.4$ Гц, CDCl₃), 5.10 м. д. для соединения **8b** (т, $J = 5.9$ Гц, DMSO-*d*₆) и 4.62 м. д. для соединения **8c** (т, $J = 5.5$ Гц, DMSO-*d*₆). Дополнительно в спектре NOESY соединения **8c** наблюдаются кросс-пики метиленовых протонов CH₂C≡CH при 5.31 м. д. и протонов при атоме С-8 циннолинонового цикла при 7.76 м. д. ($J = 9.2$ Гц). Данные ИК спектроскопии на примере соединения **8b** подтверждают успешную *N*-функционализацию циннолинона. Характеристичные полосы поглощения валентных колебаний связей С≡С и С–Н проявляются при 2121 и 3246 см⁻¹ соответственно.

Карбеновые комплексы меди(I), применяемые в качестве катализаторов в реакции азид-алкинового циклоприсоединения,²⁷ обычно не требуют использования дополнительного внешнего основания.²⁸ При этом 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден (IPr) и 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден (IMes) являются наиболее популярными лигандами в каталитических системах для реакций CuAAC, что обусловлено высокой каталитической активностью соответствующих комплексов и их синтетической доступностью. Ранее было показано, что реакционная способность *N*-гетероциклических карбеновых комплексов галогенидов меди(I) в условиях реакции CuAAC может зависеть от природы галогенид-аниона,²⁹ что побудило нас исследовать каталитическую активность полной серии комплексов [(NHC)CuX], где NHC = IPr, IMes, а X = Cl, Br, I.

Синтез солей имидазолия IPr·HCl и IMes·HCl проводили по ранее описанной методике.³⁰ Получение серии комплексов [(IPr)CuX] (X = Cl, Br, I) осуществляли из соответствующей соли IPr·HCl в среде водного аммиака с использованием CuX(I) в качестве источника меди(I).³¹ Использование данных условий для синтеза серии комплексов [(IMes)CuX] (X = Cl, Br, I)

оказалось успешным только в присутствии CuBr, и гетеролептический комплекс [(IMes)CuBr] был выделен с выходом 49%.

В случае использования CuCl или CuI образуется смесь гетеролептического комплекса [(IMes)CuX] (X = Cl, I) и его гомолептической формы [(IMes)₂Cu]⁺Y⁻, что подтверждают данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Таким образом, гетеролептический комплекс [(IMes)CuCl] получали с помощью альтернативной методики,³² основанной на реакции IMes·HCl с 0.55 экв. Cu₂O в среде CH₂Cl₂. В данных условиях Cu₂O выступает в качестве основания и источника Cu(I). В результате комплекс [(IMes)CuCl] получен с выходом 96%. Для синтеза комплекса [(IMes)CuI] предложен подход, заключающийся в обработке [(IMes)CuCl] 2 экв. NaI в Me₂CO в атмосфере аргона. В этих условиях основной продукт [(IMes)CuI] образуется в смеси с [(IMes)₂Cu]CuI₂. Соотношение этих комплексов варьировалось в зависимости от порядка смешения реагентов: при добавлении раствора NaI к суспензии [(IMes)CuCl] доля гомолептического комплекса [(IMes)₂Cu]CuI₂ в смеси доходила до 15%, тогда как обратный порядок смешения увеличивал его долю до 36%. Полагаем, что это указывает на критическое влияние концентрации иодид-аниона на протекание реакции. Обе формы полученных комплексов хорошо различимы на спектрах ЯМР ¹H по характеристичным сдвигам метильных протонов в 2,4,6-триметилфенильных заместителях: 2.12 (*o*-Me) и 2.35 м. д. (*p*-Me) для комплекса [(IMes)CuI], 1.69 (*o*-Me) и 2.44 м. д. (*p*-Me) для комплекса [(IMes)₂Cu]CuI₂ (рис. 2).

При промывании смеси комплексов MeOH уменьшается доля комплекса [(IMes)₂Cu]CuI₂ в связи с его лучшей растворимостью. Рентгеноструктурные данные для комплекса [(IMes)CuI], в отличие от комплекса [(IMes)Cu(Cl/Br)],^{33,34} отсутствовали в Кембриджском банке структурных данных (CCDC). Для получения монокристаллов кристаллизацию проводили в разных системах растворителей: пентан–CH₂Cl₂, пентан–CHCl₃, MeOH–H₂O. Во всех случаях, по данным PCA, обнаруживается только гомолептическая форма [(IMes)₂Cu]CuI₂ (рис. 3). Пригодные для рентгеноструктурного анализа кристаллы, отвечающие гетеролептической форме

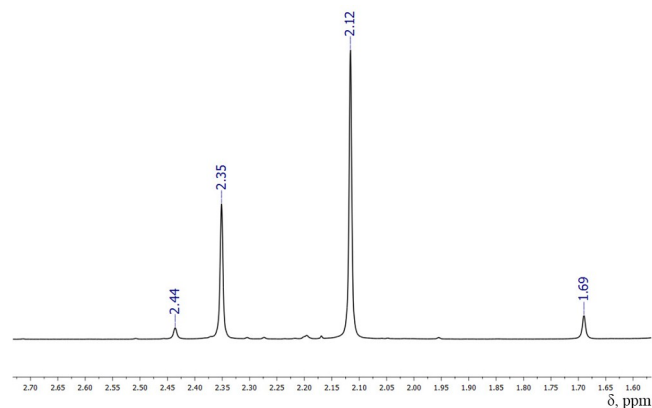


Рисунок 2. Характеристичные сдвиги сигналов протонов метильных групп в спектре ЯМР ¹H смеси комплексов [(IMes)CuI] и [(IMes)₂Cu]CuI₂.

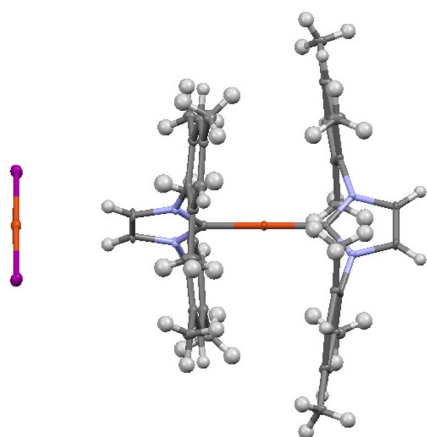
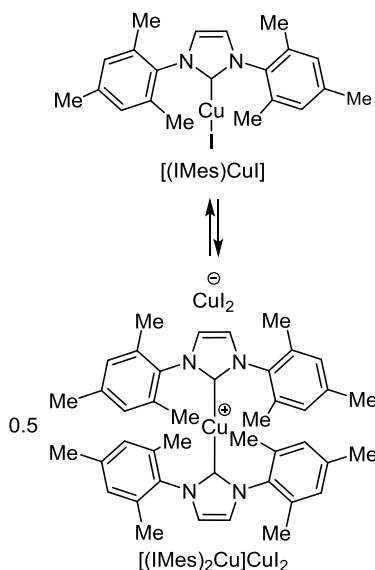


Рисунок 3. Молекулярное строение комплекса [(IMes)₂Cu]CuI₂ в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

[(IMes)CuI], в твердой фазе не обнаружены. Предполагаем, что в растворе присутствует равновесие между гетеролептической и гомолептической формами, которое смещается в сторону образования комплекса [(IMes)₂Cu]CuI₂ в процессе кристаллизации (схема 2). Подобное равновесие в растворе ранее исследовано для N-гетероциклических карбеновых комплексов галогенидов серебра(I), в том числе и для комплекса [(IMes)AgCl].³⁵

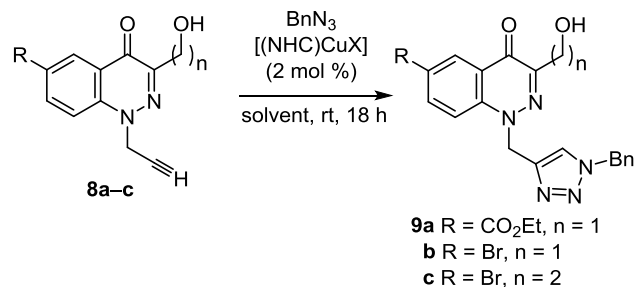
Схема 2



Первоначально исследование возможности функционализации синтезированных N-пропаргилированных циннолинонов в реакции CuAAC проводили на примере соединения **8a** с использованием бензилазида в качестве модельного соединения в CHCl₃ при комнатной температуре (табл. 2).

В данных условиях комплексы серии [(IPr)CuX] (X = Cl, Br, I) не проявляют каталитической активности (табл. 2). В противоположность этому, комплексы [(IMes)CuX] (X = Cl, Br, I), несущие менее стерически загруженный лиганд, обладают более высокой актив-

Таблица 2. Конверсия соединений **8a–c** и выходы соединений **9a–c** в зависимости от условий реакции CuAAC



Соединение	[(NHC)CuX]	Растворитель	Конверсия соединений 8a–c по спектру ЯМР ¹ H, %
9a	[(IPr)CuX]*	CDCl ₃	Следы
9a	[(IMes)CuCl]	CDCl ₃	10
9a	[(IMes)CuBr]	CDCl ₃	75
9a	[(IMes)CuI]	CDCl ₃	82 (75**)
9a	CuI	CDCl ₃	0
9b ***	[(IMes)CuI]**4	CHCl ₃	62 (55**)
9c ***	[(IMes)CuI]	CHCl ₃	50
9c ***	[(IMes)CuI]	ТГФ	87
9c ***	[(IMes)CuI]	Me ₂ CO	92
9c ***	[(IMes)CuI]	MeCN	99 (94**)

* X = Cl, Br, I.

** Выход выделенного продукта **9a–c**.

*** Реакция проводилась при 40 °C.

**4 Использовали 4 моль. % [(IMes)CuI].

ностью в идентичных условиях реакции. Отметим, что каталитическая активность комплекса [(IMes)CuX] зависит от природы аниона и увеличивается в ряду Cl[−] < Br[−] ≈ I[−], что приводит к увеличению конверсии исходного соединения **8a** в продукт **9a** с 10% (для X = Cl) до 82% (для X = I) (табл. 2).

Следует также отметить, что CuI при отсутствии лигандов и основания в данных условиях не проявляет каталитической активности (табл. 2). Соединения **8b,c** проявляют меньшую реакционную способность в реакции CuAAC, поэтому реакции проводили при температуре 40 °C. При использовании комплекса [(IMes)CuI] конверсия исходных соединений **8b,c** составила 62 и 50% соответственно (табл. 2). При этом продукт реакции **9b** выделен с выходом 55%. Вероятно, малая реакционная способность комплекса [(IMes)CuI] связана с диффузионными ограничениями из-за более низкой растворимости соединений **8b,c** в CHCl₃, в сравнении с соединением **8a**. Мы добились полной конверсии исходного соединения **8b** в продукт **9b** при использовании MeCN в качестве растворителя (табл. 2).

В качестве наиболее вероятных интермедиатов реакции CuAAC с терминальными ацетиленами предлагаются биядерные кластеры меди(I), включающие взаимно ориентированные через металлоцентр ацетиленидные и азидные лиганды.^{36–38} Недавнее исследование²⁹ реакции фенилацетилена и бензилазида, катализируемой комплексами [(NHC)CuX] (NHC = 1-бензил-3-метилимидазолин-2-илиден, X = I, Br, Cl, BF₄, PF₆) и

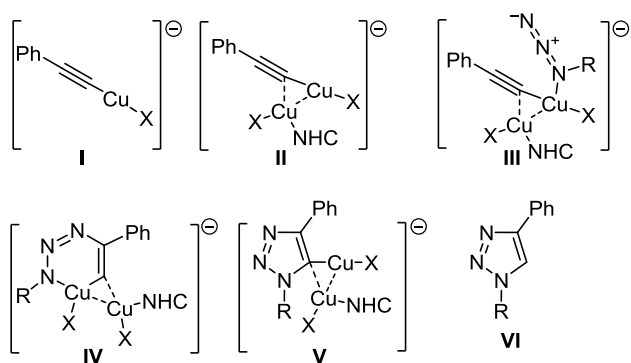


Рисунок 4. Возможные структуры интермедиатов в реакции CuAAC при использовании катализатора [(NHC)CuX].²⁹

[(NHC)₂CuBr], показало, что высокоосновный лиганд может депротонировать фенилэтилен с образованием фенилэтилендида меди **I** с координированным галогенид-анионом в форме PhC≡CCuX[−] (рис. 4) в ионной паре с имидазолий-катионом (NHC·H⁺). В соответствии с данными, полученными в рамках теории DFT, был предложен механизм получения триазола **VI**, включающий последовательное превращение биметаллических интермедиатов **II**→**III**→**IV**→**V** с протонированием интермедиата **V** на последней стадии и с регенерацией катализатора [(NHC)CuX] (рис. 4).²⁹

В то же время в работе Титова и сотр. показана возможность проведения реакции CuAAC с использованием трехъядерного пиразолатного комплекса меди(I) за счет активации ацетиленовой группы с помощью Cu(I) через формирование соответствующего π-комплекса без образования ацетилендида меди(I).³⁹

В соответствии с моделью Дьюара–Чатта–Дункансона соединения меди(I) могут образовывать относительно прочные π-комплексы с тройной связью,⁴⁰ которые сопровождаются появлением двух трехцентровых молекулярных орбиталей. При этом перекрывание вакантной орбитали Cu(I) и π-молекулярной орбитали (π-МО) связи C≡C приводит к образованию донорно-акцепторного взаимодействия. Некоторый вклад в связывание также вносит и π-обратное донирование с занятых d-орбиталей металлоцентра на π*-МО связи C≡C. Однако специфическая активация ацетиленовой группы с помощью Cu(I) в таких π-комплексах преимущественно определяется донорно-акцепторным взаимодействием⁴¹ и может указывать на критическое влияние кислотности по Льюису рассматриваемых комплексов Cu(I) на такую активацию. Перенос электронов π-МО связи C≡C на sp³-гибридную орбиталь Cu(I) приводит к понижению электронной плотности на атомах углерода связи C≡C, и такая функциональная группа становится мягким электрофилом.⁴²

Предполагаем, что исследуемые N-гетероциклические комплексы меди(I) могут вносить существенный вклад в активацию связи C≡C при π-координации как со свободным терминальным алкином, так и с промежуточным ацетиленидом Cu. При этом разница в каталитической активности исследуемой серии комплексов [(IMes)CuX] (X = Cl, Br, I) может быть связана с

различной способностью активации связи C≡C, зависящей от кислотности комплекса, которая изменяется в зависимости от аниона. В то же время возможность существования равновесия (схема 2) указывает на склонность комплекса [(IMes)CuI] к образованию в растворе гомолептической формы [(IMes)₂Cu]CuI₂, которая, вероятно, вносит вклад в наблюдаемую каталитическую активность. Это предположение согласуется с наблюдаемой высокой активностью в реакции CuAAC гомолептических N-гетероциклических комплексов меди(I) [(NHC)₂CuY] (Y = PF₆, BF₄).⁴³

Таким образом, предложенный подход постсинтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина с использованием комплекса [(IMes)CuI] в реакции CuAAC может быть рекомендован для разработки библиотеки прекурсоров для направленной оптимизации структур при изучении биологической активности.

Экспериментальная часть

ИК спектр (4000–200 см^{−1}) соединения **8b** с разрешением 1 см^{−1} записан на приборе Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборах Bruker Avance III 400 (400 и 101 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆ и CDCl₃. Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (DMSO-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C; CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы в режиме положительных ионов в диапазоне масс *m/z* 50–1200 на масс-спектрометре MaXis с ионизацией электрораспылением (ESI-QTOF). Капиллярное напряжение источника ионов установлено на уровне 4500 В (ESI+). Поток газа-распылителя 0.4 бар и газа-осушителя 4.0 л/мин. Образцы растворяют в MeOH или MeCN. Масс-калибровка раствором формиата натрия. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах производителя Macherey-Nagel с нанесенным адсорбционным слоем SIL G/UV254 (SiO₂, 0.2 мм). Препаративная колоночная хроматография осуществлена с использованием силикагеля производителя Macherey-Nagel с размером частиц 40–63 мкм. Для исключения возможного влияния следов катализаторов, остающихся на стенках колб, все реакции при исследовании каталитической активности проводят в новых виалах, магнитные якоря перед применением обрабатывают смесью концентрированной HCl с H₂O₂ в течение 1 ч при 70 °C.⁴⁴

Коммерчески доступные реагенты и растворители приобретены в Sigma-Aldrich, Carl Roth, abcr GmbH. Соединения **3a**,⁴⁵ **3b**,⁴⁶ [(IPr)CuX] (X = Cl, Br, I),³¹ [(IMes)CuBr]³¹ и [(IMes)CuCl]³² синтезированы по литературным методикам. Данные спектроскопии ЯМР ¹H синтезированных соединений соответствуют литературным. Все растворители предварительно очищают по стандартным методикам.

Получение пропаргиланилинов 5a–c (общая методика – модифицированная литературная методика⁴⁷). Раствор 9 ммоль арилиодида **3a, b** в смеси 15 мл Et₃N и

15 мл MeCN охлаждают до 0 °С, дегазируют путем барботирования аргоном и добавляют 0.130 г (0.18 ммоль) PdCl₂(PPh₃)₂, 0.034 г (0.18 ммоль) CuI и перемешивают в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси прикапывают 10.65 ммоль алкина **4a,b**. Полученную смесь перемешивают при 50 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляют EtOAc и органический слой промывают насыщенным водным раствором NH₄Cl, насыщенным водным раствором NaCl и H₂O. Органический слой отделяют, сушат безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии, элюент CH₂Cl₂–Me₂CO, 7:1.

Этил-4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)бензоат (5a).⁴⁸ Выход 1.55 г (76%), коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.99 (1H, д, J = 1.9, H-2); 7.81 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.0, H-6); 6.66 (1H, д, J = 8.6, H-5); 4.62 (2H с, CH₂OH(NH₂)); 4.55 (2H, с, NH₂(CH₂OH)); 4.31 (2H, к, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃); 1.89 (1H, с, OH); 1.36 (3H, т, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃).

3-(2-Амино-5-бромфенил)проп-2-ин-1-ол (5b).⁴⁷ Выход 1.62 г (82%), коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.37 (1H, д, J = 2.3, H-6); 7.20 (1H, д, д, J = 8.6, J = 2.3, H-4); 6.57 (1H, д, J = 8.6, H-3); 4.53 (2H, с, CH₂); 3.28 (3H, уш. с, NH₂, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 147.2; 134.5; 132.8; 116.0; 109.2; 109.1; 93.9; 81.2; 51.7.

4-(2-Амино-5-бромфенил)бут-3-ин-1-ол (5c). Выход 1.68 г (78%), коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.35 (1H, д, J = 2.3, H-6); 7.17 (1H, д, д, J = 8.6, J = 2.3, H-4); 6.58 (1H, д, J = 8.6, H-3); 3.82 (2H, т, J = 6.2, CH₂CH₂OH); 3.46 (3H, уш. с, NH₂, OH); 2.73 (2H, т, J = 6.2, CH₂CH₂OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 147.0; 134.3; 132.1; 115.7; 110.3; 109.0; 93.4; 77.8; 61.2; 24.1. Найдено, m/z: 240.0021 [M+H]⁺. C₁₀H₁₁BrNO. Вычислено, m/z: 240.0019.

Получение 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов 2, 7a,b (общая методика). К суспензии 8 ммоль пропаргиланилина **5a–c** в 15 мл 2 М HCl порциями добавляют 0.82 г (12 ммоль) NaNO₂ при температуре 0–5 °С. Затем реакционную смесь перемешивают в течении 15 мин при температуре 0–5 °С, а далее – при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и последовательно промывают H₂O (2 × 5 мл), 5 мл MeOH и 5 мл Et₂O.

Этил-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (2) получают из пропаргиланилина **5a**. Выход 1.83 г (92%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 13.58 (1H, с, NH); 8.60 (1H, д, J = 1.8, H-5); 8.22 (1H, д, д, J = 8.9, J = 1.9, H-7); 7.66 (1H, д, J = 8.8, H-8); 4.99 (1H, уш. с, OH); 4.53 (2H, с, CH₂); 4.35 (2H, к, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃); 1.35 (3H, т, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 169.6; 164.8; 150.4; 143.3; 132.9; 126.5; 125.2; 121.0; 117.1; 61.1; 58.5; 14.2. Найдено, m/z: 271.0692 [M+Na]⁺. C₁₂H₁₂N₂NaO₄. Вычислено, m/z: 271.0689.

6-Бром-3-(2-гидроксиэтил)циннолин-4(1H)-он (7a) получают из пропаргиланилина **5c**. Продукт дополнительно очищают следующим образом: растворяют

полученный осадок в 50 мл водного раствора 0.3 М NaOH, фильтруют полученную суспензию через тонкий слой целита, фильтрат нейтрализуют 2 М HCl до pH 7. Образовавшийся осадок отфильтровывают и последовательно промывают H₂O (2 × 5 мл), 5 мл MeOH и 5 мл Et₂O. Сушат на воздухе. Выход 1.79 г (83%), светло-коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 13.39 (1H, с, NH); 8.09 (1H, д, J = 2.2, H-5); 7.85 (1H, д, д, J = 9.0, J = 2.3, H-7); 7.51 (1H, д, J = 9.0, H-8); 3.71 (2H, т, J = 6.9, CH₂CH₂OH); 2.86 (2H, т, J = 6.9, CH₂CH₂OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 168.6; 148.9; 139.9; 136.6; 126.1; 122.3; 119.0; 116.7; 58.7; 33.8. Найдено, m/z: 290.9751 [M+Na]⁺. C₁₀H₉BrN₂NaO₂. Вычислено, m/z: 290.9740.

6-Бром-3-(гидроксиметил)циннолин-4(1H)-4-он (7b) получают из пропаргиланилина **5b**. Образовавшийся в ходе реакции осадок обрабатывают 15 мл 15% раствора H₂SO₄ при температуре 60 °С в течение 12 ч, затем растворяют в 50 мл водного раствора 0.3 М NaOH, фильтруют полученную суспензию через тонкий слой целита, фильтрат нейтрализуют 2 М HCl до pH 7. Образовавшийся осадок отфильтровывают и последовательно промывают H₂O (2 × 5 мл), 5 мл MeOH и 5 мл Et₂O. Сушат на воздухе. Выход 1.77 г (87%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 13.50 (1H, с, NH); 8.12 (1H, д, J = 2.2, H-5); 7.88 (1H, д, д, J = 9.0, J = 2.3, H-7); 7.56 (1H, д, J = 9.0, H-8); 4.51 (2H, с, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 168.3; 149.6; 140.1; 136.4; 126.1; 123.2; 119.2; 117.1; 58.7. Найдено, m/z: 276.9591 [M+Na]⁺. C₉H₇BrN₂NaO₂. Вычислено, m/z: 276.9583.

Получение N-пропаргилциннолинов 8a–c (общая методика). К раствору 2 ммоль 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **2, 7a,b** в 4 мл DMFA при перемешивании добавляют 84 мг (2.1 ммоль) NaH (60% дисперсия в масле), через 10 мин прикапывают 400 мг (3.3 ммоль, 1.65 экв.) пропаргилбромида. Реакционную смесь нагревают на масляной бане до 40 °С и выдерживают при заданной температуре при перемешивании в течение 12 ч. Затем выливают в 150 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и промывают пентаном (3 × 3 мл). Выделенный продукт сушат при пониженном давлении.

Этил-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (8a). Выход 0.492 г (86%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 9.00 (1H, д, J = 1.9, H-5); 8.41 (1H, д, д, J = 9.1, J = 2.0, H-7); 7.63 (1H, д, J = 9.1, H-8); 5.17 (2H, д, J = 2.5, CH₂C≡CH); 4.81 (2H, д, J = 6.5, CH₂OH); 4.43 (2H, к, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃); 3.28 (1H, т, J = 6.4, OH); 2.52 (1H, т, J = 2.5, ≡CH); 1.43 (3H, т, J = 7.1, CO₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 171.1; 165.3; 149.5; 142.6; 134.5; 128.5; 127.1; 123.1; 115.6; 76.3; 75.7; 61.8; 61.7; 46.6; 14.5. Найдено, m/z: 309.0848 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₄N₂NaO₄. Вычислено, m/z: 309.0846.

6-Бром-3-(гидроксиметил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-циннолин-4(1H)-он (8b). Выход 0.439 г (75%), бежевый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2121 (C≡C), 3246 (C(sp)–H), 3431 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 8.22

(1H, д, $J = 2.3$, H-5); 8.06 (1H, д. д, $J = 9.2$, $J = 2.4$, H-7); 7.80 (1H, д, $J = 9.2$, H-8); 5.34 (2H, д, $J = 2.3$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 5.10 (1H, т, $J = 5.9$, OH); 4.51 (2H, д, $J = 5.9$, CH_2); 3.57 (1H, т, $J = 2.3$, $\equiv\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 168.0; 149.3; 139.0; 136.7; 126.9; 124.4; 119.1; 117.8; 77.9; 77.5; 58.4; 45.9. Найдено, m/z : 314.9731 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 314.9740.

6-Бром-3-(гидроксиэтил)-1-(проп-2-ин-1-ил)циннолин-4(1H)-он (8с). Выход 0.483 г (79%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.19 (1H, д, $J = 2.2$, H-5); 8.01 (1H, д. д, $J = 9.2$, $J = 2.3$, H-7); 7.76 (1H, д, $J = 9.2$, H-8); 5.31 (2H, д, $J = 2.4$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 4.62 (1H, т, $J = 5.5$, OH); 3.72 (2H, д. д, $J = 12.1$, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.54 (1H, т, $J = 2.4$, $\equiv\text{CH}$); 2.85 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 8.46 (1H, д, $J = 2.3$, H-5); 7.83 (1H, д. д, $J = 9.1$, $J = 2.3$, H-7); 7.47 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 5.12 (2H, д, $J = 2.5$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.99 (2H, д. д, $J = 10.8$, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.07 (2H, т, $J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.52 (1H, т, $J = 2.5$, $\equiv\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 168.5; 148.8; 138.9; 136.5; 127.0; 123.6; 118.9; 117.5; 77.7; 77.6; 58.5; 45.8; 33.7. Найдено, m/z : 328.9899 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 328.9897.

Получение триазолпроизводных 9а–с в реакции CuAAC (общая методика). В виалу помещают 0.2 ммоль *N*-пропаргилциннолинона **8а–с**, 2 ммоль % соответствующего $[(\text{NHC})\text{CuX}]$, 30 мг (0.22 ммоль) бензилазида и 2 мл соответствующего растворителя (CDCl_3 , CHCl_3 , ТГФ, Me_2CO). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре или при нагревании до 40 °С. Для определения выхода продукта по данным спектроскопии ЯМР ^1H 0.65 мл аликвотной части реакционной смеси упаривают при пониженном давлении и остаток растворяют в ДМСО- d_6 . Результаты представлены в табл. 2. Для определения изолированного выхода продукта реакционную смесь после упаривания очищают методом колоночной хроматографии, элюент CH_2Cl_2 – Me_2CO , 3:1.

Этил-1-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (9а). Выход 0.069 г (75%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 8.95 (1H, д, $J = 1.9$, H Ar); 8.34 (1H, д. д, $J = 9.1$, $J = 2.0$, H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 9.1$, H Ar); 7.47 (1H, с, H триазол); 7.42–7.32 (3H, м, H Ar); 7.29–7.17 (2H, м, H Ar); 5.68 (2H, с, CH_2); 5.47 (2H, с, CH_2); 4.79 (2H, д, $J = 6.2$, CH_2); 4.41 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.38 (1H, т, $J = 6.4$, OH); 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 171.1; 165.3; 149.3; 143.0; 142.4; 134.5; 134.1; 129.4 (2C); 129.2; 128.3 (3C); 127.0; 123.0; 122.8; 116.1; 62.1; 61.7; 54.6; 52.0; 14.4. Найдено, m/z : 420.1668 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 420.1666.

1-[(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-6-бром-3-(гидроксиметил)циннолин-4(1H)-он (9b). Выход 0.051 г (55%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.21 (1H, с, H Ar); 8.19 (1H, д, $J = 1.9$, H Ar); 7.98–7.90 (2H, м, H Ar, H триазол); 7.46–7.14 (5H, м, H Ar); 5.75 (2H, с, CH_2); 5.55 (2H, с, CH_2);

5.07 (1H, т, $J = 5.7$, OH); 4.51 (2H, д, $J = 5.7$, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 168.0; 149.2; 142.1; 139.6; 136.5; 135.9; 128.7 (2C); 128.2; 127.9 (2C); 126.7; 124.4; 123.9; 119.5; 117.6; 58.5; 52.9; 51.1. Найдено, m/z : 448.0385 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 448.0380.

1-[(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-6-бром-3-(2-гидроксиэтил)циннолин-4(1H)-он (9с). Выход 0.093 г (94%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.20 (1H, с, H Ar); 8.16 (1H, д, $J = 1.9$, H Ar); 7.97–7.82 (2H, м, H Ar, H триазол); 7.45–7.20 (5H, м, H Ar); 5.72 (2H, с, CH_2); 5.55 (2H, с, CH_2); 4.62 (1H, т, $J = 5.7$, OH); 3.73 (2H, д. д, $J = 12.7$, $J = 6.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.87 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 168.3; 148.6; 142.1; 139.4; 136.3; 135.9; 128.7 (2C); 128.1; 127.9 (2C); 126.8; 123.9; 123.6; 119.2; 117.2; 58.6; 52.8; 50.8; 33.7. Найдено, m/z : 462.0541 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 462.0537.

Получение гетеролептического комплекса [(IMes)Cu]. К раствору 60 мг (0.4 ммоль) NaI в 4 мл Me_2CO при интенсивном перемешивании добавляют суспензию 80 мг (0.2 ммоль) $[(\text{IMes})\text{CuCl}]$ в 2 мл Me_2CO . Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 ч (Me_2CO предварительно дегазируют). Далее Me_2CO удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют 5 мл безводного CH_2Cl_2 , фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют пентан и наблюдают выпадение осадка. Осадок декантируют, сушат при пониженном давлении. Выход 160 мг (81%), белый порошок, смесь $[(\text{IMes})\text{Cu}]$ и $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]\text{CuI}_2$. Данные приведены для мажорной формы $[(\text{IMes})\text{Cu}]$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.05 (2H, с, H имидазол); 7.00 (4H, с, H Ar); 2.35 (6H, с, 4- CH_3); 2.12 (12H, с, 2,6- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 139.5; 135.1; 134.7; 129.5; 122.3; 21.2; 17.9; карбеновый атом углерода не проявляется.

Рентгеноструктурный анализ комплекса $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]\text{CuI}_2$ проведен с использованием монокристалльного дифрактометра SuperNova (Oxford Diffraction) с двумерным CCD-детектором Atlas, микрофокусным источником излучения – $\text{CuK}\alpha$ (длина волны 1.54184 Å) и системой термостатирования кристалла Cryostream (Oxford Cryosystems) при 100 К. Первичная обработка экспериментальных данных проведена в пакете программ CrysAlisPro (Agilent Technologies). Поправка на поглощение введена при помощи алгоритма SCALE3 ABSPACK, интегрированного в пакет CrysAlisPro. Расшифровка и уточнение структур проведены в программе Olex2⁴⁹ с использованием пакета программ SHELX.⁵⁰ Кристалл ромбической сингонии, пространственная группа *Aea*2, параметры элементарной ячейки: *a* 16.669(1), *b* 16.508(1), *c* 15.339(1) Å. Уточнение структуры проведено по 35447 рефлексам, из которых 4005 независимых, до R_1 0.024. Полные кристаллографические данные комплекса $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]\text{CuI}_2$ депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2001172).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2**, **5b,c**, **7a,b**, **8a–c**, **9a–c**, [(IMes)Cu]], а также ИК спектр соединения **8b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-00228).

Научные исследования выполнены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета: Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества, Рентгенодифракционные методы исследования.

Список литературы

- Goldstein, B. J. *Curr. Drug Targets: Immune, Endocr. Metab. Disord.* **2001**, *1*, 265.
- Cook, W. S.; Unger, R. H. *Dev. Cell* **2002**, *2*, 385.
- Choi, K.; Kim, Y.-B. *Korean J. Intern. Med.* **2010**, *25*, 119.
- Cui, H.; López, M.; Rahmouni, K. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2017**, *13*, 338.
- Zhi, Y.; Gao, L.-X.; Jin, Y.; Tang, C.-L.; Li, J.-Y.; Li, J.; Long, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3670.
- Zakharova, I. O.; Sorokoumov, V. N.; Bayunova, L. V.; Derkach, K. V.; Shpakov, A. O. *J. Evol. Biochem. Physiol.* **2018**, *54*, 273.
- Danilkina, N. A.; Govdi, A. I.; Balova, I. A. *Synthesis* **2020**. DOI: 10.1055/s-0039-1690858.
- Jiang, X.; Hao, X.; Jing, L.; Wu, G.; Kang, D.; Liu, X.; Zhan, P. *Expert Opin. Drug Discovery* **2019**, *14*, 779.
- Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- He, X.-P.; Xie, J.; Tang, Y.; Li, J.; Chen, G.-R. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2399.
- Yang, J.-W.; He, X.-P.; Li, C.; Gao, L.-X.; Sheng, L.; Xie, J.; Shi, X.-X.; Tang, Y.; Li, J.; Chen, G.-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1092.
- Godinat, A.; Karatas, H.; Budin, G.; Dubikovskaya, E. A. In *Chem. Ligation*; D'Andrea, L. D.; Romanelli, A., Eds.; Wiley, 2017, p. 447.
- Li, S.; Wang, L.; Yu, F.; Zhu, Z.; Shobaki, D.; Chen, H.; Wang, M.; Wang, J.; Qin, G.; Erasquin, U. J.; Ren, L.; Wang, Y.; Cai, C. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2107.
- Hong, V.; Steinmetz, N. F.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1912.
- Otera, J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449.
- Ananikov, V. P.; Khemchyan, L. L.; Ivanova, Yu. V.; Bukhtiyarov, V. I.; Sorokin, A. M.; Prosvirin, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Medved'ko, A. V.; Nuriev, V. N.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Koptug, I. V.; Kovtunov, K. V.; Zhivonitko, V. V.; Likholobov, V. A.; Romanenko, A. V.; Simonov, P. A.; Nenajdenko, V. G.; Shmatova, O. I.; Muzalevskiy, V. M.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F.; Morozov, O. S.; Dzhevakov, P. B.; Osipov, S. N.; Vorobyeva, D. V.; Topchiy, M. A.; Zotova, M. A.; Ponomarenko, S. A.; Borshchev, O. V.; Luponosov, Yu. N.; Rempel, A. A.; Valeeva, A. A.; Stakheev, A. Yu.; Turova, O. V.; Mashkovsky, I. S.; Sysolyatin, S. V.; Malykhin, V. V.; Bukhtiyarova, G. A.; Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 885. [*Успехи химии* **2014**, *83*, 885.]
- Ryabukhin, D. S.; Vasilyev, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 637. [*Успехи химии* **2016**, *85*, 637.]
- Aggarwal, T.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639.
- Danilkina, N. A.; Kulyashova, A. E.; Balova, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 95. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 100.]
- Vinogradova, O. V.; Balova, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 501. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 643.]
- Danilkina, N. A.; Bukhtiyarova, N. S.; Govdi, A. I.; Vasileva, A. A.; Rummyantsev, A. M.; Volkov, A. A.; Sharaev, N. I.; Povolotskiy, A. V.; Boyarskaya, I. A.; Korniyakov, I. V.; Tokareva, P. V.; Balova, I. A. *Molecules* **2019**, *24*, 2386.
- Taek Han, Y.; Jung, J.-W.; Kim, N.-J. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 1265.
- Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- Dey, R.; Ranu, B. C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8918.
- Виноградова, О. В.; Сорокоумов, В. Н.; Балова, И. А. *Вестн. СПбГУ, Сер. 4* **2007**, (4), 131.
- Goeminne, A.; Scammells, P. J.; Devine, S. M.; Flynn, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6882.
- Diez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 7558.
- Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. In *N-Heterocyclic Carbenes*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014, p. 199.
- Lin, Y.-C.; Chen, Y.-J.; Shih, T.-Y.; Chen, Y.-H.; Lai, Y.-C.; Chiang, M. Y.; Senadi, G. C.; Chen, H.-Y.; Chen, H.-Y. *Organometallics* **2019**, *38*, 223.
- Hans, M.; Lorkowski, J.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2318.
- Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 4279.
- Citadelle, C. A.; Nouy, E. L.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 4489.
- Broggi, J.; Diez-González, S.; Petersen, J. L.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Synthesis* **2008**, 141.
- Diez-González, S.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595.
- Caytan, E.; Roland, S. *Organometallics* **2014**, *33*, 2115.
- Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389.
- Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, *37*, 3868.
- Özkiliç, Y.; Tüzün, N. Ş. *Organometallics* **2016**, *35*, 2589.
- Titov, A. A.; Larionov, V. A.; Smol'yakov, A. F.; Godovikova, M. I.; Titova, E. M.; Maleev, V. I.; Shubina, E. S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 290.
- Howard, J. A.; Sutcliffe, R.; Tse, J. S.; Mile, B. *Organometallics* **1984**, *3*, 859.
- Temkin, O. N. *Homogeneous Catalysis with Metal Complexes: Kinetic Aspects and Mechanisms*; John Wiley & Sons Ltd., 2012.
- Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957. [*Успехи химии* **2000**, *69*, 1042.]
- Diez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881.
- Pentsak, E. O.; Eremin, D. B.; Gordeev, E. G.; Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3070.
- Sagi, A.; Weinstain, R.; Karton, N.; Shabat, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5434.
- Ahmed, A.; Dhara, S.; Singha, R.; Nuree, Y.; Sarkar, P.; Ray, J. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53137.
- Sun, G.; Cheng, F.; Tao, R.; Sun, Y.; Pan, J.; Zhu, Y.; Wang, Z.; Wu, F.; Yin, Y. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1249.
- Borie, C.; Mondal, S.; Arif, T.; Briand, M.; Lingua, H.; Dumur, F.; Gignes, D.; Stocker, P.; Barbarat, B.; Robert, V.; Nicoletti, C.; Olive, D.; Maresca, M.; Nechab, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *148*, 306.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.