

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Карчава Александр Вахтангович

**Новые подходы к синтезу и функционализации
органических соединений без использования катализаторов
на основе благородных металлов**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Официальные оппоненты:

Ковалев Владимир Васильевич

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, главный научный сотрудник

Газиева Галина Анатольевна

доктор химических наук, ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук», лаборатория азотсодержащих соединений, ведущий научный сотрудник

Дарьин Дмитрий Викторович

доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии, кафедра медицинской химии, профессор

Защита диссертации состоится 25 июня 2025 г. в 11 часов 00 минут на заседании Диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале «Диссовет»:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3417>.

Автореферат разослан 24 апреля 2025 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
кандидат химических наук

Малошицкая О. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Органический синтез играет ключевую роль при создании новых лекарств, материалов, средств для аграрной промышленности и других социально значимых соединений с полезными свойствами. В настоящее время существует богатый арсенал методов, позволяющий с высокой эффективностью создавать сложные молекулы. Главная часть этих методов основана на реакциях, использующих соединения благородных металлов, прежде всего палладия, в качестве катализаторов или реагентов. Несмотря на широкую применимость благородных металлов в органическом синтезе, существует ряд проблем, связанных с их регулярным использованием. Во-первых, благородные металлы в природе встречаются в ограниченном количестве, а их применение в различных отраслях промышленности способствует их рассеиванию. Это ведет к дальнейшему снижению доступности благородных металлов и неуклонному росту их стоимости. Во-вторых, соединения благородных металлов обладают значительной токсичностью, что создает серьезные препятствия, особенно в фармацевтической сфере. Удаление токсичных микропримесей благородных металлов до допустимого уровня требует существенных затрат ресурсов и сопряжено с образованием дополнительных отходов. В-третьих, для ряда реакций, катализируемых благородными металлами, в частности палладием, обнаруживаются «врожденные» недостатки. К числу этих недостатков относится низкая селективность при использовании субстратов, содержащих множественные реакционноспособные связи и функциональные группы одного типа. Также в ряде случаев возникает необходимость применения жестких реакционных условий для достижения приемлемых выходов продуктов реакций. Кроме того, активность катализаторов может снижаться из-за специфических взаимодействий иона металла с некоторыми функциональными группами, содержащими атомы азота или серы.

Поиск и развитие альтернативных методов органического синтеза без использования благородных металлов, одновременно характеризующихся химической эффективностью, экономической целесообразностью, экологической безопасностью и соответствующих принципам «устойчивого развития», представляет актуальную задачу химической науки.

Степень разработанности темы. Одно из направлений в создании новых методов органического синтеза, интенсивно развиваемых в последние десятилетия, связано с использованием соединений переходных металлов четвертого периода, в частности меди и железа. Низкая стоимость, высокая распространенность в земной коре, сбалансированное глобальное распределение и сравнительно низкая токсичность этих переходных металлов позволяют

рассматривать их в качестве альтернативы благородным металлам в гомогенном катализе. Хотя начиная с 2000-х годов было разработано большое число эффективных методов синтеза, основанных на применении соединений меди в качестве катализаторов, прогресс в этой области существенно отстает от прогресса, достигнутого в развитии палладиевого гомогенного катализа. К началу наших исследований примеры использования катализаторов на основе соединений меди и железа для формирования структурного фрагмента замещенного индола и родственных гетероциклических фрагментов в результате внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов не были известны.

Другое направление, интенсивно развиваемое с 2010-х годов, связано с полным отказом от использования катализаторов на основе переходных металлов и поиском альтернативных способов активаций органических реакций. Высокая результативность достигнута в последние годы при использовании видимого света, а также органических доноров электронов для активации химических связей. С практической точки зрения наиболее привлекательны реакции, использующие те же исходные вещества и приводящие к образованию тех же продуктов, что и аналогичные им превращения, катализируемые переходными металлами. Однако примеры таких реакций остаются немногочисленными.

Многие замещенные пиридины и индолы проявляют широкий спектр биологической активности и обладают рядом других полезных свойств. Несмотря на большое количество препаративных методов доступных для синтеза и функционализации представителей этих классов гетероциклических соединений, к началу наших исследований некоторые производные индола и пиридина оставались труднодоступными. В ряде случаев синтез «библиотек» соединений с небольшими структурными отличиями требовал применения нескольких различных синтетических подходов. Малой доступностью в препаративном плане отличались производные индола, замещенные по атому азота, в том числе гетероатомными заместителями. Аналогичные ограничения характерны и для ряда других, структурно родственных гетероциклических соединений.

Деоксигенативная C–H-функционализация *N*-оксидов пиридинов как метод синтеза замещенных пиридинов известна давно, но в последние годы интерес к этой методологии существенно возрос, что обусловлено поиском методов функционализации пиридинового кольца без использования катализаторов на основе благородных металлов. Вместе с тем функционализация пиридинового кольца третичными sp^3 -*N*-, sp^2 -*N*- и sp^3 -*P*-нуклеофилами не были

известны, хотя образующиеся в результате такой функционализации четвертичные аммониевые и фосфониевые соли обладают значительным синтетическим потенциалом.

Цель работы состояла в поиске новых реакций и альтернативных подходов к активации органических соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов для создания *новых, общих, имеющих практическое значение* методов синтеза для которых характерны следующие ключевые особенности: доступность исходных соединений; простота осуществления; совместимость с рядом заместителей и функциональных групп, обеспечивающих возможности для последующих превращений; высокий уровень хемо-, регио- и стереоселективности; применимость для синтеза соединений структурно родственных известным биологически активным веществам.

Для достижения обозначенной цели предполагалось решение следующих задач:

- разработать общие и универсальные подходы к синтезу *N*-замещённых индолов, позволяющие варьировать заместители в различных положениях гетероциклической системы;
- разработать подходы к синтезу индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, изучить возможность использования производных индола с *N*-хиральным заместителем в стереоселективном синтезе;
- найти новые реакции позволяющие конструировать связи C–C, C–N и C–S в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов; разработать на их основе эффективные методы синтеза органических соединений различных классов;
- найти неизвестные ранее возможности для модификации пиридинового кольца в результате дезоксигенативной C–H-функционализации *N*-оксидов, в том числе с образованием пиридиламмониевых и пиридилфосфониевых соединений; изучить их синтетический потенциал.

Объект и предмет исследования: Объектами исследования служили функционально замещённые органические соединения различных классов. Предметом исследований служила реакционная способность объектов исследования и факторы ее определяющие.

Методология исследования включала анализ литературы, поиск новых реакций и оптимизацию условий их осуществления, изучение применимости оптимизированных условий к структурно разнообразным соединениям, получение представлений о механизмах исследуемых реакций, анализ и обобщение результатов, формулирование положений и выводов. Для определения строения синтезированных соединений и их чистоты в работе использованы

современные физико-химические методы исследования (^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P ЯМР, ИК и ЭПР спектроскопия, масс-спектрометрия (EI, ESI), спектрофотометрия). Для монокристаллов некоторых соединений выполнены рентгеноструктурные исследования.

Научная новизна. Полученные результаты являются оригинальными, вносят существенный вклад в развитие фундаментальной органической химии и способствуют решению важных научно-прикладных задач, связанных с разработкой концептуально новых и эффективных методов органического синтеза, обладающих высоким потенциалом и применимых для получения биологически активных соединений и их структурных аналогов.

■ Разработан общий подход к синтезу производных индола, позволяющий широко варьировать структуру получаемых соединений. Впервые показано, что образование связи $\text{C}_{(7a)}-\text{N}_{(1)}$ приводящее к формированию бициклической системы индола может быть достигнуто как при катализе солями меди и железа, так и в отсутствие катализаторов при использовании альтернативных подходов к активации связи углерод-галоген. Продемонстрирована сравнимая эффективность разработанных каталитических и некаталитических методов синтеза производных индола.

Показано, что разработанные подходы к производным индола применимы для получения ряда других структурно родственных гетероциклических соединений, в том числе малодоступных ранее производных 1,4-бензоксазина и 1,4-бензтиазина, бензофурана и бензотиофена.

■ Найдены и детально изучены новые реакции арилирования 1,3-дикарбонильных и других метиленактивных соединений, а также тиокарбоксилатов различного строения, основанные на использовании арилгалогенидов в качестве арилирующих агентов при активации видимым светом.

■ Впервые предложены и реализованы эффективные подходы к синтезу производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, основанные как на *de novo* синтезе индольного структурного фрагмента, так и на стереоселективном введении хирального заместителя в положении 1 производных индола.

Впервые продемонстрирована возможность использования производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота в стереоселективном синтезе аналогов биологически активных соединений: 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов, 1,2,3,4,10,10*a*-гексагидропиразино[1,2-*a*]индолов и 2-(1*H*-индол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-(4*H*)-онов.

■ Предложены и впервые реализованы новые методы функционализации пиридинового кольца в результате образования связей C–N, C–S и C–P. Разработаны новые подходы к синтезу

(пиридин-2-ил)аммониевых и фосфониевых солей, впервые продемонстрирован их синтетический потенциал.

Теоретическая значимость: получены новые фундаментальные представления о реакционной способности замещенных арилгалогенидов, индолов, пиридинов, тиаамидов, четвертичных аммониевых и фосфониевых солей и некоторых других органических соединений, установлены факторы ее определяющие; найдены новые реакции образования связей C–C, C–N, C–S и C–P без использования катализаторов на основе переходных металлов; выявлены закономерности определяющие хемо-, регио- и стереоселективность исследованных реакций.

Практическая значимость определяется совокупностью разработанных оригинальных синтетических подходов для получения широкого круга структурно разнообразных органических соединений, которые, с одной стороны, являются аналогами известных биологически активных веществ, а с другой стороны – ценными «строительными блоками» для органического синтеза. Большинство предложенных методов эффективно реализуется в режиме однореакторных телескопированных реакций и применимо для синтеза большого числа разнообразно замещенных, структурно родственных органических соединений, содержащих типичные фармакофорные фрагменты. Разработанные синтетические методы эффективно реализуются без применения дорогостоящих и токсичных катализаторов на основе благородных металлов, реагентов и растворителей, а также характеризуются высокой хемо-, регио- и стереоселективностью.

На защиту выносятся следующие положения:

■ реакция Ульмана, катализируемая солями меди и железа, служит эффективным инструментом конструирования бициклической системы индола и структурно родственных гетероциклических систем;

■ реакции арилгалогенидов с образованием связей C–C, C–N, C–S в синтезе C-ариллированных метиленактивных соединений, S-арилтикарбоксилатов и замещенных индолов, традиционно реализуемые с применением катализаторов на основе благородных и других переходных металлов, могут быть реализованы без участия катализаторов при использовании альтернативных подходов к активации связи углерод–галоген;

■ замещенные индолы с хиральным заместителем при атоме азота служат эффективными исходными соединениями для стереоселективного синтеза других производных индолов;

■ неизвестные ранее реакции дезоксигенативной C–H-функционализации N-оксидов пиридинов с образованием связей C–N, C–S и C–P позволяют получать синтетически полезные производные пиридина, обладающих большим потенциалом для дальнейших превращений.

Личный вклад автора состоит в определении направлений и целей исследования, постановке задач и выборе стратегий их решения, планировании экспериментальных исследований, формулировании научных положений и выводов. Автор принимал непосредственное участие в проведении ряда экспериментов, представленных в диссертации; обсуждение, обобщение, анализ, интерпретация полученных результатов и подготовка публикаций были выполнены автором диссертации совместно с коллегами.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 25 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия; результаты были представлены на 20 международных и всероссийских конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех разделов обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, насчитывающего 617 наименований. Работа изложена на 430 страницах, содержит 111 рисунков и 33 таблицы.

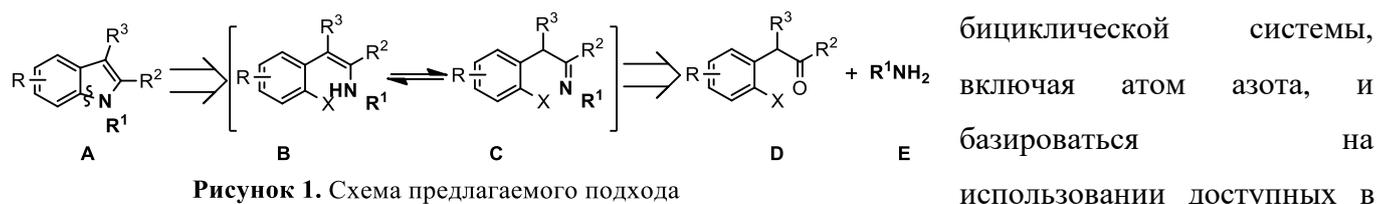
Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты 19-33-90280, 20-03-00456, 2013-50056) и РНФ (грант 23–23-00163). Автор выражает признательность всем соавторам и прежде всего кандидатам химических наук Д. И. Бугаенко, А. А. Волкову, Н. Е. Голанцову и Ф. С. Мелконяну и профессору М. А. Юровской. Эксперименты ЭПР выполнены к.х.н. А. В. Богдановым, рентгеноструктурные исследования выполнены д.х.н. Ф. М. Долгушиным.

Основное содержание работы

1. Внутримолекулярная реакция Ульмана в синтезе гетероциклических соединений в результате образования связей C–N и C–O

1.1. Новый подход к синтезу производных индола

Большинство методов построения бициклической системы индола, как классических, так и разработанных в последние десятилетия, ориентировано на синтез соединений не содержащих заместитель при атоме азота, или содержащих специфический (обычно ацильный или сульфонильный) заместитель, наличие которого необходимо для реализации реакции, лежащей в основе метода. Хотя в ряде случаев можно адаптировать метод первого типа для получения *N*-замещенных индолов, ситуация обычно осложняется синтезом необходимых исходных соединений, что приводит к ограничению разнообразия получаемых производных индола. Универсальный подход должен позволять широко варьировать заместители во всех положениях



бигидроиндола, включая атом азота, и базироваться на использовании доступных в большом разнообразии азотсодержащих реагентов на поздних этапах (в идеальном случае, на заключительном этапе) формирования гетероциклической системы индола. Мы предположили, что представленная на **Рисунке 1** ретро-синтетическая последовательность может служить основой для развития именно такого подхода к синтезу производных индола. Формальный разрыв связи C_(7a)-N₍₁₎ демонстрирует, что предшественниками замещенных индолов **A** могут служить енамины **B** (находящиеся в таутомерном равновесии с имидами **C**), которые, в свою очередь, могут быть получены из замещенных карбонильных соединений **D** и первичных аминов **E**. Согласно этой схеме, источниками атома азота и заместителя при нем в молекуле индола **A** служат первичные амины **E**, или другие соединения, содержащие первичную аминогруппу, а образование гетероциклической системы и введение заместителя в положение 1 индола **A** происходит одновременно при аннелировании пиррольного цикла к бензольному кольцу. Аннелирование пиррольного цикла может быть осуществлено при применении внутримолекулярного *N*-ариллирования арилгалогенидов (X=Hal), катализируемого соединениями переходных металлов. В рамках нашего исследования в качестве основного «инструмента» для осуществления превращения **B**→**A** мы выбрали катализируемую солями меди реакцию Ульмана. Катализаторы на основе соединений меди, привлекающие особое внимание синтетического сообщества с 2000 годов, выгодно отличаются от палладиевых катализаторов, прежде всего низкой стоимостью. В качестве альтернативного катализатора для осуществления циклизации в результате внутримолекулярного аминирования мы использовали хлорид железа (III).

Мы стремились разработать простые в осуществлении методы синтеза с применением *методологии одnoreакторных телескопированных реакций*. В отличие от классической одnoreакторной методологии, подразумевающей введение всех компонентов реакции в начале синтеза, используемая нами методология предполагает введение реагентов и катализаторов по мере их необходимости для осуществления определенной реакции и допускает замену растворителя в ходе синтеза. Преимущество такой методологии одnoreакторных синтезов заключается с одной стороны в осуществлении определенного маршрута реакции, исключающего возможные побочные процессы, и, с другой стороны, в минимизации трудозатрат и потерь, связанных с выделением и очисткой промежуточно синтезируемых соединений.

1.1.1 Эфиры *N*-замещенных 1*H*-индол-3-карбоновых кислот¹

Возможность синтеза замещенных индолов в соответствии с приведенной выше ретро-синтетической схемой была первоначально исследована с использованием метилового эфира 2-(2-бромфенил)-3-оксопропионовой кислоты (**1a**) в качестве упрощенной модели карбонильного соединения **D** ($R=R^2=H$, $R^3=CO_2Me$, *Рисунок 1*). Енамин **2a**, субстрат для циклизации в метиловый эфир 1-бензилиндол-3-карбоновой кислоты (**3**), был получен при взаимодействии бензиламина с формулацетатом **1a** (MeOH, 6 ч, 25 °С) с количественным выходом и высокой чистотой, что позволило нам использовать его на стадии циклизации без дополнительной очистки после удаления метанола с применением однореакторной методологии с промежуточной заменой растворителя. В результате оптимизации условий было найдено, что субстрат **2a** циклизуется в индол **3a** с выходом 91% (по ЯМР, выделен с выходом 86%, *Рисунок 2*). Другие неорганические основания (K_3PO_4 , Cs_2CO_3) приводили к продукту циклизации **3a** с сопоставимыми выходами, в то время как органические основания были неэффективными. Чистота эфира **3a** без хроматографической очистки и перекристаллизации была более 95% (ЯМР 1H и ГХМС). Проведение реакций в отсутствие инертной атмосферы и без использования предварительно осушенных и очищенных растворителей не сопровождалось значительным снижением выхода индола **3a**. Применение $FeCl_3$ в качестве катализатора при прочих равных условиях оказалось менее эффективным (*Рисунок 2*).

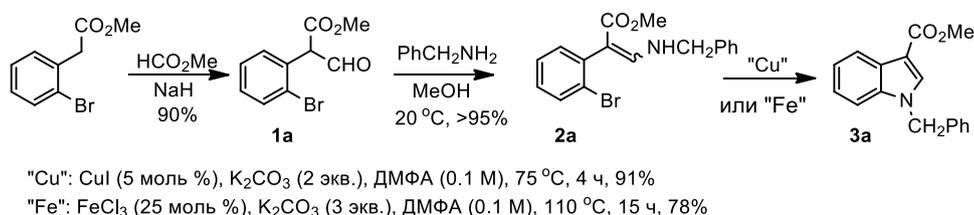


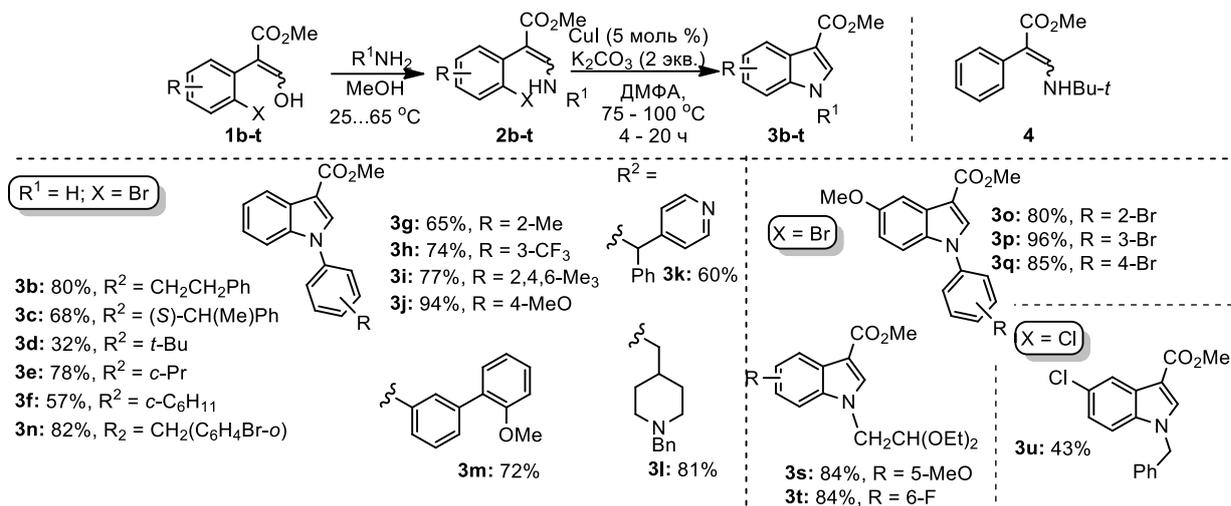
Рисунок 2. Схема синтеза индол-3-карбоксилатов **3**

Для определения границ применимости обнаруженной нами реакции формирования *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот мы использовали условия с предварительным получением аминокрилатов **2** и их последующей катализируемой циклизации в индолы **3** после замены растворителя (*Таблица 1*). Образование енаминов (первая стадия), практически для всех первичных алифатических аминов и анилинов завершалась за 6 ч перемешивания раствора эквимольных количеств реагентов в MeOH при 20 °С. Исключение составили 2,4,6-триметиланилин и 1-(пиридин-4-ил)бензиламин, для которых для завершения реакции

¹ Номера соединений в диссертации и автореферате совпадают.

потребовалось 48 ч при комнатной температуре или 4 ч при кипячении. Во всех случаях енамины **2b–t** были получены в виде смеси ротамеров и диастереомеров и использовались далее без очистки. Анилины, содержащие сильные электроноакцепторные заместители не приводили к образованию енаминов как в стандартных условиях, так и при кипячении.

Таблица 1. Синтез *N*-замещенных метиловых эфиров 1*H*-индол-3-карбоновой кислот



В случае *N*-алкилиндолов, эффективность циклизации енаминов существенно зависит от стерических особенностей алкильного заместителя. Енамины полученные из аминов с первичным алкильным заместителем и циклопропиламина, быстро и с высоким выходом превращаются в соответствующие индолы в стандартных условиях, в то время как циклизация енаминов, полученных из аминов с вторичным алкильным радикалом требуют более продолжительного нагревания для получения удовлетворительных результатов.

Особые затруднения в циклизации были отмечены для *N*-(*tert*-бутил)енамина **2d**. В стандартных условиях конверсия достигала всего 46% через 20 ч, а выход индола **3d** составил 32%. Увеличение используемого количества катализатора и температуры сопровождается образованием продукта гидродебромирования **4**. Применение Cs_2CO_3 (100 °C, 15 ч) приводит к индолу **3d** с выходом 44% и продукту гидродебромирования (~10%). Разработанный нами метод предлагает наиболее эффективный метод синтеза *N-tert*-алкилиндолов в результате каталитического аминирования арилгалогенидов.

Циклизация енаминов полученных из 2-метиланилина и мезитиламина в стандартных условиях в соответствующие индолы **3g** и **3i** проходит с хорошими выходами, однако, для получения самих енаминов требуется повышенная температура и продолжительное время. Таким образом, объемные алкильные группы при атоме азота енаминов **2** затрудняют их циклизацию в индолы **3**, в

то время как стерически затрудненные арильные заместители не оказывают существенного влияния на циклизацию. Индолы могут быть также получены в результате циклизации соответствующих хлорпроизводных, но с умеренными выходами и при повышенной температуре.

Разработанный метод синтеза эфиров замещенных индол-3-карбоновых кислот **3** совместим с рядом функциональных групп включая атомы галогенов и ацетальную группы. Важное преимущество использования катализатора на основе соединений меди (по сравнению с Pd-катализаторами) связано с возможностью синтеза индолов **3n**, **3o–3q**, содержащих дополнительный атом брома, с высокими выходами. Метод позволяет варьировать заместители в других положениях индольной бициклической системы. Важно отметить, что циклизация с образованием хирального индола (*S*)-**3c** проходит без рацемизации.² О синтетическом потенциале метода свидетельствует факт, что большая часть соединений, представленных в *Таблице 1* была получена впервые.

Разработанный метод был использован для синтеза простейшего представителя *N*-трет-пренильных индольных алкалоидов метилового эфира 1-трет-пренилиндол-3-карбоновой кислоты **5**, вторичного метаболита, выделенного из грибов базидиомицетов *Aporpium caryae*, обладающего выраженной противогрибковой активностью (*Рисунок 3*).

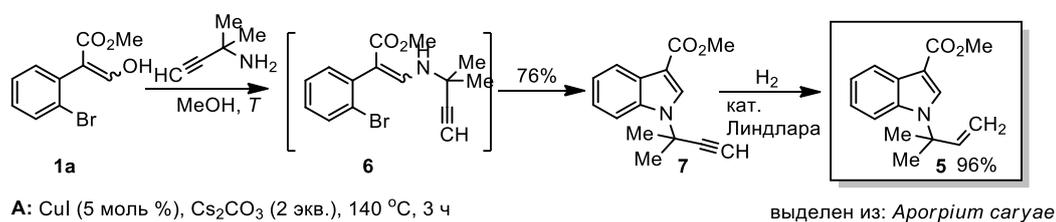


Рисунок 3. Схема синтеза 1-трет-пренилиндола **5**

Несмотря на относительную структурную простоту соединения **5**, его синтез представляет собой нетривиальную задачу. Синтез индола **5** был осуществлен из формулацетата **2a** и коммерчески доступного 1-метилбутин-3-ил-2-амин. Циклизация соответствующего енамина **6** наиболее эффективно проходит при 140 °C в присутствии 5 моль % CuI, 2 экв. Cs₂CO₃ и приводит к образованию индола **7**, содержащего терминальную алкинильную группу, с выходом 76%. Последующее частичное гидрирование индола **7** с применением катализатора Линдлара привело к *N*-трет-пренильному индолу **5** с выходом 96% (*Рисунок 3*) и с суммарным выходом в результате 3-стадийного синтеза 73%. Предложенная схема синтеза индола **5** наиболее экономична по сравнению с другими известными.

² Здесь и далее определение энантиомерной чистоты проводили методом ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой.

Для расширения разнообразия синтезируемых производных индола была изучена возможность использования некоторых родственных субстратов, содержащих различные электроноакцепторные группы ($C\equiv N$, SO_2Ph , $P(O)(OEt)_2$) и дополнительный заместитель в положении 2. Разработанный метод применим для синтеза 3-цианоиндолов **8a,b** и эфира 1,2-дизамещенной индол-3-карбоновой кислоты **9** (Рисунок 4). Однако в последнем случае соответствующее исходное карбонильное соединение **D** было получено с низким выходом. Не удалось распространить метод для синтеза сульфонов ($Y = SO_2Ph$, $R^2 = H$) и фосфонатов ($Y = P(O)(OEt)_2$, $R^2 = H$), поскольку реакция соответствующего карбонильного соединения **D** с первичными аминами не приводит к ожидаемым имидам **C**, а, по-видимому, сопровождается разрывом связи углерод–углерод.

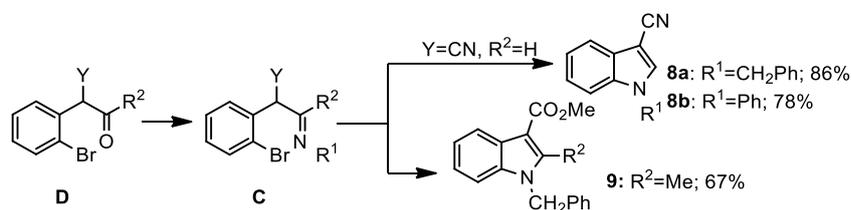


Рисунок 4. Схема синтеза родственных производных индола

1.1.2. *N*-Аминоиндолы

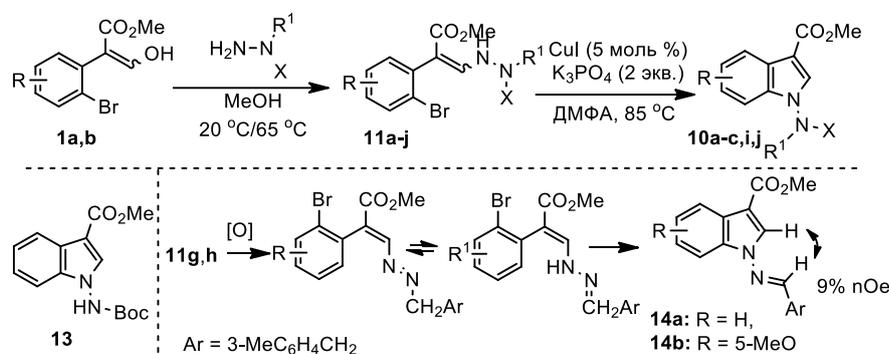
Важное применение разработанного метода синтеза производных *N*-замещенных индолов связано с синтезом 1-аминоиндолов **10** при использовании *N,N*-дизамещенных гидразинов вместо первичных аминов. Замещенные 1-аминоиндолы обладают широким спектром фармакологических свойств.

Циклизации энгидразинов **11a–j**, полученных при взаимодействии соответствующих гидразинов и формулацетатов **1a, b**, в стандартных условиях при катализе солями меди приводили к неоднозначным результатам в зависимости от строения исходного энгидразина (Таблица 2). Реакции энгидразинов **11a–c,i,j**, полученных из *N,N*-дизамещенных гидразинов с высокими выходами влекли образование ожидаемых *N,N*-дизамещенных 1-аминоиндолов **10a–c,i,j**.

Циклизация *N,N*-ди-Вос-замещенного энгидразина **11d** сопровождалась удалением одной Вос-группы и, вместо ожидаемого *N,N*-ди-Вос-1-аминоиндола **10d**, образовавшегося лишь в следовых количествах, было выделено моно-Вос-производное **13**. Циклизации монозамещенных энгидразинов **11e,f** приводили к образованию сложных смесей соединений. Интересно, что энгидразины **11g,h** содержащие бензильную группу циклизовались с образованием метиловых эфиров *N*-бензилиден-1-аминоиндол-3-карбоновой кислоты (*E*)-**14a,b**, которые были выделены в качестве единственного продукта реакции. Конфигурация связи $C=N$ определена с применением

ядерного эффекта Оверхаузера. Индолы **14** вероятно образуются в результате первоначального окисления солями меди энгидразинов **11g,h** в соответствующие диазены и их последующей циклизации (*Таблица 2*).

Таблица 2. Синтез 1-аминоиндолов



| енгидразин | R | R ¹ | X | индол | выход, % |
|------------|-------|---|-----|--------------------------|----------|
| 11a | H | Me | Me | 10a | 82 |
| 11b | 5-MeO | Me | Me | 10b | 79 |
| 11c | H | Me | Boc | 10c | 81 |
| 11d | H | Boc | Boc | 13 | 78 |
| 11e | H | Ph | H | - | - |
| 11f | H | Boc | H | - | - |
| 11g | H | 3-MeC ₆ H ₄ CH ₂ | H | (<i>E</i>)- 14a | 68 |
| 11h | 5-MeO | 3-MeC ₆ H ₄ CH ₂ | H | (<i>E</i>)- 14b | 65 |
| 11i | H | Ph | Boc | 10i | 78 |
| 11j | 5-MeO | 4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ | Boc | 10j | 86 |

Хотя *N*-монозамещенные 1-аминоиндолы не могут быть получены в результате прямой циклизации соответствующих *N*-монозамещенных энгидразинов, их можно синтезировать с выходом близким к количественному в результате удаления Boc-группы в индолах **10c,i,j** и **13** в стандартных для этой реакции условиях.

1.1.3 *N*-Алкоксииндолы

Фрагмент 1-алкоксииндола распространен среди природных биологически активных соединений. Также замечено, что биологическая активность многих синтетических производных индола, содержащих *N*-алкоксигруппу, заметно выше их *NH*-аналогов. Применение *O*-алкилированных гидроксиламинов вместо первичных аминов приводит к эфирам 1-алкоксииндол-3-карбоновых кислот **16a,b** с высокой эффективностью (*Рисунок 5*).

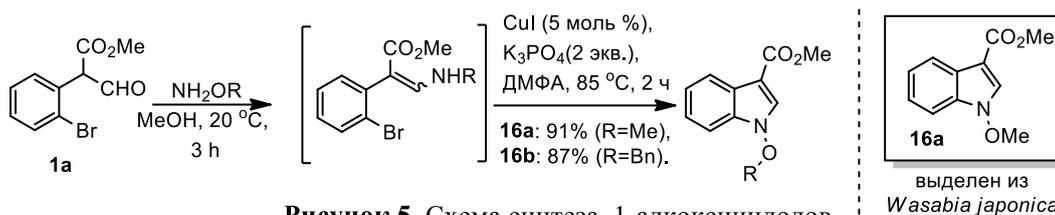


Рисунок 5. Схема синтеза 1-алкоксииндолов

В частности, индол **16a**, фитоалексин выделенный из *Wasabia japonica* обладающий противогрибковым действием был получен из формулацетата **1a** и *O*-метилгидроксиламина с выходом 91%. Ранее описанный синтез этого соединения с суммарным выходом 34% насчитывает 5 стадий.

1.1.4. 1,2-Дизамещенные индолы

Дальнейшее расширение подхода к синтезу *N*-замещенных индолов **A** в соответствии с ретросинтетической схемой (Рисунок 1) связано с использованием *o*-бромбензилкетонов **D** ($R^1 \neq H$, $R^2 \neq H$, $R^3 = H$) в реакции с различными первичными аминами **E** с промежуточным образованием соответствующих иминов **C** и их последующей циклизацией. Для использования методологии одnoreакторных телескопированных реакций необходимо чтобы стадия образования иминов **C** реализовывалась с высоким выходом и селективностью. Проведенные эксперименты показали, что синтез иминов **C** ($R^1 \neq H$, $R^2 \neq H$, $R^3 = H$) из *o*-бромбензилкетонов и первичных аминов **E** представляет собой нетривиальную задачу. В силу структурных особенностей *o*-бромбензилкетонов (пространственные факторы, склонность к енолизации) реакции этих соединений с первичными аминами протекают крайне медленно в стандартных условиях активации протонными или льюисовыми кислотами. Эффективного решения этой проблемы удалось достичь с применением алкоксидов титана, проявляющих свойства мягкой кислоты Льюиса и обладающих дегидратирующими свойствами, в качестве активатора реакции конденсации (Рисунок 6).

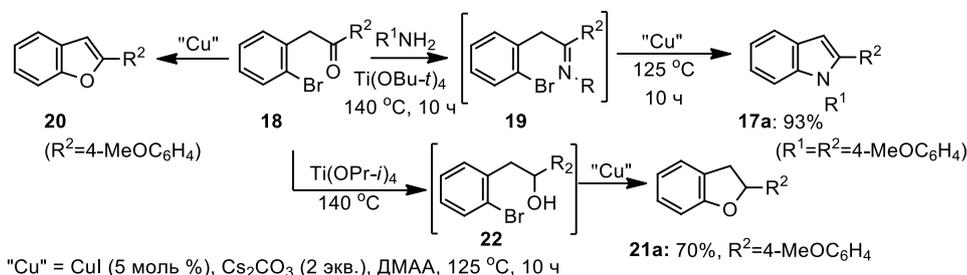


Рисунок 6. Реакции *o*-бромбензилкетонов **18**

Оптимизация условий одnoreакторного двухстадийного синтеза индолов **17** показала, что полная конверсия *o*-бромбензилкетонов **18** в соответствующие имины **19** при реакции с

первичными аминами достигается при 140 °С в присутствии 5 экв. $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$. При более низких температурах была отмечена низкая конверсия *o*-бромбензилкетонов, что приводило к образованию 2-замещенных бензофуранов **20** в качестве единственных или побочных продуктов циклизации катализируемой солями меди. Использование $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ приводит к образованию 2,3-дигидробензофуранов **21**, в результате циклизации при катализе соединениями меди спиртов **22**, образующихся при восстановлении кетонов **18** (реакция Меервейна-Понндорфа-Верлея, *Рисунок 6*).

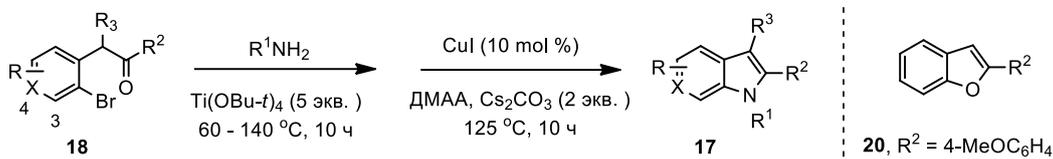
Последующая циклизация иминов **19** в индолы **17** наиболее эффективно реализуется в инертной атмосфере в ДМАА при 125 °С при использовании Cs_2CO_3 в качестве основания. Необходимость инертной атмосферы, по-видимому, связано со способностью иминов **19** вступать в окислительные превращения с участием бензильного положения. Пониженная SH -кислотность иминов **19** по сравнению с винилогами карбаматов **2** определяет его пониженную реакционную способность и необходимость применения более высокой температуры для успешной циклизации.

Оптимизированные условия были применены к серии бензилкетонов **18** (*Таблица 3*). Реакции алифатических аминов с первичными или вторичными алкильными группами в оптимизированных условиях приводили к соответствующим индолам **17** преимущественно с высокими выходами, с высококонуклеофильными алифатическими аминами первую стадию проводили при 60 °С. Реакция *трет*-бутиламина не привела к образованию индола **17f**. Причем, если в случае синтеза эфира **3d** затруднения возникали на стадии Cu -катализируемого образования связи C-N (раздел 1.1.1), то в этом случае не был получен соответствующий имин **19f**. Реакции анилинов также с высокими выходами приводили к соответствующим 1-арилиндолам, причем большинство использованных *орто*-замещенных анилинов не составили исключения.

Проблематичным оказалось применение 2,4,6-триметиланилина: соответствующий индол **17n** был получен с невысоким выходом в смеси с бензофураном **20**. В стандартных условиях 3-метилиндола **17t,v** были получены с хорошим выходом, в то время как даже следов 3-бензилиндола **17u** не было отмечено при анализе реакционной смеси. Очевидно, что последнем случае пространственные факторы препятствуют образованию иминов. В то же время 2-*трет*-бутилиндол **17y** был получен в стандартных условиях с высоким выходом.

Несмотря на высокотемпературный режим, используемый на обеих стадиях, метод совместим со многим заместителями и функциональными группами. Обусловлено это в том числе выбором $\text{Ti}(\text{OBu-}t)_4$ в качестве конденсирующего реагента, по отношению к которому инертны многие функциональные группы.

Таблица 3. Однореакторный синтез 2-замещенных индолов



| R | R ² | R ³ | X | R ¹ | индол | выход, % |
|-------|--|--------------------|----|---|------------|-----------------|
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17a | 85 |
| H | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | H | CH | PhCH ₂ | 17b | 78 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | <i>n</i> -C ₃ H ₇ | 17c | 60 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | <i>c</i> -C ₃ H ₅ | 17d | 68 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | 17e | 89 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | <i>t</i> -Bu | 17f | 0 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | (<i>R</i>)-MeCHPh | 17g | 88 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-ClC ₆ H ₄ | 17h | 75 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 2-BrC ₆ H ₄ | 17i | 90 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-IC ₆ H ₄ | 17j | 67 ^a |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 2-CF ₃ C ₆ H ₄ | 17k | 85 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 3-CNC ₆ H ₄ | 17l | 89 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-CNC ₆ H ₄ | 17m | 87 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ | 17n | 46 ^b |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 2-EtCO ₂ C ₆ H ₄ | 17o | 58 |
| H | Ph | H | CH | 2-MeOC ₆ H ₄ | 17p | 86 |
| 4-F | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-BrC ₆ H ₄ | 17q | 74 |
| 5-MeO | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | 4-MeC ₆ H ₄ | 17r | 88 |
| H | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | H | CH | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 17s | 77 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | Me | CH | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17t | 78 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | CH ₂ Ph | CH | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17u | 0 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | Me | CH | пиридин-3-ил | 17v | 77 |
| H | 2-FC ₆ H ₄ | H | N | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17w | 83 |
| H | <i>t</i> -Bu | H | N | 4-MeOC ₆ H ₄ | 17y | 85 |
| H | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | CH | H | 24a | 61 ^c |
| H | Ph | H | CH | H | 24b | 57 ^c |
| H | Ph | H | CH | Me ₂ N | 25 | 83 |

^aЦиклизация при 90 °C с 20 моль % *L*-пролина в качестве вспомогательного лиганда.

^bПолучен в виде смеси (1:1) с бензофураном **20**.

^cС использованием Ti(OEt)₄ и проведении первой стадии при 60 °C.

Примечательно, что кроме бромзамещенных индолов **17i,q** полученных в стандартных условиях, также было получено иодпроизводное **17j** с применением более мягких условий Cu-катализируемой циклизации в присутствии *L*-пролина в качестве вспомогательного лиганда. Метод применим для синтеза 6-азаиндолов (**17w,y**) и 1-аминоиндола **25**, а применение энантиомерно чистых аминов не сопровождается рацемизацией (*R*)-**17g**. Последовательность также может быть применена для получения *N*-незамещенных индолов **24a,b** при использовании аммиака, хотя и с умеренными выходами.

1.2. Новые подходы к синтезу родственных гетероциклических соединений

1.2.1. Эфиры бензофуран-3-карбоновых кислот

Бензофуран-3-карбоновая кислота и ее производные находят применение в качестве «строительных блоков» для синтеза различных биологически активных 3-замещенных бензофуранов. Известные подходы к синтезу этих соединений характеризуются рядом недостатков. Напротив, циклизация легко доступных в синтетическом плане формилацетатов **1** в условиях реакции Ульмана представляет собой простой и эффективный метод синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот **27** (Рисунок 7). Циклизация реализуется с высокой эффективностью в присутствии 1–5 моль % CuI в ДМФА при использовании K₂CO₃ в качестве основания без использования инертной атмосферы и применима для синтеза эфиров **26** в мультиграммовых количествах с высокой чистотой без необходимости хроматографической очистки. Циклизация хлорзамещенных субстратов и катализ соединениями Fe (III) характеризуется умеренными выходами соединений **27**.

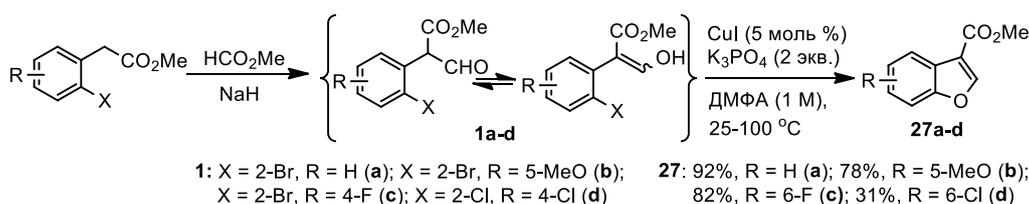


Рисунок 7. Схема синтеза бензофуран-3-карбоксилатов **27**

1.2.2. 1,4-Бензоксазины и 1,4-бензотиазины

Схема, предложенная для синтеза эфиров *N*-замещенных индол-3-карбоновых кислот была распространена на получение 1,4-бензоксазинов **28** и 1,4-бензотиазинов **29**, представителей фармакологически важного класса гетероциклических соединений и аналогов коммерческих лекарственных препаратов, из соответствующих легкодоступных формилпроизводных **30**, **31**. Соответствующие имины/енамины были получены количественно в виде смеси диастереомеров в условиях, ранее разработанных для синтеза соединений **2**. Циклизация с образованием соединений **28**, **29** в большинстве случаев эффективно реализуется в ДМФА при 110 °С в присутствии 2 экв. K₃PO₄ или Cs₂CO₃; применение последнего позволяет значительно сократить время реакции.

В случае стерически незатрудненных первичных алкиламинов и анилинов соответствующие 1,4-бензоксазины **28** и 1,4-бензотиазины **29** были выделены с высокими выходами. Стерические затруднения характерные для аминов с вторичными алкильными заместителями, *орто*- и псевдо-

орто-замещенными анилинами сказывались на уменьшении выходов продуктов циклизации. Циклизация *N*-*tert*-бутильного субстрата не была достигнута ни в каких из примененных условий, при полной конверсии субстрата был выделен продукт его гидродебромирования **32** с умеренным выходом (Таблица 4). Строение соединений **28o** и **29c** было подтверждено РСА.

Таблица 4. Синтез 1,4-бензоксазинов **28** и 1,4-бензотиазинов **29**



| продукт | R | X | R ¹ | выход (%), условия циклизации | |
|---------|----------------------|---|---|--|---|
| | | | | K ₃ PO ₄ , 110 °C, 16 ч | Cs ₂ CO ₃ , 85 °C, 6 ч |
| 28a | 6-Me | O | PhCH ₂ | 87 | 85 |
| 28b | 7-F | O | PhCH ₂ | 82 | |
| 28c | 6-CO ₂ Me | O | PhCH ₂ | 76 | |
| 28d | 6-Me | O | PhCH ₂ CH ₂ | 86 | |
| 28e | H | O | (тетрагидрофуран-2-ил)метил | 72 | |
| 28f | H | O | (<i>R</i>)-MeCHPh | 45 | 55 |
| 28g | H | O | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | 39 | 53 |
| 28h | 6-Me | O | <i>t</i> -Bu | 0 | 0 ^a |
| 28i | 6-Me | O | 4-MeOC ₆ H ₄ | 82 | |
| 28j | 6-CO ₂ Me | O | 4-MeOC ₆ H ₄ | 89 | |
| 28k | H | O | 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ | 58 | 63 |
| 28l | H | O | 1-нафтил | 47 | 63 |
| 28m | H | O | 3-BrC ₆ H ₄ | 72 | |
| 28n | 6-CO ₂ Me | O | 3-BrC ₆ H ₄ | 73 | |
| 28o | 6-Me | O | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 72 | |
| 29a | H | S | PhCH ₂ | 72 | |
| 29b | H | S | <i>c</i> -C ₃ H ₅ | 77 | 78 |
| 29c | H | S | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | 73 | 73 |

^aС выходом 46% выделен продукт гидродебромирования **32**

Предложенный подход представляет собой первый и до настоящего времени единственный общий, простой и экономичный метод синтеза 2,4-дизамещенных 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензотиазинов, перспективных соединений для поиска потенциальных лекарств.

Таким образом, предложенная стратегия синтеза *N*-замещенных индолов носит общий характер и

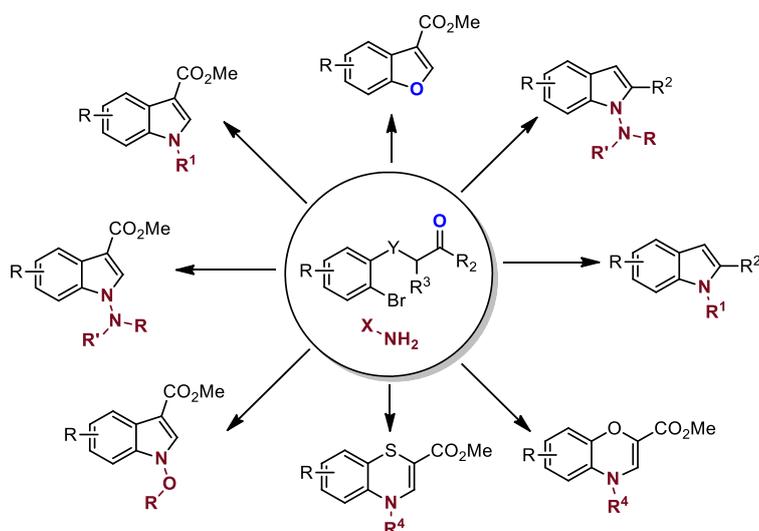


Рисунок 8. Общий подход к синтезу индолов и родственных гетероциклов

применима для синтеза соединений разнообразных структурных типов. Первичные амины и родственные соединения с первичной аминогруппой служат одновременно источником атома азота индола и заместителя при нем, что обеспечивает широкие возможности для вариации последнего. Применение этой стратегии к другим, структурно родственным типам бромсодержащих карбонильных соединений открывают возможности для синтеза ряда гетероциклических соединений: бензофуранов, 1,4-бензоксазинов, 1,4-бензтиазинов (**Рисунок 8**). Разработанная стратегия нашла применение в синтезе биологически активных соединений: в частности, концептуально родственные подходы были использованы для синтеза предшественника CPI-12, мощного и селективного ингибитора гистонметилтрансферазы EZH2 (*Org. Lett.* **2014**, 16, 4114), и эффективных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 (WO2016198937).

2. Некаталитические методы формирования связей C–C и C–N и C–S

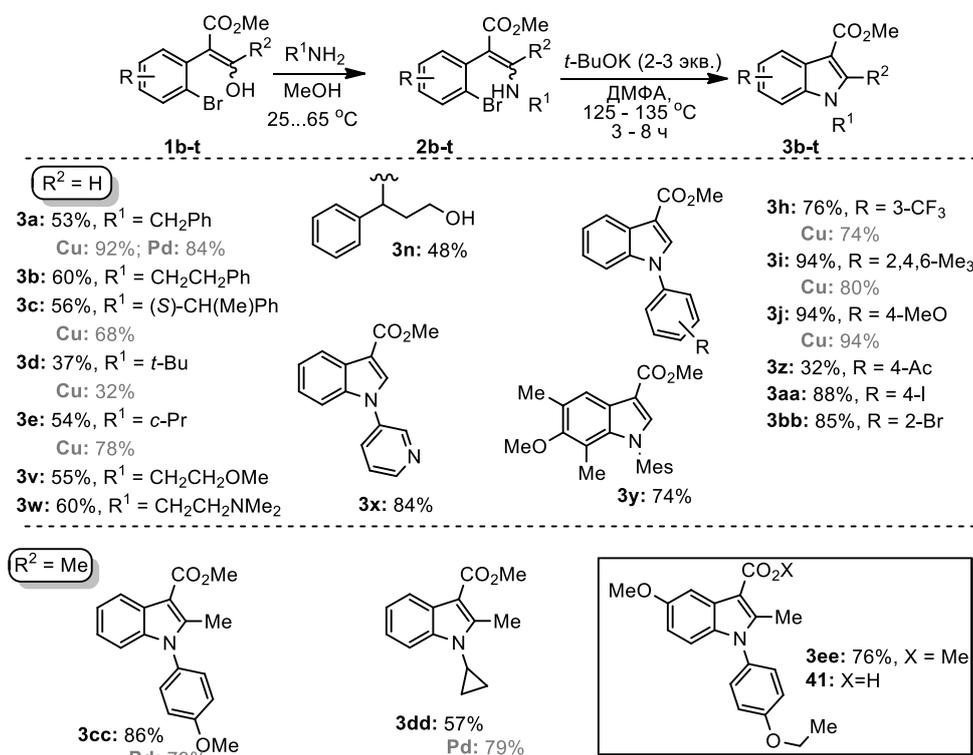
2.1. Синтез индолов в результате внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов без использования переходных металлов

Использование реакции Ульмана, как было продемонстрировано в разделе 1.1.1, позволяет эффективно осуществить синтез производных индола разнообразных структурных типов в результате катализируемой соединениями Cu (I) реакции внутримолекулярного аминирования арилгалогенидов. Хотя катализаторы на основе солей меди обладают низкой стоимостью и демонстрируют высокую эффективность в отсутствие вспомогательных лигандов, возможные микропримеси ионов металла в синтезируемых соединениях могут представлять проблему для фармацевтических исследований и при создании материалов для органической электроники. Эти ограничения мотивировали нас к поиску альтернативных подходов к активации связи углерод–галоген для осуществления циклизации тех же субстратов без применения катализаторов на основе переходных металлов.

Для формирования индольного ядра в результате внутримолекулярной реакции аминирования арилгалогенидов без применения катализаторов на основе переходных металлов мы впервые использовали активацию арилгалогенидов основаниями щелочных металлов. Синтез индолов осуществляли с применением методологии одnoreакторных телескопированных реакций с заменой растворителя без выделения енаминов **2**. Оптимизация условий реакций, выполненная на примере *N*-арилзамещенного енамина, показала, что циклизация в присутствии *t*-BuOK (2 экв.) в ДМФА при 125 °C в атмосфере аргона приводит к индолу **3j** с выходом 94% за 3 ч. Применение системы *t*-BuOK/ДМФА необходимое условие для обеспечения высокой эффективности процесса;

проведение реакции в ДМСО сопровождается снижением выхода продукта циклизации, тогда как в ДМАА индолы практически не образуются. Распространение оптимизированных условий на серию *N*-арилзамещенных енаминов **2** позволило получить ряд *N*-арилзамещенных эфиров индол-3-карбоновых кислот **3** (Таблица 5), в том числе стерически нагруженных **3i** и **3y**, с высокими выходами, соизмеримыми или превосходящими выходы, полученные при использовании катализаторов на основе соединений Cu (раздел 1.1.1) и Pd (*Org. Lett.* **2014**, *16*, 4114).

Таблица 5. Синтез эфиров *N*-замещенных эфиров индол-3-карбоновых кислот **3**



^aДля сравнения приведены выходы индолов **3**, полученные при циклизации тех же субстратов в условиях катализа соединениями меди (раздел 1.1.1) и палладия [Pd-RuPhos (3-пок.), RuPhos; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4114].

Циклизация субстратов, содержащих дополнительный атом брома или иода проходит хемоселективно с образованием соответствующих галогензамещенных индолов **3aa** и **3bb** с высокими выходами без примеси побочных продуктов гидродегалогенирования. Более жесткие реакционные условия необходимы для циклизации *N*-алкиленаминов **2** (3 экв. *t*-BuOK, 8 ч, 135 °C). Хиральный индол **3e** был получен из (*S*)-(-)- α -метилбензиламина без потери энантиомерной чистоты. Аналогично тому, как было отмечено при катализе CuI, циклизация с образованием 1-*трет*-бутилиндолола **3d** проходила с умеренным выходом 37%. Разработанный метод был применен для синтеза ингибитора синтеза простагландина D2 **41** в граммовых количествах в результате 4-

стадийного синтеза с суммарным выходом 69% без использования катализаторов на основе соединений Pd или Cu.

Контрольные эксперименты продемонстрировали, что образование индолов **3** частично или полностью ингибируется при проведении реакции в отсутствие инертной атмосферы, при добавлении в реакционную смесь радикальной ловушки TEMPO или акцептора электронов TCNQ. Генерирование интермедиатов радикальной природы в ходе реакции было также установлено при регистрации спектров ЭПР реакционной смеси.

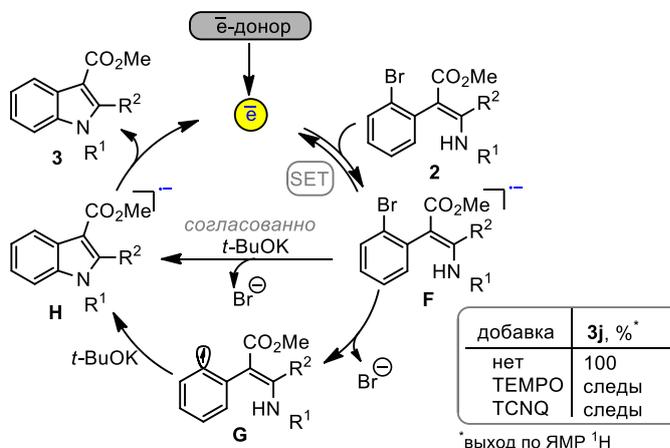


Рисунок 9. Схема механизма реакции

Отмеченный факт, что эффективность реакции сильно зависит от растворителя позволяет рассматривать внутримолекулярную природу образования радикальных интермедиатов маловероятной. Основываясь на результатах контрольных экспериментов, а также используя концепцию «электрон – катализатор радикальных реакций» [Studer, Curran *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765], для циклизации енаминов **2** в индолы **3** в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов был предложен следующий каталитический цикл (**Рисунок 9**).

Реакция инициируется образованием свободного электрона, который в дальнейшем выполняет функцию катализатора. Донором электрона может служить система *t*-BuOK–ДМФА. Восстановление бромсодержащего енамина **2** в результате процесса одноэлектронного переноса (SET) приводит к образованию радикал-аниона **F**, который в результате необратимого мезолитического разрыва связи C–Br и элиминирования бромид-иона превращается в арильный радикал **G**. Последующий внутримолекулярный захват электрофильного радикала **G** нуклеофильным *N*-анионным фрагментом боковой цепи приводит к образованию индольного радикал-аниона **H**. Затем радикал-анион **H** превращается в продукт реакции **3**, передавая электрон следующей молекуле субстрата **2**, замыкая каталитический цикл. В качестве альтернативного пути, радикал-аниона **H** может быть генерирован из радикал-аниона **F** в результате согласованного процесса без промежуточного образования арильного радикала **G**. Высокая хемоселективность, наблюдаемая при использовании мультигалогензамещенных свидетельствует о большей вероятности согласованного механизма превращения анион-радикала **F** в анион-радикал **H**.

*Резюмируя, эффективность найденных альтернативных условий циклизации 2-(2-бромфенил)-3-аминоакрилатов **2** в N-арилзамещенные индолы **3**, не связанных с использованием катализаторов на основе переходных металлов, сравнима с эффективностью известных каталитических методов с использованием соединений Pd и Cu.*

2.2. Иницируемые видимым светом реакции сочетания арилгалогенидов с образованием связей C–C и C–S.

2.2.1. C-Арилирование 1,3-дикарбонильных соединений

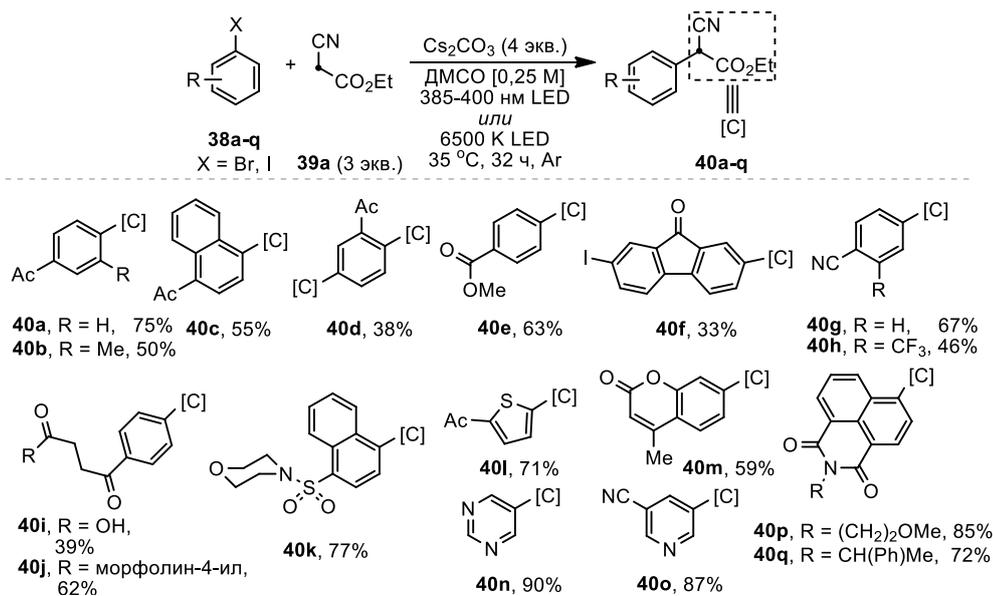
1,3-Дикетоны, β-кетозэфиры, β-кетонитрилы, β-цианоэфиры и другие родственные соединения содержащие арильный заместитель при α-метиленовой группе служат универсальными «строительными блоками» для синтеза функционально замещенных и гетероциклических соединений, в том числе обладающих физиологической активностью, лигандов и органических функциональных материалов. Традиционные методы синтеза таких соединений основаны на катализируемых соединениями меди, палладия или никеля реакциях C-арилирования карбанионов метиленактивных соединений арилгалогенидами. Кроме недостатков характерных в целом для методов, основанных на применении катализаторов на основе переходных металлов, арилирование 1,3-дикарбонильных соединений, которое обычно реализуется при повышенных температурах, сопровождается побочными процессами декарбоксилирования, деацилирования и двойного арилирования. В работе мы впервые продемонстрировали возможность C-арилирования метиленактивных соединений арилгалогенидами в мягких некаталитических условиях с использованием видимого света в качестве единственного активатора реакции.

В результате оптимизации условий реакции было обнаружено, что облучение видимым светом с длиной волны 385–400 нм смеси 4-бромацетофенона (**38a**), этилцианоацетата (**39a**), Cs₂CO₃ в мольном соотношении 1:3:4 в ДМСО в течение 32 ч приводит к образованию продукта C-арилирования **40a** с выходом 78%. Арилирование сопровождается побочной реакцией гидродебромирования, приводящей к образованию незамещенного ацетофенона с выходом 19%.

Оптимизированные условия были применены к серии замещенных арилгалогенидов **38**, что привело к получению ряда C-арилированных этилцианоацетатов **40b–q**, содержащих заместители акцепторной природы в различных положениях ароматического кольца, с выходами 33–90% (*Таблица 6*). В ряде случаев более высокие выходы продуктов C-арилирования **40** были отмечены при облучении реакционной смеси источником видимого света с широким диапазоном длин волн (белый свет, 6500 К). Использование стерически затрудненных арилгалогенидов в реакции с этилцианоацетатом сопровождается уменьшением выходов соответствующих продуктов C-

арилирования, но все же позволяет вводить арильные группы содержащие заместители в *орто*-положениях и 1-нафтильную группу с синтетически полезными выходами. Выход продуктов побочной реакции гидродебромирования при арилировании этилцианоацетата варьируется в пределах 10–20%. Обогащенные электронами или нейтральные арилгалогениды не вступали в реакцию.

Таблица 6. Иницируемое видимым светом *C*-арилирование этилцианоацетата

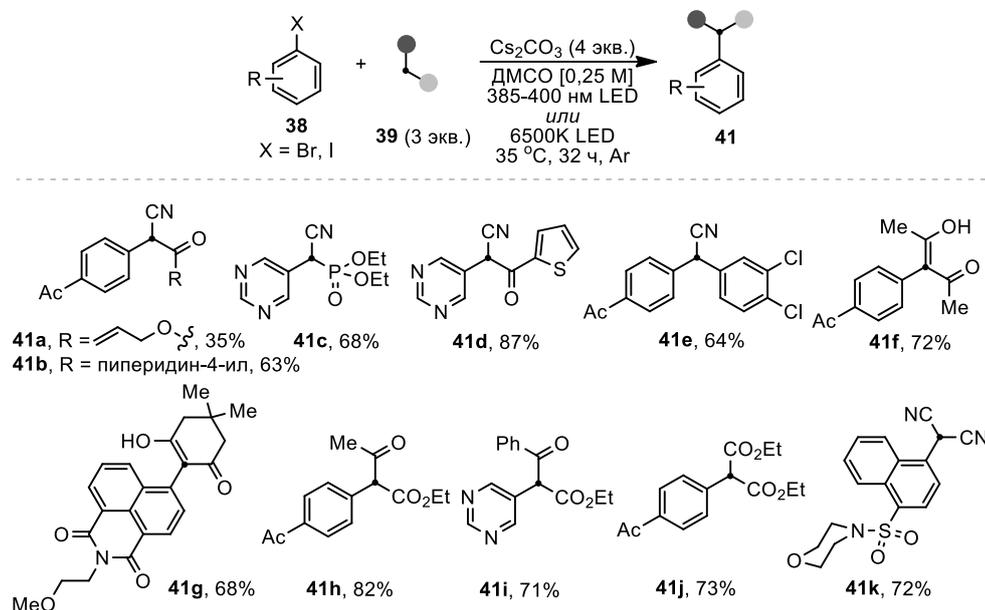


Применение тех же условий фотоиницируемого *C*-арилирования к серии других метиленактивных соединений **39** позволило синтезировать соответствующие продукты *C*-арилирования **41** с выходами 35–82% (Таблица 7). Примечательно, что реакции *C*-арилирования 1,3-дикетонов и β-кетозэфиров не сопровождалась реакции гидродебромирования. В некоторых случаях полная конверсия арилгалогенидов достигалась при продолжительном освещении реакционной смеси (до 96 ч) или при использовании большего избытка 1,3-дикарбонильного соединения и Cs₂CO₃ (5 экв. и 6 экв., соответственно). Простые карбонильные соединения (pK_a > 20 в ДМСО, здесь и далее) и метиленактивные соединения с повышенной C–H кислотностью (например, кислота Мельдрума, pK_a = 7,3) не вступали в реакцию *C*-арилирования. В то же время метод оказался применим для арилирования димедона (pK_a = 11,2) и (3,4-дихлорфенил)ацетонитрила (pK_a ~19).

Фотоиницируемое арилирование β-кетозэфиров в найденных условиях не сопровождалось разрывом связи C–C в результате ретро-реакции Кляйзена, побочного процесса характерного для арилирования при катализе переходными металлами. Вместе с тем, арилирование 2-метилацетоуксусного эфира (**39m**) приводит исключительно к образованию соответствующих

этил 2-арилпропионатов **42a** и **42b** – продуктов ретро-реакции Кляйзена первоначально образовавшихся в ходе арилирования соединения **41l** и **41m** (*Рисунок 10*).

Таблица 7. Иницируемое видимым светом арилирование 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов



С использованием 3-иодбензофенона (**38r**) в качестве арилирующего агента для 2-метилацетоуксусного эфира (**39m**), коммерческий нестероидный противовоспалительный препарат **Кетопрофен** был получен с суммарным выходом 40% в результате одностадийной двухстадийной телескопированной последовательности, включающей щелочной гидролиз на заключительной стадии (*Рисунок 10*).

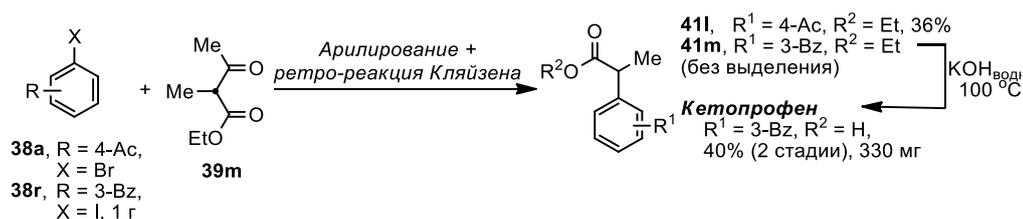


Рисунок 10. Тандемные реакции арилирования - ретро-Кляйзена

2.2.2. Синтез индолов

Мы применили разработанную реакцию фотоиницируемого образования связи C–C для конструирования производных индолов из замещенных 2-иоданилинов и 1,3-дикарбонильных соединений. В результате дополнительной оптимизации условий было установлено, что лучшие результаты достигаются при использовании ДБУ в качестве основания и при освещении синим светом с длиной волны 440–460 нм. Используя эти условия, мы впервые осуществили

однореакторный двухстадийный синтез индолов **44a–d** в результате образования связи C₃–C_{3a} без применения катализаторов на основе переходных металлов (*Рисунок 11*).

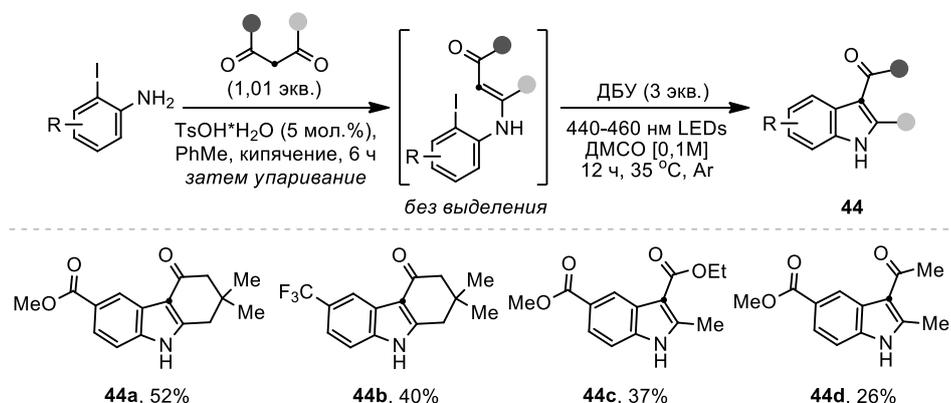


Рисунок 11. Схема синтеза индолов **44**

Таким образом, найдена новая иницируемая видимым светом реакция сочетания активных метиленовых соединений и акцепторно-замещенных арилбромидов и иодидов с образованием связи C–C, реализуемая в исключительно мягких условиях без использования катализаторов на основе переходных металлов. Внутримолекулярный вариант реакции был использован в разработанном новом подходе к синтезу производных индола.

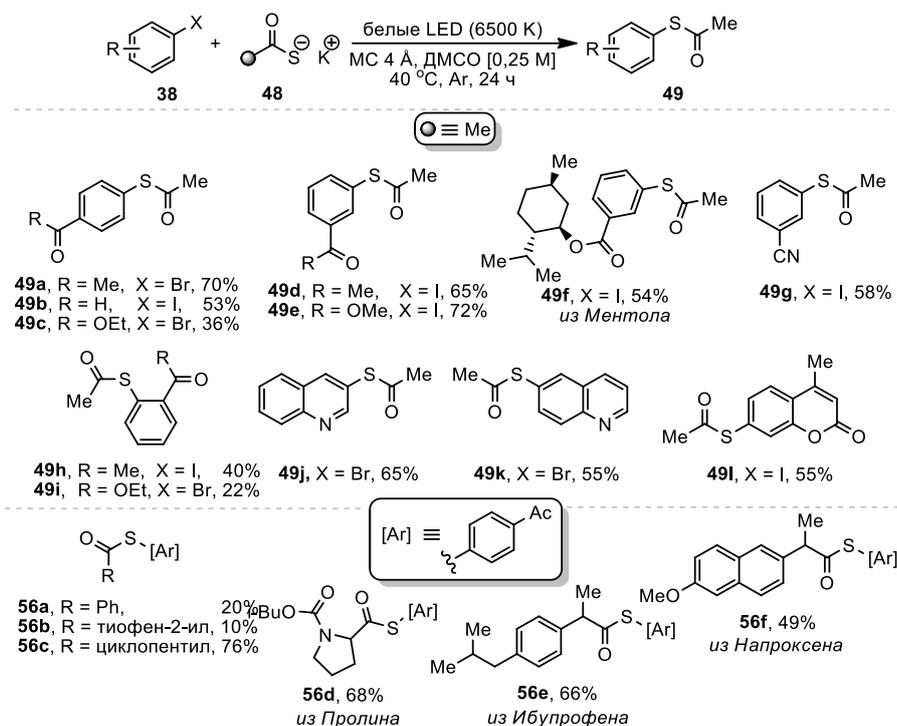
2.2.3. S-Арилирование тиокарбоксилатов

Ароматические сераорганические соединения с атомом серы в различных степенях окисления служат важными «строительными блоками» в органическом синтезе и находят применение в качестве лекарственных препаратов и функциональных материалов. По этой причине разработка экономичных, простых в осуществлении и высокоэффективных подходов к созданию связи C(sp²)–S имеет большое социальное значение. Ввиду способности атома серы координировать ионы благородных металлов, что служит причиной дезактивации катализаторов, в реакциях кросс-сочетания арилгалогенидов с *S*-нуклеофильными реагентами, катализируемых благородными металлами, требуется применение специально разработанных, чувствительных к воздуху, дорогостоящих лигандов и высоких температур. С использованием иницируемой видимым светом активации арилгалогенидов мы разработали новый подход к синтезу *S*-арилтиоацетатов, стабильных суррогатов тиофенолов, широко используемых в органическом синтезе.

На основании серии экспериментов по оптимизации условий было установлено, что реакция 4-бромацетофенона (**38a**) и коммерчески доступного KSAc (**48a**) приводит к образованию продукта кросс-сочетания **49a** с выходом 70% при облучении смеси реагентов в ДМСО видимым светом

широкого диапазона длин волн (цветовая температура 6500 К) в присутствии молекулярных сит 4Å. Введение молекулярных сит в реакционную смесь оказалось необходимым для достижения максимального выхода соединения **49a**, что, вероятно, связано с ингибированием гидролиза *S*-арилтиоацетатов и предотвращением побочных процессов с участием тиофенолят-ионов.

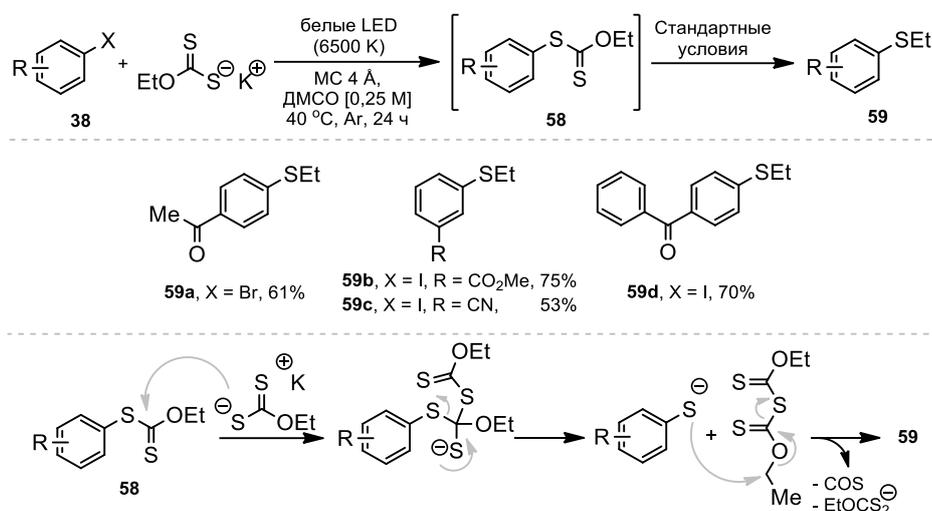
Таблица 8. Синтез *S*-арилтиокарбоксилатов



Найденные условия применимы к серии акцепторно замещенных арилбромидов и иодидов **38**, включая *орто*-замещенные и гетероциклические. Соответствующие *S*-арилтиоацетаты **49b-l** были получены с выходами 22–75% (**Таблица 8**). Арилгалогениды не содержащие электроакцепторный заместитель не вступали в реакцию. В целом, подход является общим и применим к ряду других тиокарбоксилатов калия **48b-g**, однако реакции алифатических тиокарбоксилатов проходили с большими выходами, чем ароматических. Применимость метода для получения аналогов биологически активных соединений была продемонстрирована на примерах *S*-арилирования тиокарбоксилатов, синтезированных из ибупрофена (**56e**) и напроксена (**56f**).

Другой результат был получен при *S*-арилировании этилксантогената калия: вместо ожидаемых *S*-арил-*O*-этилксантогенатов **58** были выделены этил(арил)сульфиды **59a-d** с выходами 53–75% в качестве единственных продуктов реакции (**Рисунок 12**). Специальными экспериментами было установлено, что образование арилэтилсульфидов **59** происходит не под действием видимого

света, а в результате реакции этилксантогената калия с *S*-арилксантогенатом **58**, первоначально образующимся в результате иницируемого видимым светом *S*-арилирования.



Следует отметить, что *S*-арилтиокарбоксилаты, которые представляют собой относительно стабильные суррогаты тиофенолов, могут быть легко превращены в другие серосодержащие органические соединения с атомом серы в различных степенях окисления в результате простых в осуществлении одnoreакторных превращений минуя стадию выделения и очистки соответствующих нестабильных тиофенолов.

Разработан новый подход к синтезу S-арилтиокарбоксилатов в результате найденной реакции тиоэтерификации арилгалогенидов тиокарбоксилатами калия при облучении видимым светом. Хотя подход применим только к электронодефицитным арилгалогенидам, он представляет собой наиболее простой и экономичный путь введения серосодержащих функциональных групп в ароматическое кольцо в результате образования связи C(sp²)-S без использования каких-либо катализаторов.

2.2.4. Механизм иницируемого видимым светом арилирования арилгалогенидами с образованием связей C-C и C-S

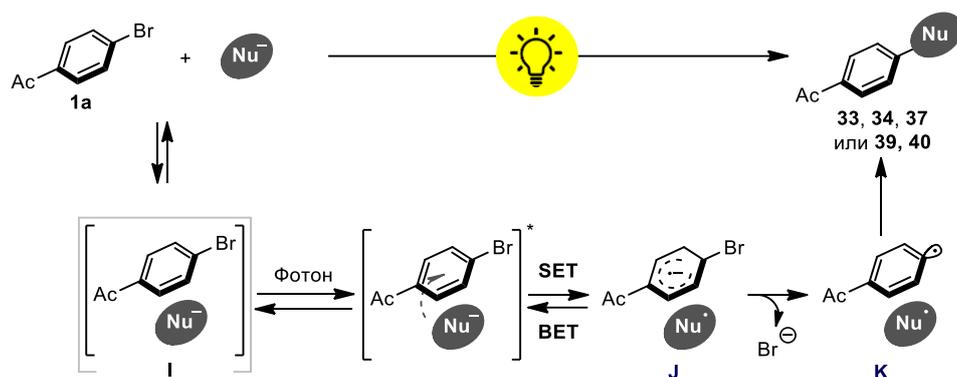
Предположительно, активация связи C-X в обнаруженных нами иницируемых видимым светом реакциях кросс-сочетания арилгалогенидов с *C*- и *S*-нуклеофилами реализуется через первоначальное образование фотоактивных донорно-акцепторных комплексов между двумя реагентами. Образование донорно-акцепторных комплексов в реакциях обоих типов подтверждается спектрофотометрическими экспериментами: смеси 4-бромацетифенона (**38a**) с EtO₂CCH₂CN (**39a**) и Cs₂CO₃, а также с KSAc (**49a**) характеризуются значительным поглощением в

видимой области электронного спектра, в отличие от индивидуальных соединений. Состав донорно-акцепторного комплекса образованного 4-бромацетофеноном (**39a**) и цезиевой солью этилцианоацетата был определен как 1:1 с использованием метода Джоба. Константа ассоциации комплекса между анионом цианоуксусного эфира и 4-бромацетофеноном, определённая с использованием метода Бенеши-Гильдебрандта, составила $K_{\text{ДАК}} = 7,3 \text{ M}^{-1}$ (в ДМСО).

О радикальном характере обеих реакций свидетельствует их ингибирование в присутствии кислорода воздуха и при введении в реакционную смесь «ловушки» свободных радикалов ТЕМРО. Эксперименты по захвату образующихся в ходе реакций свободных радикалов дифенилметаном и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом (ВНТ) подтвердили образование соответствующих аддуктов при помощи масс-спектрометрии высокого разрешения. Иницируемая видимым светом тиоэтерификация арилгалогенидов была изучена дополнительно методом спиновых «ловушек» с использованием α -фенил-*N*-*трет*-бутилнитрона (PBN). Методом ЭПР в реакционной смеси было зафиксировано большое количество ($8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) соответствующих радикальных аддуктов. Также было показано, что непрерывное освещение реакционной смеси необходимо для осуществления обеих реакций.

На основании совокупности проведенных экспериментов, предложен следующий механизм реакций (**Рисунок 13**): первоначально образуется донорно-акцепторный комплекс (**I**) между молекулой арилгалогенида (акцептор) и анионом 1,3-дикарбонильного соединения или тиоуксусной кислоты (доноры). Донорно-акцепторные комплексы могут образовываться как результат нековалентных взаимодействия между анионами и π -системой электронов ароматического кольца или галогенной связи между атомом галогена арилгалогенида и нуклеофильным центром донора. Донорно-акцепторные комплексы в отличие от самих реагентов окрашены и характеризуются заметным поглощением в видимой области электронного спектра. Выполняя роль эндогенного фотосенсибилизатора, донорно-акцепторный комплекс и при возбуждении видимым светом претерпевает внутрисистемный одноэлектронный перенос (**SET**) от донора к акцептору, что приводит к образованию пары радикал–анион-радикал (**J**). Необратимый мезолитический разрыв связи углерод–галоген приводит к отщеплению галогенид-аниона и образованию радикал–радикальной пары **K**. Сочетание двух *C*-центрированных радикалов или *C*- и *S*-центрированных радикалов влечет образование соответствующих продуктов *C*- или *S*-арилирования. В тех случаях, когда разрыв связи углерод–галоген происходит с малой скоростью, реализуется непродуктивный обратный перенос электронов (**BET**). Вероятно, такая ситуация реализуется в случае арилхлоридов, которые, как мы установили, не дают продуктов

арилирования, но, согласно спектральным исследованиям, образуют донорно-акцепторные комплексы. Отмеченная в некоторых случаях меньшая эффективность арилиодидов, по сравнению с арилбромидами, по-видимому, связана с малой стабильностью образуемых ими донорно-акцепторных комплексов. Очевидно, что образование связи С–С при синтезе индола **37** реализуется с участием внутримолекулярного комплекса с переносом заряда.



Резюмируя, инициируемое видимым светом арилирование C- и S-нуклеофилов арилгалогенидами без катализаторов на основе переходных металлов реализуется через первоначальное образование

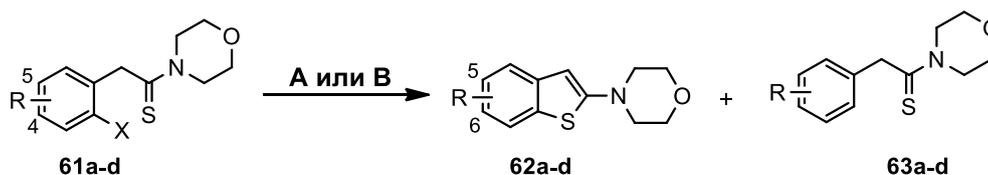
Рисунок 13. Схема механизма фотоиницируемого C- и S-арилирования

фотоактивных донорно-акцепторных комплексов, что подтверждено серией физико-химических экспериментов.

2.2.5. Синтез 2-аминобензо[*b*]тиофенов: сравнение подходов

Попытки использовать видимый свет для инициирования циклизации α -(*орто*-бромфенил)- β -аминокротонатов **2** в соответствующие индолы **3** в результате внутримолекулярного образования связи С–N оказались неуспешными. Для сравнения эффективности и сферы применения двух различных способов активации связи углерод–галоген в отсутствие переходного металла, связанных с использованием оснований щелочных металлов или видимого света, были разработаны новые подходы к синтезу 2-аминобензо[*b*]тиофенов **62**. Изостерные индолам замещенные 2-аминобензо[*b*]тиофены проявляют широкий спектр биологической активности и используются для создания материалов для органической фотовольтаики. Для синтеза 2-аминобензо[*b*]тиофена **62a** были использован морфолид 2-(2-иодфенил)тиоуксусной кислоты (**61a**, **Рисунок 14**). Оптимизация условий реакции показала, что циклизация арилиодида **61a** происходит практически с количественным выходом за 4 ч выдерживании его раствора в ДМФА при 125 °С в присутствии 2 экв. *t*-BuOK. Циклизация бромзамещенного аналога **61aa** и содержащего электронодонорный заместитель в фенильном кольце иодида **61b** проходила с меньшей скоростью, в то время как электроноакцепторные группы облегчали процесс

внутримолекулярного образования связи C–S в этих условиях. Низкая скорость циклизации была также отмечена в ДМСО и ДМАА. Активация видимым светом циклизации субстрата **61a** наиболее эффективно реализовалась в ДМСО при использовании 1,5 экв. *t*-BuOK, но достижение выхода бензо[*b*]тиофена **62a** в 74% было отмечено через 60 ч облучения светом с длиной волны 450 нм при комнатной температуре. Использование ДМФА вместо ДМСО сопровождается образованием продукта гидродегалогенирования **63** в значительных количествах. Обнаруженные явные отличия свидетельствуют о реализации различных механизмов при циклизации галогензамещенных тиоамидов **61** в соответствующие 2-аминобензо[*b*]тиофены **62**. При повышенной температуре активация связи углерод–галоген достигается в результате одноэлектронного восстановления арилгалогенидного фрагмента внешним донором электронов (аналогично описанному в разделе 2.1.), в то время как при активации видимым светом восстановление реализуется в результате внутрисистемного одноэлектронного переноса в фото-возбужденном внутримолекулярном донорно-акцепторном комплексе, аналогично процессу, описанному в разделе 2.2.2.



A: ДМФА, *t*-BuOK (2 экв.), 125 °С, 4 ч **B:** ДМСО, *t*-BuOK (1,5 экв.), 450 нм, 23 °С 40 - 60 ч

62: **a** X = I, R = H (87% **A**, 73% **B**); **a** X = Br, R = H (97% **A**);

b X = I, R = 5-MeO (45% **A**); **c** X = Br, R = 4-F (79% **A**); **d** X = Br, R = 4-CF₃ (73% **A**)

Рисунок 14. Схема синтеза 2-аминобензотиазолов

Для сравнения был разработан альтернативный метод синтеза замещенных 2-аминобензо[*b*]тиофенов **62**, основанный на использовании внутримолекулярного кросс-дегидрогенативного образования связи C–S в тиоамидах 2-фенилусусных кислот **63** под действием соединений гипервалентного иода (III) (**Рисунок 15**). Скрининг условий реакции позволил обнаружить, что циклизация 3-метоксизамещенного тиоамида **63b** приводит к соответствующему бензо[*b*]тиофену **62b** с выходом 82% при использовании в качестве окислителя гидрокси(тозилокси)иодбензола (НТІВ, реактива Койзера) в гексафторизопропанол (HFIP). Реакция завершается за 1 мин, в то время как другие реагенты иода (III) – PIDA и PIFA – оказались неэффективными.

Циклизация серии субстратов **63** привела к получению замещенных 2-аминобензо[*b*]тиофенов **62**, не содержащих акцепторных заместителей в бензольном кольце с выходами 56–92%. Для циклизации тиоамидов с арильным фрагментом, менее активированным к электрофильной атаке

потребовалось использование TMSOTf в качестве добавки. Метод эффективен для синтеза соединений, содержащие первичную, вторичную и третичную аминогруппы в положении 2 и различные функциональные группы в боковой цепи. Однако тиоамиды фенилуксусных кислот, содержащие даже слабые электроноакцепторные заместители в бензольном кольце (например, атом Br) в циклизацию не вступали. Применимость метода к модификации биологически активных соединений продемонстрирована синтезом бензотиофена **62u** из *Ибупрофена*.

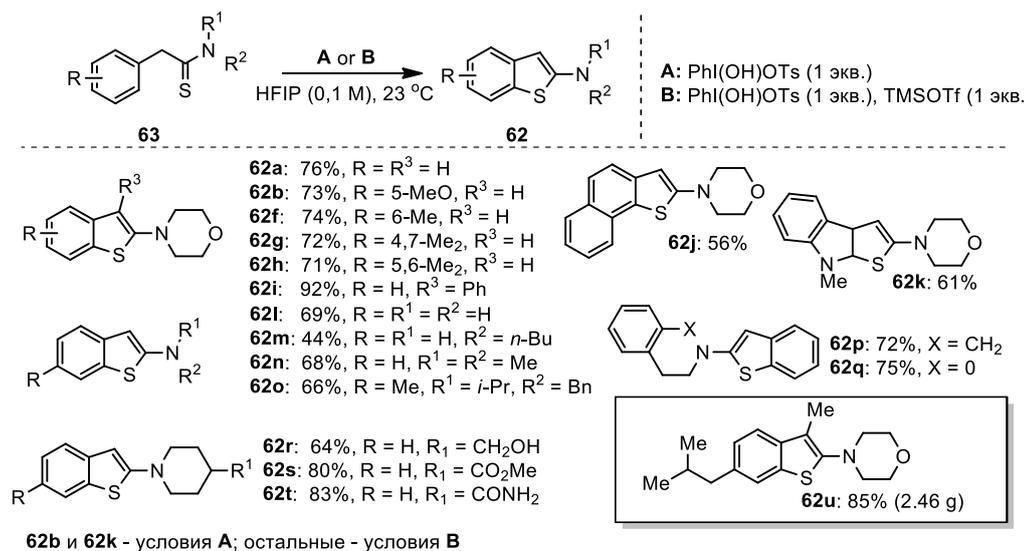


Рисунок 15. Синтез 2-аминобензотиазолов через CH/SH-циклизацию тиоамидов **63**

Предполагаемый механизм циклизации включает стадию активации реагента Койзера TMSOTf с образованием иодониевого интермедиата, которые генерирует *S*-электрофильный реагент из тиоамида **63**. Роль HFIP заключается в сольватации катионных интермедиатов процесса. Эксперименты с TEMPO свидетельствуют о низкой вероятности радикального механизма образования связи C–S.

*Предложены новые взаимодополняющие подходы к синтезу замещенных 2-аминобензо[*b*]тиофенов: активация связи C–X различными способами эффективна для нейтральных субстратов или содержащих электроноакцепторные заместители, в то время как внутримолекулярная C–H-функционализация с образованием связи C–S возможна только для субстратов не содержащих акцепторных заместителей в бензольном кольце.*

3. Индолы с хиральным заместителем при атоме азота: получение и применение в стереоселективном синтезе

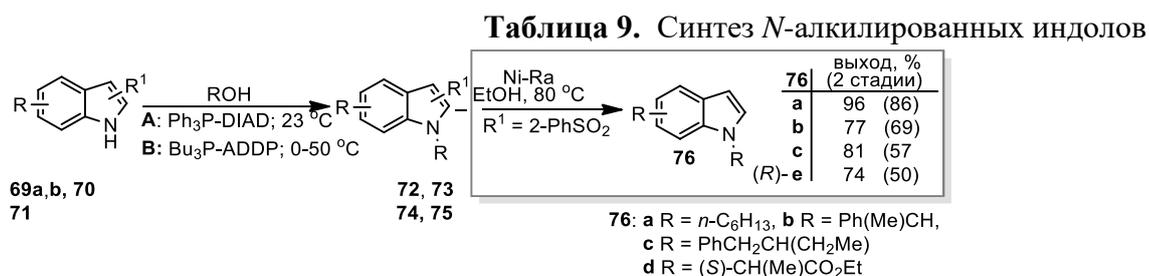
3.1. Реакция Мицунобу 2-замещенных индолов

Производные индола, содержащие хиральный алкильный заместитель при атоме азота известны своей биологической активностью. По этой причине развитие простых и эффективных подходов к

синтезу таких соединений в нерацемической форме имеет важное значение. Кроме того, такие соединения могут быть использованы для стереоселективного синтеза других хиральных производных индола более сложного строения и меньшей синтетической доступности. Систематические исследования в этой области, в основном с применением катализируемых благородными металлами реакций, были начаты только в последние годы; ранее были известны лишь единичные примеры синтеза оптически активных производных индола с хиральным заместителем при атоме азота. Предложенные в разделах 1.1 и 2.1 новые подходы к формированию гетероциклической системы индола позволяют получать соединения содержащие хиральный заместитель при атоме азота при использовании нерацемических первичных аминов в качестве исходных соединений с сохранением их конфигурации и энантиомерной чистоты. Вместе с тем, стереоселективное *N*-алкилирование индола представляет собой альтернативный прямой подход к синтезу таких соединений. Реакция Мицунобу модельных 2- и 3-фенилсульфониндолов **69a,b** и 2-цианоиндола **70** была впервые исследована в качестве «инструмента» для введения хирального алкильного заместителя в положении 1 индола в результате стереоспецифичного *N*-алкилирования хиральными спиртами (*Таблица 9*). К началу наших исследований были известны примеры *N*-алкилирования в условиях реакции Мицунобу только индолов, содержащих два электроноакцепторных заместителя; в этом случае дальнейшее использование продуктов *N*-алкилирования в синтезе ограничено.

Алкилирование сульфона **69a** первичными и вторичными спиртами с высокими и хорошими выходами приводило к индолам **72** при использовании окислительно-восстановительной системы Ph₃P–DIAD (условия А). Для изомерного сульфона **69b** была обнаружена малая эффективность даже при использовании более реакционноспособной окислительно-восстановительной системы Bu₃P–ADDP (условия В), что очевидно связано с его меньшей *NH*-кислотностью. Алкилирование 2-цианоиндола **70** с применением Ph₃P–DIAD привело к получению соединений **74a–d** с высокими выходами. Эффективность алкилирования зависит от природы спирта и при наличии стерических затруднений традиционно осложняется элиминированием. Использование нерацемических хиральных вторичных спиртов в качестве алкилирующих агентов позволяет в силу стереоспецифичности реакции Мицунобу получать хиральные *N*-алкилиндолы в нерацемической форме с конфигурацией хирального центра противоположной конфигурации хирального центра исходного спирта. Применение 2-формилиндола (**71**) в качестве субстрата реакции Мицунобу оказалось неуспешным и привело к неидентифицируемой смеси соединений.

Мы обнаружили, что сульфоны **72** легко подвергаются восстановительному десульфонилрованию под действием никеля Ренея с образованием *N*-алкилированных 2,3-незамещенных индолов **76b,c,e**, в том числе хиральных. Таким образом, сульфон **69a** может быть использован в качестве синтетического эквивалента незамещенного индола при *N*-алкилировании в условиях реакции Мицунобу.



| R ¹ | субстрат | R в ROH | условия | продукт | выход, % |
|----------------------|------------|--|---------|----------------|----------|
| 2-SO ₂ Ph | 69a | PhOCH ₂ CH ₂ | A | 72a | 55 |
| | | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | A | 72b | 90 |
| | | Ph(Me)CH | A | 72c | 68 |
| | | PhCH ₂ CH(CH ₂ Me) | A | 72d | 70 |
| | | (<i>S</i>)-CH(Me)CO ₂ Et | A | (R)-72e | 68 |
| 3-SO ₂ Ph | 69b | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | A | 73a | 25 |
| | | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | B | 73b | 30 |
| | | Ph(Me)CH | B | 73c | <10 |
| 2-CN | 70 | Ph(Me)CH | A | 74a | 95 |
| | | (<i>S</i>)-MeOCH ₂ (Ph)CH | A | (R)-74b | 91 |
| | | (<i>S</i>)-CH(Me)CO ₂ Et | A | (R)-74c | 71 |
| | | (<i>S</i>)-(Ph)CHCH ₂ COBz | A | (R)-74d | 76 |
| 2-CHO | 71 | Ph(Me)CH | A | 75a | 0 |
| | | Ph(Me)CH | B | | 0 |

3.2. Синтез хиральных производных индола на основе 2-цианоиндола

Синтетический потенциал *N*-алкил-2-цианоиндолов, обусловленный превращениями цианогруппы в положении 2 и заместителя при атоме азота, был использован для разработки новых синтетических подходов к другим *N*-алкилированным индолам, аналогам известных биологически активных соединений, труднодоступным другими методами.

Восстановление нитрилов **74** с применением системы NaBH₄-NiCl₂ сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием лактамов **76c,d**. Использование той же восстановительной системы в присутствии Voc₂O позволяет осуществить селективное восстановление нитрильной группы в соединения **77c**, (*R*)-**77e**, содержащие защищенную аминогруппу (**Рисунок 16**).

Удаление Вос-группы стандартных условиях сопровождается спонтанной циклизацией и образованием 4-метил-1,2-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-3(4*H*)-она (**76c**). Восстановление соединений **76** LiAlH₄ приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов **78**, циклических аналогов изограминов. Предложенные синтетические последовательности открывают общий подход к 4-замещенным 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолам **78**, в том числе оптически активным. Энантиомерная чистота полученных соединений соответствует энантиомерной чистоте использованных в качестве исходных соединений хиральных вторичных спиртов. Восстановление 2-цианоиндолов **74** LiAlH(OEt)₃ или DIBAL-H позволяет получить соответствующие *N*-замещённых 2-формилиндола **75**, в том числе оптически активные, которые, не могут быть получены при *N*-алкилировании 2-формилиндола в условиях реакции Мицунобу.

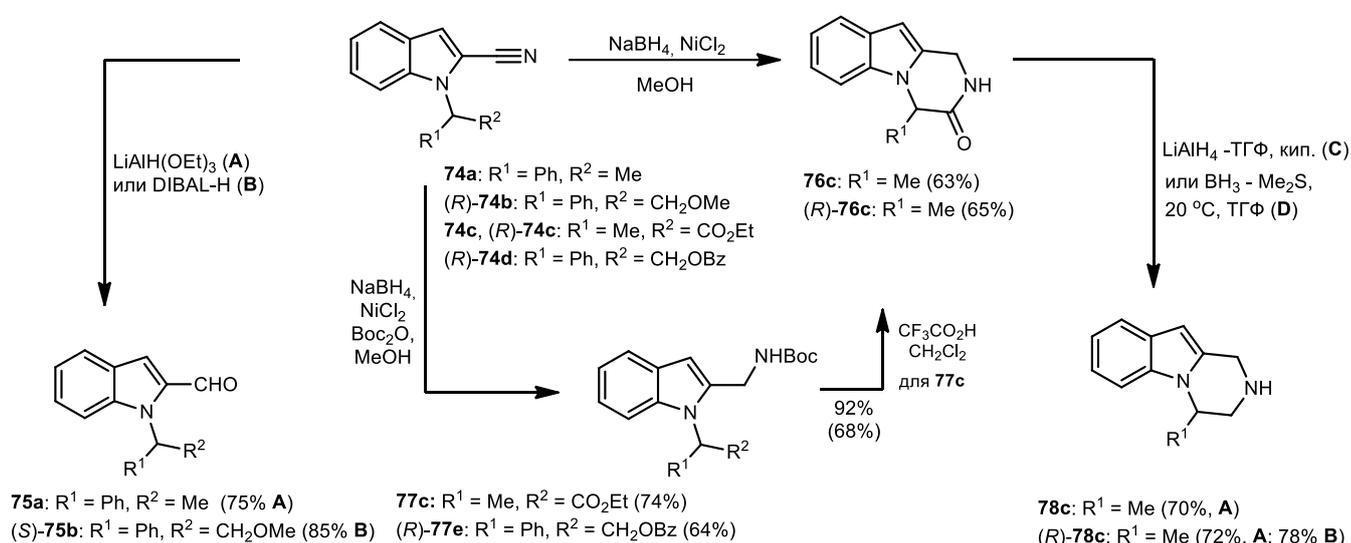


Рисунок 16. Схема синтезов на основе *N*-замещенных 2-цианоиндолов

3.3. Стереоселективный синтез гексагидропиразино[1,2-*a*]индолов

Восстановление 4-замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индолов **78** в соответствующие индолины было проведено в предварительно оптимизированных условиях (Рисунок 17). Стереохимический результат восстановления и конверсия соединений **78** зависит от заместителя в положении 4. Согласно экспериментам по наблюдению ЯЭО, основными продуктами восстановления оптически активных тетрагидропиразиноиндолов (*R*)-**78c** и (*R*)-**78e** являются соответственно (4*R*,10*aR*)-4-метил-1,2,3,4,10,10*a*-гексагидропиразино[1,2-*a*]индол ((4*R*,10*aR*)-**83c**) и (4*R*,10*aS*)-4-фенил-1,2,3,4,10,10*a*-гексагидропиразино[1,2-*a*]индол ((4*R*,10*aS*)-**83e**). Оптическая чистота соединений **83** соответствует оптической чистоте исходных хиральных спиртов (хиральная ВЭЖХ).

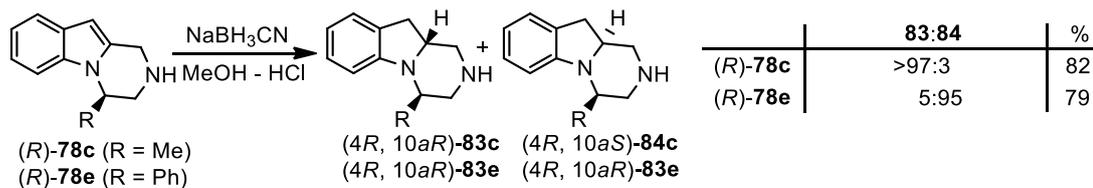
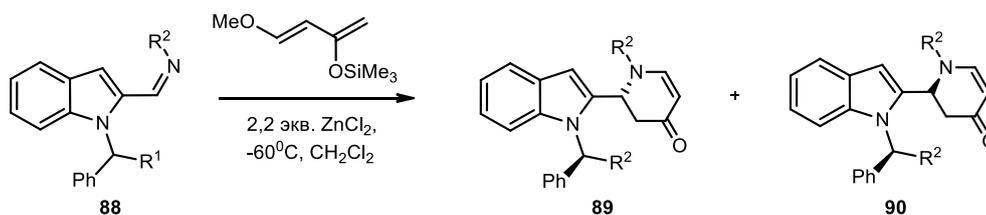


Рисунок 17. Стереоселективное восстановление 1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-*a*]индолов

3.4. Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера: Синтез 2-пиперидин-2-индолов.

2-Пиперидин-2-индольный фрагмент служит структурным элементом ряда природных и синтетических биологически активных соединений, разработка новых подходов к синтезу представителей этого класса соединений представляет актуальную задачу. Мы предложили новый подход к 2-(1*H*-индол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-(4*H*)-онам, основанный на реакции [4+2]-циклоприсоединения (аза-реакции Дильса-Альдера) 1-метокси-3-триметилсилоксибута-1,3-диена (диена Данишевского) и иминов **88a-d**, полученных из *N*-алкил-2-формилиндолов **75a,b** и анилинов (Таблица 10).

Таблица 10. Асимметрическая аза-реакция Дильса-Альдера



| имин | R ¹ | R ² | катализатор | растворитель | T, °C | 89:90 | 89+90, % |
|--------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|-------|----------|
| 88a | Me | Ph | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | ТГФ | -60 | 35:65 | 25 |
| 88a | | | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -20 | 34:66 | 68 |
| 88a | | | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -60 | 25:75 | 72 |
| (<i>S</i>)- 88b | MeOCH ₂ | Ph | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -60 | 22:78 | 90 |
| 88b | | | ZnCl ₂ , 2,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -60 | 34:66 | 85 |
| 88b | | | TFA, 0,1 экв. | MeCN-H ₂ O | -50 | 25:75 | 30 |
| 88b | | | LiClO ₄ (0,5 M) | Et ₂ O | 20 | 37:63 | 95 |
| 88b | | | LiClO ₄ (0,5 M) | Et ₂ O | -60 | 16:84 | 53 |
| (<i>S</i>)- 88c | MeOCH ₂ | 2-MeOC ₆ H ₄ | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -60 | 19:81 | 79 |
| (<i>S</i>)- 88d | MeOCH ₂ | 2-FC ₆ H ₄ | ZnCl ₂ , 1,1 экв. | CH ₂ Cl ₂ | -60 | 34:66 | 23 |

Во всех случаях мы получили диастереомерные продукты циклоприсоединения **89a-d** и **90a-d** в различных соотношениях и с различными выходами. Для иминов **88a** и (*S*)-**88b**, полученных из анилина, наилучшие результаты были отмечены при использовании безводного ZnCl₂ (1,1 экв.) в качестве катализатора и CH₂Cl₂ в качестве растворителя. Для имина (*S*)-**88b** максимальный выход основного диастереомера 70% был достигнут при проведении реакции при -60 °C. Продукты циклоприсоединения с хорошей диастереоселективностью были получены при реакции диена

Данишевского с имидами (*S*)-**88c** и (*S*)-**88d** в CH₂Cl₂ при –60 °С в присутствии безводного ZnCl₂, при этом выход циклоаддуктов для имида (*S*)-**88d**, полученного из *o*-фторанилина, был умеренным. Структура основного диастереомера **90a** и минорного изомера **89b** была определена с помощью РСА соответствующих монокристаллов. На основании данных рентгеновского анализа можно сделать вывод, что диастереомеры **90a** и **89b** имеют конфигурацию (*R',R'*), т. е. основным диастереомером **90a** является (2*R'*)-1-фенил-2-[[1-((1*R'*)-1-фенилэтил)индол-2-ил]-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он, а основным диастереомером **89b**, полученным из оптически активного (*R*)-2-метокси-1-фенилэтанола, является (2*R*)-2-[1-((1*S*)-2-метокси-1-фенилэтил)индол-2-ил]-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-он.

Таким образом, нами впервые предпринято исследование, направленное на поиск подходов к синтезу индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота и путей их использования в стереоселективном синтезе производных индола. Производные индола с хиральным заместителем при атоме азота могут быть получены с высокой эффективностью как в результате формирования индольной структуры, так и в результате прямого введения хирального заместителя в положение 1. В качестве источника хирального фрагмента используются широкодоступные в нерацемической форме первичные амины и вторичные спирты. Возможности применения индолов **L** в синтезе связаны с построением 1,2-конденсированных систем **M** на их основе, или с созданием нового хирального центра в боковой цепи в положении C₂ (**N**) (Рисунок 18).

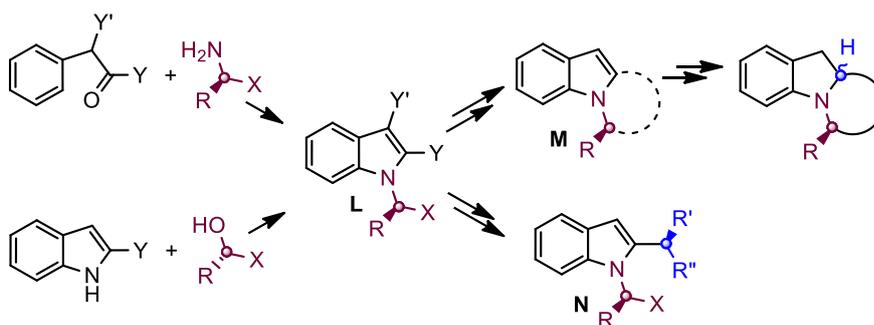


Рисунок 18. Индолы с *N*-хиральным заместителем: синтез и использование

4. Развитие методологии дезоксигенативной C–H-функционализации пиридин-*N*-оксидов

Дезоксигенативная C–H-функционализация *N*-оксидов азинов нуклеофильными реагентами в соответствующих условиях активации представляет эффективную альтернативу реакциям нуклеофильного замещения галогензамещенных азинов и реакциям, катализируемым

переходными металлами. Преимущества этой стратегии в том, что она обеспечивает прямой подход к замещенным азидам с применением доступных в препаративном плане исходных соединений в относительно мягких условиях. Кроме того, применение этой стратегии для функционализации азинов позволяет в ряде случаев получить соединения недоступные другими методами, как каталитическими, так и основанными на S_NAr -реакциях.

4.1. Образование связи C–N с участием третичных аминов

Третичные амины с sp^3 - и sp^2 -гибридизованным атомом азота обычно не используются в качестве нуклеофильных реагентов в реакциях арилирования арилгалогенидами, катализируемых переходными металлами, в то время как реакции S_NAr -типа таких соединений реализуются в жестких условиях, в которых продукты N -арилирования, если образуются, неустойчивы и претерпевают дальнейшие превращения.

4.1.1. (Пиридин-2-ил)пиперазины

1,4-Дизамещенные N -(гетарил)пиперазины образуют важный класс гетероциклических соединений, представители которого проявляют различные виды биологической активности и используются в качестве коммерческих лекарственных препаратов (*Спрайсел*, *Зипрасидон*). Мы разработали первый общий подход к синтезу N -(2-пиридил)- N' -этилпиперазинов **P**, применимый к субстратам, содержащим заместители различной электронной природы. Подход включает генерирование N -(2-пиридил)-DABCO солей **O** из пиридин- N -оксидов **92** и DABCO, и последующее раскрытие DABCO-фрагмента четвертичных аммониевых солей **O** под действием нуклеофильных реагентов. (**Рисунок 19**).

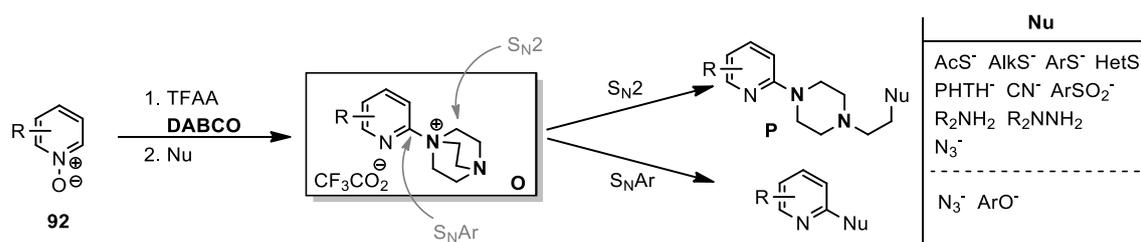


Рисунок 19. N -(Пиридин-2-ил)-DABCO соли: генерирование и реакции

Реакция хинолин- N -оксида (**92a**) с DABCO (7 экв) в присутствии $(CF_3CO)_2O$ (2.5 экв) в качестве активатора приводит к образованию трифторацетата N -(хинолин-2-ил)-DABCO (**93a**) с количественным выходом (по ЯМР ¹H) за 1 ч при 23 °С. Исключительная региоселективность C–N-функционализации положения C₂ хинолина подтверждена спектроскопией NOESY и HMBC. Поскольку выделение солей типа **93a** сопровождается их значительными потерями, мы

разработали одnoreакторный телескопированный двухстадийный метод синтеза 1,4-дизамещенных *N*-(пиридин-2-ил)-пиперазинов. При использовании AcS^- в качестве нуклеофила соответствующие пиперазины **94a-t** были получены с выходами 42–96% (**Рисунок 20**). С–Н-Функционализация проходит региоселективно по положению 2 при использовании других *N*-оксидов пиридинов и хинолинов **92**; исключение составляют реакции 2-алкоксипиридинов, для которых характерна низкая региоселективность. Метод не применим для С–Н-функционализации 4-замещенных пиридинов независимо от характера заместителя.

S-Нуклеофилы других типов (меркаптаны, тиофенолы, гетероциклические тиолы, сульфиды) вступают в аналогичные реакции раскрытия цикла DABCO с образованием замещенных пиперазинов типа соединений **P** с выходами 22–89% (**Рисунок 19**). (Пиридил-2-ил)пиперазины были также получены в результате раскрытия цикла DABCO фталимидом калия, метилгидразином, морфолином и цианид-ионом. Реакции с фенолят- и азид-ионами сопровождаются в той или иной степени конкурентным $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -замещением четвертичного аммониевого фрагмента. При использовании в качестве исходных соединений коммерчески доступных пиридин-*N*-оксида (**92a**) и 2-меркапто-4(3*H*)-хиназолон был осуществлен одnoreакторный синтез ингибитора фермента PARP-1 MC2050 (**100**), потенциального антиракового препарата, с выходом 65%.

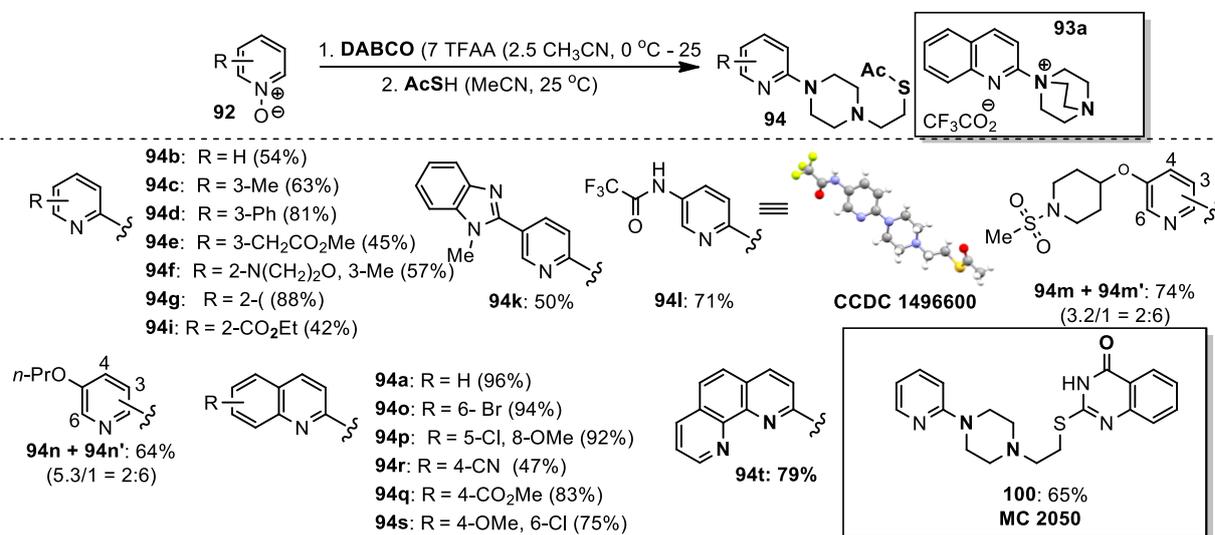


Рисунок 20. Схема реакции солей *N*-(2-пиридил)-DABCO с тиацетат-ионом

4.1.1. (Пиридин-2-ил)азолиевые и пиридиновые соли

Комплексы переходных металлов, на основе *N*-гетероциклических карбенов, содержащих пиридин-2-ильный заместитель, обладают особыми свойствами для применения в гомогенном катализе. Такие соединения также проявляют различные виды биологической активности.

Основной метод синтеза *N*-(пиридин-2-ил)азолиевых солей, предшественников соответствующих *N*-гетероциклических карбенов, основан на реакциях S_NAr -замещения и характеризуется рядом свойственных этому типу реакций ограничений. Гетарилирование третичных sp^2 -*N*-нуклеофилов активированными *N*-оксидами азинов оставалось неизвестным до наших исследований, хотя может служить эффективной альтернативой реакциям S_NAr -замещения и обеспечить прямой и эффективный подход к соединениям этого класса.

В результате оптимизации условий реакции *N*-оксида 2,2'-бипиридина с 1-метилимидазолом (2 экв) при активации Tf_2O (1.5 экв.) в MeCN при 23°C было обнаружено, что соль имидазолия **105a** образуется с выходом 92% (Рисунок 21).

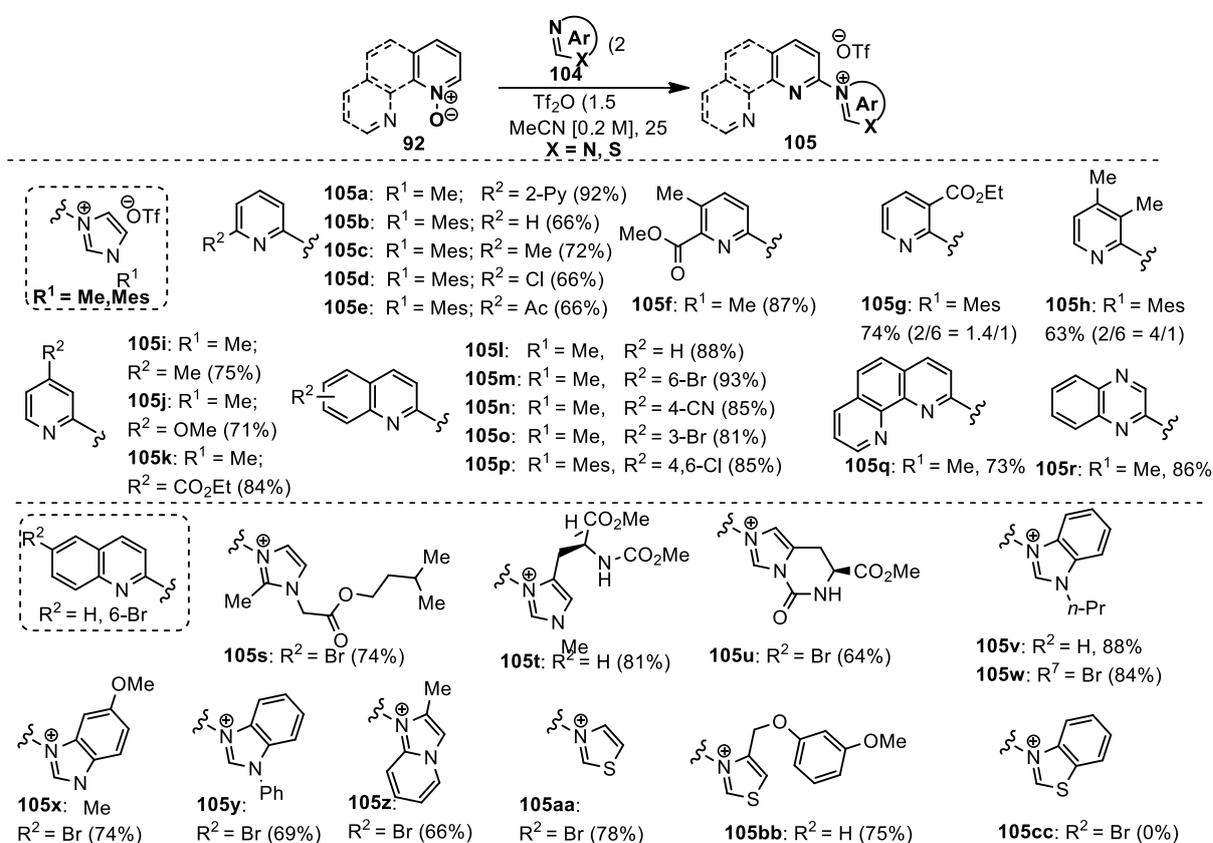


Рисунок 21. Схема реакции пиридин-*N*-оксидов с азолами

Процесс реализуется селективно по положению C_2 . Аналогично, при использовании других замещенных *N*-оксидов пиридинов и хинолинов в оптимизированных условиях были получены соответствующие *N*-метилимидазолиевые соли **105b-r** с выходами 63–92% и исключительной C_2 -региоселективностью. Продукты функционализации по положению C_4 не были получены даже для субстратов с замещенными α -положениями. Другие замещенные имидазолы (включая производные гистидина), бензимидазол и тиазол также вступали в реакцию с *N*-оксидами азинов с образованием соответствующих солей **72s-bb**. Метод обеспечивает доступ к (пиридин-2-

ил)замещенным солям азолия, недоступным в результате реакций S_NAr и катализируемых переходными металлами.

В аналогичных условиях был осуществлен синтез (пиридин-2-ил)пиридиниевых солей **106a–j** с выходами 67–92%. (**Рисунок 22**).

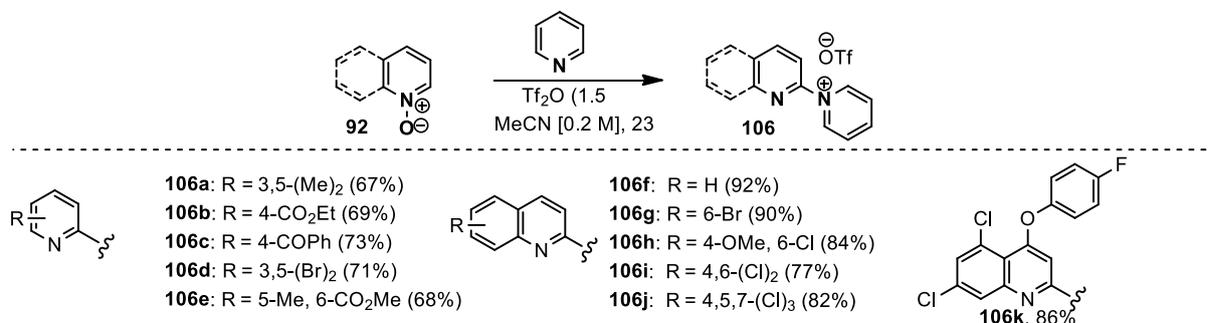


Рисунок 22. Схема реакции пиридин-*N*-оксидов с пиридином

Взаимодействие трифлатов **106** с пиперидином сопровождается высвобождением первичной аминогруппы и образованием аминопиридинов **109** (реакция Цинке). Разработанная однореакторная телескопированная последовательность, включающая промежуточное генерирование солей **106** и их последующую разложение в условиях реакции Цинке, служит альтернативным методом синтеза первичных 2-аминопиридинов и хинолинов **109** в результате деоксигенативной C–H-функционализации пиридин-*N*-оксидов. Использование этой стратегии для модификации агрохимиката хиноксифена привело к получению 2-аминохинолина **109d** с суммарным выходом 62 % из хиноксифена (**Рисунок 23**)

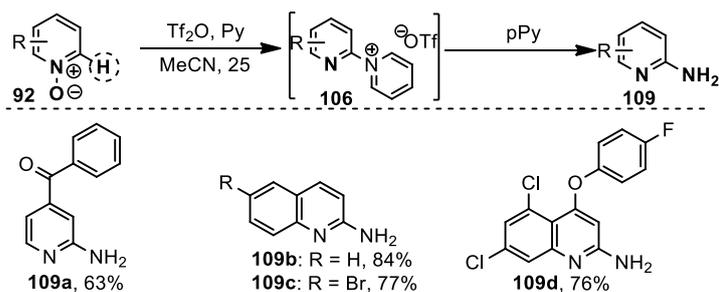


Рисунок 23. Схема синтез 2-аминопиридинов и 2-аминохинолинов

Предложен новый однореакторный двухстадийный подход к синтезу (пиридин-2-ил)пиперазинов основанный на региоселективной деоксигенативной C–H-функционализации активированных пиридин- и хинолин-*N*-оксидов DABCO с образованием соответствующих четвертичных солей *N*-(пиридин-2-ил)DABCO и их последующем превращении в 1,4-дизамещенные пиперазины при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Реакции активированных *N*-оксидов азинов с гетероциклическими sp^2 -*N*-нуклеофилами азолами и пиридином позволяет

получить соответствующие (пиридил-2-ил)азолиевые и пиридиниевые соли, предшественники соответствующих *N*-гетероциклических карбенов. Генерирование (пиридил-2-ил)пиридиниевых солей и их последующая деструкция в условиях реакции Цинке реализованные в одном реакторе представляют новый эффективный путь к 2-аминопиридинам.

4.2. Образование связи C–S

Соединения содержащие 2-оксопиридиновый структурный фрагмент проявляют различные виды биологической активности и применяются в качестве лекарственных препаратов. Биоизостерные им замещенные пиридин-2-тионы – привлекательный объект исследований в медицинской химии поскольку известно, что замена атомов кислорода атомами серы в биоактивных молекулах может способствовать повышению их эффективности и улучшению их физико-химических характеристик. Методы синтеза пиридин-2-тионов, основанные на реакциях соответствующих галогенпроизводных или тионировании пиридин-2-онов, характеризуются ограниченными синтетическими возможностями. Мы предложили новый подход к хинолин-2-тионам, основанный на прямой региоселективной функционализации тиомочевинной предварительно активированных соответствующих *N*-оксидов. Скрининг реакционных условий показал, что хинолин-2-тион (**110a**) образуется с выходом 76% при взаимодействии хинолин-*N*-оксида с тиомочевинной в присутствии Tf₂O в MeCN и последующим гидролизом водным раствором NaHCO₃ первоначально образующейся соли **111a** без ее выделения (**Рисунок 24**).

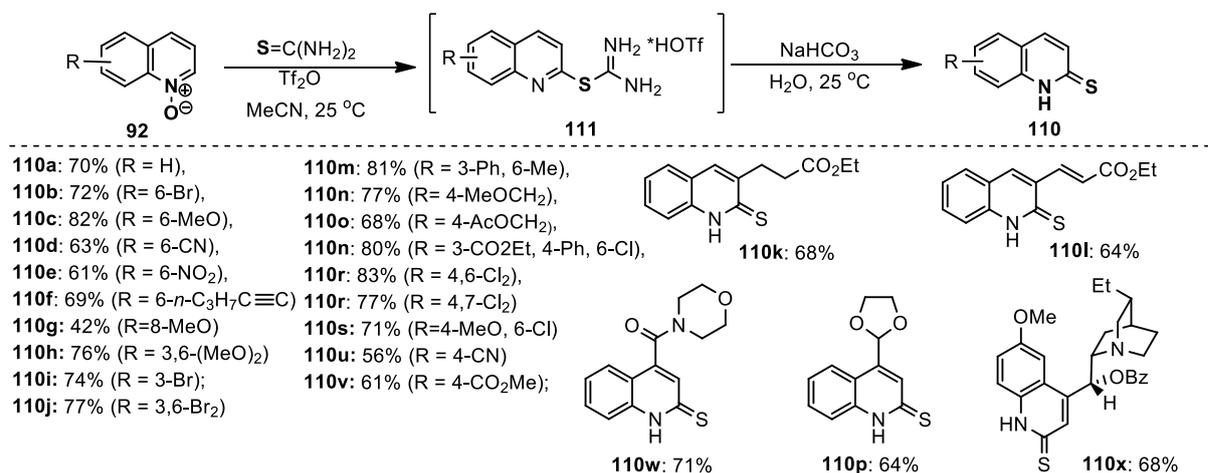


Рисунок 24. Схема синтеза хинолин-2-тионов

Применение одnoreакторной последовательности к замещенным *N*-оксидам хинолинов позволяет получить соответствующие 2-тионы **110b–w**, содержащие заместители различной электронной природы с выходами 42–83%. Электроноакцепторные заместители и заместители в

положении 8 хинолиновой бициклической системы способствуют снижению выходов. Реакции субстратов не содержащих заместители в положениях С₂ и С₄ приводят к образованию хинолин-2-тионов **110** с исключительной региоселективностью, что подтверждается РСА и детальным спектральным анализом реакционных смесей. Применимость метода для селективной функционализации сложных многофункциональных молекул продемонстрирована синтезом тиона **110x** из природного соединения гидрохирина. Комбинирование стадии окисления хинолинов в соответствующие *N*-оксиды и их последующее двухстадийное 2-тионирование в одном реакторе позволяет осуществить однореакторное телескопированное превращение хинолинов в хинолин-2-тионы с выходами, соизмеримыми с полученными при использовании предварительно синтезированных *N*-оксидов. Попытки распространить этот метод на *N*-оксиды пиридинов оказались безуспешными.

Использование *N*-оксидов 3-этинилхинолинов **92ff–hh** в качестве субстратов приводит к образованию замещенных тиено[2,3-*b*]хинолинов **113a–c** в результате однореакторного трехстадийного каскадного превращения, включающего самопроизвольную 5-эндо-диг-циклизацию интермедиата **Q** на последней стадии (**Рисунок 25**). Тиено[2,3-*b*]хинолины – соединения известные своей биологической активностью и используются при создании органических светоизлучающих материалов.

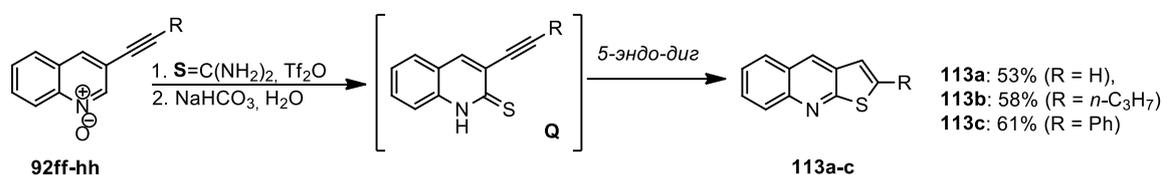


Рисунок 25. Схема синтеза тиено[2,3-*b*]хинолинов

4.1. Образование связи С–Р. (Пиридил-2-ил)фосфониевые соли.

К началу наших исследований четвертичные (пиридин-2-ил)фосфониевые соли, которые могли бы служить ценными реагентами в синтезе функционализированных по положению 2 пиридинов, оставались труднодоступными и малоизученными соединениями. Мы впервые предложили эффективный общий подход к их синтезу, основанный на применении дезоксигенативной С–Н-функционализации *N*-оксидов пиридинов.

В оптимизированных условиях реакция 2-хлорпиридин-1-оксида с трифенилфосфином в присутствии трифторуксусного ангидрида, в качестве активирующего агента, приводит с суммарным выходом 88% к смеси изомерных (пиридин-2-ил)- и (пиридин-4-ил)трифенилфосфониевых солей **120a** и **121a** в соотношении 3:1 (**Рисунок 26**). Применение

оптимизированных условий к другим 2,4-незамещенным *N*-оксидам пиридинов также сопровождается образованием смеси 2- и 4-региоизомеров четвертичных фосфониевых солей, хотя *C*₂-изомер во всех случаях в значительной степени превалирует.

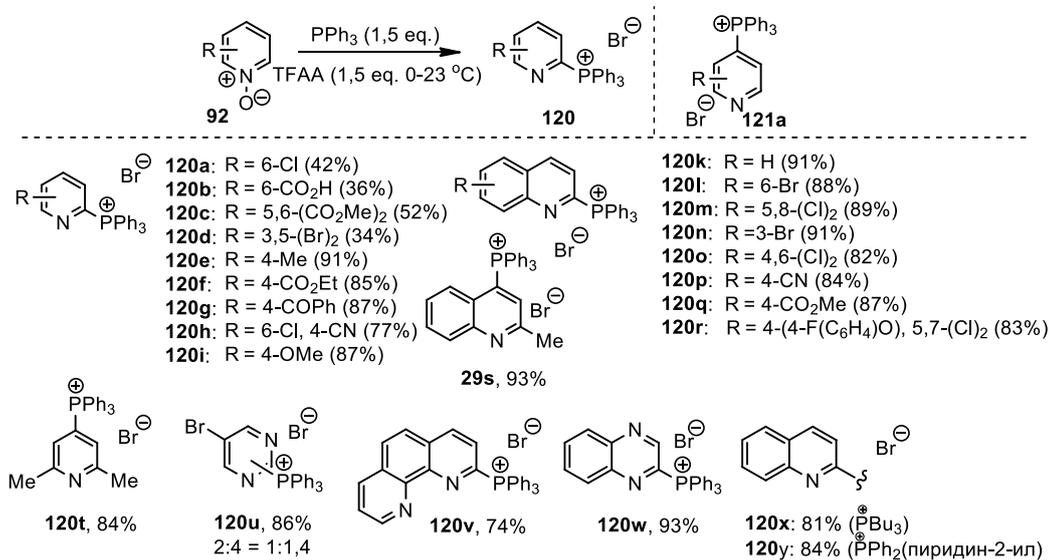


Рисунок 26. Схема синтеза четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей

Мы разработали процедуру выделения фосфониевых солей в виде бромидов, которая позволила во всех случаях получить (пиридин-2-ил)трифенилфосфониевые соли **120a,b,d,e** без примеси региоизомеров. Реакции *N*-оксидов хинолинов с Ph₃P в тех же условиях проходили исключительно по положению *C*₂, соответствующие соли **120k–n,t** были выделены с выходами 74–91%. При наличии заместителей в α- или γ-положениях функционализация хинолинового кольца проходит по свободным положениям с высокими выходами. Реакция хинолин-*N*-оксида с *n*-Bu₃P и (пиридин-2-ил)дифенилфосфином в оптимизированных условиях приводит региоселективно к соответствующим фосфониевым солям **120w,x** с высокими выходами.

Активация (пиридин-2-ил)-замещенных фосфониевых солей **120** диазобицикло[2.2.2]октаном (DABCO), впервые предложенная и использованная в нашей работе, позволила разработать общий подход к обращению полярности положения *C*₂ пиридинового кольца и генерированию пиридин-2-ильных нуклеофильных реагентов в результате обмена лигандов при атоме фосфора через образование P(V)-интермедиата **R**. (**Рисунок 27**). Мы использовали этот подход для региоселективной функционализации пиридинового кольца по положению *C*₂ в результате

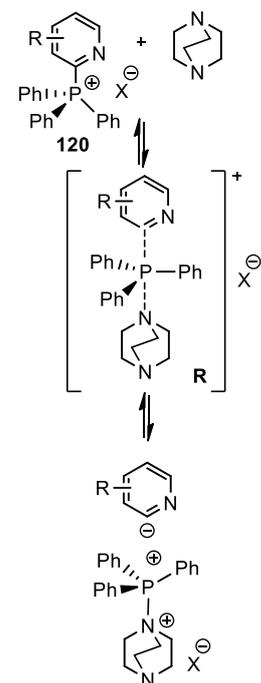


Рисунок 27. Активация фосфониевых солей

введения дейтериевой метки и образования связи C–C при реакциях электрофильных реагентов с активированными четвертичными (пиридин-2-ил)фосфониевыми солями, выступающими в качестве синтетических эквивалентов нестабильных и труднодоступных (пиридин-2-ил)литий- и магнийорганических соединений.

Серия дейтерированных пиридинов и хинолинов **122a–h** с высокими выходами и содержанием дейтерия >98% была получена при использовании D₂O в качестве электрофильного агента и источника атома дейтерия (*Рисунок 28*). Замена атома протия на атом дейтерия оказывает влияние на метаболизм биологически активных соединений, и в последние годы приобрела значение как инструмент при создании лекарств. Принимая во внимание склонность α-положений пиридина к энзиматическому окислению, развитие методов введения атома дейтерия в это положение имеет важное практическое значение, в частности для медицинской химии. Разработанный нами метод, в отличие от других, основанных на H/D-обмене и реакциях, катализируемых благородными металлами, позволяет провести монодейтерирование с высокой региоселективностью в мягких условиях.

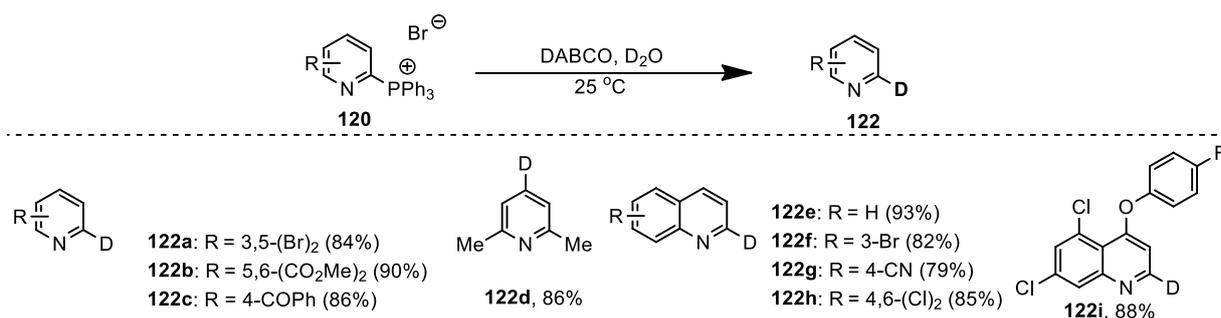


Рисунок 28. Схема синтеза 2-D-пиридинов и 2-D-хинолинов

Генерирование пиридин-2-ильных нуклеофильных реагентов в присутствии бензальдегида, активированных кетонов и *N*-тозилимина бензальдегида приводит к образованию соответствующих гидрокси- **123a–e** и аминопроизводных **124** с хорошими выходами (*Рисунок 29*). Применение 1-бензоилимидазола в качестве электрофильного реагента позволяет получить 2-бензоилзамещенные пиридины и хинолины **125a–f**.

Использование четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей в качестве синтетических эквивалентов соответствующих литий и магнийорганических соединений имеет ряд преимуществ. Во-первых, (пиридин-2-ил)фосфониевые соли стабильны и могут быть использованы при обычной температуре, в то время как соответствующие металлоорганические соединения генерируют и используют только при пониженных температурах. Во-вторых, реакции (пиридин-2-ил)фосфониевых солей отличаются высокой хемоселективностью: реакции субстратов,

содержащих электрофильные функциональные группы, такие как COR, CO₂R, CN, NO₂, и C–H-кислотные заместители, не сопровождаются побочными реакциями, характерными для металлоорганических соединений.

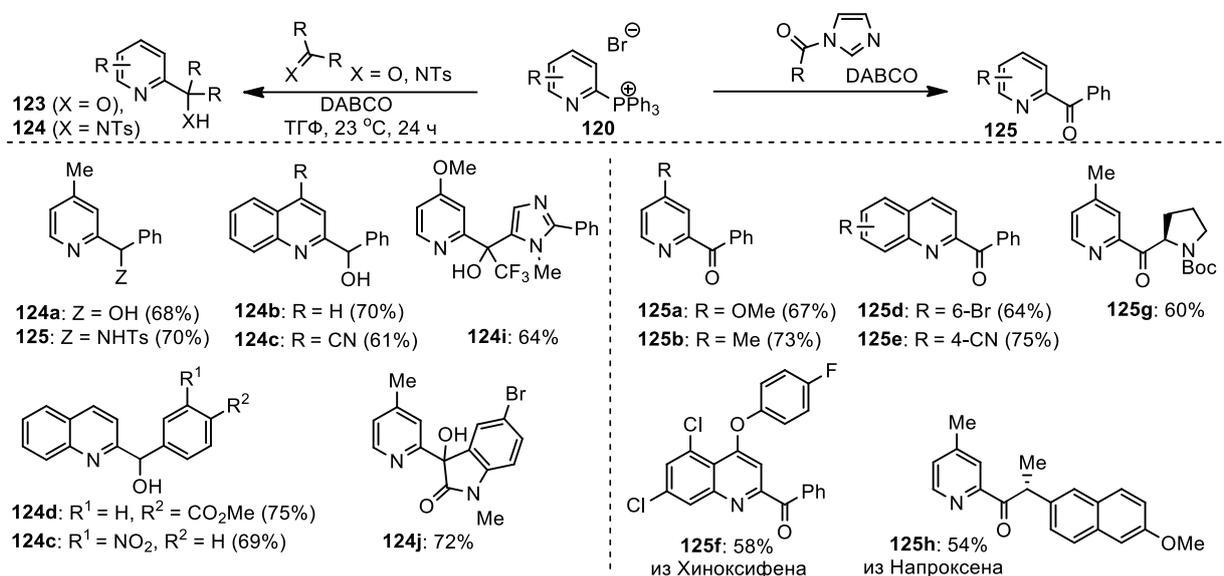


Рисунок 29. Реакции (пиридин-2-ил)фосфониевых солей

Активация четвертичных фосфониевых солей, полученных из *N*-оксидов пиридинов и (пиридин-2-ил)дифенилфосфина, в среде MeOH–HCl влечет образование связи углерод–углерод в результате сочетания лигандов при атоме фосфора в промежуточно образующемся P(V)-интерmediate **S**. Это превращение лежит в основе нового подхода к синтезу 2,2'-бипиридинов **126a–c** в результате одnoreакторного двухстадийного процесса (Рисунок 30).

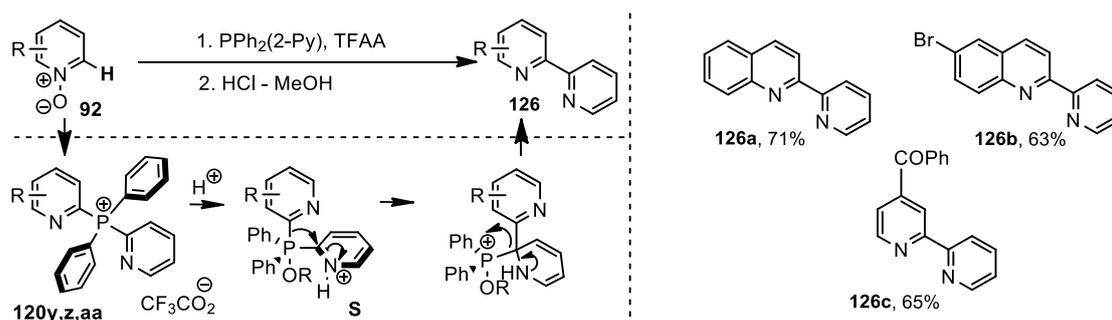


Рисунок 30. Схема синтеза 2,2'-бипиридинов

Таким образом, предложены и реализованы новые методы функционализации пиридинового кольца в результате образования связей углерод–азот, углерод–сера и углерод–фосфор. Разработаны новые подходы к синтезу (пиридин-2-ил)аммониевых и фосфониевых солей, продемонстрирован их синтетический потенциал.

Заключение

Выполнено многоплановое исследование, направленное на поиск новых реакций, реагентов и изучение неизвестных ранее аспектов реакционной способности органических соединений различных классов. Совокупность полученных результатов составляет научное достижение в фундаментальной органической химии и способствует решению актуальных научно-прикладных задач, связанных с созданием концептуально новых, простых и эффективных методов органического синтеза, обладающих высоким потенциалом и применимых для получения структурных аналогов биологически активных соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов.

В результате выполненного исследования:

- Создан общий подход к синтезу замещенных индолов разных структурных типов, основанный на взаимодействии *o*-бромбензилкарбонильных соединений различного строения с первичными аминами и их аналогами (замещенными гидразинами и гидроксиламинами) с образованием соответствующих продуктов конденсации и их последующей внутримолекулярной циклизации в результате аминирования связи углерод–галоген. Впервые показано, что циклизация может быть осуществлена со сравнимой эффективностью при использовании каталитических и некаталитических подходов к активации связи углерод–галоген. Продемонстрирована универсальность предложенного подхода и его применимость для синтеза других бензаннелированных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений различных типов, в том числе бензофуранов, бензтиофенов, 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензотиазинов, при использовании структурно родственных исходных соединений.

- Разработано два независимых подхода к синтезу замещенных индолов, содержащих хиральный заместитель в положении 1 в энантимерно чистой форме, использующих хиральные спирты или первичные амины в качестве исходных соединений. На основе замещенных индолов, содержащих хиральный заместитель в положении 1, предложены и впервые реализованы высокоэффективные методы синтеза других производных индола, аналогов биологически активных соединений, 1,2,3,4-тетрагидропиразиноиндолы, 1,2,3,4,10,10*a*-гексагидропиразиноиндолы и 2-(1*H*-индол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-4-оны, отличающиеся высокой стереоселективностью и позволяющие синтезировать указанные производные индола в энантимерно чистой форме.

- Разработаны методы *S*-ариллирования анионов 1,3-дикетонов, β -цианоэфиров и β -кетэфиров и *S*-ариллирования тиокарбонилатов калия арилгалогенидами при применении

видимого света в качестве единственного активатора реакций. Внутримолекулярный вариант реакции с образованием связи углерод–углерод был применен для развития нового подхода к синтезу производных индола в результате образования связи C₃–C_{3a}. Доказана радикальная природа открытых реакций, предложен механизм генерирования радикальных интермедиатов и образования новых связей, включающий формирование электронного донорно-акцепторного комплекса между реагентами и его активацию видимым светом.

- Обнаружены новые реакции *N*-оксидов пиридинов, существенно расширяющие возможности их использование в органическом синтезе. Разработаны региоселективные методы введения фрагментов третичных аминов различной природы, третичных фосфинов и атома серы в положение C₂ пиридинового кольца. Продемонстрирован большой синтетический потенциал соответствующих четвертичных аммониевых солей, полученных из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и пиридина, а также соответствующих четвертичных фосфониевых солей. Предложена и реализована стратегия обращения полярности положения C₂ пиридинового кольца, включающая стадию образования четвертичных (пиридин-2-ил)фосфониевых солей. Разработаны новые подходы к синтезу *N*-(пиридин-2-ил)-замещенных пиперазинов, 2-аминопиридинов, тиено[2,3-*b*]хинолинов, 2,2'-бипиридинов и новый метод хемо- и региоселективного α -монодейтерирования пиридинового кольца.

Созданные, разработанные и впервые реализованные в диссертационной работе подходы к синтезу большого числа органических соединений различных классов, в том числе структурных аналогов биологически активных веществ, без использования катализаторов на основе благородных металлов существенно обогащают современный арсенал методов органического синтеза и медицинской химии. Предложенные в работе методы представляют собой эффективную и экономичную альтернативу традиционным реакциям кросс-сочетания, катализируемым благородными металлами. Перспективы дальнейшего развития темы связаны с расширением разнообразия используемых субстратов и поиском новых родственных реакций, основанных на альтернативных методах активации молекул и связей.

Основное содержание работы изложено в публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

Обзорные статьи

1. Volkov A.A., Bugaenko D.I., **Karchava A.V.** Transition metal and photocatalyst free arylation via photo excitable electron donor acceptor complexes: Mediation and catalysis // *ChemCatChem*. – 2024. – Vol. 16. – N 11. – e202301526. JIF (WoS) 3,8; 2,8 п. л.; вклад 40%.

2. Бугаенко Д.И., **Карчава А.В.**, Юровская М.А. Реакции кросс-сочетания без использования катализаторов на основе переходных металлов с образованием связей углерод–гетероатом. // *Успехи химии*. – 2022. – Том. 91. – N 6. – RCR5022. ИФ (РИНЦ) 5,8; 7,5 п. л.; вклад 33%.

[Bugaenko D.I., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A. Transition metal-free cross-coupling reactions with the formation of carbon–heteroatom bonds // *Russian Chemical Reviews*. – 2022. – Vol. 91. – N 6. – RCR5022. JIF (WoS) 7,0; 7,5 п. л.; вклад 33%]

3. Бугаенко Д.И., Карчава А.В., Юровская М.А. Синтез индолов: последние достижения. // *Успехи химии*. – 2019. – Том. 88. – N 2. – С. 99–159. ИФ (РИНЦ) 5,8; 8,3 п. л.; вклад 30%.

[Bugaenko D.I., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A. Synthesis of indoles: Recent advances // *Russian Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 88. – N 2. – pp. 99–159. JIF (WoS) 7,0; 8,3 п. л.; вклад 30%].

4. **Карчава А.В.**, Мелконян Ф.С., Юровская М.А. Новые стратегии синтеза *N*-алкилированных индолов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2012. – N 3. – С. 415–433. ИФ (РИНЦ) 1,1; 2,4 п. л.; вклад 30%.

[**Karchava A.V.**, Melkonyan F.S., Yurovskaya M.A. New strategies for the synthesis of *N*-alkylated indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – Vol. 48 – N 3. – pp. 391–407. JIF (WoS) 1,5; 2,4 п. л.; вклад 30%].

5. Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** Stereoselective reduction of endocyclic carbon-nitrogen double bond: Application to the synthesis of biomolecules // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9. – N 19. – pp. 3331–3352. SJR (Scopus) 0,4; 3,0 п. л.; вклад 50%.

Оригинальные статьи

6. Volkov A.A., Bugaenko D.I., **Karchava A.V.** Visible light instead of transition metal: Electron donor acceptor complex enabled cross-coupling of aryl halides with active methylene compounds // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2024. – Vol. 366. – N 3. – pp. 457–464. JIF (WoS) 4,4; 0,959 п. л.; вклад 35%.

7. Bugaenko D.I., Tikhanova O.A., **Karchava A.V.** Synthesis of quinoline-2-thiones by selective deoxygenative C–H/C–S functionalization of quinoline *N*-oxides with thiourea // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 88. – N 2. – pp. 1018–1023. JIF (WoS) 3,3; 0,685 п. л.; вклад 30%.

8. Bugaenko D.I., Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** From pyridine-*N*-oxides to 2-functionalized pyridines through pyridyl phosphonium salts: An umpolung strategy // *Organic Letters*. – 2021. – Vol. 23. – N 15. – pp. 6099–6104. JIF (WoS) 4,9; 0,685 п. л.; вклад 45%.

9. Bugaenko D.I., Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** Reaction of pyridine-*N*-oxides with tertiary sp²-*N*-nucleophiles: An efficient synthesis of precursors for *N*-(pyrid-2-yl)-substituted *N*-heterocyclic carbenes // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2020. – Vol. 362. – N 24. – pp. 5777–5782. JIF (WoS) 4,4; 0,685 п. л.; вклад 45%.

10. Bugaenko D.I., Dubrovina A.A., Yurovskaya M.A., Karchava A.V. Synthesis of indoles *via* electron-catalyzed intramolecular C–N bond formation // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – N 23. – pp. 7358–7362. JIF (WoS) 4,9; 0,348 п. л.; вклад 40%.

11. Melkonyan F.S., Kuznetsov D.E., Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** One-pot synthesis of substituted indoles *via* titanium (IV) alkoxide mediated imine formation – copper-catalyzed *N*-arylation // *RSC Advances*. – 2013. – Vol. 3 – N 22. – pp. 8388–8397. JIF (WoS) 3,9; 1,233 п. л.; вклад 35%.

12. Melkonyan F.S., Topolyan A.P., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M. A general synthesis of *N*-substituted 1,4-benzoxazine- and 1,4-benzothiazine-2-carboxylates *via* copper-catalyzed intramolecular amination of arylbromides // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67 – N 36. – pp. 6826–6832. JIF (WoS) 2,1; 0,822 п. л.; вклад 35%.

13. **Карчава А.В.**, Шулева И.С., Овчаренко А.А., Юровская М.А. 2- и 3-Фенилсульфониндолы – синтетические эквиваленты незамещенного индола в реакциях *N*-алкилирования. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – N 3. – С. 373–385. ИФ (РИНЦ) 1,1; 1,37 п. л.; вклад 45%.

[**Karchava A.V.**, Shuleva I.S., Ovcharenko A.A., Yurovskaya M.A. 2- and 3-Phenylsulfonyl-indoles – synthetic equivalents of unsubstituted indole in *N*-alkylation reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2010. – Vol. 46. – N 3. – pp. 291–301. JIF (WoS) 1,5; 1,37 п. л.; вклад 45%].

14. Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Карчава А.В. Юровская М.А. Синтез индолов с использованием внутримолекулярного аминирования арилбромидов, катализируемого хлоридом железа (III). // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – N 9. – С. 1429–1431. ИФ (РИНЦ) 1,1; 0,274 п. л.; вклад 35%.

[Melkonyan, F. S., Topolyan, A. P., **Karchava, A. V.**, Yurovskaya M. A. Ferric chloride-catalyzed synthesis of indoles using the intramolecular amination of aryl bromides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2010. – Vol. 46 – N 9. – pp. 1158–1160. JIF (WoS) 1,5; 0,274 п. л.; вклад 35%]

15. Melkonyan F.S., Golantsov N.E., **Karchava A.V.** A simple and practical synthesis of methyl benzo[*b*]furan-3-carboxylates // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 75 – N 12. – pp. 2973–2980. JIF (WoS) 0,6; 1,1 п. л.; вклад 33%.

16. Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Карчава А.В., Юровская М.А. Простой синтез метилового эфира 1-(1,1-диметилпроп-2-ен-1-ил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2008. – N 10. – С. 1581–1583. ИФ (РИНЦ) 1,1; 0,411 п. л.; вклад 35%.

[Melkonyan F.S., Topolyan A.P., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A. Simple Synthesis of methyl 1-(1,1-dimethylprop-2-en-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2008. – Vol. 44 – N 10. – pp. 1288–1290. JIF (WoS) 1,5; 0,411 п. л.; вклад 35%.]

17. Melkonyan F.S., **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A. Synthesis of *N*-substituted indole-3-carboxylic acid derivatives via Cu(I)-catalyzed intramolecular amination of aryl bromides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – N 11. – pp. 4275–4278. JIF (WoS) 3,3; 0,548 п. л.; вклад 45%.

18. Volkov A.A., Bugaenko D.I., Bogdanov A.V., **Karchava A.V.** Visible-light-driven thioesterification of aryl halides with potassium thiocarboxylates: Transition-metal catalyst-free incorporation of sulfur functionalities into an aromatic ring // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87 – N 12. – pp. 8170–8182. JIF (WoS) 3,3; 1,781 п. л.; вклад 35%.

19. Melkonyan F.S., Topolyan A.P., Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** Synthesis of 1-Amino-1*H*-indole-3-carboxylates by Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Amination of Aryl Bromides // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008 – Vol. 2008. – N 35. – P. 5952–5956. JIF (WoS) 2,5; 1,781 п. л.; вклад 35%.

20. **Karchava A.V.**, Yurovskaya M.A., Wagner T.R., Zybaïlov B.L., Bundel Y.G.. Indoles from 3-nitropyridinium salts: A new route to chiral indoles and indolines // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1999. – Vol. 6 – N 12. – pp. 2895–2898. SJR (Scopus) 0,4; 0,411 п. л.; вклад 50%.

21. Bugaenko D.I., Yurovskaya M.A., **Karchava A.V.** Quaternary *N*-(2-pyridyl)-DABCO salts: One-pot in situ formation from pyridine-*N*-oxides and reactions with nucleophiles: A mild and selective route to substituted *N*-(2-pyridyl)-*N'*-ethylpiperazines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82 – N 4. – pp. 2136–2149. JIF (WoS) 3,3; 1,918 п. л.; вклад 45%.

22. Bugaenko D.I., **Karchava A.V.** Synthesis of 2-Aminobenzo[*b*]thiophenes via an Intramolecular Dehydrogenative C–S Bond Formation Effected by Iodine (III) Reagents // *Synthesis*. – 2025. – Vol. 58 – N 5. – pp. 1034–1042. JIF (WoS) 2,2; 1,233 п. л.; вклад 50%.

23. Голанцов Н.Е., **Карчава А.В.**, Юровская М.А. Взаимодействие (1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила с *C*-нуклеофилами. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2006. – N 8. – С. 1581–1583. ИФ (РИНЦ) 1,1; 1,781 п. л.; вклад 30%.

[Golantsov N. E., **Karchava A. V.**, Yurovskaya M. A. Interaction of (1-phenylethyl)indole-2-carbonitrile with *C*-nucleophiles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – Vol. 42 – N 8. – pp. 1021–1024. JIF (WoS) 1,5; 1,781 п. л.; вклад 30%]

24. Голанцов Н.Е., **Карчава А.В.**, Старикова З.А., Долгушин Ф.М., Юровская М.А. Хиральные *N*-замещенные индол-2-карбальдегиды: получение и применение в органическом синтезе. *Химия гетероциклических соединений*. – 2005. – N 10. – С. 1581–1583. ИФ (РИНЦ) 1,1; 1,370 п. л.; вклад 30%.

[Golantsov N.E., **Karchava A.V.**, Starikova Z.A., Dolgushin F.M., Yurovskaya M.A. Chirally *N*-substituted indole-2-carbaldehydes. preparation and use in asymmetric synthesis // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2005. – Vol. 41 – N 10. – pp. 1290–1299. JIF (WoS) 1,5; 1,370 п. л.; вклад 30%]

25. Голанцов Н.Е., **Карчава А.В.**, Носова В.М., Юровская М.А. Стереоселективный синтез 4-замещенных 1,2,3,4,10,10а-гексагидропиразино[1,2-*a*]индолов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2005. – N 1. – С. 221–225. ИФ (РИНЦ) 1,8; 0,685 п. л.; вклад 30%.

[Golantsov N. E., **Karchava A. V.**, Nosova V. M., Yurovskaya M. A. Stereoselective synthesis of 4-substituted 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-*a*]indoles // *Russian Chemical Bulletin*. – 2005. – Vol. 54 – N 1. – pp. 226–230. JIF (WoS) 1,7; 0,685 п. л.; вклад 30%.]