

СОЧЕТАНИЕ РЕАКЦИЙ S_N^H /АЗА-ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 8-ГИДРОКСИ(МЕТОКСИ)ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[6-(1-МЕТИЛИНДОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]-ХИНОЛИНОВЫХ ЛИГАНДОВ/ФЛУОРОФОРОВ

© 2021 г. М. И. Савчук^{a,b}, Д. С. Копчук^{a,b}, И. Н. Егоров^b, А. Ф. Хасанов^b, С. С. Рыбакова^b, Г. В. Зырянов^{a,b,*}, В. Л. Русинов^{a,b}, О. Н. Чупахин^{a,b}

^a Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук, ул. С. Ковалевской 22, Екатеринбург, 620990

^b Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620002 Россия

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступило в Редакцию 29 марта 2021 г.

После доработки 29 марта 2021 г.

Принято к печати 11 апреля 2021 г.

Сочетанием реакций S_N^H при взаимодействии 8-метоксизамещенных 2-(6-арил-1,2,4-триазин-3-ил)хинолинов с индолом и реакции аза-Дильса–Альдера полученных 1,2,4-триазинов с 2,5-норборнадиеном синтезированы 8-гидрокси(метокси)замещенные 2-[6-(1-метилиндол-3-ил)пиридин-2-ил]хинолиновые лиганды. При этом возможность деметилирования метоксигруппы хинолинового фрагмента 1,2,4-триазинового прекурсора продемонстрирована непосредственно в ходе реакции аза-Дильса–Альдера в автоклавных условиях.

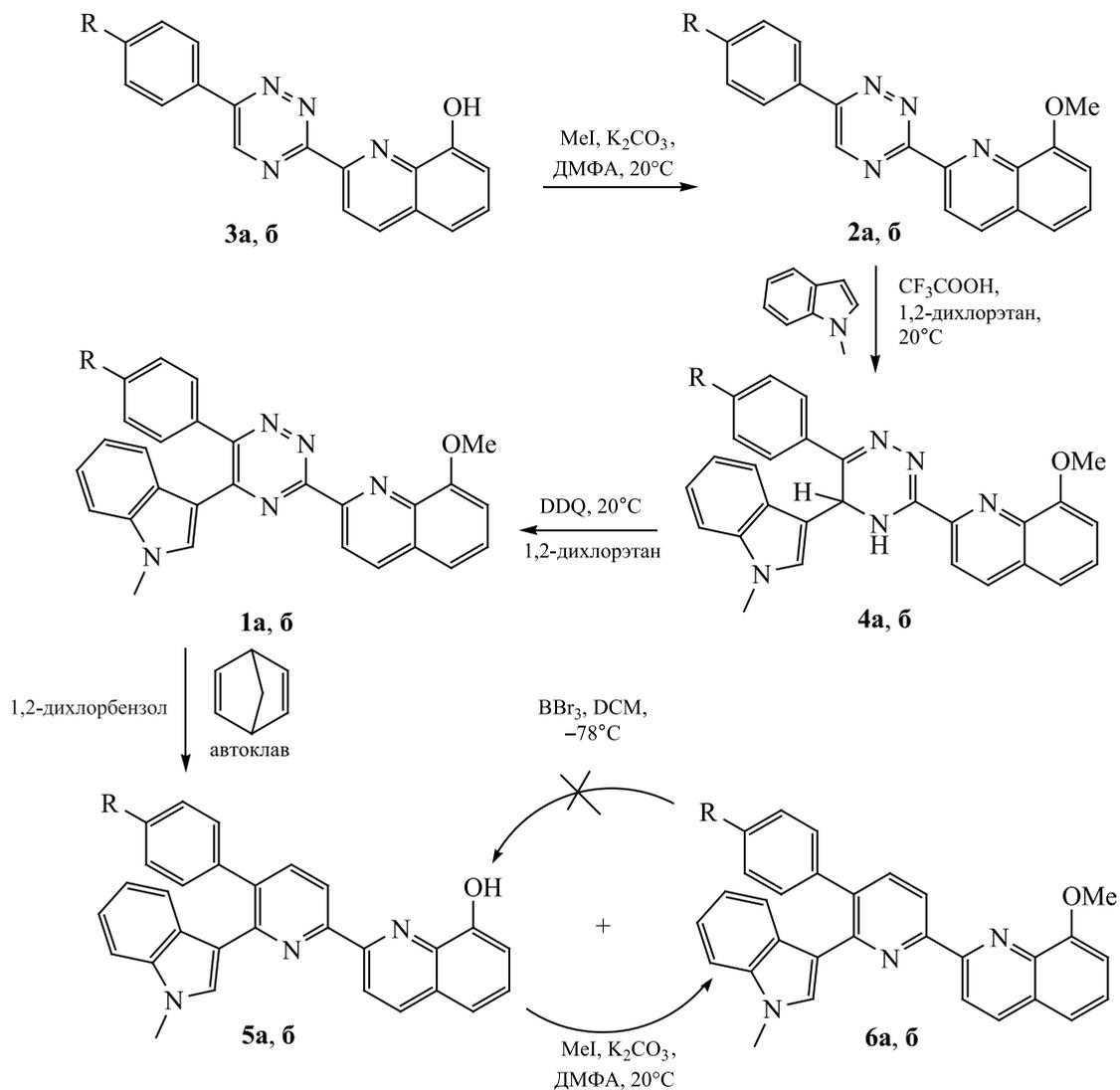
Ключевые слова: реакция аза-Дильса–Альдера, 1,2,4-триазин, 8-метоксихинолин, деметилирование, автоклав

DOI: 10.31857/S0044460X21050048

Реакция аза-Дильса–Альдера в ряду 1,2,4-триазинов широко используется для получения разнообразных производных (би)пиридина [1–3]. Прежде всего это обусловлено широкими возможностями префункционализации 1,2,4-триазинового каркаса [4–6], в том числе с использованием атом-экономных реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) [7, 8]. При этом в качестве диенофилов могут быть использованы 2,5-норборнадиен, енамины, ариновые интермедиаты, замещенные ацетилены, в результате чего могут быть получены, соответственно, 3,4-незамещенные пиридины [9, 10], в том числе пиридоны [11]; пиридины, имеющие аннелированный по поло-

жениям 3 и 4 алифатический карбоцикл [12, 13], производные изохинолина [14–16] или их аннелированные производные [17, 18], арилзамещенные пиридины [19]. Также необходимо отметить, что в ряде случаев, наряду с превращением 1,2,4-триазинового цикла в пиридиновый, в ходе процесса имеют место параллельные или конкурентные превращения, затрагивающие функциональные группы как в составе 1,2,4-триазина/пиридина, так и в составе заместителей. Так, были описаны примеры восстановления нитрогруппы в составе ароматического заместителя 1,2,4-триазинов до аминогруппы [20, 21], восстановление трихлорметильной группы в положении C^3 1,2,4-триазина до

Схема 1.



R = H (а), OMe (б).

дихлорметильной [22, 23], частичное децианирование в 5-циано-1,2,4-триазилах [24], а также домино-трансформации 1,2,4-триазиновой системы под действием аринов [25]. В данной работе описано еще одно обнаруженное нами параллельное превращение 8-метоксихинолинового фрагмента в ходе реакции аза-Дильса–Альдера 8-метоксизамещенных 2-(6-арил-1,2,4-триазин-3-ил)хинолинов с 2,5-норборнадиеном, позволяющее одностадийным/однореакторным образом получать 8-гидрокси(метокси)замещенные 2-[6-(1-метилиндо-3-ил)пиридин-2-ил]хинолиновые лиганды/флуорофоры.

Ранее мы предложили удобный синтетический подход к производным пиридина, имеющим в положении C^2 остаток индол-3-ила [27], в результате последовательных дезоксигенативного нуклеофильного замещения водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов и реакции аза-Дильса–Альдера с 2,5-норборнадиеном, причем вторая стадия реализуется в автоклаве в условиях повышенных температуры и давления, тогда как в традиционных условиях, а именно при кипячении в толуоле, *o*-ксилоле или *o*-дихлорбензоле, осуществить данное превращение не удастся. С целью изучения

возможностей применения этого синтетического метода в данной работе нами проводилась оптимизация синтетических подходов к производным 2,2'-бипиридина, имеющим в положении C⁶ остаток индола. В этом контексте в настоящей статье мы сообщаем о возможностях получения 8-гидрокси(метокси)-2-[6-(1-метилиндолил-3-ил)пиридин-2-ил]хинолиновых лигандов путем сочетания реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) и реакций аза-Дильса–Альдера исходя из 8-метоксизамещенных 2-(6-арил-1,2,4-триазин-3-ил)хинолинов.

Исходные 5-индоллил-1,2,4-триазины **1** были получены на основе соединений **2**, синтезированных путем алкилирования 3-(8-гидроксихинолин-2-ил)-1,2,4-триазинов **3** по описанному методу [27] (схема 1). Введение остатка N-метилиндола в положение C⁵ триазинового ядра было проведено по реакции нуклеофильного замещения водорода (вариант присоединение-отщепление), который был также ранее описан [25]. При этом промежуточные σ^H-аддукты **4** были ароматизованы действием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) в качестве окислителя. Реализовать дальнейшую реакцию аза-Дильса–Альдера с 2,5-норборнадиеном в классических условиях, т. е. при кипячении в толуоле или даже в более высококипящих растворителях, таких как *o*-ксилол или 1,2-дихлорбензол, не удалось, и из реакционной массы были практически количественно выделены 1,2,4-триазиновые прекурсоры. Вследствие этого данная реакция нами была проведена при нагревании 1,2,4-триазинов **1** с 2,5-норборнадиеном в 1,2-дихлорбензоле до 215°C в условиях автоклава. В результате этой реакции в составе реакционной массы были обнаружены два соединения, а именно с выходом 30–40% продукт деметилирования метоксигруппы фрагмента хинолина **5**, а также продукт **6** с фрагментом 8-метоксихинолина. Интересно, что деметилирование протекало исключительно по фрагменту хинолина и при этом не затрагивало другие метоксигруппы, например, в составе ароматического заместителя 1,2,4-триазина **16**. Наличие соединений **5** в составе реакционной массы доказано данными масс-спектрометрии (электроспрей), а также спектроскопии ЯМР ¹H. Так, в частности, наблюдается уширенный синглет протона гидроксигруппы хинолина в области

9.65 м. д. Следует отметить, что, как ранее было описано в литературе [27], проведение аналогичной реакции в ряду незамещенных по положению C⁵ 3-(8-метоксихинолин-2-ил)-1,2,4-триазинов в условиях кипячения в *o*-ксилоле в отсутствие автоклава не приводило к образованию продуктов деметилирования хинолинового фрагмента.

Нами также была показана возможность не разделять полученную смесь продуктов, а провести реакцию метилирования свободной гидроксигруппы соединений **5** по той же методике [27], что была использована для получения триазинов **2**, в результате чего продукты **6** были получены в чистом виде, их выход по отношению к исходным 1,2,4-триазином **1** составил 70–75%. Следует также отметить, что осуществить направленное деметилирование 8-метоксигруппы в 2-[6-(1-метилиндолил-3-ил)пиридин-2-ил]хинолинах **6** для получения их 8-гидроксизамещенных производных **5** путем реакции с трибромидом бора в дихлорметане не удалось.

Таким образом, нами продемонстрирована успешная применимость сочетания реакций S_N^H при взаимодействии 8-метоксизамещенных 2-(6-арил-1,2,4-триазин-3-ил)хинолинов с индолом и реакции аза-Дильса–Альдера 5-индоллил-3-(8-метоксихинолин-2-ил)-1,2,4-триазинов с 2,5-норборнадиеном в условиях повышенных давления и температуры в автоклаве для получения 8-метокси(гидрокси)замещенных 2-[6-(индолил-3-ил)пиридин-2-ил]хинолинов. При этом продемонстрирована возможность частичного деметилирования метоксигруппы хинолинового фрагмента 1,2,4-триазинового прекурсора непосредственно в ходе реакции аза-Дильса–Альдера в условиях автоклава.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения реакций аза-Дильса–Альдера при повышенном давлении был использован стеклянный толстостенный реактор фирмы «Sigma-Aldrich». Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe₄. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II Bruker Daltonics (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II PerkinElmer.

1,2,4-Триазины **3** и **2б** получены по описанному методу [27].

8-Метокси-2-(6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)-хинолин (2а) был получен по ранее описанному методу [27]. Выход 75%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 4.10 с (3H, OCH₃), 7.24 д (1H, H-6, хинолин, *J* 8.0 Гц), 7.54–7.69 м (5H, Ph, хинолин), 8.31–8.36 м (2H, Ph), 8.47–8.53 м (1H, H-3 хинолин, *J* 8.4 Гц), 8.65 д (1H, H-4 хинолин, *J* 8.4 Гц), 9.57 с (1H, H⁵). Масс-спектр, *m/z*: 315.12 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 72.55; Н 4.41; N 17.77. С₁₉H₁₄N₄O. Вычислено, %: С 72.60; Н 4.49; N 17.82.

Общая методика получения σ^H-аддуктов 4. К суспензии соответствующего 1,2,4-триазина **2** (0.7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (30 мл) добавляли *N*-метилиндол (0.092 мл, 0.7 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0.166 мл, 2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь промывали водным раствором карбоната натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

8-Метокси-2-(5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (4а). Выход 264 мг (0.59 ммоль, 85%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.72 с (3H, CH₃), 4.05 с (3H, OCH₃), 6.55 с (1H, HC_{sp3}), 7.16–7.22 м (2H, индол), 7.31 д (1H, H⁷, хинолин, *J* 8.0 Гц), 7.39–7.48 м (5H, Ph, индол), 7.60 д (1H, H⁵, хинолин, *J* 8.0 Гц), 7.67 д. д (1H, H⁶, хинолин, *J* 8.0 Гц), 8.90–8.95 м (3H, Ph, индол), 8.24 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.4 Гц), 8.56–8.58 м (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.4 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 446.19 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 75.41; Н 5.15; N 15.68. С₂₈H₂₃N₅O. Вычислено, %: С 75.49; Н 5.20; N 15.72.

8-Метокси-2-(5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-6-метоксифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-хинолин (4б). Выход 289 мг (0.61 ммоль, 87%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.79 с (6H, CH₃, OCH₃), 4.10 с (3H, OCH₃), 6.56 с (1H, HC_{sp3}), 6.97 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.8 Гц), 7.12–7.24 м (3H, индол), 7.30–7.32 м (1H, H⁷, хинолин, *J* 7.6 Гц), 7.40–7.42 м (2H, индол), 7.60 д (1H, H⁵, хинолин, *J* 8.4 Гц), 7.68 д. д (1H, H⁶, хинолин, *J* 8.4 Гц), 7.91 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.8 Гц), 8.25 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.8 Гц), 8.58 д (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.8 Гц).

Масс-спектр, *m/z*: 476.20 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 73.20; Н 5.23; N 14.67. С₂₉H₂₅N₅O₂. Вычислено, %: С 73.25; Н 5.30; N 14.73.

Общая методика получения 8-метокси-2-(5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-1,2,4-триазин-3-ил)-хинолинов 1. 2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (170 мг, 0.75 ммоль) добавляли к раствору соответствующего 4,5-дигидро-1,2,4-триазина **4** (0.67 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией (нейтральная окись алюминия, элюент – этилацетат).

8-Метокси-2-[5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил]хинолин (1а). Выход 265 мг (0.6 ммоль, 80%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.71 с (3H, CH₃), 4.19 с (3H, OCH₃), 6.86 с (1H, H², индол), 7.27–7.33 м (3H, индол, H⁷, хинолин), 7.47–7.48 м (1H, индол), 7.60–7.63 м (5H, Ph, H^{5,6}, хинолин), 7.73–7.75 м (2H, Ph), 8.52 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.4 Гц), 8.71 д (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.4 Гц), 9.11–9.13 м (1H, индол). Масс-спектр, *m/z*: 444.18 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 75.77; Н 4.70; N 15.75. С₂₈H₂₁N₅O. Вычислено, %: С 75.83; Н 4.77; N 15.79.

8-Метокси-2-[6-(4-метоксифенил)-5-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-1,2,4-триазин-3-ил]хинолин (1б). Выход 276 мг (0.58 ммоль, 78%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.73 с (3H, CH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.15 с (3H, OCH₃), 7.09 с (1H, H², индол), 7.17 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.34–7.36 м (3H, индол, хинолин), 7.54–7.56 м (1H, индол), 7.64–7.66 м (2H, индол, хинолин), 7.71 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 8.59 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.4 Гц), 8.69 д (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.4 Гц), 9.09–9.12 м (1H, индол). Масс-спектр, *m/z*: 474.19 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 73.50; Н 4.86; N 14.71. С₂₉H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: С 73.56; Н 4.90; N 14.79.

Общая методика получения 8-метокси-2-[6-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиридин-2-ил]хинолинов 6. К суспензии соответствующего 1,2,4-триазина **1** (0.5 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (20 мл) добавляли 2,5-норборнадиен (4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в автоклаве в атмосфере аргона при 215°C в течение 20 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Иоди-

стый метил (0.037 мл, 0.6 ммоль) и карбонат калия (744 мг, 5.4 ммоль) добавляли к раствору полученной смеси в безводном ДМФА (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляли воду (20 мл). Осадок отфильтровывали и промывали водой.

8-Метокси-2-[6-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-5-фенилпиридин-2-ил]хинолин (6а). Выход 154 мг (0.35 ммоль, 70%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.69 с (3H, CH₃), 4.11 с (3H, OCH₃), 6.69 с (1H, H², индол), 7.10–7.12 м (1H, индол), 7.17–7.21 м (2H, индол), 7.37–7.40 м (6H, Ph, индол, хинолин), 7.51–7.52 м (2H, Ph), 7.86 д (1H, H³, Py, *J* 8.0 Гц), 8.17 д (1H, хинолин, *J* 6.0 Гц), 8.40 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.8 Гц), 8.58 д (1H, H⁴, Py, *J* 8.0 Гц), 8.74 д (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.8 Гц). Масс-спектр, m/z : 442.19 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 81.56; Н 5.19; N 9.47. C₃₀H₂₃N₃O. Вычислено, %: С 81.61; Н 5.25; N 9.52.

8-Метокси-2-[5-(4-метоксифенил)-6-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиридин-2-ил]хинолин (6б). Выход 176 мг (0.37 ммоль, 75%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.72 с (3H, CH₃), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.10 с (3H, OCH₃), 6.80 с (1H, H², индол), 6.93 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.10 д. д (1H, H⁶, хинолин, *J* 7.2 Гц), 7.17–7.21 м (2H, индол, H⁷, хинолин), 7.31 д (2H, CH₃OC₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.39 д (1H, H⁵, хинолин, *J* 8.4 Гц), 7.51–7.52 м (2H, индол), 7.82–7.84 м (1H, H³, Py, *J* 8.0 Гц), 8.11–8.13 м (1H, индол), 8.41 д (1H, H³, хинолин, *J* 8.4 Гц), 8.54 д (1H, H⁴, Py, *J* 8.0 Гц), 8.70–8.72 м (1H, H⁴, хинолин, *J* 8.4 Гц). Масс-спектр, m/z : 472.20 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 81.56; Н 5.19; N 9.47. C₃₁H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 78.96; Н 5.34; N 8.91.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10144), а также в рамках выполнения государственного задания (проект № 0398-2019-0005 ААА-А-19-119012290117-6) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прохоров А.М., Кожевников Д.Н. // ХГС. № 8. С. 1237; Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 1153. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
2. Boger D. L., Panek J. S. // J. Org. Chem. 1981. Vol. 46. P. 2179. doi 10.1021/jo00323a044
3. Zyryanov G.V., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Santra S., Rahman M., Khasanov A.F., Krinochkin A.P., Taniya O.S., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 537. doi 10.1016/j.mencom.2020.09.001
4. Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Adv. Heterocycl. Chem. 2002. Vol. 82. P. 261. doi 10.1016/S0065-2725(02)82029-3
5. Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 8. С. 633; Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 8. P. 633. doi 10.1070/RC1998v067n08ABEH000437
6. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M., Ustinova M.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G., König B. // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. P. 869. doi 10.1016/j.tetlet.2005.12.006
7. Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Top. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 37. P. 1. doi 10.1007/7081_2013_119
8. Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Pure Appl. Chem. 2017. P. 1195. doi 10.1515/pac-2017-0108
9. Pfueller O.C., Sauer J. // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. P. 8821. doi 10.1016/S0040-4039(98)02043-7
10. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., König B. // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68. P. 2882. doi 10.1021/jo0267955
11. Савчук М.И., Штайц Ю.К., Копчук Д.С., Ельцов О.С., Поспелова Т.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // ХГС. 2019. Т. 55. № 10. С. 985; Savchuk M.I., Shtaitz Y.K., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Eltsov O.S., Pospelova T.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 985. doi 10.1007/s10593-019-02566-7
12. Catozzi N., Bromley W.J., Wasnaire P., Gibson M., Taylor R.J.K. // Synlett. 2007. P. 2217. doi 10.1055/s-2007-984918
13. Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Khasanov A.F., Taniya O.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // ChemistrySelect. 2018. Vol. 3. P. 4141. doi 10.1002/slect.201800220
14. Rocha Gonsalves A.M.d'A., Pinho e Melo T.M.V.D., Gilchrist T.L. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. P. 6821. doi 10.1016/S0040-4020(01)89873-2

15. Копчук Д.С., Никонов И.Л., Хасанов А.Ф., Гундала С., Крinochkin А.П., Слепухин П.А., Зырянов Г.В., Венкатapuram П., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. // ХГС. 2019. Т. 55. № 10. С. 978; Копчук D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Gundala S., Krinochkin A.P., Slepukhin P.A., Zyryanov G.V., Venkatapuram P., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 978. doi 10.1007/s10593-019-02565-8
16. Копчук Д.С., Никонов И.Л., Зырянов Г.В., Ковалев И.С., Чупахин О.Н. // ХГС. 2014. Т. 50. № 6. С. 983; Копчук D.S., Nikonov I.L., Zyryanov G.V., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. P. 907. doi 10.1007/s10593-014-1545-9
17. Taniya O.S., Korchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 505. doi 10.1007/s10593-019-02491-9
18. Korchuk D.S., Cherpugov N.V., Taniya O.S., Khasanov A.F., Giri K., Kovalev I.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 5639. doi 10.1016/j.tetlet.2016.11.008
19. Diring S., Retailleau P., Ziesel R. // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. P. 10181. doi 10.1021/jo7019866
20. Korchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Mendeleev Commun. 2013. Vol. 23. P. 209. doi 10.1016/j.mencom.2013.07.010
21. Lorion M., Guillaumet G., Brière J.-F., Suzenet F. // Org. Lett. 2015. Vol. 17. P. 3154. doi 10.1021/acs.orglett.5b01487
22. Cherpugov N.V., Korchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Mendeleev Commun. 2016. Vol. 26. P. 220. doi 10.1016/j.mencom.2016.04.014
23. Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Kovalev I.S., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Petrov A.Yu., Suvorova A.I. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 040024-1-040024-3. doi 10.1063/5.0018034
24. Копчук Д.С., Хасанов А.Ф., Чепчугов Н.В., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 103; Копчук D.S., Khasanov A.F., Cherpugov N.V., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 99. doi 10.1134/S1070428017010183
25. Korchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Giri K., Santra S., Kovalev I.S., Nosova E.V., Gundala S., Venkatapuram P., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N. // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. P. 5119. doi 10.1039/c8ob00847g
26. Savchuk M.I., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 712. doi 10.1016/j.mencom.2020.11.007
27. Kozhevnikov V.N., Shabunina O.V., Korchuk D.S., Ustinova M.M., König B., Kozhevnikov D.N. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 8963. doi 10.1016/j.tet.2008.06.040

Combination of the S_N^H/aza-Diels–Alder Reactions as Effective Synthetic Approach to 8-Hydroxy(methoxy)-Substituted 2-[6-(1-Methylindol-3-yl)pyridin-2-yl]quinoline Ligands/Fluorophores

**M. I. Savchuk^{a,b}, D. S. Korchuk^{a,b}, I. N. Egorov^b, A. F. Khasanov^b, S. S. Rybakova^b,
G. V. Zyryanov^{a,b,*}, V. L. Rusinov^{a,b}, and O. N. Chupakhin^{a,b}**

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia

^b Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received March 29, 2021; revised March 29, 2021; accepted April 11, 2021

8-Hydroxy(methoxy)-substituted 2-[6-(1-methylindol-3-yl)pyridin-2-yl]quinoline ligands were synthesized by means of combination of S_N^H reaction between 8-methoxy-substituted 2-(6-aryl-1,2,4-triazin-3-yl)quinolones and indole and aza-Diels–Alder reaction of the obtained 1,2,4-triazines with 2,5-norbornadiene. The demethylation of quinolone moiety of 1,2,4-triazine precursor during aza-Diels–Alder reaction in autoclave was demonstrated.

Keywords: aza-Diels–Alder reaction, 1,2,4-triazine, 8-methoxyquinoline, demethylation, autoclave