

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А. Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИНЭОС РАН)

На правах рукописи

**Моторнов
Владимир Алексеевич**

**МЕДЬ-ПРОМОТИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ
[3+2]-АННЕЛИРОВАНИЯ С НИТРОАЛКЕНАМИ В СИНТЕЗЕ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем (№ 9) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Лаборатории органических и металл-органических
азот-кислородных систем
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Таболин Андрей Александрович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор кафедры органической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
Белоглазкина Елена Кимовна

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник, руководитель
Группы химии гетероциклических соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт биоорганической химии
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова
Российской академии наук
Баранов Михаил Сергеевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Самарский государственный
технический университет»

Защита состоится 21 октября 2021 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИНЭОС РАН: <http://www.ineos.ac.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.250.01,
кандидат химических наук

В. А. Ольшевская

Актуальность темы. Диссертационная работа посвящена разработке новых подходов к синтезу пятичленных азотсодержащих гетероциклов на основе [3+2]-аннелирования нитроалкенов с *N*-илидами, промотируемого солями меди (II). Начиная с 2010-х годов реакции окислительного аннелирования электронодефицитных алкенов с 1,3-диполями получили распространение в органической химии как новые эффективные методы сборки разнообразных гетероциклических систем. В отличие от таких электронодефицитных алкенов, как непредельные кетоны, акрилаты, производные акрилонитрила и др., использование нитроалкенов в реакциях окислительного аннелирования на настоящий момент изучено слабо, однако представляет большой интерес по нескольким причинам. Во-первых, сопряженные нитроалкены являются весьма реакционноспособными субстратами с сильнополяризованной C=C связью, что способствует протеканию реакций с ними в достаточно мягких условиях и с полной региоселективностью. Во-вторых, наличие лабильной нитрогруппы позволяет получать в качестве продуктов ароматические гетероциклы как содержащие нитрогруппу, так и не содержащие ее, в зависимости от субстратов и условий реакции. Таким образом нитроалкены выступают в качестве синтетических эквивалентов алкинов.

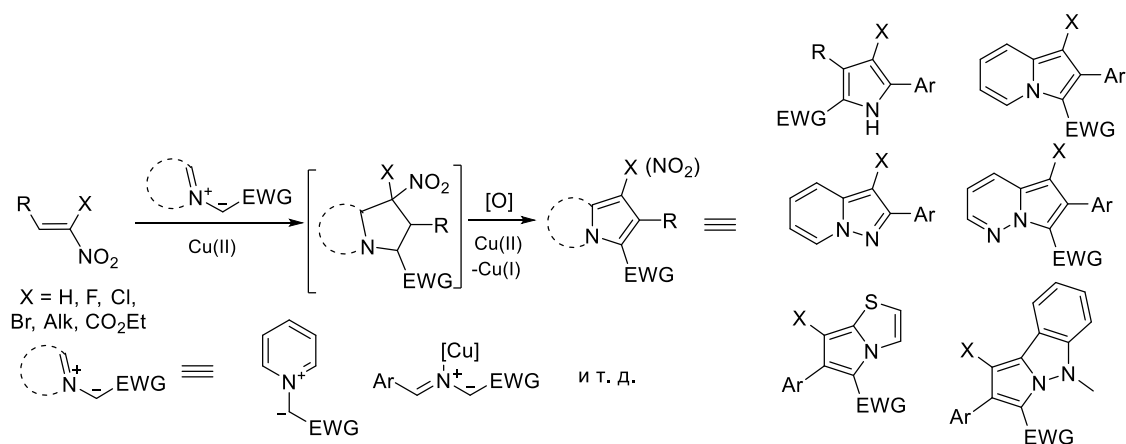
Основное внимание в данной работе уделено получению функционализированных гетероциклов на основе нитроалкенов, содержащих в α -положении атомы галогена (Hal = F, Cl, Br), сложноэфирную или алкильную группу, а также атом водорода. Использование нитроалкенов в качестве синтетических эквивалентов алкинов особенно актуально в случае алкинов, нестабильных в свободном состоянии – фторалкинов и нитроалкинов. Такие алкины легко олигомеризуются при отрицательных температурах, в связи с чем их практически не применяют для синтеза соответствующих гетероциклов. Особая синтетическая ценность фторнитроалкенов заключается в том, что они могут быть использованы как удобные предшественники фторсодержащих гетероциклов. В настоящее время более 20% выпускаемых фармпрепаратов и около 40% агрохимикатов содержат в своем составе хотя бы один атом фтора. Получение монофторированных гетероциклов сильно востребовано, и, в то же время, является непростой задачей в органическом синтезе. Фторирование гетероциклов напрямую с помощью электрофильных фторирующих агентов (Selectfluor и др.) зачастую требует жестких условий или протекает с низкой селективностью. В свою очередь, α -незамещенные нитроалкены в реакциях окислительного [3+2]-аннелирования могут выступать как синтетические эквиваленты нитроалкинов, что открывает возможности синтеза нитрозамещенных гетероциклов.

Цель работы – разработка новых подходов к сборке функционализированных пятичленных азотсодержащих гетероциклов (в т. ч. конденсированных, с узловым атомом азота) по реакциям медь-промотируемого [3+2]-аннелирования.

Научная новизна и практическая значимость работы заключается в следующем:

Разработан новый универсальный подход к синтезу конденсированных гетероциклов с узловым атомом азота на основе окислительного [3+2]-аннелирования с нитроалкенами. Взаимодействие эффективно промотируется системой соль меди (II)/2,6-лутидин. При незначительной вариации условий (растворителей, температуры) в зависимости от используемых исходных соединений (азиниевых, азолиевых или аминазиниевых солей) метод позволяет с высокими выходами получать разнообразные [6,5]- и [5,5]-аннелированные гетероциклы с узловым атомом азота. Реакции с успехом применимы к нитроалкенам, содержащим атомы водорода, фтора, хлора, брома, сложноэфирную или алкильные группы в α -положении. В случае индазолиевых солей получен ранее неизвестный тип гетероциклов - пирроло[1,2-*b*]индазолы. При использовании α -фторнитроалкенов в реакциях окислительного аннелирования получен ряд не исследованных ранее фторсодержащих гетероциклов, которые могут быть востребованы при разработке фармпрепаратов. Установлено, что в случае $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -катализируемой реакции фторнитроалкенов с ациклическими азометинидами получают с высоким выходом и хорошей диастереоселективностью β -фтор- β -нитропирролидины. При их окислении с использованием DDQ были получены пирролины, которые могут быть подвергнуты элиминированию с образованием функционализированных пирролов (Схема 1).

Схема 1



Личный вклад автора заключается в постановке целей и задач работы, проведении всей экспериментальной работы, расшифровке и анализе спектральных данных полученных соединений, написании текстов статей и вспомогательной информации к ним.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в ведущих международных журналах и 5 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 5-й Международной Научной Конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019), 21-м Европейском Симпозиуме по Органической Химии (ESOC-2019) (Вена, 2019), Международной конференции «Catalysis and Organic Synthesis» (ICCOS-2019) (Москва,

2019), Открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, 2021), Европейском Симпозиуме по Органической Химии (ESOC-2021) (онлайн-формат, 2021).

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, литературного обзора по теме «Медь-промотируемые реакции окислительного [3+2]-аннелирования в синтезе пятичленных азотсодержащих гетероциклов», обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка литературы. Материал диссертации изложен на 197 страницах машинописного текста, включает 5 таблиц, 6 рисунков и 90 схем. Библиография насчитывает 138 ссылок.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю к.х.н. Таболину Андрею Александровичу за ценные советы и поддержку на всем протяжении научной деятельности автора с 2014 г. по настоящее время, за возможность выбора темы работы и предоставление свободы в исследованиях во время аспирантуры, а также за регистрацию спектров ЯМР. Автор выражает благодарность к.х.н. Аникину Олегу Васильевичу (ИОХ РАН) за ценные советы в области синтеза *N*-аминопиридиниевых солей, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне (ИОХ РАН) за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), д.х.н. Нелюбиной Юлии Владимировне (ИНЭОС РАН) и сотрудникам ЦКП ИОХ РАН (Миняеву М. Е., Тужарову Е., Насыровой Д.) за проведение рентгеноструктурного анализа соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы решались следующие задачи:

- 1) Разработка нового универсального метода получения [6,5]-аннелированных гетероциклов с узловым атомом азота: индолизинов и их аза-аналогов – пирроло[1,2-*b*]пиридазинов, пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, пиразоло[1,5-*a*]пиазинов, пиразоло[1,5-*b*]пиридазинов.
- 2) Разработка нового метода получения [5,5]-аннелированных гетероциклов с узловым атомом азота: пирроло[2,1-*b*]тиазолов, пирроло[1,2-*b*]индазолов.
- 3) Исследование медь-катализируемых реакций [3+2]-циклоприсоединения ациклических азометиновых илидов с α -галонитроалкенами с целью получения функционализированных пирролидинов и пирролов.
- 4) Получение ряда ранее неизвестных и малоисследованных фторсодержащих гетероциклов на основе α -фторнитроалкенов с использованием разработанных методов.

Конденсированные гетероциклические системы с узловым атомом азота, такие как индолизины, пиразоло[1,5-*a*]пиридины, имидазо[1,2-*a*]пиридины и другие, содержатся во многих современных фармпрепаратах и агрохимикатах, а также являются ценными соединениями для разработки новых биологически активных соединений. В частности,

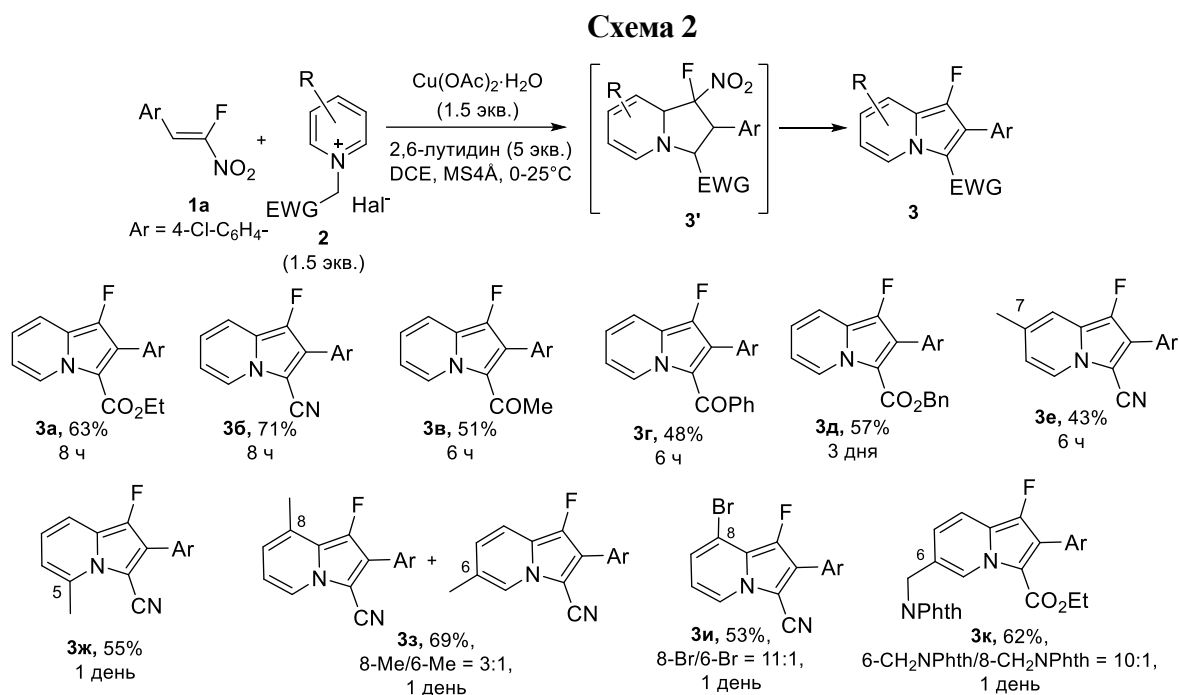
индолизиновый фрагмент содержится в составе природных алкалоидов ламелларинов, многие из которых проявляют антибактериальную и противораковую активность. Производные аза-аналогов (наиболее распространенным из которых является пиразоло[1,5-*a*]пиридин) используются в качестве лекарственных средств, наиболее известным из которых является противовоспалительный препарат Ибупрофен. В последние 50 лет для конденсированных гетероциклов с узловыми атомами азота (как [6,5]-аннелированных, так и для менее изученных [5,5]-аннелированных) активно изучались противораковая, противовоспалительная, противовирусная, и другие типы биологической активности. Таким образом, разработка новых подходов к синтезу конденсированных азотсодержащих гетероциклов является актуальной задачей.

1. Окислительное аннелирование нитроалкенов с пиридиниевыми илидами. Подход к синтезу индолизинов.

Разработка методологии получения конденсированных гетероциклов с узловым атомом азота по реакции окислительного аннелирования нитроалкенов с *N*-илидами была в первую очередь изучена на наиболее легкодоступных представителях данного класса соединений – пиридиниевых илидах. Илиды генерировали *in situ* из соответствующих пиридиниевых солей, содержащих акцепторную группу, действием основания. Окислительное аннелирование в данном случае представляет собой последовательность реакций [3+2]-циклоприсоединения и окисления промежуточного циклоаддукта до ароматического гетероцикла (Схема 2).

В качестве модельной реакции было изучено получение индолизина **3a** из соответствующих α -фторнитроалкена **1a** и пиридиниевой соли **2a** (EWG = CO₂Et). Была проведена детальная оптимизация условий с вариацией используемых оснований, окислителей, растворителей и температуры реакции. В отсутствие окислителя получить продукт **3** или насыщенный аддукт **3'** не удалось, в то время как исходный нитроалкен расходовался полностью. При этом в процессе оптимизации было выявлено, что реакция успешно прототируется солями меди (II) с хемоселективным образованием индолизина **3a**. В качестве оснований наилучшим образом прототируют реакции слабые пиридиновые основания, оптимальным из которых оказался 2,6-лутидин. Использование сильных оснований (Et₃N, DIPEA, DBU) приводило к низким выходам индолизина, в то время как использование окислителей на основе других металлов (FeCl₃, MnO₂, (NH₄)₂Ce(NO₃)₆) или DDQ не приводило к образованию продукта вовсе. Оптимальным для проведения реакции является использование 1.5 экв. Cu(OAc)₂·H₂O и 5 экв. 2,6-лутидина в 1,2-дихлорэтаноле при охлаждении до 0°C в начале реакции, что позволяет получить продукт **3a** с высоким выходом. Использование системы Cu(II)/лутидин имеет ряд преимуществ. Во-первых, применение мягкого основания позволяет свести к минимуму протекание побочных процессов (основным из которых является олигомеризация исходного нитроалкена), которые

облегчаются при высоких равновесных концентрациях анионов в растворе. Во-вторых, лутидин выступает как в качестве основания, так и в качестве лиганда, координирующего Cu(II), что может также промотировать данную реакцию. Кроме этого, Cu(II) может катализировать и акт [3+2]-циклоприсоединения благодаря образованию комплексов с илидом. Так, в отсутствие соли меди при использовании лутидина в качестве основания реакция не протекала вовсе.

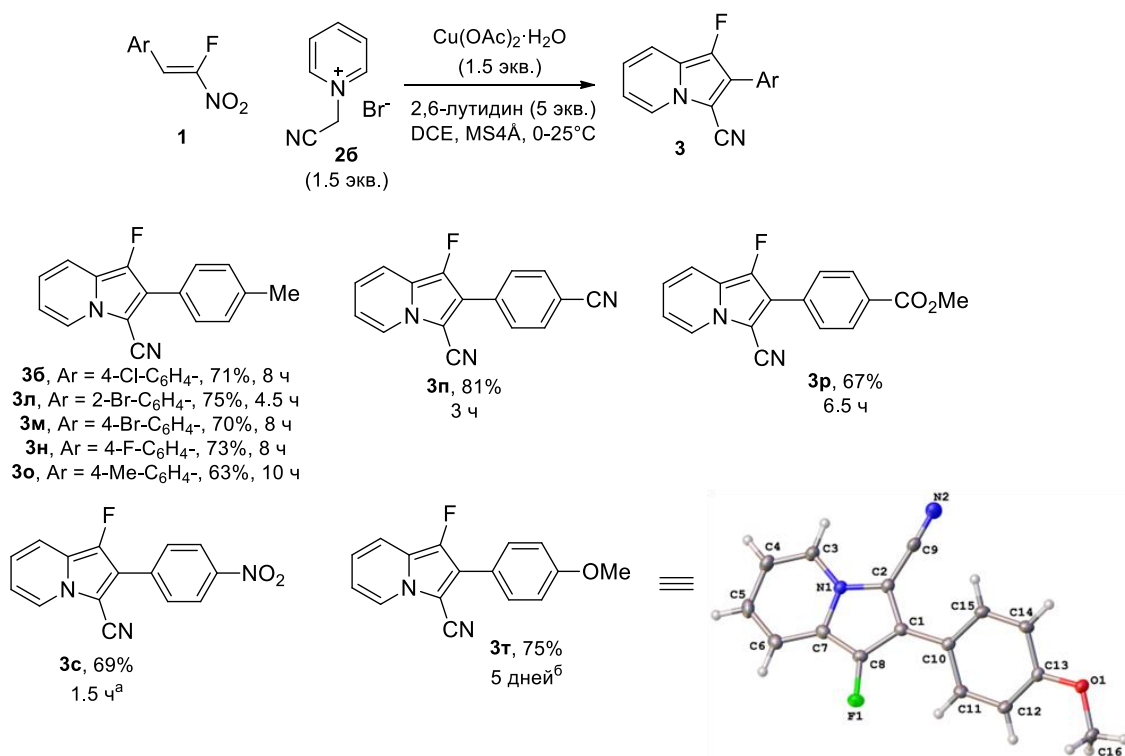


В найденных оптимальных условиях реакция была изучена на представительной серии субстратов (Схема 2). Для достижения полной конверсии нитроалкенов, как правило, требовался избыток пиридиниевой соли (1.5 экв.). Сначала была проведена вариация пиридиниевых солей с различными акцепторными группами в 1'-положении. Так, 3-этоксикарбонил- и 3-циано-замещенные фториндолизины **3а,б** были получены из соответствующих солей и нитроалкена **1а** с хорошими выходами. Пиридиниевые соли, полученные из ароматических и алифатических галогенкетонатов (хлорацетона, 2-бромацетофенона) были более реакционноспособными, однако продукты **3в,г** получались с умеренными выходами. Вероятно, это можно объяснить повышенной кислотностью соответствующих ацилзамещенных солей **2** по сравнению с производными этилбромацетата и бромацетонитрила, в результате чего повышается концентрация анионов в растворе при их депротонировании, что приводит к побочным процессам. Обнаружено, что реакция весьма чувствительна к стерической нагрузке. Так, 1'-CO₂Bn-замещенная пиридиниевая соль реагировала существенно медленнее (продукт **3д**). В случае соли с еще более объемным *трет*-бутоксикарбонильным заместителем (EWG = 1'-CO₂*t*-Bu), получить продукт не удалось даже при нагревании до 60°C.

Для получения индолизинов, замещенных по положениям C5-C8, исследовались реакции с пиридиниевыми солями **2**, содержащими различные заместители в кольце. Для

4- и 2-метилпиридиниевых солей были успешно получены 7-замещенный (**3е**) и 5-замещенный (**3ж**) индолизины, соответственно. В случае 3-замещенных солей **2** представляет интерес региоселективность процесса, поскольку возможно образование двух региоизомерных 6- и 8-замещенных индолизинов **3з-к**. Так, для 3-метилпиридиниевой соли была получена смесь двух региоизомеров **3з** в соотношении 3:1 с преобладанием 8-метилзамещенного изомера. При этом на представительных примерах были продемонстрированы возможности контроля региоселективности данной реакции. В случае 3-бромпиридиниевой соли был получен с отличной региоселективностью (11:1, 8-Br/6-Br) и высоким выходом 8-бромзамещенный индолизин **3и**. Данный результат для реакций циклизации с 3-галогенпиридиниевыми солями можно объяснить электронным эффектом атома галогена, который играет более существенную роль по сравнению со стерической нагрузкой. Для получения обратной региоселективности была использована соль с объемным фталимидометильным заместителем, что привело к 6-замещенному изомеру **3к** с хорошей региоселективностью (10:1, 6-CH₂NPhth/8-CH₂NPhth).

Схема 3

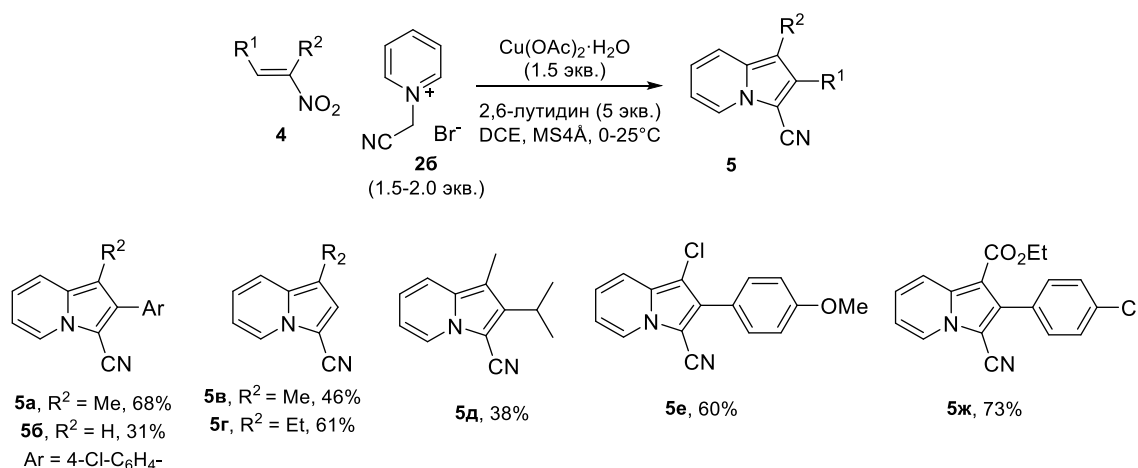


Далее изучалось влияние различных заместителей во фторнитроалкенах **1** на протекание реакции (Схема 3). Так, на основе нитроалкенов, содержащих нейтральные заместители, а также заместители как электронодонорного, так и электроноакцепторного характера получались 1-фториндолизины **3** с хорошими выходами. При этом наблюдалось сильное влияние характера заместителя в нитроалкенах **1** на скорость реакции. Нитроалкены с арильными заместителями нейтрального характера, включая стерически нагруженный *o*-бромфенилзамещенный субстрат, превращались в соответствующие индолизины **3б,л-т** в

течение 4.5-10 ч. Нитроалкен с электрооакцепторным *n*-цианофенильным заместителем реагировал значительно быстрее (3 ч при 25°C, продукт **3п**), а еще более электронодефицитный *n*-нитрофенилзамещенный субстрат прореагировал полностью (продукт **3с**) за 1.5 часа при 0°C. Напротив, для нитроалкена с электронодонорным арильным заместителем (*n*-MeO-C₆H₄-) реакция протекала 5 дней и требовала использования большего избытка (2.3 экв.) пиридиниевой соли для достижения полной конверсии, что, однако, не помешало получить продукт **3т** с высоким выходом.

Полученные результаты синтеза фториндолизинов из α -фторнитроалкенов показали практическую ценность методологии медь-промотируемого окислительного [3+2]-аннелирования. Поэтому область применения реакции была исследована на более широком наборе субстратов, включая другие нитроалкены **4**, весьма распространенные в синтетической органической химии, такие как α -метилзамещенные ($R^2 = \text{Me}$) и α -незамещенные ($R^2 = \text{H}$) нитроалкены, а также нитроалкены, содержащие атомы хлора и брома в α -положении ($R^2 = \text{Cl}, \text{Br}$) (Схема 4).

Схема 4

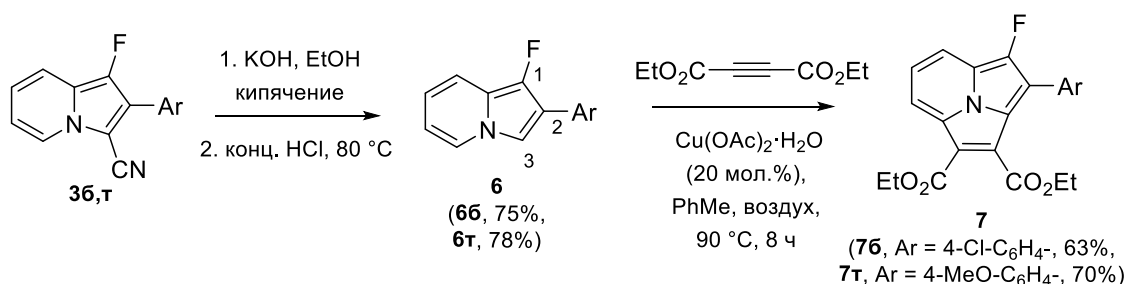


Реакция пиридиниевой соли **2б** с α -метилированным нитроалкеном протекала несколько медленнее по сравнению с аналогичным фторнитроалкеном, однако привела к получению индолизина **5а** с высоким выходом. α -Незамещенный нитроалкен реагировал с образованием индолизина **5б** с низким выходом. Данные результаты можно объяснить тем, что более замещенные промежуточные нитронат-анионы более стабильны, в то время как менее замещенные (образующиеся из α -незамещенных нитроалкенов) легче вступают в побочные процессы (см. механизм реакции далее). Помимо нитроалкенов с ароматическими заместителями в β -положении, медь-промотируемое аннелирование оказалось применимо также к алифатическим нитроалкенам ($R^1 = \text{Alk}$) и даже β -незамещенным нитроалкенам ($R^1 = \text{H}$) (продукты **5в,г**), правда, с умеренными выходами, ввиду склонности таких индолизинов к окислению. Хемоселективность аннелирования α -галонитроалкенов с пиридиниевыми илидами представляет интерес, поскольку в процессе реакции может протекать элиминирование как HNO₂, так и HNaI с образованием соответствующих индолизинов. В данной реакции хлорнитроалкен реагировал аналогично фторнитроалкенам с

хемоселективным образованием хлориндолизина **5е**, при этом нитрозамещенный индолизин не был обнаружен. В отличие от хлорнитроалкенов, α -бромнитроалкены ($R^2 = Br$) не вступали в реакцию, вероятно, по стерическим причинам. В случае более электронодефицитного α -замещенного нитроалкена - нитроциннамата, реакция протекала с образованием индолизина **5ж** с высоким выходом.

Для полученных индолизинов было продемонстрировано применение для синтеза более сложных гетероциклов – фторсодержащих [3,2,2]-циклазинов **7** (Схема 5). В качестве исходных реагентов использовались 1-фтор-3-цианозамещенные индолизины **3б,г**. Они были подвергнуты щелочному гидролизу с последующей кислотной обработкой, что приводило к формальному децианированию и образованию индолизинов **6** с незамещенным положением 3. Далее нагревание индолизинов **6** с диэтилацетилендикарбоксилатом при 90°C в присутствии каталитического количества (20%) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ на воздухе приводило к целевым фторсодержащим [3,2,2]циклазином по реакции формального окислительного [8+2]-циклоприсоединения.

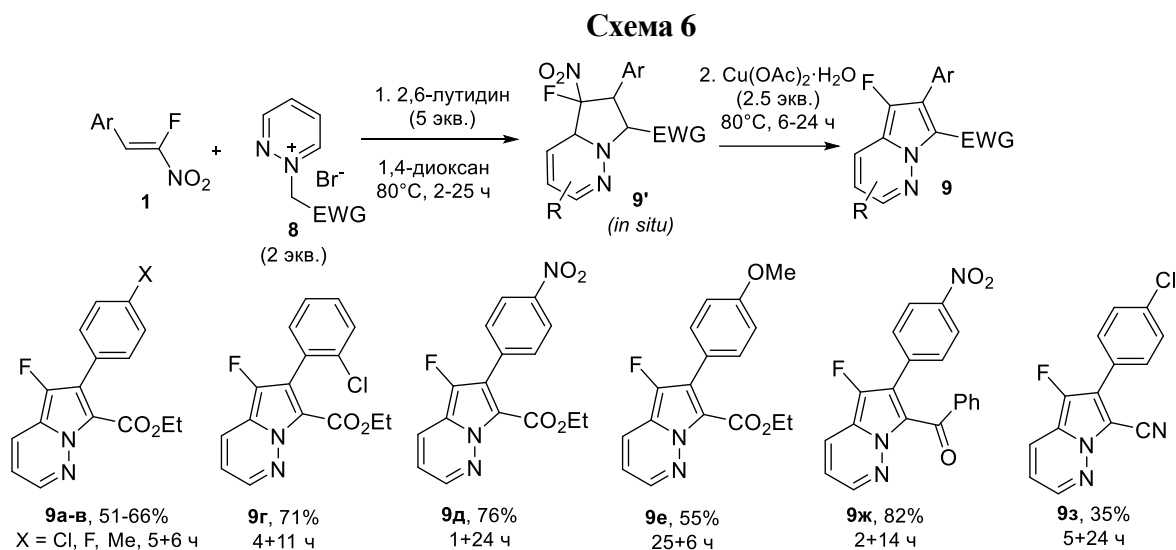
Схема 5



Отдельный интерес представляет реакция с илидами ароматических азинов, содержащих более одного атома азота. В случае 1,2-дiazинов (пиридазина и его бензаннылированных производных) известно, что реакционная способность таких илидов существенно понижена, поэтому примеры аннелирования илидов 1,2-дiazинов с алкенами по сравнению с аналогичными реакциями пиридиниевых илидов достаточно малоисследованны. В качестве стартовых экспериментов изучена реакция модельного фторнитроалкена **1а** с пиридазиниевой солью **8а** (EWG = CO₂Et). Как и ожидалось, в условиях, применявшихся для получения индолизинов, реакция не протекала вовсе. При нагревании до 80°C удалось получить смесь целевого гетероцикла **9а** и насыщенного аддукта **9а'**, однако в присутствии солей меди наблюдалась неполная конверсия нитроалкена. В процессе оптимизации условий было выявлено, что целевые пирроло[1,2-*b*]пиридазины удобно получать двухстадийным методом (Схема 6). На первой стадии реакция нитроалкена с пиридазиниевой солью проводится с лутидином в отсутствие окислителя. Затем получающийся насыщенный аддукт *in situ* подвергается окислению добавлением 2.5 экв. ацетата меди. В отличие от реакции получения индолизинов, возможность получения насыщенного циклоаддукта **9'** в отсутствие соли меди можно объяснить дестабилизацией

комплекса илида с Cu(II) благодаря наличию акцепторного атома азота и одновременно повышенной стабильностью самого циклоаддукта. В результате этого реакция при комнатной температуре в присутствии Cu(OAc)₂ не протекает, в то время как при повышенной температуре катализатор не требуется.

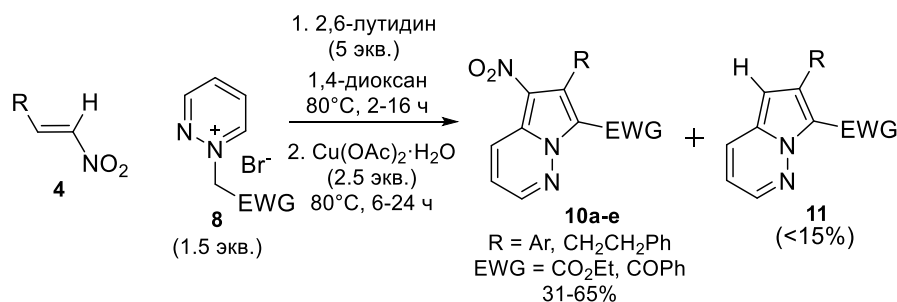
В результате данной методики целевые пирролопиридазины **9** получались с выходами от умеренных до высоких в случае как электронодонорных, так и электроноакцепторных арильных заместителей во фторнитроалкенах. Важно отметить различие скорости отдельных стадий реакции в зависимости от природы заместителей. Для фторнитроалкенов с нейтральными заместителями времена обеих стадий были соизмеримы (продукты **9а-9г**). Для нитроалкена с *p*-нитрофенильным заместителем стадия циклоприсоединения протекала чрезвычайно быстро, в то время как длительное нагревание было необходимо для окисления с образованием **9д**. Напротив, для электронодонорного 4-метоксифенилзамещенного нитроалкена было необходимо длительное нагревание (25 ч) на первой стадии, в то время как окисление протекало достаточно быстро (продукт **9е**). В случае фенацил-замещенной пиридазиниевой соли продукт **9ж** был получен с высоким выходом. В этом случае окисление протекало значительно быстрее по сравнению с **9д**. Цианозамещенный продукт **9з** был получен с выходом 35%, что можно связывать с нестабильностью и одновременно низкой предрасположенностью соответствующего насыщенного аддукта к окислению.



Помимо фторнитроалкенов **1**, реакция с пиридазиниевыми илидами изучена и для α -незамещенных нитроалкенов **4**. Как было отмечено ранее, для случая пиридиниевых илидов аннелирование с α -незамещенным нитроалкеном приводило к продукту элиминирования HNO₂ с низким выходом. Однако, для пиридазиниевых илидов хемоселективность изменялась коренным образом. Аннелирование солей **8** с α -незамещенными нитроалкенами **4** позволило получать нитрозамещенные пирролопиридазины **10** в качестве основных продуктов с хорошей хемоселективностью и умеренными выходами (Схема 7). Для всех случаев нитроалкенов стадия циклоприсоединения протекала быстро, в то время как окисление требовало более

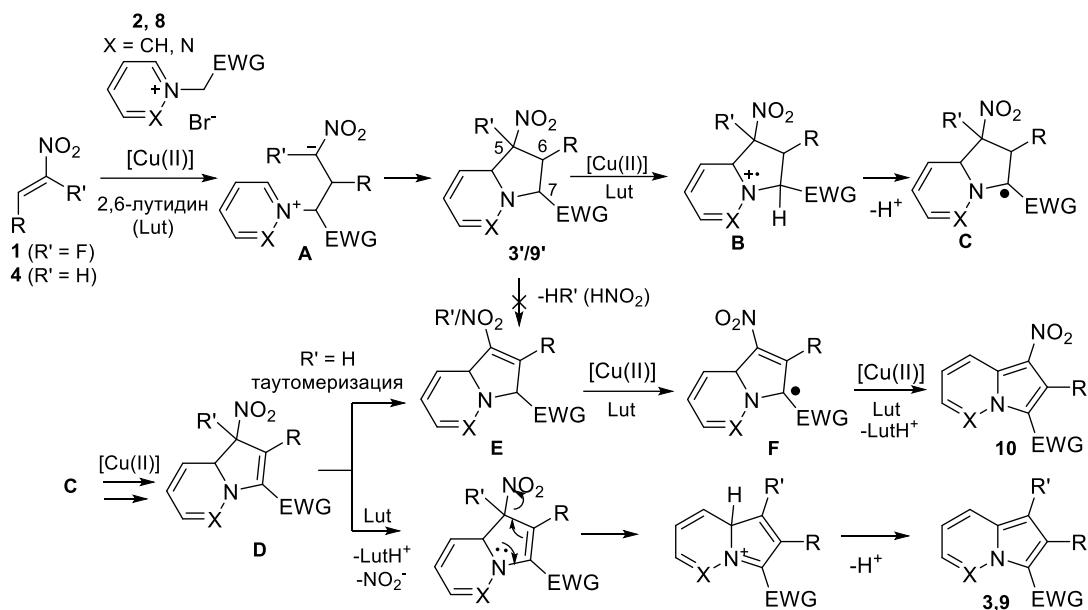
продолжительного нагрева. 5-Незамещенные продукты **11** получались в небольших количествах (<15%) и легко отделялись колоночной хроматографией.

Схема 7



Проведенное исследование области применения реакции медь-промотируемого окислительного [3+2]-аннелирования нитроалкенов с пиридиниевыми и пиридазиниевыми илидами позволяет сделать выводы о механизме реакции (Схема 8). Во-первых, ярко выраженная зависимость реакционной способности нитроалкенов в данной реакции от заместителей в ароматическом кольце является свидетельством в пользу постадийного механизма [3+2]-циклоприсоединения, нежели синхронного процесса, т. е. присоединение илида к нитроалкену по Михаэлю через интермедиат **A** сопровождается последующим замыканием цикла с образованием циклоаддукта **3'**/**9'**. Далее окисление циклоаддукта Cu (II) по узловому атому азота приводит к образованию катион-радикала **B**, который претерпевает отщепление протона с образованием стабилизированного радикала (**C**) в положении 7. Дальнейшее окисление радикала **C** с потерей протона приводит к частично насыщенному интермедиату **D**, который нестабилен и претерпевает либо элиминирование HNO₂ (в случае фторзамещенных субстратов), либо таутомеризуется в соединение **E**, содержащее нитроалкеновый фрагмент, который и обуславливает его повышенную стабильность. Дальнейшее элиминирование HNO₂ или второй акт окисления по положению 7 через радикал **F** приводит к продуктам **3,9** и **10** соответственно. Интермедиаты **9'** благодаря их повышенной стабильности были выделены и охарактеризованы. С помощью контрольных экспериментов удалось подтвердить механизм их ароматизации посредством окисления с последующим отщеплением HNO₂. Альтернативный механизм отщепления с последующим окислением может быть исключен, так как циклоаддукты **9'** не вступали в реакцию с сильным основанием DBU в отсутствие соли меди. Важно отметить, что для фторнитроалкенов во всех случаях получались фторсодержащие гетероциклы. Хемоселективное протекание элиминирования HNO₂ можно связывать с тем, что связь C-F является более прочной, чем связь C-N в нитросоединениях.

Схема 8



Таким образом, в результате исследования медь-промотируемых реакций окислительного аннелирования нитроалкенов с пиридиниевыми и пиридазиниевыми илидами была разработана методология данного процесса и найдены оптимальные реагенты ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 2,6-лутидин) для получения функционализированных индолизинов и пирроло[1,2-*b*]пиридазинов.

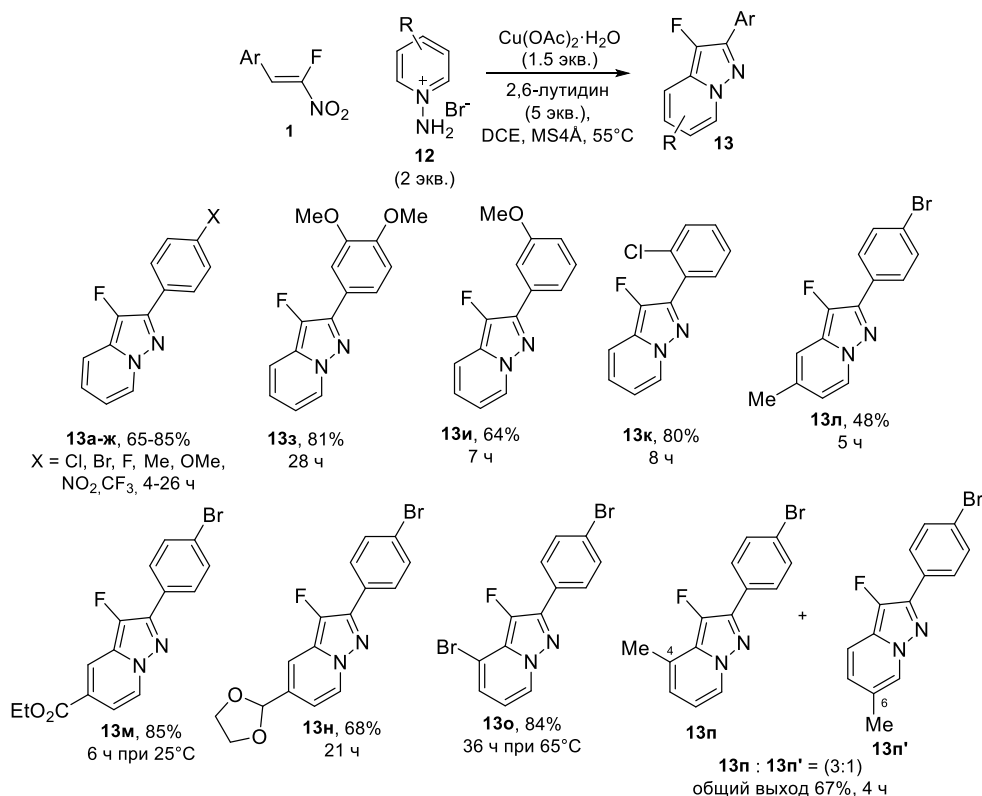
2. Окислительное аннелирование нитроалкенов с азиниевыми имидами. Синтез пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и их аза-аналогов.

Исходя из проведенной работы по синтезу индолизинов и пирролопиридазинов, полученных на основе азиниевых илидов, логично предположить, что реакция окислительного [3+2]-аннелирования может протекать и с другими похожими 1,3-диполями – пиридин-*N*-имидами, которые генерируются из соответствующих аминопиридиниевых солей. В качестве стартовых экспериментов было исследовано взаимодействие нитроалкена **1a** с аминопиридиниевой солью **12a**. Однако, в условиях синтеза индолизинов (DCE , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2,6-лутидин, 0-25°C) были обнаружены лишь следовые количества целевого пиразоло[1,5-*a*]пиридина **13a**. В ходе оптимизации было показано, что полное превращение нитроалкена в продукт **13a** с хорошим выходом достигается при нагревании реакционной смеси до 55°C.

Исследование влияния заместителей в арильных группах фторнитроалкенов на протекание окислительного аннелирования с пиридин-*N*-имидами выявило особенности, схожие с наблюдавшимися для реакции с азиниевыми илидами (Схема 9). Во всех случаях наблюдались высокие выходы продуктов **13a-з**. Аннелирование аминопиридиниевой соли с нитроалкенами **1**, содержащими электроноакцепторные арильные заместители (4-метоксикарбонил-, 4- CF_3) протекало быстрее, чем с нейтральными субстратами, в то время как в случае нитроалкенов с электронодонорными арильными заместителями реакция

замедлялась. Методика была также успешно применена к *мета*- и *орто*-замещенным ароматическим нитроалкенам с получением продуктов **13и,к** с хорошими выходами.

Схема 9

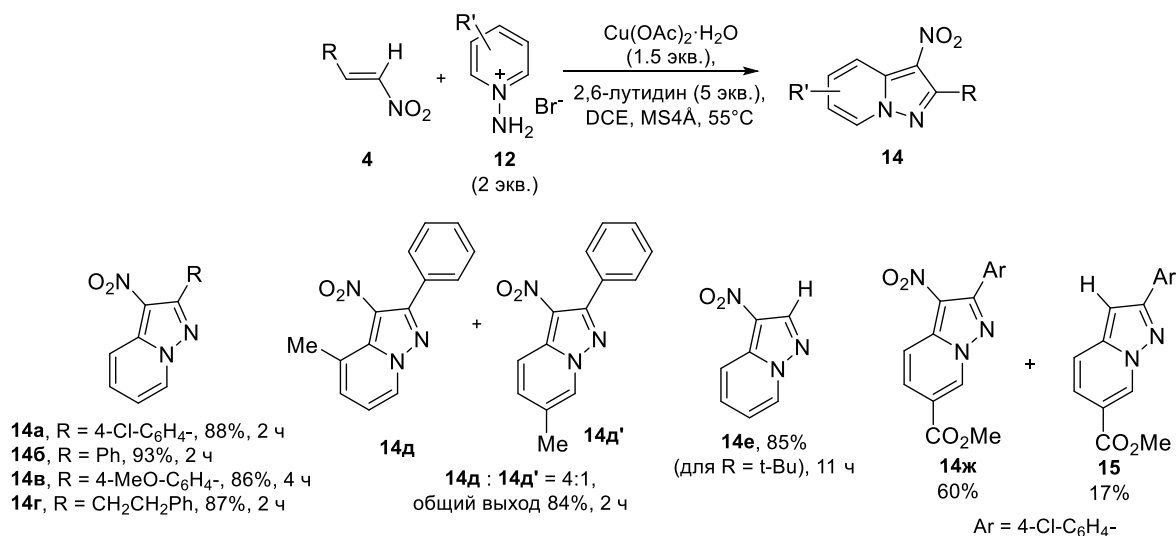


Изучение реакций солей, замещенных по пиридиновому кольцу, показало возможности синтеза C4-C6-замещенных гетероциклов. Так, в случае 4-метил-аминопиридиний бромида был получен продукт **13л** с удовлетворительным выходом (48%). Как и в случае с синтезом индолизинов (см. выше), некоторое понижение выхода может быть обусловлено побочными процессами, вызванными повышенной кислотностью метильной группы в γ -положении. Реакции аннелирования с другими 4-замещенными аминопиридиниевыми солями показали хорошие результаты. Так, для соли, содержащей сложноэфирную группу, продукт (**13м**) был получен с отличным выходом, при этом реакция протекала при стандартных условиях без нагревания. Также метод применим для соли с диоксолановой группой (продукт **13н**). Для 3-замещенных пиридиниевых солей была изучена региоселективность окислительного аннелирования. Для 3-бром-аминопиридиний бромида продукт **13о** был получен с высоким выходом, однако, для полного протекания реакции требовалось повышение температуры до 65°C. В этом случае наблюдалась хорошая региоселективность образования 4-замещенного изомера **13о** (8:1 4-Br/6-Br). Реакция с 3-метил-аминопиридиний бромидом привела к образованию неразделимой смеси региоизомеров (**13п/13п'**) в отношении 3:1 с преобладанием 4-замещенного изомера. В случае 2-замещенных аминопиридиниевых солей реакция аннелирования не протекала даже при нагревании до 80°C, что можно объяснить пониженной способностью стерически нагруженных солей к депротонированию до *N*-иминов. Таким образом, региохимические

закономерности синтеза пиразоло[1,5-а]пиридинов **13** схожи с обнаруженными ранее для синтеза индолизинов **3**.

Применимость медь-промотируемого аннелирования с *N*-имидами была изучена на нитроалкенах с разнообразными заместителями в α -положении. Применение стандартной методики к α -незамещенным нитроалкенам привело к хемоселективному образованию 3-нитропиразоло[1,5-а]пиридинов (Схема 10). Интересно отметить, что в отличие от синтеза индолизинов, образования 3-незамещенных продуктов не наблюдалось, что свидетельствует о предрасположенности интермедиатов к глубокому окислению (подробнее – см. механизм). Продукты **14** получались с отличными выходами после 2-4 часов нагревания при 55°C для субстратов, содержащих донорные и слабоакцепторные заместители в арильном кольце (**14а-в**). Кроме этого, данный метод оказался успешно применим и к нитроалкenu с алифатическим заместителем в β -положении (продукт **14г**). Региоселективность для случая 3-замещенных аминопиридиниевых солей оказалась близка к наблюдаемой для фторзамещенных пиразолопиридинов (4:1 **14д/14д'**). Интересно, что для β -*трет*-бутил-замещенного нитроалкена реакция привела к образованию 3-нитро-пиразоло[1,5-а]пиридина **14е** с высоким выходом. Это можно объяснить отщеплением *трет*-бутильного катиона в ходе реакции (см. механизм ниже).

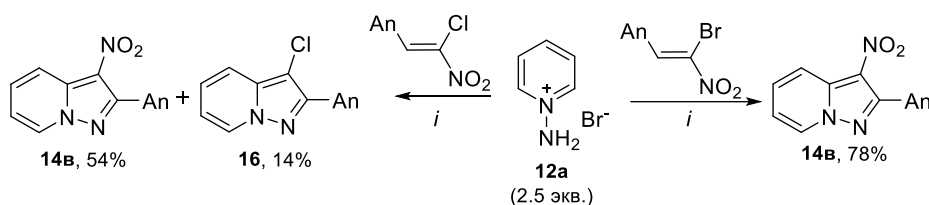
Схема 10



Для всех вышеупомянутых случаев окислительное аннелирование как для фторнитроалкенов, так и для α -незамещенных нитроалкенов протекало с практически абсолютной хемоселективностью. Исключение обнаружено для реакции с аминопиридиниевой солью **12ж** с электроноакцепторной сложноэфирной группой в β -положении кольца. Для α -незамещенного нитроалкена **4а** (R = 4-Cl-C₆H₄-) были получены как 3-нитро- (**14ж**), так и 3-незамещенный (**15**) продукты. Таким образом, наличие акцепторной группы в β -положении способствует понижению хемо- и региоселективности процесса. Причины данного явления будут рассмотрены далее (см. механизм).

В случае реакции хлорнитроалкена с аминопиридиний бромидом **12a** преимущественно получался нитро-замещенный продукт **14в** и небольшое количество 3-хлорзамещенного пиразолопиридина **16** (Схема 11). Это показывает обращение хемоселективности при переходе от пиридиниевого илида (см. Схему 5) к имину, в результате чего наиболее благоприятным оказывается элиминирование менее основного хлорид-иона. В случае α -бромнитроалкена продукт **14в** был получен хемоселективно с высоким выходом, в то время как 3-бромзамещенного продукта не было детектировано.

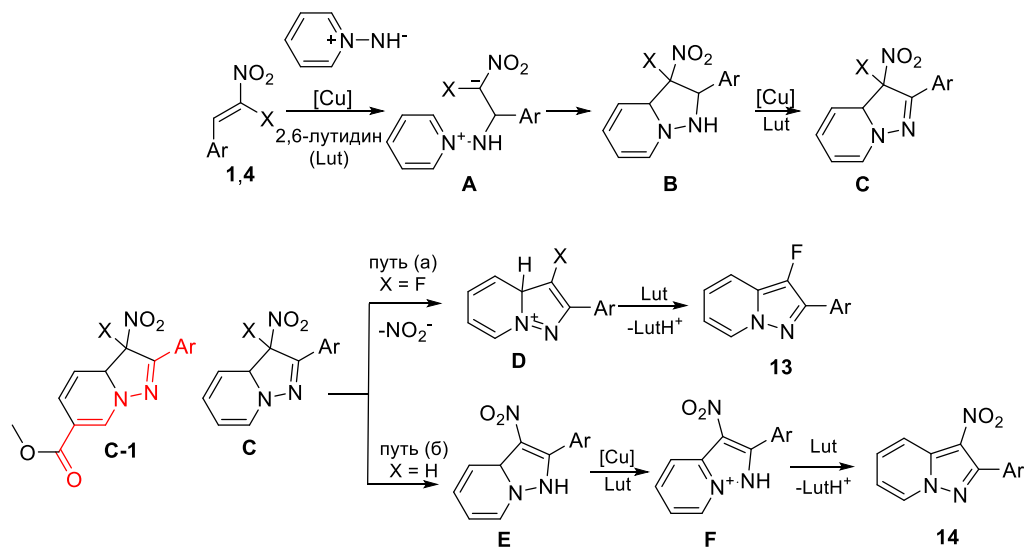
Схема 11



i: Cu(OAc)₂·H₂O (1.5 экв.), 2,6-лутидин (5 экв.), DCE, MS4Å, 55°C, 24 ч
An = 4-MeO-C₆H₄-

Схожие зависимости скоростей реакции для окислительного аннелирования нитроалкенов с пиридиениевыми илидами и имидами подтверждают предположение об одинаковом типе механизма для этих двух процессов (Схема 12).

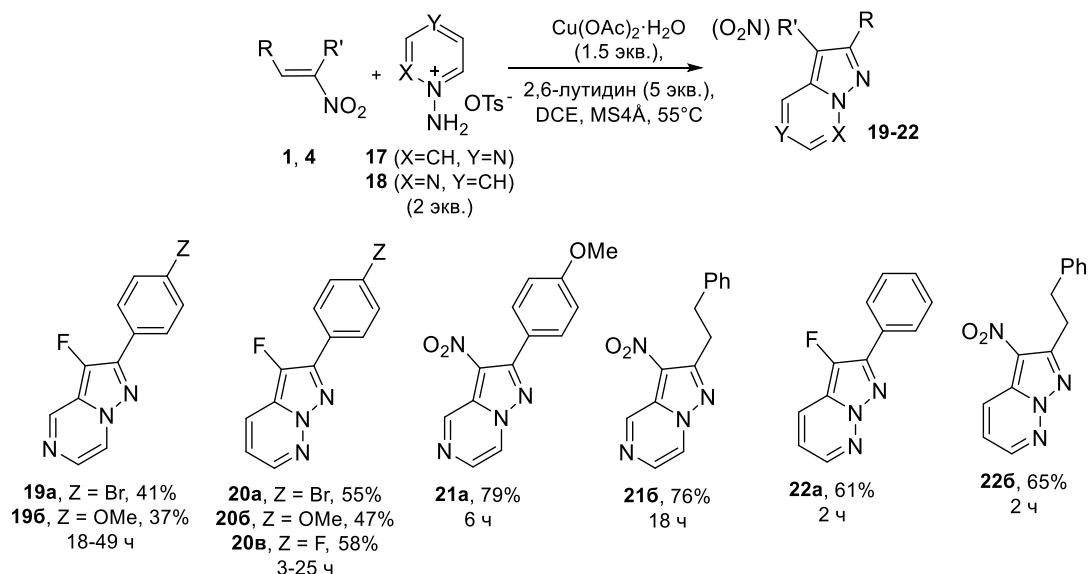
Схема 12



Как и в случае реакции с илидами, наиболее вероятен постадийный механизм с присоединением образующегося при депротонировании соли **12** *N*-имида по Михаэлю (через интермедиат **A**) и последующей циклизацией с образованием нестабильного циклоаддукта **B**. Его окисление Cu(OAc)₂ приводит к интермедиату **C** с насыщенным пиразольным циклом, который в случае фторнитроалкенов претерпевает элиминирование HNO₂ с образованием продуктов **13**. В случае α -незамещенных нитроалкенов хемоселективность реакции (образование нитрозамещенных продуктов **14**) можно объяснить тем, что интермедиат **C** (при X = H) может таутомеризоваться в более стабильную структуру **E**, содержащую сопряженный нитроенаминовый фрагмент. Это предотвращает элиминирование HNO₂, которое наблюдалось в случае реакции нитроалкенов с *N*-илидами. В результате

нитроенамин **Е** подвергается дальнейшему окислению с образованием продуктов **14**. Понижение хемоселективности для случаев пиридиновых иминов с акцепторной группой в γ -положении можно объяснить стабилизацией интермедиата **С** благодаря наличию сопряжения между атомом азота в голове моста и акцепторной группой (структура **С-1**). Стабилизация **С-1** приводит к подавлению как элиминирования HNO_2 (с образованием интермедиата **Д** в случае фторнитроалкенов), так и таутомеризации с последующим окислением в случае α -незамещенных нитроалкенов, в результате чего падает хемоселективность процесса.

Схема 13



Окислительное [3+2]-аннелирование было опробовано для синтеза других аза-аналогов индолизинов на основе аминоквадрониевой и аминоквадрониевой солей. Исходные соли были получены из соответствующих гетероциклов аминированием с использованием $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (для **17**) или TsONH_2 (для **18**). При этом возможности применения таких аминоквадрониевых солей в реакциях [3+2]-аннелирования практически не изучались в литературе. Для исследуемой реакции удалось успешно получить фтор- и нитрозамещенные пиразоло[1,5-*a*]пиридазины **19-20** и пиразоло[1,5-*b*]пиридазины **21-22** из фторнитроалкенов и α -незамещенных нитроалкенов. Для достижения полного превращения нитроалкенов был необходим продолжительный нагрев при 55°C , особенно в случае аминоквадрониевой соли **17**, что свидетельствует о пониженной реакционной способности *N*-иминов более электронодефицитных пиразина и пиридазина по сравнению с пиридин-*N*-иминами. (Схема 13).

Таким образом, в результате исследования аннелирования нитроалкенов с аминоквадрониевыми солями были разработаны подходы к синтезу функционализированных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и их аза-аналогов (пиразоло[1,5-*a*]пиридазинов и пиразоло[1,5-*b*]пиридазинов). Детально исследованы хемоселективность, региоселективность и механистические особенности реакции окислительного аннелирования.

3. Окислительное аннелирование нитроалкенов с азолиевыми илидами. Получение [5,5]-аннелированных ароматических гетероциклов.

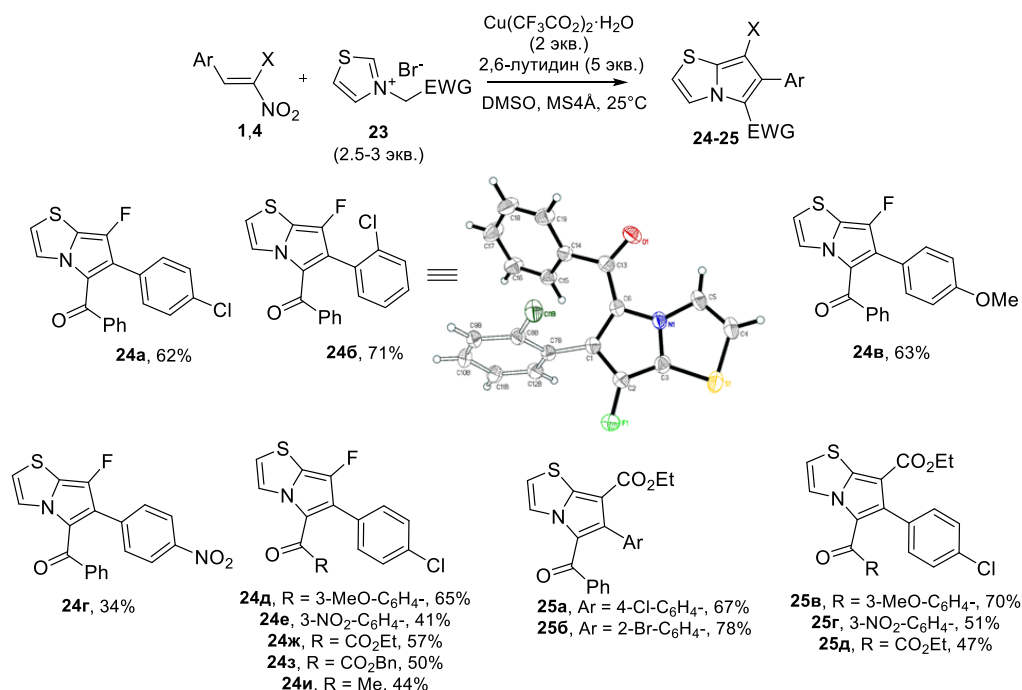
По сравнению с индолизинами синтез и химические свойства ароматических [5,5]-аннелированных гетероциклов намного меньше представлены в литературе. Такие соединения и их насыщенные производные во многих случаях нестабильны и обладают высокой реакционной способностью, в связи с чем известно немного способов их получения. Пирроло[2,1-*b*]тиазолы являются наиболее известными из [5,5]-аннелированных гетероциклов, благодаря исследованиям их противораковой и противоопухолевой активности, что делает их получение окислительным аннелированием весьма актуальным.

В условиях, аналогичных синтезу рассмотренных ранее [6,5]-аннелированных гетероциклов, реакция нитроалкенов **1** с тиазолиевыми солями **23** не протекала вовсе. При этом было найдено, что пирролотиазолы можно получить с высокими выходами после некоторой модификации условий реакции медь-промотируемого аннелирования. Так, необходимо использовать более полярный растворитель (DMSO). При подборе различных солей меди наилучшие результаты были достигнуты при использовании 2 экв. трифторацетата меди (II). Ввиду предрасположенности тиазолиевых солей к побочным процессам (димеризация, образование карбенов при депротонировании C2) для достижения полной конверсии нитроалкена необходимо использовать повышенное количество тиазолиевых солей (2.5-3.5 экв.) по сравнению с синтезом [6,5]-аннелированных гетероциклов. Таким образом, тщательная модификация условий медь-промотируемого аннелирования в зависимости от используемого типа 1,3-диполей является ключевым моментом.

В оптимизированных условиях были с успехом получены фторсодержащие пирролотиазолы **24** из α -фторнитроалкенов и пирролотиазолы **25**, содержащие сложноэфирную группу, из нитроциннаматов (Схема 14). Пирролотиазолы на основе фторнитроалкенов с нейтральными и электронодонорными заместителями (**24а-в**) получались с хорошими выходами. Для нитроалкена с электронодефицитным 4-нитрофенильным заместителем продукт **24г** был получен с пониженным выходом, что свидетельствует о чувствительности реакции с тиазолиевыми илидами к побочным процессам. Тиазолиевые соли **23** с различными фенацильными заместителями оказались успешно применимы для синтеза пирролотиазолов (продукты **24д-24е**), причем скорость реакции увеличивалась при введении электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо. Для тиазолиевых солей со сложноэфирными группами реакции с образованием пирролотиазолов (**24ж-24з**) протекали значительно медленнее, что отличает данную реакцию от синтеза индолизинов. Это отличие может быть обусловлено различной стабильностью как самих илидов, так и промежуточных комплексов илидов с Cu(II). Аналогичное замедление реакции отмечено и для ацетилзамещенной соли (продукт **24и**). Схожие зависимости

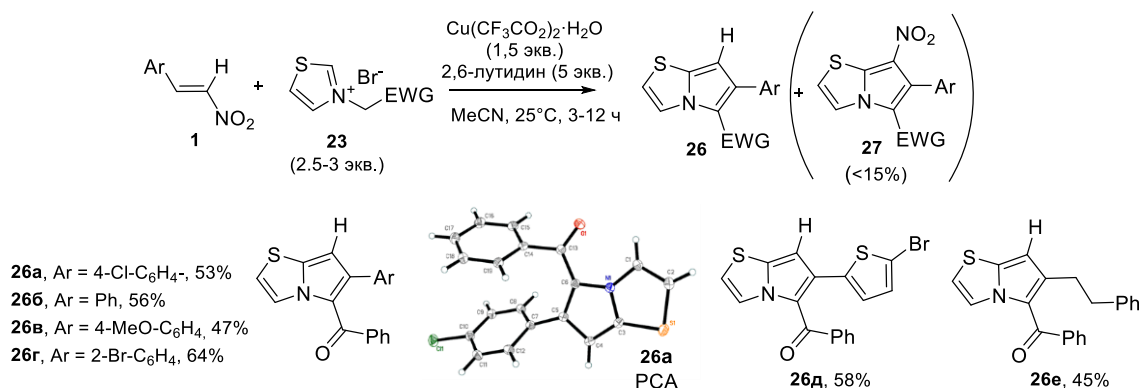
наблюдались и для синтеза пирролотиазолов **25** со сложноэфирной группой, полученных из соответствующих нитроциннамов.

Схема 14



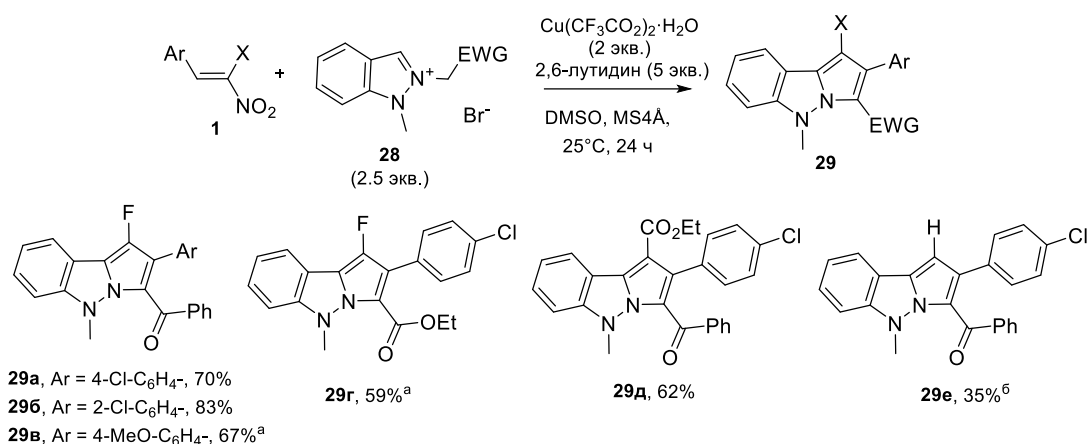
Для случая α -незамещенного нитроалкена **4** реакция с тиазольевой солью **23а** (EWG = C₆H₅) в оптимальных условиях ($\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, лутидин, DMSO, 25°C) привела к образованию 7-незамещенного (**26а**) и 7-нитрозамещенного (**27а**) продуктов в соотношении 3:1. При этом уменьшение количества окислителя до 1.5 экв. и смена растворителя на ацетонитрил привела к увеличению хемоселективности, в результате чего удалось выделить продукт **26а** с умеренным выходом (53%). В модифицированных условиях (1.5 экв. $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, MeCN) была получена серия 7-незамещенных пирроло[2,1-*b*]тиазолов **26** из α -незамещенных нитроалкенов (Схема 15).

Схема 15



Пирролотиазолы получались с умеренными выходами для нитроалкенов с фенильным и 4-метоксифенильным заместителями (продукты **26б-26в**), и с хорошим выходом для 2-бромфенилзамещенного нитроалкена (продукт **26г**). Важно отметить, что реакция протекает с аналогичной хемоселективностью и схожими результатами также для нитроалкенов, содержащих гетарильный и алифатический заместители (продукты **26д-26е**).

Схема 16



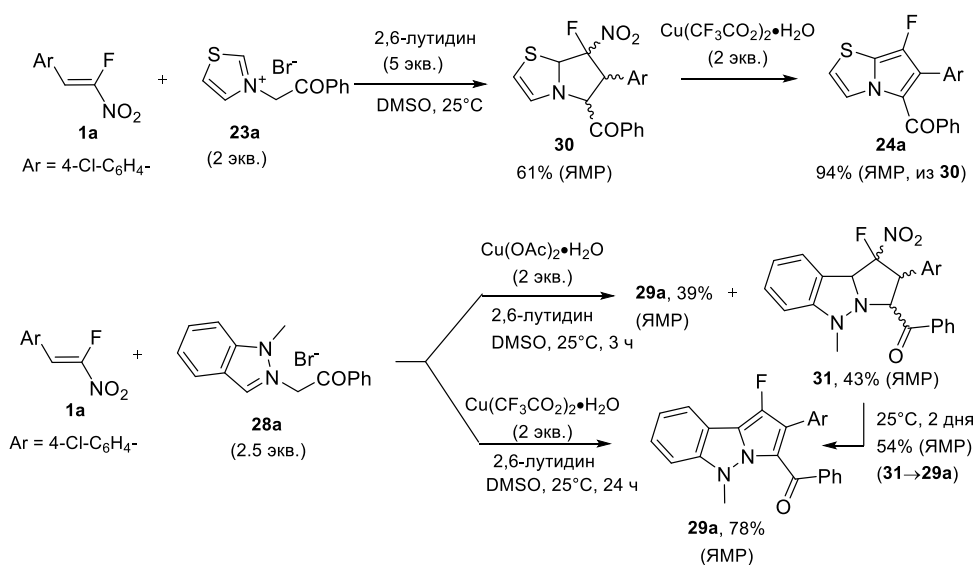
^a – 3.0 экв. соли **28**; время реакции 2 дня, ^b – MeCN в качестве растворителя

Помимо тиазольевых илидов, были исследованы реакции медь-прототируемого [3+2]-аннелирования с илидами других азолов. Согласно литературным данным, недавно были разработаны методы получения *N*-конденсированных азолов аннелированием бензимидазольевых и бензотиазольевых илидов. Однако илиды 1,2-азолов не используются в качестве 1,3-диполей в реакциях [3+2]-аннелирования. В результате данной работы было показано, что с помощью медь-прототируемого аннелирования можно получить новую гетероциклическую систему - пирроло[1,2-*b*]индазол. Реакция нитроалкена с индазольевой солью **28** с использованием системы Cu(CF₃CO₂)₂/лутидин протекала легко и с хорошими выходами (Схема 16). Реакция применима как для фторнитроалкенов с образованием фторсодержащих пирролоиндазолов **29а-29г**, так и для нитроциннамата с образованием продукта **29д**. В случае α-незамещенного нитроалкена продукт **29е** был получен с пониженным выходом (35%), вероятно, по причине протекания побочных реакций.

Механистические особенности аннелирования нитроалкенов с азольевыми илидами были отдельно изучены с помощью контрольных экспериментов. В случае реакции аннелирования фторнитроалкена **1а** с тиазольевой солью **23а** и лутидином в отсутствие соли меди удалось зафиксировать образование насыщенного аддукта **30** (Схема 20). Однако, в отличие от стабильных при стандартных условиях частично насыщенных пирролопиридазинов (см. Схему 10) соединение **30** оказалось крайне чувствительно к следам воды и легко разлагалось при попытке экстракции или колоночной хроматографии. В присутствии 2 экв. Cu(CF₃CO₂)₂·H₂O полученный *in situ* аддукт **30** легко подвергался окислению с элиминированием HNO₂ с образованием целевого пирроло[2,1-*b*]тиазола **24а**. Как было отмечено при оптимизации условий реакции, аннелирование в присутствии Cu(CF₃CO₂)₂·H₂O приводило к более высоким выходам по сравнению с классическим промотором Cu(OAc)₂·H₂O. Причину данной зависимости можно пронаблюдать на примере реакции фторнитроалкена **1а** с индазольевой солью **28а** (Схема 17). В присутствии ацетата меди реакция протекала быстро (нитроалкен **1а** был израсходован полностью через 3 часа после начала реакции), однако согласно ¹⁹F ЯМР анализу в смеси присутствовали как

целевой гетероцикл **29a**, так и насыщенный циклоаддукт **31**, который очень медленно подвергался окислению. В случае $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ нитроалкен **1a** расходовался медленнее, однако аддукт **31** был обнаружен в реакционной смеси лишь в следовых количествах. Через 24 часа после начала реакции, нитроалкен полностью израсходовался с образованием **29a** с высоким выходом. Данную тенденцию можно объяснить более слабыми основностью и координирующей способностью трифторацетата по сравнению с ацетатом, что повышает окислительную способность соответствующей соли меди (II). Медленное образование весьма нестабильных насыщенных аддуктов **31** и их быстрое окисление снижает вероятность протекания побочных процессов, что способствует повышению выхода в случае трифторацетата меди.

Схема 17



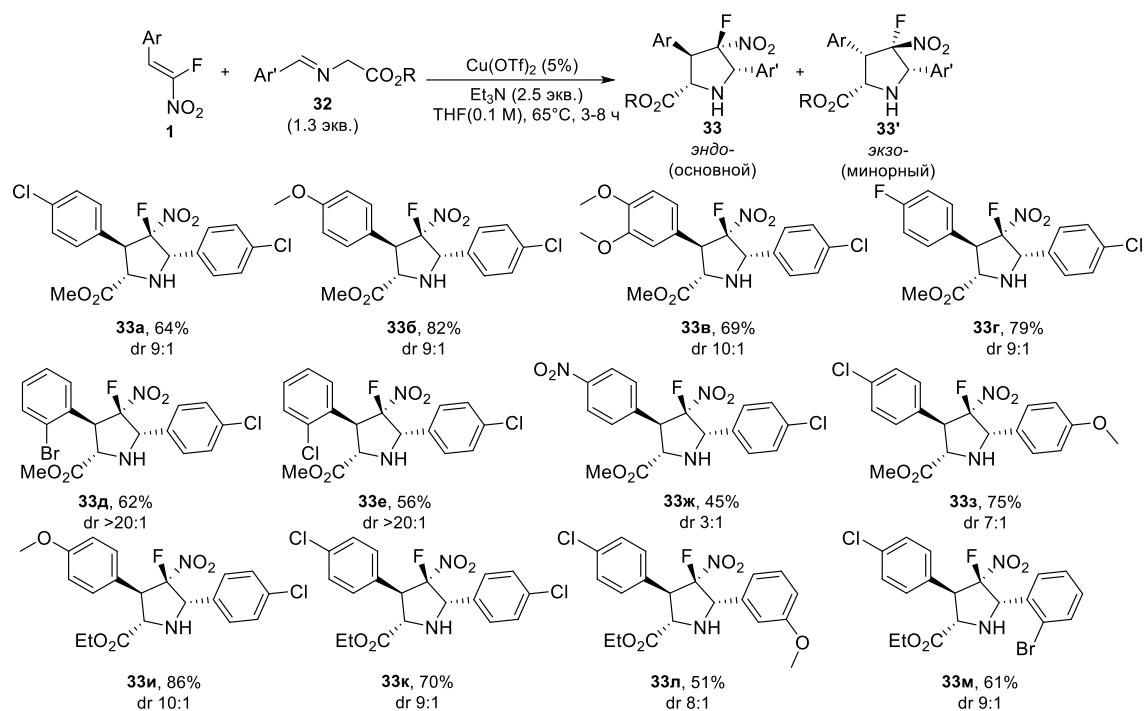
Таким образом, в результате исследования реакции окислительного аннелирования нитроалкенов с азолиевыми илидами были получены весьма востребованные в медицинской химии пирроло[2,1-*b*]тиазолы и ранее неизвестные пирроло[1,2-*b*]индазолы. Установлено, что при использовании азолиевых илидов для получения [5,5]-аннелированных гетероциклов необходимо использовать DMSO в качестве растворителя и трифторацетат меди, являющийся более сильным окислителем.

4. Реакции [3+2]-циклоприсоединения α -галонитроалкенов с ациклическими азометиновыми илидами

В отличие от практически не исследованных реакций нитроалкенов с илидами циклических азинов и азолов, реакции нитроалкенов с ациклическими азометиновыми илидами достаточно широко представлены в литературе. В рамках данной работы проводилось изучение применимости медь-промотируемых реакций [3+2]-аннелирования с ациклическими азометиновыми илидами к α -галонитроалкенам, что не было исследовано ранее. Основное внимание в данной части работы уделено получению функционализированных пирролидинов и пирролов.

Реакция фторнитроалкена **1a** с предшественником азометинового илида - имином **32a**, в отличие от реакций нитроалкенов с азиниевыми и азолиевыми илидами, не протекала в присутствии лутидина. При использовании более сильного основания – триэтиламина, в присутствии солей меди, был выделен пирролидин **33a** в виде смеси двух диастереомеров, который в условиях окислительного аннелирования (1.5-2 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) лишь в небольшой степени подвергался окислению в соответствующий пиррол. В процессе оптимизации условий было найдено, что пирролидин может быть получен с высоким выходом (88% согласно ^{19}F ЯМР) и хорошей стереоселективностью ($\text{dr} = 10:1$) при использовании 5 мол. % $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в качестве катализатора при проведении реакции в THF при 65°C .

Схема 18

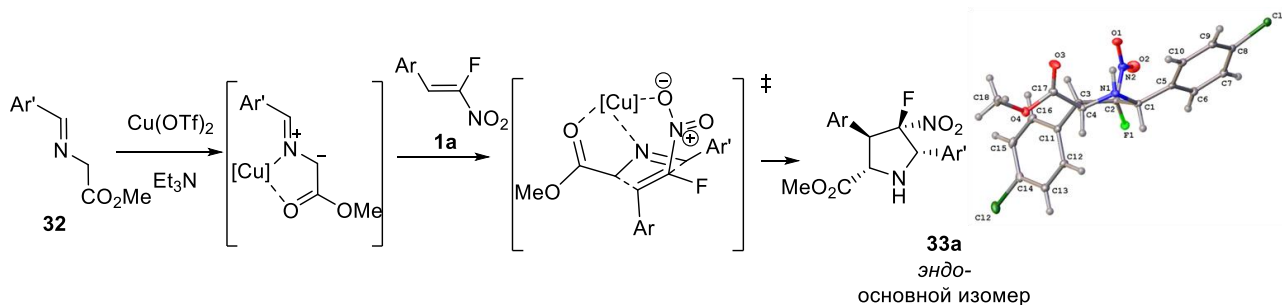


В оптимизированных условиях была получена представительная серия β -фтор- β -нитропирролидинов **33** с высокими выходами. Практически полная диастереоселективность (>20:1 согласно ^{19}F ЯМР анализу реакционной смеси) наблюдалась для нитроалкенов, содержащих стерически нагруженный *o*-хлор- или *o*-бромфенильный заместитель (продукты **33д**, **33е**). Высокие выходы и диастереоселективность ($\approx 10:1$) были получены для нитроалкенов с электронодонорными (продукт **33б-в**) и нейтральными (**33а**, **33г**) арильными заместителями. В случае нитроалкена с сильноакцепторным *m*-нитрофенильным заместителем продукт **33ж** был получен с умеренной диастереоселективностью (3:1 *эндо/экзо*) и выходом 45%. В этом случае наблюдалось ускорение реакции, что приводило к образованию побочных продуктов. Кроме этого, реакция успешно протекала для различных иминов **32**, полученных из соответствующих альдегидов с нейтральными (4-хлор-, 3-метоксифенил-), электронодонорными (4-метоксифенил-) и стерически нагруженными (2-бромфенил-) арильными заместителями с образованием продуктов **33з-33м**. Для иминов, полученных из электроноакцепторных

(4-нитробензальдегид, 4-цианобензальдегид) или алифатических альдегидов (гидрокоричный альдегид) получить пирролидины не удалось ввиду спонтанного разложения таких иминов в условиях реакции.

Структуры и стереохимия продуктов **33** были подтверждены ЯМР-спектроскопией, в том числе, двумерной (^1H - ^1H NOESY), а также РСА. Здесь следует отдельно отметить конформацию пирролидинового кольца (Схема 13), определяемую наличием объемных арильных заместителей. Наиболее выведенным из плоскости кольца оказывается атом азота (N1), а не атом углерода фрагмента C–F, что отличает полученные соединения от β -фторпирролидинов, представленных в литературе.

Схема 19

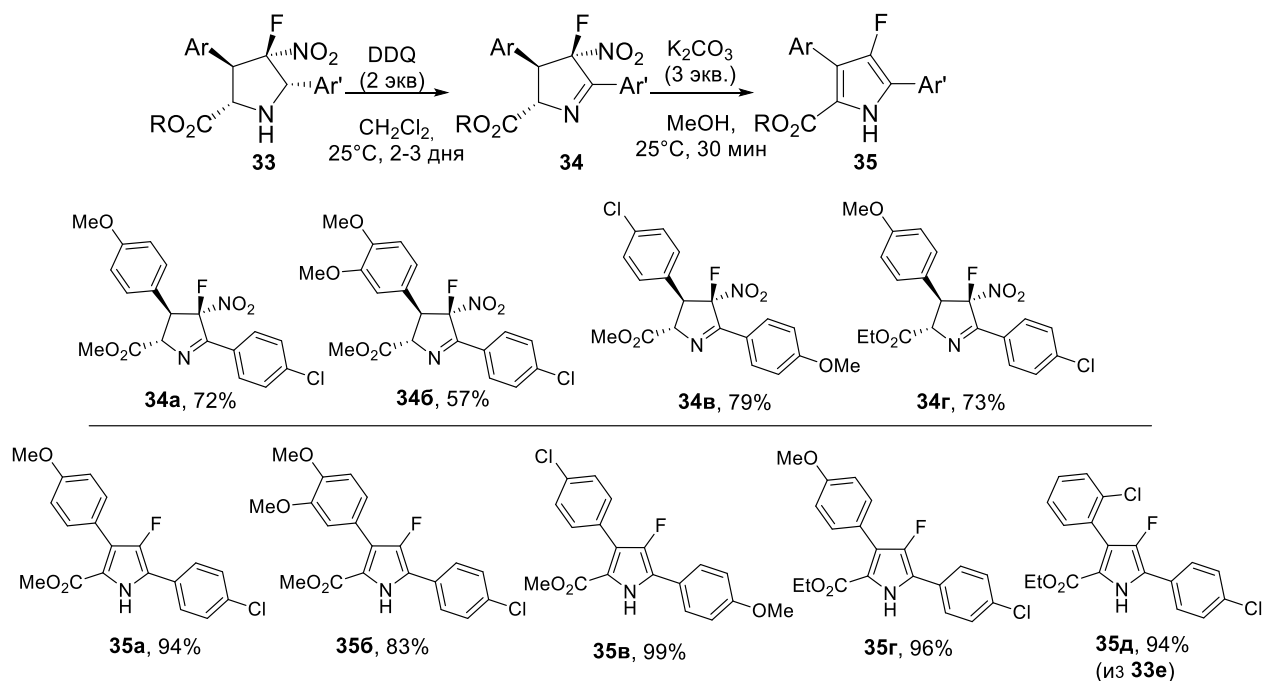


Стереоселективность реакции можно объяснить моделью, представленной на схеме 19. Азотинный илид реагирует из наиболее термодинамически устойчивой W-конформации при E-конфигурации двойной связи C=N через промежуточное образование комплекса, где имеет место координация меди с иминовым атомом азота и кислородом сложноэфирной группы. Эндо-подход (относительно нитрогруппы) представляется более предпочтительным благодаря удаленности объемного арильного заместителя в нитроалкене от заместителей в илиде. Кроме этого, ключевым фактором, определяющим эндо-селективность, может быть координация меди по нитрогруппе. Ввиду отсутствия посторонних лигандов в условиях реакции, координирующими частицами могут выступать лишь реагирующие молекулы и растворитель. Действительно, значительное повышение эндо-селективности для реакций в менее полярных растворителях (THF) можно связывать с ослаблением координации $\text{Cu}(\text{II})$ с молекулами растворителя, что усиливает влияние координации меди по нитрогруппе. В то же время, сильнополярные растворители, такие как MeCN, DMSO и спирты образуют с $\text{Cu}(\text{II})$ весьма устойчивые комплексы, что в случае рассматриваемой реакции приводит к ослаблению такой координации и падению эндо-селективности.

На основе реакции нитроалкенов с имидами **32** были изучены возможности синтеза пирролов. Были предприняты попытки как провести окислительное [3+2]-аннелирование в одну стадию, так и получить пирролы окислением пирролидинов **33**. В отличие от весьма нестабильных циклоаддуктов, получавшихся промежуточно в результате [3+2]-циклоприсоединения нитроалкенов с азиниевыми илидами и имидами (см. выше), пирролидины **33** оказались достаточно стабильны к окислению солями переходных металлов

даже при нагревании. При этом успешным оказалось окисление с помощью DDQ в мягких условиях (25°C, 1-3 дня). При этом были получены не ожидаемые пирролы **35**, а пирролины **34** с хорошими выходами (Схема 20). При окислении пирролидинов **33** DDQ при нагревании до 80°C в дихлорэтане получались неразделимые смеси пирролинов **34** и пирролов **35**.

Схема 20

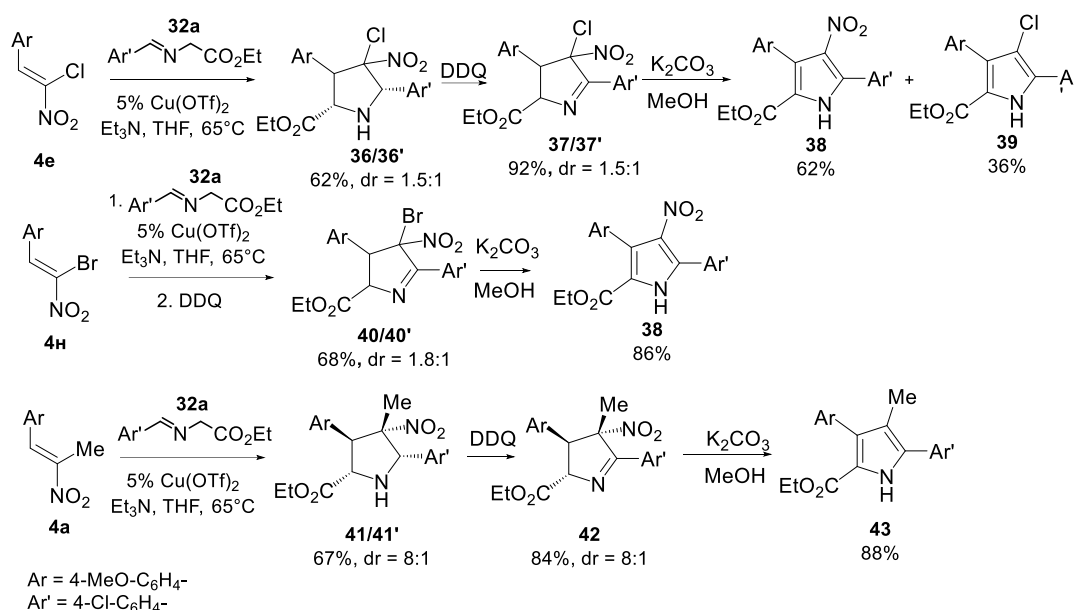


Хемоселективное превращение пирролина в пиррол оказалось возможным осуществить действием оснований (Схема 20). При использовании K_2CO_3 в MeOH пирролины **34** легко и быстро превращались во фторпирролы **35а-г** с выходами, близкими к количественным. В случае пирролидина **33е**, содержащего стерически нагруженный *o*-хлорфенильный заместитель, при действии DDQ получался пиррол **35д**. В этом случае пирролин оказался нестабильным, вероятно, за счет фактора отталкивания сближенных в пространстве заместителей, и легко подвергался элиминированию HNO_2 и в отсутствие основания.

Аналогичные трансформации были изучены для других α -галонитроалкенов ($Hal = Cl, Br$) (Схема 21). Как хлор-, так и бромнитроалкены реагировали с имином **32а** с образованием соответствующих пирролидинов **36/36'**, однако, в отличие от фторнитроалкенов, с низкой диастереоселективностью. В случае хлорпирролидина окисление DDQ привело к образованию пирролина с отличным выходом, который при действии K_2CO_3 прореагировал с образованием смеси β -нитро и β -хлорпирролов **37-38** в отношении 2:1. Определенно, на последней стадии наблюдалась конкуренция элиминирования HCl и HNO_2 . В присутствии основания, как и ожидалось, преобладало элиминирование менее основного хлорида. Для случая α -бромнитроалкена аналогичную последовательность стадий интересно использовать для селективного получения β -нитропирролов, так как хемоселективность стадии элиминирования может повыситься при наличии бромиды как лучшей уходящей группы. Действительно, [3+2]-циклоприсоединение бромнитроалкена с имином **32а** привело к

образованию пирролидина, который без очистки подвергали окислению DDQ с образованием пирролинов **39/39'** с общим выходом 68% и dr = 1.8:1. Таким образом, наблюдается схожая диастереоселективность для хлор- и бромнитроалкенов, что заметно отличается результата, наблюдаемого для фторнитроалкенов. Дальнейшая обработка пирролинов **40/40'** K₂CO₃ привела к селективному превращению в β-нитропиррол **38** с выходом 86%. Соответствующий бромпиррол в данном случае не был детектирован. Аналогичная последовательность стадий с успехом применима и для метилзамещенного нитроалкена; при этом были получены β-метилзамещенные пирролидин **41/41'**, пирролин **42** и пиррол **43**.

Схема 21



ВЫВОДЫ

1. Разработан новый универсальный подход к синтезу конденсированных гетероциклов с узловым атомом азота путем медь-промотируемого окислительного аннелирования нитроалкенов с *N*-илидами с использованием системы соль меди (II)/2,6-лутидин.
2. На основе данного метода разработаны методики получения функционализированных индолизинов и их аза-аналогов - пирроло[1,2-*b*]пиридазинов, пирразоло[1,5-*a*]пиридинов, пирразоло[1,5-*a*]пирозинов, пирразоло[1,5-*b*]пиридазинов с высокими выходами.
3. Разработана методика получения функционализированных [5,5]-аннелированных гетероциклов - пирроло[2,1-*b*]тиазолов, а также ранее неизвестных пирроло[1,2-*b*]индазолов.
4. Изучены механистические особенности реакции окислительного аннелирования. Предложен механизм процесса, включающий постадийное [3+2]-циклоприсоединение, окисление насыщенного аддукта и элиминирование HNO₂ или дальнейшее окисление.

5. Разработан метод получения функционализированных пирролидинов и пирролов $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -катализируемым циклоприсоединением α -галонитроалкенов с ациклическими азометиновыми илидами.
6. С использованием разработанных методов был получен ряд новых и малоизученных фторсодержащих гетероциклов, представляющих интерес для медицинской химии и испытаний биологической активности.

Результаты работы представлены в следующих публикациях:

1. Motornov V. A., Tabolin A. A., Nelyubina Y. V., Nenajdenko V. G., Ioffe S. L. Copper-mediated oxidative [3+2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium ylides: general access to functionalized indolizines and efficient synthesis of 1-fluoroindolizines // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – №. 6. – P. 1442-1454.
2. Motornov V. A., Tabolin A. A., Nelyubina Y. V., Nenajdenko V. G., Ioffe S. L. Copper-mediated oxidative [3+ 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium imines: efficient synthesis of 3-fluoro- and 3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyridines // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – №. 7. – P. 1436-1448.
3. Motornov V. A., Ioffe S. L., Tabolin A. A. [3+2]-Annulation reactions with nitroalkenes in the synthesis of aromatic five-membered nitrogen heterocycles // *Targets Heterocycl. Syst.* – 2020. – Vol. 23. – №. 12. – P. 237-260.
4. Motornov V. A., Tabolin A. A., Nelyubina Y. V., Nenajdenko V. G., Ioffe S. L. Copper-catalyzed [3+2]-cycloaddition of α -halonitroalkenes with azomethine ylides: facile synthesis of multisubstituted pyrrolidines and pyrroles // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – №. 15. – P. 3413-3427.
5. Motornov V. A., Tabolin A. A., Nenajdenko V. G., Ioffe S. L. α -Fluoronitroalkenes: useful building blocks for the construction of novel fluorinated heterocycles // *The Fifth International Scientific Conference “Advances in synthesis and complexing”, 22-26 April 2019, Moscow, Russia.* – Book of Abstracts, P. 77.
6. Motornov V., Tabolin A. A., Ioffe S. L. Alpha-fluoronitroalkenes: useful building blocks for the construction of novel fluorinated heterocycles // *21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019), 14-18 July 2019, Vienna, Austria.* – Book of Abstracts.
7. Motornov V. A., Tabolin A. A., Ioffe S. L. Alpha-fluoronitroalkenes: useful building blocks for the construction of novel fluorinated heterocycles // *International Conference “Catalysis and Organic Synthesis”, 15-20 September 2019, Moscow, Russia.* – Book of Abstracts, P. 188.
8. Моторнов В. А., Таболин А. А., Иоффе С. Л., Медь-промотируемые реакции [3+2]-аннелирования с нитроалкенами в синтезе азотсодержащих гетероциклов // *Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP».* – 17-20 мая 2021, Москва, Россия. – Сборник тезисов, С. 227-230.
9. Motornov V., Tabolin A., Ioffe S. Copper-mediated oxidative [3+2]-annulation reactions with nitroalkenes – new approach to functionalized N-fused heterocycles // *European Symposium on Organic Chemistry 2021, Virtual Mini-Symposium, 5-6 July 2021.* – Book of Abstracts. P. 144.