

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Волков Алексей Александрович

**Новые реакции арилирования с образованием связей
углерод–углерод и углерод–сера без использования
переходных металлов**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель: **Карчава Александр Вахтангович**

кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Аверина Елена Борисовна**

доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, профессор

Газиева Галина Анатольевна

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

Щекотихин Андрей Егорович

доктор химических наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», директор

Защита диссертации состоится «30» октября 2024 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/3123>.

Автореферат разослан «___» сентября 2024 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1

кандидат химических наук

Малошицкая О. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Открытие реакций кросс-сочетания с применением катализаторов на основе переходных металлов значительно изменило подход к синтезу органических соединений. Реакции такого типа, активно разрабатывавшиеся в конце XX века, сейчас являются ключевыми как в лабораторной практике, так и в промышленности. Их высокая эффективность, однако, сопряжена с рядом серьезных недостатков, которые ограничивают возможность их использования. Так, высокая стоимость переходных металлов и вспомогательных лигандов затрудняют масштабирование этих методов. Микропримеси переходных металлов представляют собой серьезную проблему для медицинской химии и при создании органических материалов, поскольку даже незначительное остаточное количество тяжелых металлов может вызвать существенное изменение свойств органических соединений и материалов на их основе. Помимо этого, подход металлокомплексного катализа имеет ряд врожденных недостатков, нивелировать которые не представляется возможным: реакции такого рода зачастую требуют продолжительного выдерживания реакционных смесей при высоких температурах, чувствительны к стерическим затруднениям при реакционном центре и не отличаются региоселективностью в случае полигалогензамещенных субстратов. Таким образом, разработка альтернативных, эффективных и отвечающих критериям устойчивого развития синтетических методов, не требующих использования соединений переходных металлов в качестве катализаторов, является актуальным направлением научных исследований.

Степень разработанности темы. Основными направлениями исследований в области разработки синтетических методов, не требующих использования катализаторов на основе переходных металлов, являются поиск альтернативных методов активации органических соединений, а также поиск новых реагентов и новых типов реакций. В последние годы активация химических процессов при помощи видимого света зарекомендовала себя как эффективный инструмент органического синтеза. Воздействие фотонов света на молекулы и их агрегаты генерирует возбужденные электронные состояния, открывая принципиально новые реакционные пути, недоступные при классической термической активации. При этом существенные затруднения вызывает неспособность большинства органических соединений поглощать видимый свет, что вынуждает использовать экзогенные фотосенсибилизаторы – вещества, способные эффективно поглощать видимый свет и передавать его энергию в реакционную систему. Поскольку многие распространенные на данный момент фотосенсибилизаторы являются соединениями переходных металлов, к ним применимы те же ограничения, что и для традиционных «термических» катализаторов. Альтернативный способ активации органических молекул, в частности арилгалогенидов, основан на предварительном образовании окрашенных донорно-акцепторных комплексов (ДА комплексов) с нуклеофильными реагентами или

электроноизбыточными вспомогательными добавками. Генерированные в реакционной среде донорно-акцепторные комплексы играют роль эндогенных фотосенсибилизаторов. Такой подход не только позволяет использовать те же исходные вещества, какие используются в каталитических методах, но и является привлекательным с точки зрения «зеленой химии».

В работе впервые предложены методы синтеза синтетически полезных *S*-арилтиокарбоксилатов и α -арилированных 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов, основанные на использовании арилгалогенидов в качестве арилирующих агентов и видимого света в качестве единственного активатора реакции.

Образование донорно-акцепторных комплексов с нуклеофилами не только позволяет активировать арилгалогениды в реакциях фотохимического кросс-сочетания, но и лежит в основе реакционной способности солей диарилиодония. Соли диарилиодония являются альтернативными арилирующими агентами для многих нуклеофилов, позволяющие получать продукты арилирования с высокими выходами в отсутствие катализаторов как при термической, так и фотохимической активации. Привлекательность солей диарилиодония в качестве арилирующих реагентов обусловлена их невысокой токсичностью и стабильностью при хранении, а их применимость в последнее время была в значительной мере расширена развитием новых однореакторных методов их синтеза.

Катализируемое солями переходных металлов арилирование этилксантогената калия приводит к образованию *S*-арилксантогенатов – потенциальных суррогатов ароматических тиолов. Однако на практике подобные реакции сопряжены с параллельно реализующимися дальнейшими превращениями *S*-арилксантогенатов в алкил(арил)сульфиды, и в случае металл-катализируемых реакций эти соединения зачастую являются единственными продуктами реакции. Подходом с наименьшей долей побочного превращения *S*-арилксантогенатов в условиях реакции арилирования является взаимодействие ароматических диазосоединений с этилксантогенатом калия, предложенное Лейкартом в конце XIX века. Разработанный нами новый метод арилирования *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония в мягких, некаталитических условиях не только позволяет избежать использования проблемных солей диазония, но и позволяет контролировать селективность образования желаемого продукта арилирования. Модификацией условий реакции можно добиться полной селективности образования либо продуктов прямого арилирования – *S*-арилксантогенатов, либо алкил(арил)сульфидов в результате их дальнейших превращений.

Цель работы состояла в разработке новых методов арилирования без применения катализаторов на основе переходных металлов с образованием связей C–C и C–S.

Задачи работы состояли в разработке методов: 1) иницируемого видимым светом арилирования соединений, содержащих активную метиленовую группу, арилгалогенидами; 2)

инициируемого видимым светом арилирования тиокарбоксилатов калия арилгалогенидами; 3) арилирования *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония; 4) телескопированного одnoreакторного синтеза алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений.

Объекты и предмет исследования. В качестве объектов исследования были выбраны полифункциональные арилгалогениды, соли диарилиодония, а также полученные с использованием этих соединений продукты *C*- и *S*-(гет)арилирования. Предметом исследования являлась реакционная способность объектов исследования и определяющие ее факторы.

Научная новизна. Арилгалогениды были впервые использованы в качестве арилирующих агентов по отношению к активным метиленовым соединениям и тиокарбоксилатам калия различного строения в условиях активации видимым светом, что позволило разработать новый подход к α -арилированным 1,3-дикарбонильным соединениям и их аналогам, а также *S*-арилтиокарбоксилатам. Показана возможность применения этих подходов к синтезу и функционализации лекарственных препаратов.

Соли диарилиодония были впервые использованы в качестве арилирующих агентов по отношению к *O*-алкилксантогенатам калия, что позволило получить недоступные ранее *S*-арилксантогенаты. Предложенный метод арилирования лег в основу нового метода получения алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений и катализаторов на основе переходных металлов. Показана возможность применения этого подхода к *C*-*H* функционализации лекарственных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе получены новые представления о реакционной способности арилгалогенидов, солей диарилиодония и *S*-арилксантогенатов; разработаны новые методы синтеза и функционализации (гетеро)ароматических соединений, основанные на новых подходах к активации химических связей и новых реакциях исследованных соединений. Разработанные синтетические методы являются альтернативой классическим методам, основанным на реакциях кросс-сочетания, не требуют жестких условий и позволяют избежать микропримесей тяжелых металлов в конечных соединениях, чем представляют интерес для медицинской химии и химии материалов. Кроме того, разработанные методы позволили решить некоторые нерешенные ранее синтетические проблемы традиционных реакций кросс-сочетания. В работе предложены эффективные подходы к синтезу и модификации биологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов, *C*-*H* функционализация которых может лечь в основу получения фармакологически активных веществ с новыми видами биологической активности.

Методология диссертационного исследования включала предварительный анализ литературы, планирование и проведение экспериментов, оптимизацию условий разработанных

реакций, изучение применимости оптимизированных условий к субстратам и реагентам широкого структурного разнообразия, анализ полученных результатов и их обобщение, формулирование выводов. Строение и чистоту синтезированных соединений определяли с использованием методов ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , а также масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI).

Положения, выносимые на защиту:

1. Иницируемая видимым светом реакция арилгалогенидов с анионами 1,3-дикарбонильных соединений и их структурных аналогов приводит к продуктам их *S*-арилирования;
2. Иницируемая видимым светом реакция арилгалогенидов с тиокарбоксилатами калия приводит к образованию *S*-арилтиокарбоксилатов;
3. Реакция солей диарилиодония с *O*-алкилксантогенатами калия приводит к образованию *S*-арил *O*-алкилксантогенатов;
4. Каскадная реакция солей диарилиодония с избытком *O*-алкилксантогенатов калия представляет собой новый подход к синтезу алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений.

Степень достоверности полученных результатов определяется высоким уровнем экспериментальных исследований, который подтверждается воспроизводимостью результатов, использованием современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением полученных результатов с данными из литературы, публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых периодических изданиях (издательства ACS, Wiley).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ: 4 экспериментальные и 1 обзорно-аналитическая статьи 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.

Апробация работы. Основные результаты были представлены в виде 4 устных и 1 стендового докладов на всероссийских и международных научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов” (Москва, 2021, 2022); Всероссийской научной конференции “Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней” (Домбай, 2023, Красновидово, 2024).

Личный вклад автора заключался в анализе литературных данных по теме исследования, выполнении синтетических и спектральных экспериментов, в том числе ЯМР исследований, представлении полученных результатов в виде докладов на научных

конференциях, участии в анализе, обобщении и обсуждении полученных результатов, формулировании положений и выводов, подготовке публикации.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 227 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка используемых сокращений, а также списка литературы из 282 наименований. Работа содержит 94 схемы, 24 рисунка и 13 таблиц.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (Грант № 20-03-00456) и Российского Научного Фонда (Гранты № 21-73-00104 и 23-23-00163)

Автор выражает признательность к.х.н. А.В. Богданову (МГУ) за проведение экспериментов ЭПР, к.х.н. М.М. Ильину (ИНЭОС РАН) за хроматографическое определение энантиомерной чистоты, а также к.х.н. Д.И. Бугаенко (МГУ) за наставничество и неоценимую помощь в выполнении диссертационного исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы (**Схема 1**) представлены в пяти разделах.¹ В первом разделе рассмотрен новый подход к конструированию связи $C(sp^2)-C(sp^3)$, основанный на инициируемом видимым светом арилировании арилгалогенидами соединений, содержащих активную метиленовую группу. Второй раздел посвящен новому методу создания связи $C(sp^2)-S$, в основе которого лежит фотохимически активируемое арилирование тиокарбоксилатов калия теми же арилирующими агентами. В третьем разделе рассмотрен предполагаемый механизм инициируемых видимым светом реакций арилгалогенидов с образованием связей $C-C$ и $C-S$. В четвертом разделе рассмотрена реакция арилирования *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов. В заключительном, пятом разделе описан метод синтеза алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений.

Иницируемое видимым светом арилирование активных метиленовых соединений арилгалогенидами

α -*C*-Арилированные 1,3-дикетоны, β -кетоефиры, β -кетонитрилы, β -цианоэфиры и т.п. являются универсальными реагентами в синтезе полизамещенных и гетероциклических соединений, в том числе биологически активных веществ и органических материалов.

¹ Нумерация соединений в тексте автореферата совпадает с нумерацией соединений в тексте диссертации.

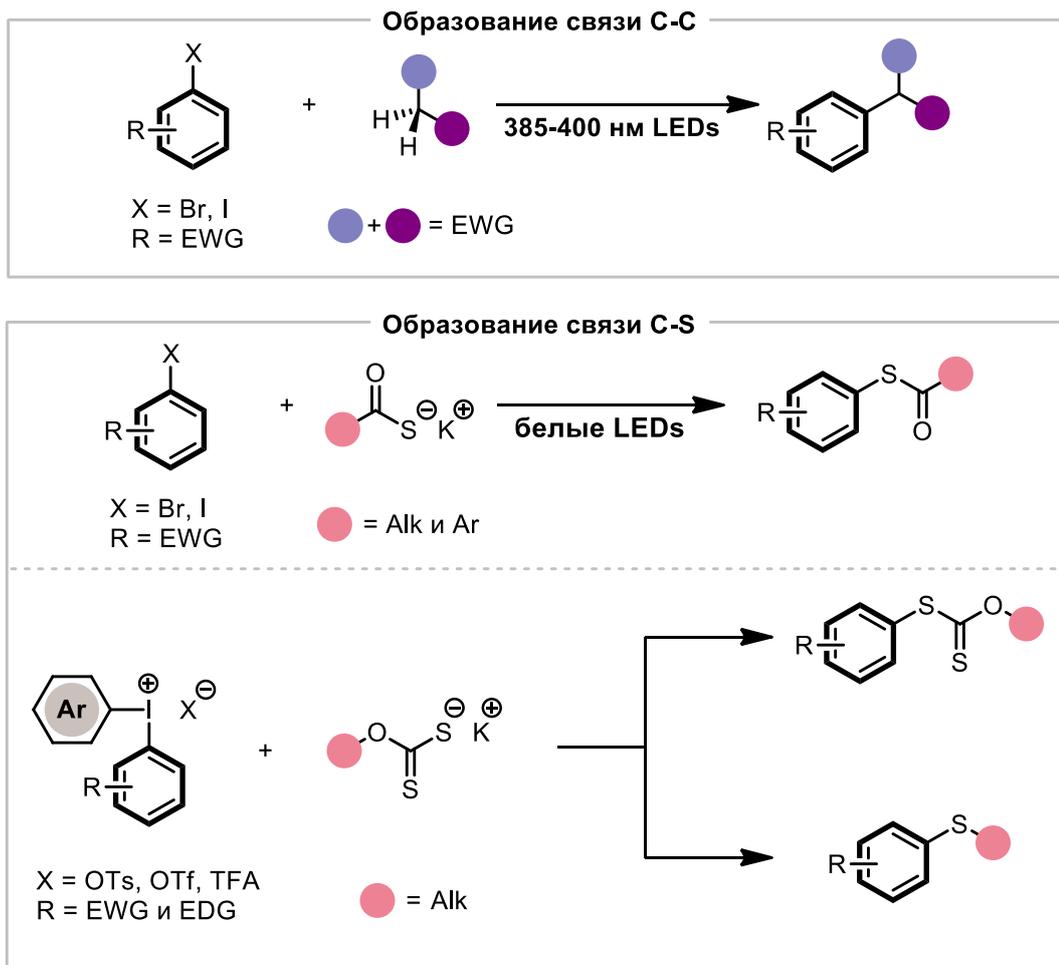


Схема 1. Общая концепция работы.

Современные методы синтеза этих соединений основаны на арилировании соответствующих карбанионов арил(псевдо)галогенидами с применением катализаторов на основе меди, палладия и никеля. Существенные ограничения этих методов, такие как высокая стоимость катализаторов и вспомогательных лигандов, а также жесткие реакционные условия, приводящие к побочным процессам декарбоксилирования или деацилирования, стимулируют поиск новых методов арилирования 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов в условиях, не требующих применения катализаторов на основе переходных металлов. Мы впервые продемонстрировали возможность арилирования соединений, содержащих активную метиленовую группу, арилгалогенидами с использованием видимого света в качестве единственного активатора реакции.

Реакция 4-бромацетофенона (**1a**) и этилцианоацетата (**2a**) в присутствии основания была выбрана в качестве модельной для оптимизации условий образования продукта арилирования **3a**. Варьирование оснований, растворителей и источников света позволило нам обнаружить, что при освещении светом с длиной волны 385–400 нм смеси **1a**, **2a** и карбоната цезия в мольном соотношении 1:3:4 в ДМСО в течение 32 ч выход продукта реакции арилирования **3a** составляет 78%, при этом в реакционной смеси был также обнаружен ацетофенон – продукт конкурирующей

реакции протодобромирования – образованный с выходом 19%. Оптимизированные условия были применены к ряду замещенных арилгалогенидов **1**, что позволило нам получить серию продуктов арилирования **3b-q**, содержащих заместители акцепторной природы в различных положениях ароматического кольца, с выходами 33–90% (Схема 2). Для некоторых субстратов, однако, более высокие выходы наблюдались при замене источника излучения на белый свет широкого диапазона длин волн (цветовая температура 6500 К). Для этих соединений наблюдалось интенсивное окрашивание реакционной смеси при смешивании реагентов и карбоната цезия в ДМСО. Арилирование реализуется даже в случае ароматических субстратов, содержащих заместители в *орто*-положениях (**3b**, **3d**), и производных 1-бромнафталина (**3c**, **3k**). При этом обогащенные электронами или нейтральные арилгалогениды не вступали в реакцию.

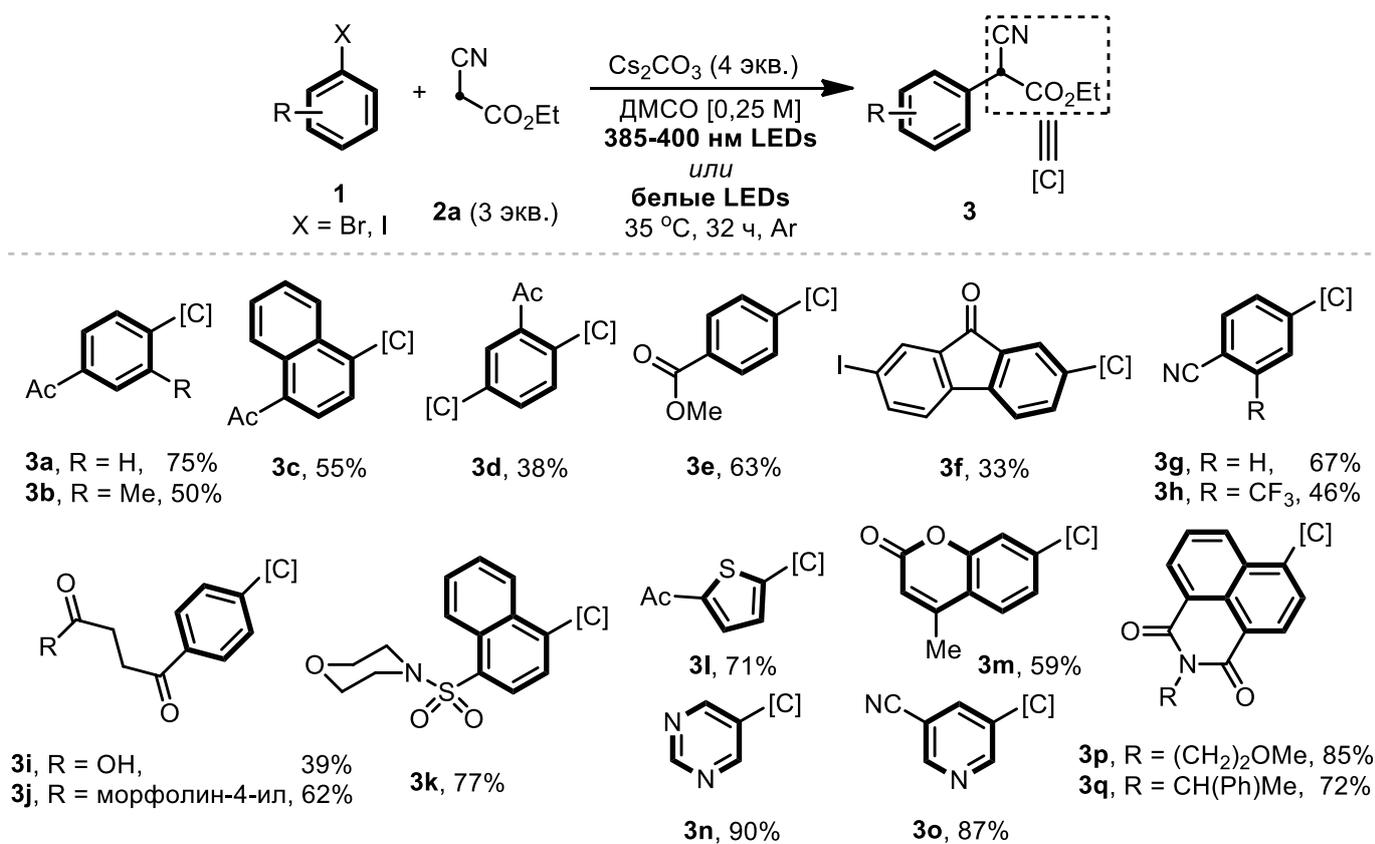


Схема 2. Границы применимости метода: арилгалогениды.

Найденные нами условия арилирования оказались применимы для ряда других соединений, содержащих активную метиленовую группу, что позволило нам синтезировать продукты арилирования **4** с выходами 35–82% (Схема 3). Важно заметить, что при реакции 1,3-дикетоннов и β -кетозэфиров не наблюдался продукт конкурирующей реакции протодобромирования. Для достижения полной конверсии арилгалогенида в случаях синтеза соединений **4f**, **4h** и **4j** необходимо было увеличить время освещения реакционной смеси до 96 ч или же использовать больший избыток карбаниона (5 экв. соединения **2** и 6 экв. карбоната цезия). Простые карбонильные соединения и активные метиленовые соединения с повышенной C–H

кислотностью (например, кислота Мельдрума) не вступали в реакцию C-ариллирования в оптимизированных условиях.

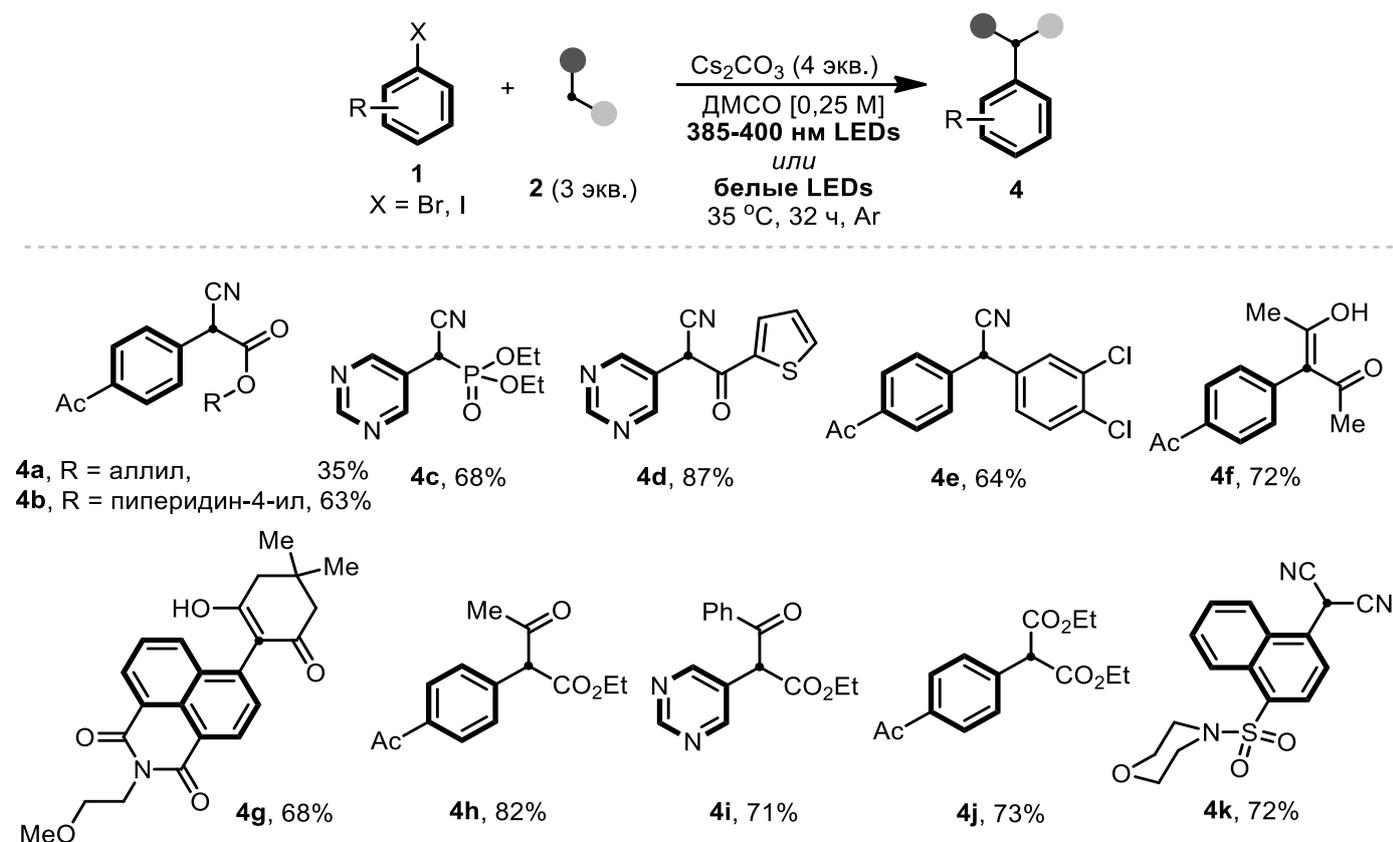


Схема 3. Границы применимости метода: активные метиленовые соединения.

Мы не наблюдали побочного процесса разрыва C–C связи по ретро-реакции Кляйзена при синтезе соединений **3** и **4**, однако при попытке арилирования 2-метилацетоуксусного эфира (**2m**), нами были получены этил 2-арилпропионаты **4l** и **4m** – продукты ретро-реакции Кляйзена, которую претерпели первоначально образовавшиеся соединения **4la** и **4ma** (Схема 4). Использование 3-иодбензофенона в качестве арилирующего агента и последующий щелочной гидролиз позволили нам получить Кетопрофен (**5**) – известный нестероидный противовоспалительный препарат.

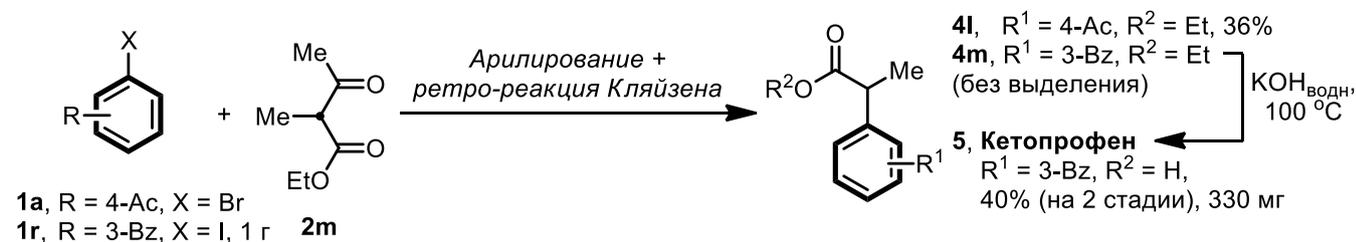


Схема 4. Последовательность арилирования и ретро-реакции Кляйзена.

Еще одним путем расширения применимости разработанных нами условий арилирования стало внутримолекулярное арилирование енаминов, полученных из замещенных 2-иоданилинов и 1,3-дикарбонильных соединений. Дополнительная оптимизация (3 экв. ДБУ, ДМСО, 440–460

нм) позволила нам впервые осуществить синтез индолов **6a-d** в одnoreакторном режиме без применения катализаторов на основе переходных металлов (**Схема 5**).

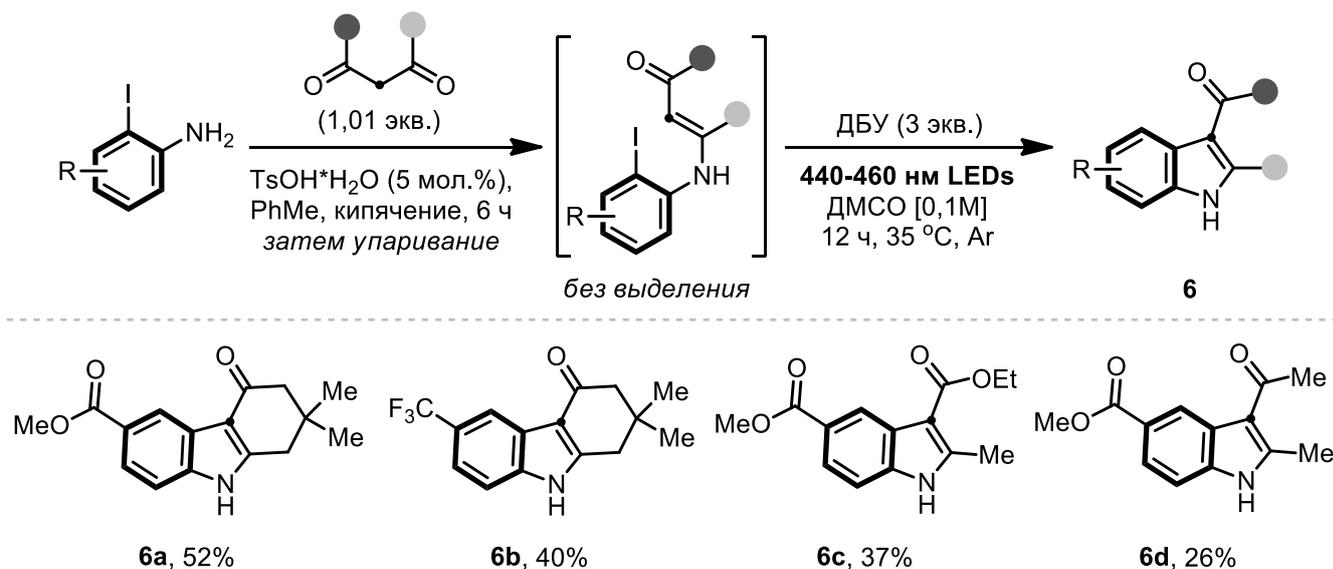


Схема 5. Иницируемое видимым светом образование связи C–C в синтезе индолов.

Резюмируя, мы разработали новый фотохимический метод арилирования активных метиленовых соединений акцепторно-замещенными арилбромидами и иодидами, реализуемый в исключительно мягких условиях и не требующий использования катализаторов на основе переходных металлов. В связи с широким использованием арилированных 1,3-дикарбонильных соединений в органическом синтезе, наш метод может быть эффективным инструментом медицинской химии. Кроме того, внутримолекулярный вариант разработанного нами метода образования связи C–C лежит в основе нового подхода к синтезу индолов.

Иницируемое видимым светом арилирование тиокарбоксилатов калия арилгалогенидами

Ароматические сераорганические соединения, содержащие атом серы в различных степенях окисления, имеют высокое значение для медицинской химии и наук о материалах, что обусловило разработку ряда высокоэффективных синтетических подходов к созданию связи C(sp²)–S, в том числе с применением катализаторов на основе переходных металлов. Известные синтетические сложности работы с тиолами побудили разработку альтернативных протоколов с получением стабильных, но высоко реакционноспособных суррогатов тиофенолов, в частности, S-арилтиоацетатов. В данной работе мы продемонстрировали новый подход к S-арилтиокарбоксилатам, в том числе S-арилтиоацетатам, основанный на донорно-акцепторном взаимодействии акцепторно-замещенных арилбромидов и иодидов с тиокарбоксилатами калия.

В качестве модельных субстратов для оптимизации условий реакции нами были выбраны 4-бромацетофенон (**1a**) и коммерчески доступный тиоацетат калия (**9a**). Наибольший выход продукта арилирования **10a** был достигнут при использовании белого света широкого диапазона

длин волн (цветовая температура 6500 K) и ДМСО в качестве растворителя. При этом добавление молекулярных сит 4Å оказалось критически важным для достижения практически полезного выхода соединения **10a**.

Оптимальные условия протекания данного превращения были применены к ряду замещенных арилгалогенидов **1** (Схема 6). Нами была получена библиотека *S*-арилтиоацетатов **10**, содержащих акцепторные заместители в различных положениях ароматической системы, с хорошими выходами (22–75%). Предложенные условия протекания реакции применимы для *орто*-замещенных и гетероароматических субстратов, однако донорные арилгалогениды были нереакционноспособными в оптимизированных условиях.

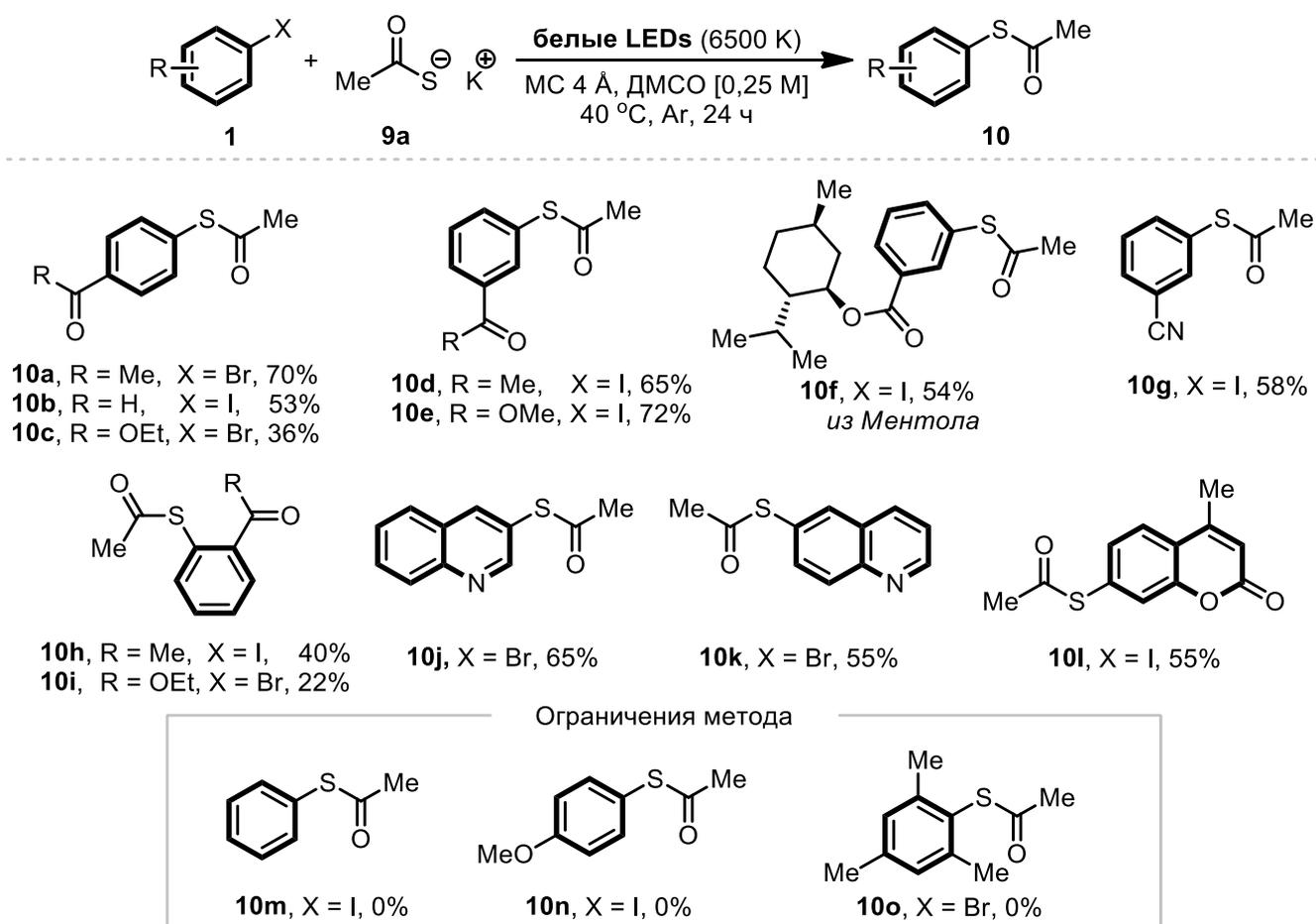


Схема 6. Границы применимости: арилгалогениды.

Мы также провели серию экспериментов по расширению границ применимости метода по отношению к прочим тиокарбоксилатам (Схема 7). В целом данный подход является общим, однако алифатические тиокарбоксилаты (продукты **15c-f**) вступали в реакцию с большей эффективностью по сравнению с их ароматическими аналогами (продукты **15a** и **15b**). Разработанный метод арилирования пригоден для модификации биологически активных соединений, что показано на примерах синтеза *S*-арилтиокарбоксилатов, полученных из пролина (**15d**), ибупрофена (**15e**) и напроксена (**15f**).

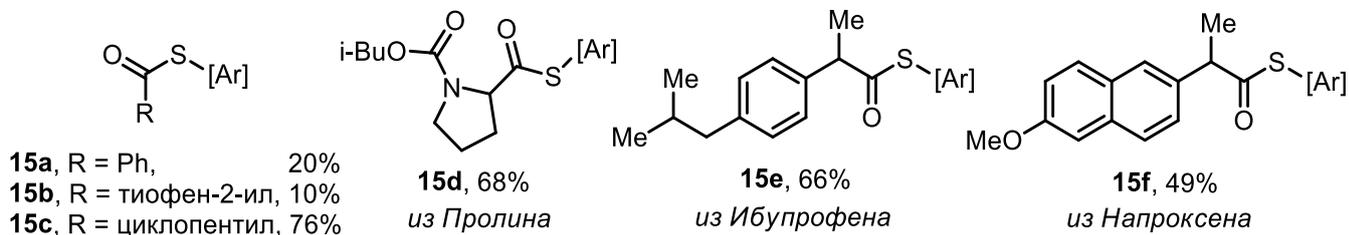
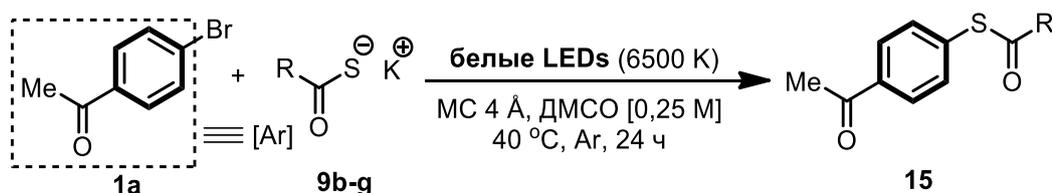


Схема 7. Границы применимости: тиокарбоксилаты калия.

Арилирование этилксантогената калия (**9h**) не привело к образованию соответствующих *S*-арил *O*-этилксантогенатов **16**: единственными продуктами реакции стали этил(арил)сульфиды **17a-d**, образованные с выходами 53–75% (**Схема 8**). Контрольные эксперименты показали, что превращение ксантогенатов в сульфиды не является фотохимическим и, по-видимому, реализуется через нуклеофильную атаку молекулы этилксантогената калия на первоначально образующийся ксантогенат **16**.

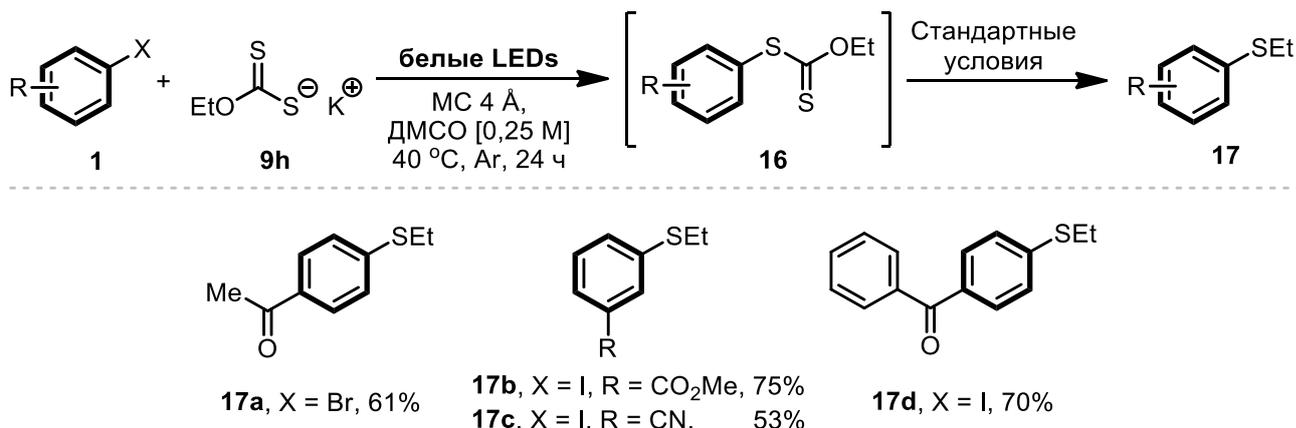


Схема 8. Иницируемая видимым светом реакция арилгалогенидов и этилксантогената калия **9h**.

Таким образом, мы разработали метод фотохимической тиоэтерификации арилбромидов и иодидов тиокарбоксилатами калия. Несмотря на врожденное ограничение, связанное с применимостью этого подхода только к обедненным электронами субстратам, метод предлагает самый простой синтетический путь к *S*-арилтиокарбоксилатам через образование связи $C(sp^2)-S$, не требующего использования катализаторов на основе переходных металлов.

Механизм арилирования *C*- и *S*-нуклеофилов, инициируемого видимым светом

Согласно нашему предположению, в основе разработанных нами методов инициируемого видимым светом арилирования *C*- и *S*-нуклеофилов лежит предварительное образование окрашенных донорно-акцепторных комплексов (ДА комплексов) между молекулами

арилгалогенидов **1** и соответствующими нуклеофильными реагентами. Для подтверждения этой гипотезы мы провели серию спектрофотометрических экспериментов, которые показали, что смесь 4-бромацетофенона (**1a**) с этилцианоацетатом (**2a**) в присутствии карбоната цезия, а также смесь 4-бромацетофенона (**1a**) с тиацетатом калия (**9a**) имеют значительное поглощение в видимой области электромагнитного спектра, в отличие от самих реагентов по отдельности. Этот факт свидетельствует об образовании ДА комплексов между арилирующим агентом и нуклеофилами.

В случае арирования с образованием связи С–С мы провели дополнительное исследование процесса образования ДА комплекса. Спектрофотометрический эксперимент с построением графика по методу Джоба показал, что в комплекс молекулы входят в соотношении 1:1 (Схема 9, А).

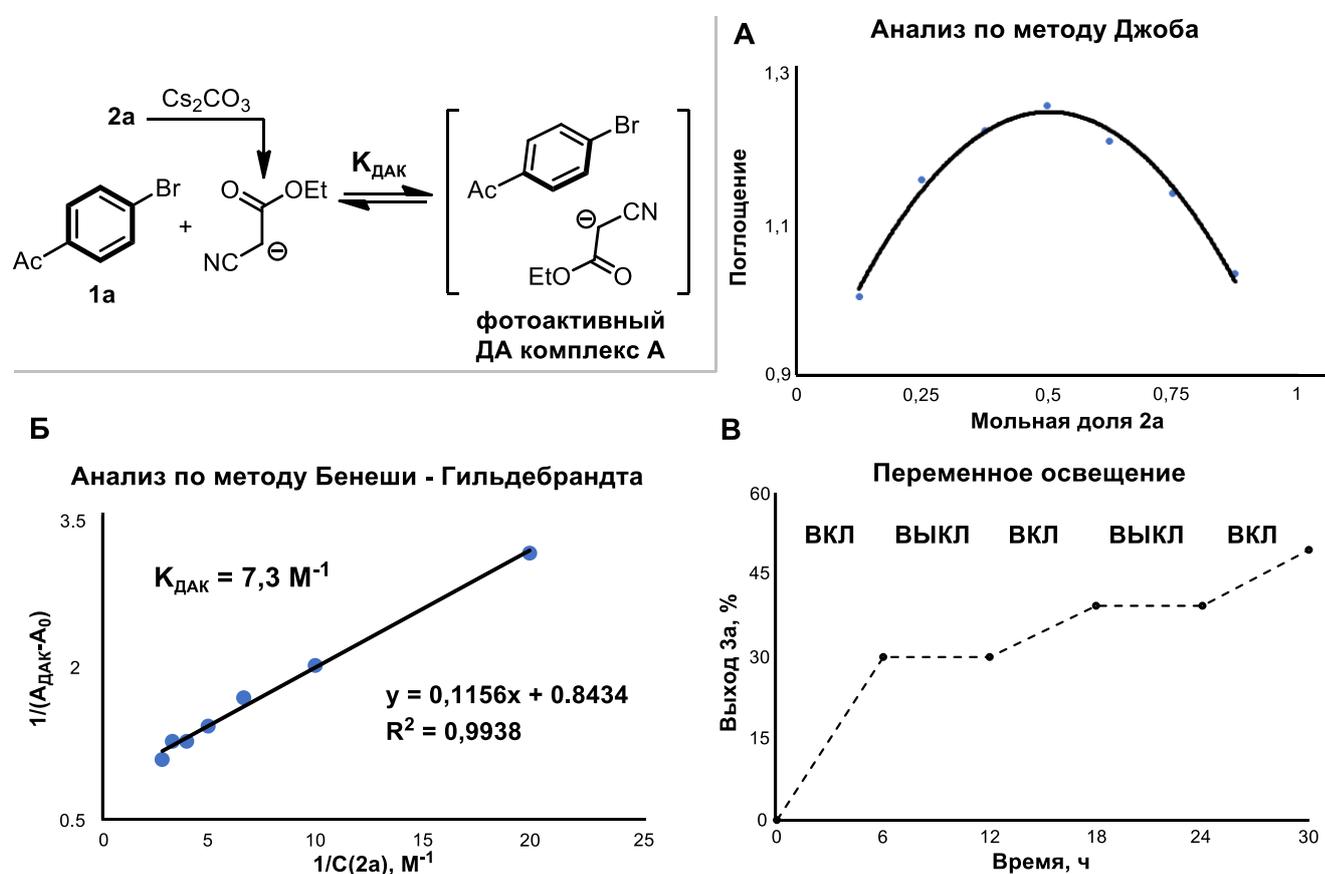


Схема 9. Исследование механизма реакции между соединениями **1a** и **2a**.

Кинетический спектроскопический эксперимент с увеличением концентрации аниона этилцианоацетата в растворе, содержащем **1a**, и последующая обработка полученных данных по методу Бенеси-Гильдебрандта позволили нам рассчитать константу ассоциации комплекса $K_{\text{ДАК}} = 7,3 \text{ M}^{-1}$ (в ДМСО, **Схема 9, Б**).

Эксперимент с интервальным освещением реакционной смеси (**Схема 9, В**) показал, что непрерывное освещение реакционной смеси является необходимым условием реализации данного процесса.

В случае арилирования с образованием связи C–S мы исследовали процесс образования ДА комплекса с применением метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).² Для этого смесь модельных субстратов (**1a** : **9a** = 1:2) освещалась видимым светом в течение 1 ч в присутствии спиновой ловушки α -фенил-*N*-*трет*-бутилнитрона (**PBN**, 2 экв.). Методом ЭПР в реакционной смеси было зафиксировано большое количество ($8 \cdot 10^{-5}$ М) радикального аддукта (**Схема 10** и **Рис. 1**).

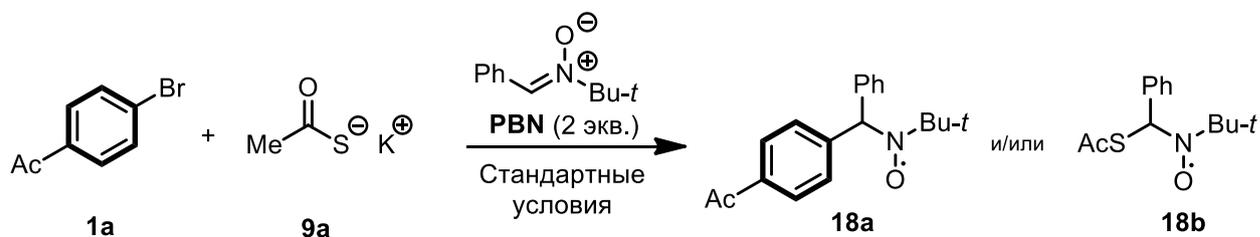


Схема 10. Модельная реакция в присутствии спиновой ловушки.

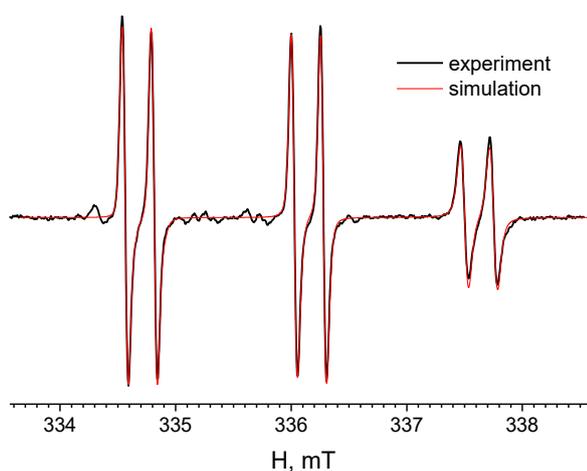


Рис. 1. Сравнение экспериментального спектра ЭПР с расчетным.

g-Фактор зафиксированного радикального аддукта составил $2,0061 \pm 0,0001$, а константы сверхтонкого расщепления на ядрах азота и водорода составили $a_N = 1,465 \pm 0,002$ мТл и $a_H = 0,251 \pm 0,002$ мТл, соответственно, что согласуется с данным для радикальных аддуктов с **PBN**, описанных в литературе. Рассчитанный по полученным данным спектр ЭПР хорошо согласуется с наблюдаемым в результате эксперимента (**Рис. 1**). Следует отметить, что форма полученного спектра не позволяет сделать вывод о том, какой из радикалов (4-ацетилфенильный аддукт **18a** или тиоацетилный аддукт **18b**) был перехвачен спиновой ловушкой.

Радикальный характер реакций был также подтвержден экспериментами по захвату радикалов дифенилметаном и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом с образованием соответствующих аддуктов, которые были зафиксированы при помощи масс-спектрометрии высокого разрешения.

² Эксперимент ЭПР был выполнен к.х.н. А.В. Богдановым (МГУ).

Основываясь на проведенных экспериментах, мы предполагаем механизм реакции, представленный на **Схеме 11**.

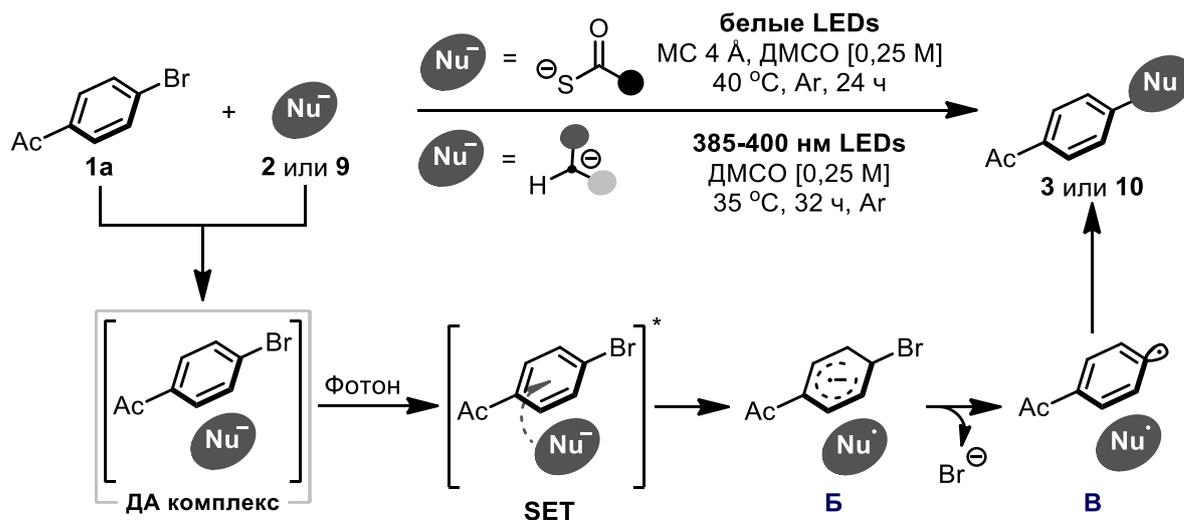


Схема 11. Общий механизм инициируемого видимым светом арилирования, протекающего через промежуточное образование ДА комплекса.

Реакция начинается с образования донорно-акцепторного комплекса **A** между арилгалогенидом (**1**, акцептор) и нуклеофилом (**2** или **9**, донор), который предварительно активируется основанием в случае активных метиленовых соединений. Донорно-акцепторный комплекс (**ДА комплекс**) является эндогенным фотосенсибилизатором и при возбуждении видимым светом претерпевает внутрисистемный одноэлектронный перенос (**SET**) от донора к акцептору. Это приводит к образованию пары радикал–анион-радикал (**Б**). Необратимый гетеролитический разрыв связи углерод–галоген приводит к образованию радикал–радикальной пары **В**, которая претерпевает процесс сочетания с образованием соединений **3** или **10** прежде, чем радикалы покинут клетку растворителя.

Таким образом, инициируемое видимым светом арилирование *S*- и *C*-нуклеофилов арилгалогенидами реализуется через промежуточное образование донорно-акцепторных комплексов, что подтверждено серией физико-химических экспериментов.

Арилирование *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилдиодония

В последнее время методы арилирования с образованием связи углерод–гетероатом, использующие соли диарилдиодония в качестве арилирующих агентов в некаталитических условиях, стали привлекательной альтернативой классическим каталитическим методам.

В рамках упомянутой выше стратегии синтеза суррогатов арилтиолов мы разработали новый некаталитический подход к *S*-арил *O*-алкилксантогенатам – ценной платформе для введения различных серосодержащих функциональных групп в органические молекулы. Наш метод выгодно отличается мягкими реакционными условиями и отсутствием побочного превращения *S*-арилксантогенатов в алкил(арил)сульфиды – процесса, ограничившего

применение разработанной нами ранее реакции фотоиницируемого образования связи C–S к *O*-алкилксантогенатам (Схема 8).

Оптимизация условий показала, что при кипячении смеси трифторметансульфоната дифенилиодония (**19a**) с двухкратным избытком этилксантогената калия (**9h**) в дихлорметане в течение 12 ч соответствующий продукт арилирования **16c** образовывался с почти количественным выходом. Распространив эти условия на серию симметричных и несимметричных солей иодония **19**, мы смогли получить ряд *S*-арил *O*-этилксантогенатов с выходами в диапазоне 48–91% (Схема 12). Использование подходящего вспомогательного лиганда – 4-анизильной группы – позволило добиться высокой хемоселективности переноса желаемого ароматического фрагмента как в случае акцепторно-замещенных субстратов, так и в случае арильных фрагментов, содержащих заместители слабодонорной природы. Высокая селективность переноса сильно обогащенного электронами ароматического фрагмента была достигнута при использовании 2,4,6-триметоксифенильной и 3,5-диметилизоксазол-4-ильной вспомогательных групп, из чего можно сделать вывод, что селективность переноса ароматического фрагмента контролируется совокупностью электронных и стерических факторов. Введение стерически нагруженных ароматических систем (продукты **16s**, **16u**) удалось осуществить при помощи симметричных солей диарилиодония.

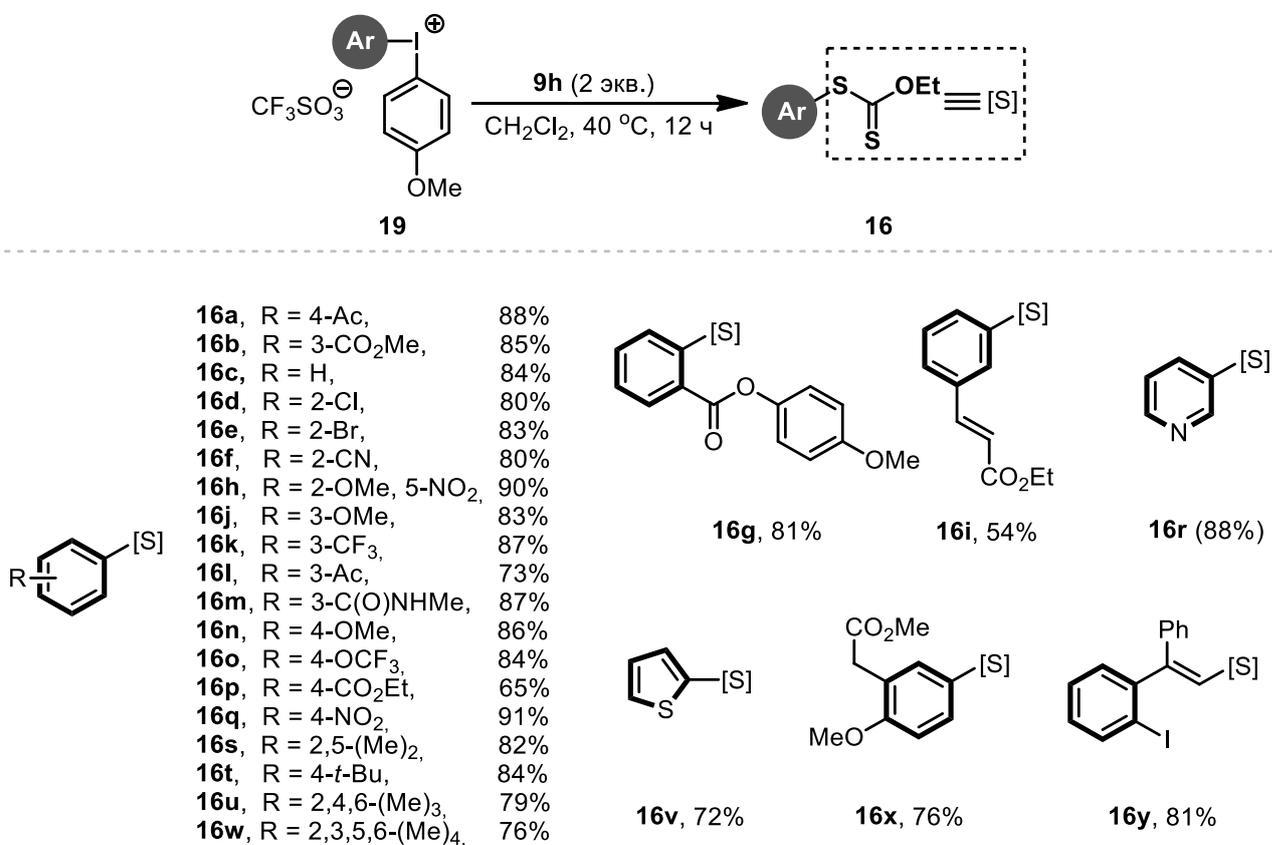


Схема 12. Границы применимости метода: соли диарилиодония.

Расширить границы применимости этого подхода по отношению к другим *O*-алкилксантогенатам удалось путем создания одnoreакторной процедуры получения *O*-алкилксантогенатов из алифатических спиртов (по реакции с CS₂ в присутствии *t*-BuOK) с их последующим арилированием (Схема 13). Интересно, что ожидаемый *O*-трет-бутилксантогенат **20h** не был выделен в чистом виде – единственным продуктом реакции стал дисульфид **21**, полученный с выходом 40% в результате разложения соединения **20h**.

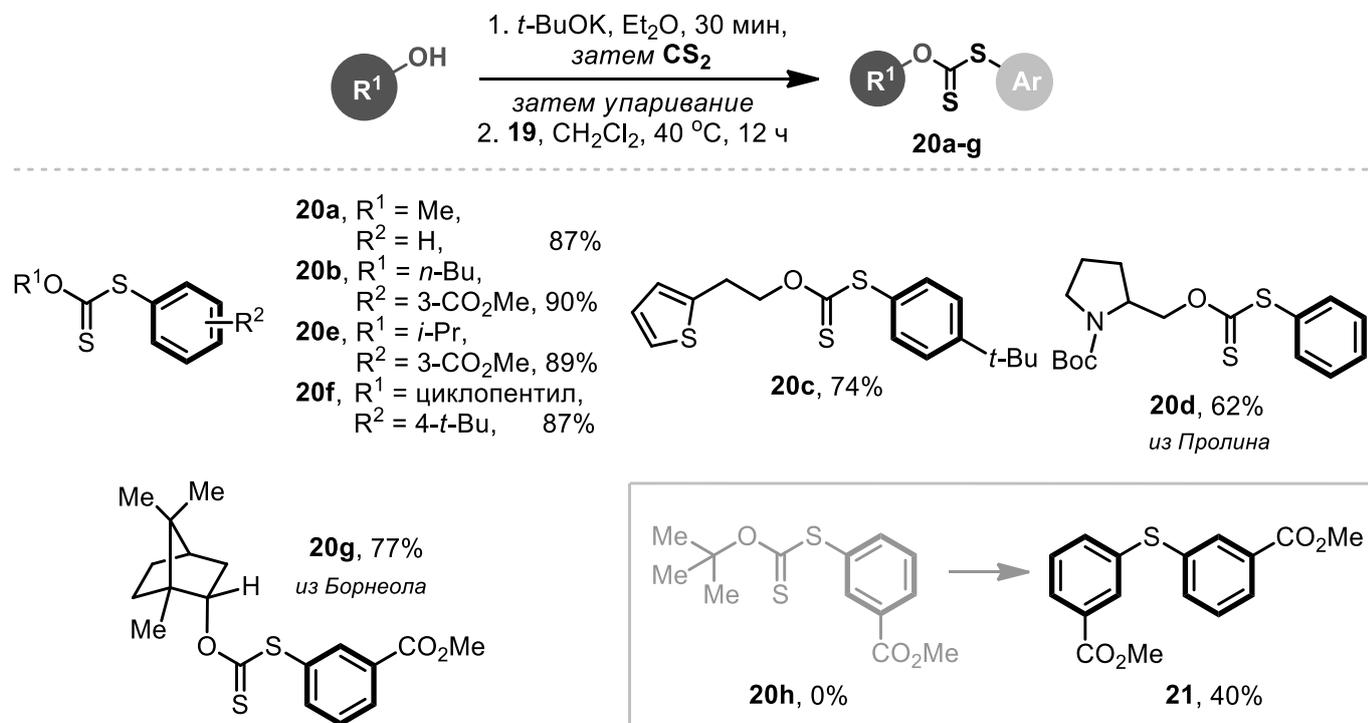
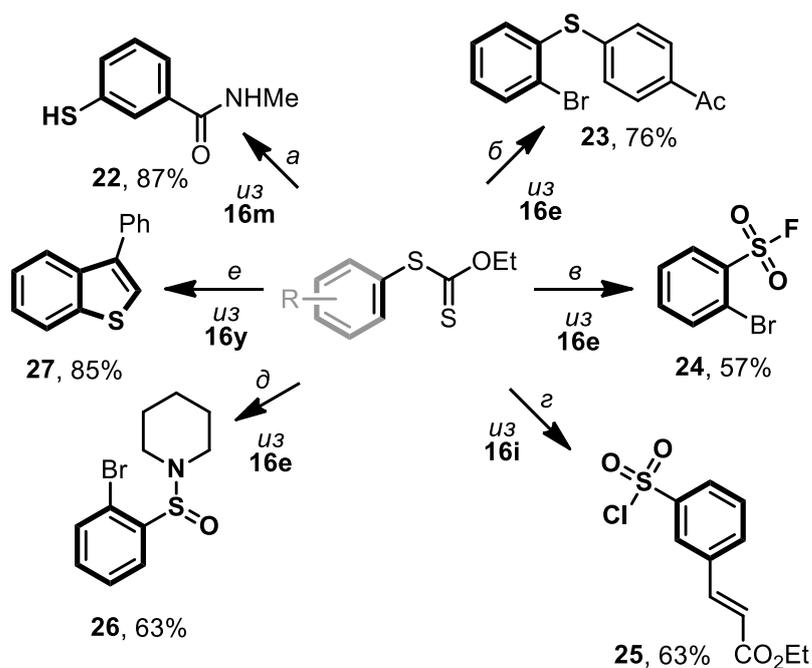


Схема 13. Границы применимости метода: *O*-алкилксантогенаты.

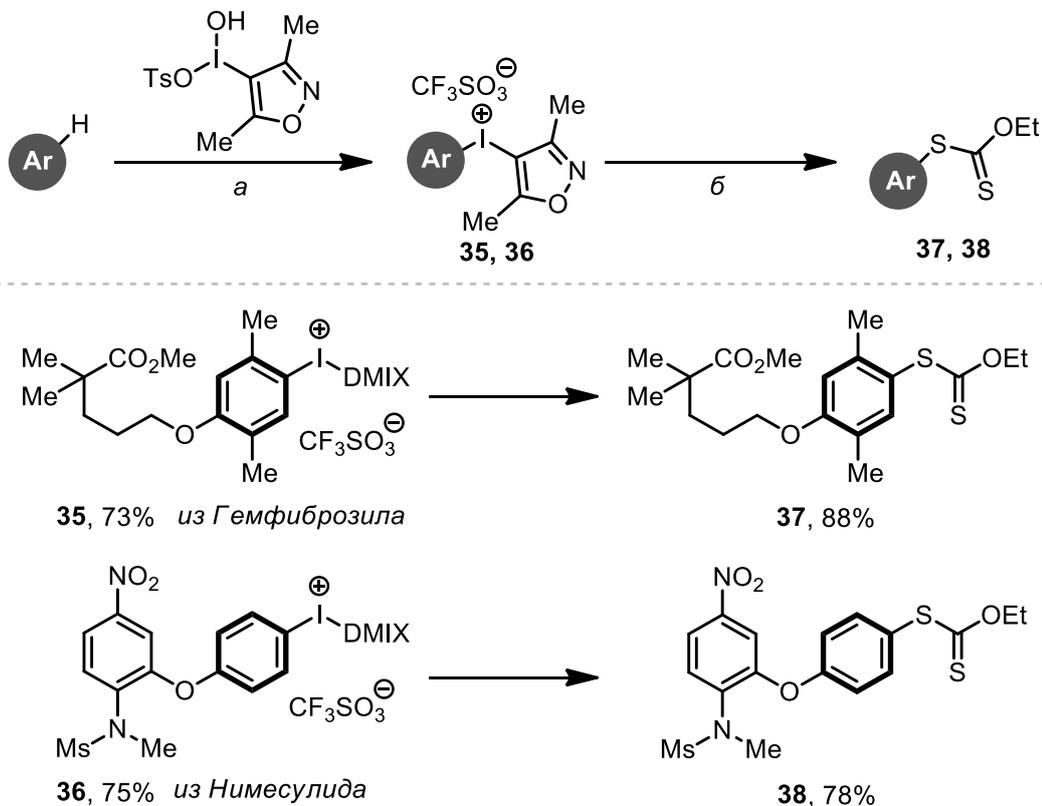
Синтетическая полезность полученных нами ксантогенатов была продемонстрирована на примерах одnoreакторного получения ценных сераорганических соединений: коммерчески недоступного тиола **22**, диарилсульфида **23**, сульфонилогалогенидов **24**, **25**, сульфониламида **26** и замещенного бензотиофена **27** (Схема 14).

Мы также объединили наш подход с методологией C–H функционализации лекарственных препаратов через промежуточное образование соответствующих 3,5-диметилизоксазол-4-ильных (DMIX) солей иодония (Схема 15). На первой стадии метиловый эфир Гемфиброзила и *N*-метил-Нимесулид подвергались реакции с реагентом Козера, полученным из 4-иод-3,5-диметилизоксазола. Полученные таким образом соли диарилиодония **35** и **36** вводились в реакцию с этилксантогенатом калия, в результате чего были получены *S*-арилксантогенаты **37** и **38** с выходами 64% и 58%, соответственно.



Реакционные условия: а. (1) $\text{KOH}_{\text{водн}}$ - EtOH, 80 °С, 5 ч; (2) HCl; б. **1а**, Cs_2CO_3 , белый свет, ДМСО, 6 ч; в. $\text{KOH}_{\text{водн}}$ - EtOH, 80 °С, 5 ч, затем KHF_2 , затем Selectfluor; з. NCS, HCl - MeCN, 10 °С, 1 ч; д. сначала в, затем пиперидин; е. NaH, ДМСО, к.т., 6 ч.

Схема 14. Синтетические превращения ксантогенатов **16**.



Реакционные условия: а. CHCl_3 , к.т., 5 ч, затем $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Na}$ - H_2O ; б. стандартные условия (Схема 12).

Схема 15. С-Н функционализация лекарственных препаратов Гемфиброзил и Нимесулид.

Резюмируя, мы разработали общий метод S-арилрования O-алкилксантогенатов калия, использующий соли диарилиодония в качестве арилирующих агентов. Полученные таким образом S-арил O-алкилксантогенаты невозможно синтезировать с применением классических подходов, как катализируемых переходными металлами, так и использующих S_NAr-реакции. Высокая реакционная способность солей диарилиодония по отношению к S-нуклеофилам позволяет получать продукты арилрования с высокими выходами в мягких, некаталитических условиях, что позволяет избежать дальнейших превращений S-арил O-алкилксантогенатов в условиях реакции. Потенциальная применимость данной трансформации для медицинской химии была продемонстрирована путем селективной C–H модификации коммерческих терапевтических агентов Гемфиброзил и Нимесулид.

Синтез алкил(арил)сульфидов без использования тиолов

Тиоалкокси-группа, связанная с ароматической системой, является ключевым структурным фрагментом в ряде биологически активных соединений. Помимо этого, алкил(арил)тиоэфиры используются в качестве синтетических строительных блоков, используемых для получения ароматических соединений, содержащих важные для синтетической органической химии серосодержащие функциональные группы.

Ранее мы отметили, что при облучении видимым светом смесей этилксантогената калия с арилгалогенидами не происходит образование S-арил O-алкилксантогенатов. Вместо них единственными продуктами реакции являлись этил(арил)сульфиды, получающиеся в ходе реакции первоначально образующихся продуктов арилрования с этилксантогенатом калия. Несмотря на потенциальную синтетическую применимость этого процесса, превращение ксантогенатов в тиоэфиры чаще всего рассматривается как нежелательный побочный процесс, и, как следствие, по большей части остается за рамками исследований. В продолжение нашей работы по арилрованию O-алкилксантогенатов солями диарилиодония мы разработали метод, основанный на каскадном превращении первичных и вторичных спиртов в соответствующие алкил(арил)тиоэфиры с использованием CS₂ в качестве источника атома серы и солей диарилиодония в качестве арилирующих агентов. С синтетической точки зрения это простое одnoreакторное превращение представляет собой короткий путь к алкил(арил)тиоэфирам, не требующий непосредственной работы с тиолами.

Ряд экспериментов по оптимизации условий реакции превращения предварительно синтезированных S-арил O-этилксантогенатов в этил(арил)тиоэфиры показал, что выдерживание ксантогенатов **16c,t,u** с 1,5 экв. этилксантогената калия в ДМСО при 60 °С привело к их превращению в соответствующие сульфиды. На основании этого мы разработали телескопированную процедуру, позволяющую провести три последовательные реакции в одном сосуде без выделения промежуточных соединений (**Схема 16**).

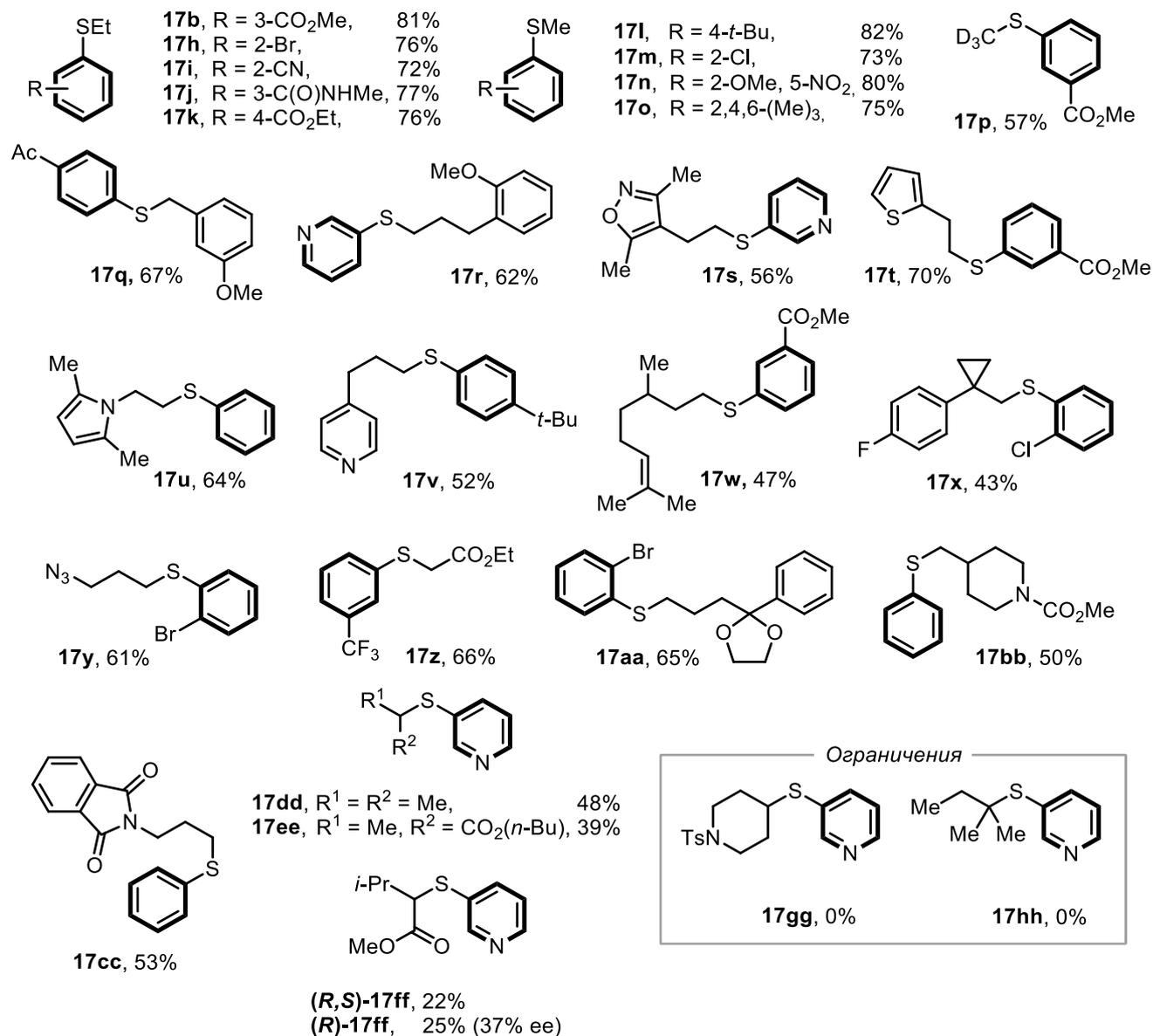
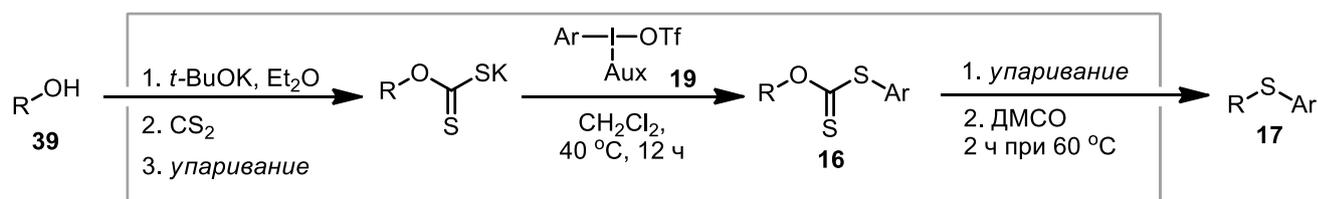


Схема 16. Границы применимости: первичные и вторичные спирты.

Вначале спирты вступали в реакцию с *tert*-бутилатом калия и CS₂ в Et₂O с образованием *O*-алкилксантогенатов калия. После удаления летучих соединений при пониженном давлении *O*-алкилксантогенаты вступали в реакцию *S*-арилирования солями диарилидония **19** в дихлорметане согласно оптимизированным ранее условиям. Затем, при смене растворителя на ДМСО *S*-арилксантогенаты **16** подвергались реакции с остатком *O*-алкилксантогената калия, что приводило к образованию алкил(арил)тиоэфиров **17**.

Наш метод пригоден для введения метантиольного (тиоэферы **17l-o**) и этантиольного (тиоэферы **17b, 17h-k**) фрагментов в ароматическое кольцо без использования крайне летучих

метил- и этилмеркаптанов, что таким образом делает его привлекательной альтернативой устоявшемуся методу Pd-катализируемого кросс-сочетания. В отличие от металл-катализируемых процессов наша реакция не чувствительна к стерическим затруднениям при реакционном центре, поскольку введение мезитилового фрагмента почти столь же эффективно, как и введение *мета*- и *пара*-замещенных арильных групп (ср. **17o** и **17b** и **17l**). Метанол-*d*₄ был использован для получения дейтерированного тиоэфира **17p** с выходом 57% и высокой изотопной чистотой (99% ат. D по ЯМР ¹H) без использования сложных, дорогостоящих специализированных реагентов. Помимо этого, наш метод оказался совместим с широким спектром функционально замещенных первичных спиртов, что открывает путь к дальнейшим синтетическим модификациям. Вторичные спирты также способны вступать в это телескопированное превращение, но с меньшими выходами, что скорее всего связано с их стерической нагруженностью (продукты **17dd,ee,ff**). Использование циклических вторичных и третичных спиртов в условиях реакции приводило к сложным смесям соединений, не содержащих в своем составе продуктов арилирования **17gg** и **17hh**.

Точный механизм образования связи C(sp²)-S остается неясным, но на основании ряда контрольных экспериментов мы предполагаем два возможных механизма (Схема 17).

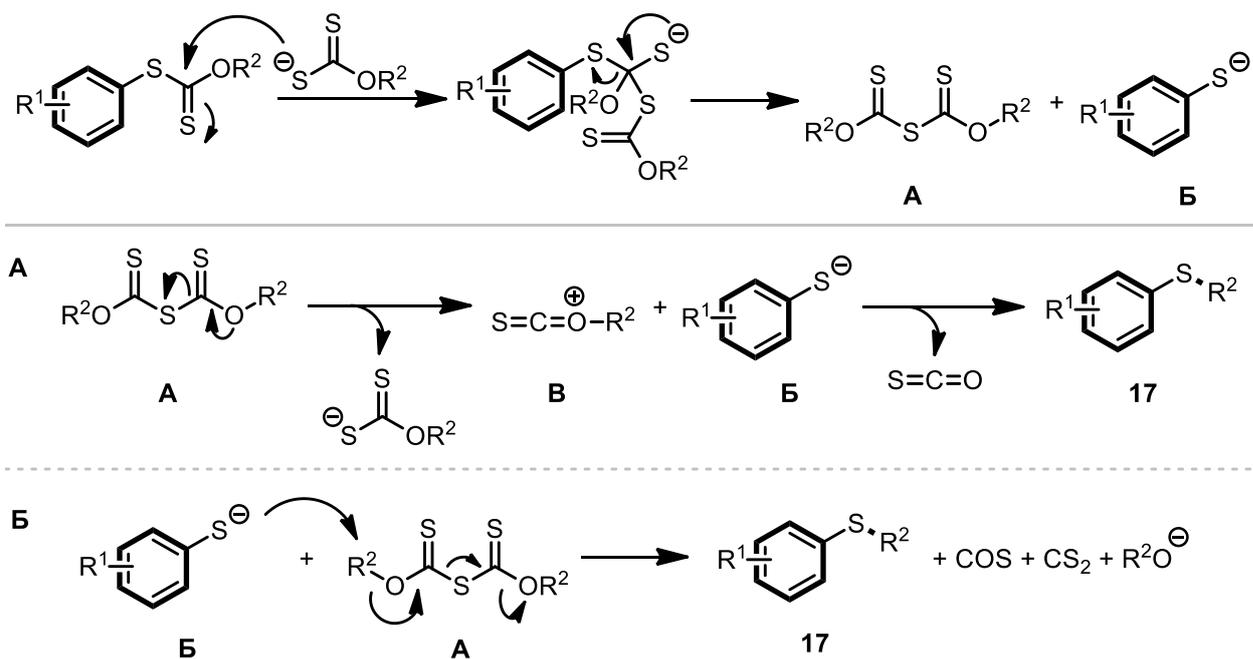


Схема 17. Предполагаемые механизмы реакции.

В начале ксантогенат-ион вступает в обмен лигандов у иодониевого центра с последующим согласованным сочетанием лигандов. Второй ксантогенат-ион атакует карбонильный атом углерода *S*-арилксантогената **16** согласно классическому механизму нуклеофильного присоединения-отщепления. Элиминирование аналога тритиокарбоната A – ангидрида ксантоновой кислоты – приводит к образованию тиофенолят-иона Б. Далее возможны два пути протекания реакции алкилирования образовавшегося иона. Первый путь (Схема 17, А)

предполагает расщепление ангидрида **A** на ксантогенат-ион, по сути являющийся катализатором процесса, и оксониевую соль карбонилсульфида **B**. Нуклеофильное замещение у атома углерода, связанного с кислородом, в итоге приводит к образованию алкил(арил)сульфида. Второй путь (**Схема 17, Б**) предполагает непосредственную нуклеофильную атаку тиофенолят-иона **Б** на α -атом углерода ангидрида **A**. В результате этой атаки происходит перераспределение электронной плотности, приводящее к элиминированию молекул карбонилсульфида и сероуглерода, а также алкоксид-иона, и образованию алкил(арил)сульфида.

Для дальнейшей демонстрации применимости нашего подхода и, учитывая важность соединений, меченых атомами дейтерия, для медицинской химии, мы разработали метод модификации молекулы лекарственного препарата Гемфиброзил путем введения SCD₃-фрагмента и последующего синтеза его производных с атомом серы в более высоких степенях окисления с применением подхода C–H функционализации на последней стадии (**Схема 18**).

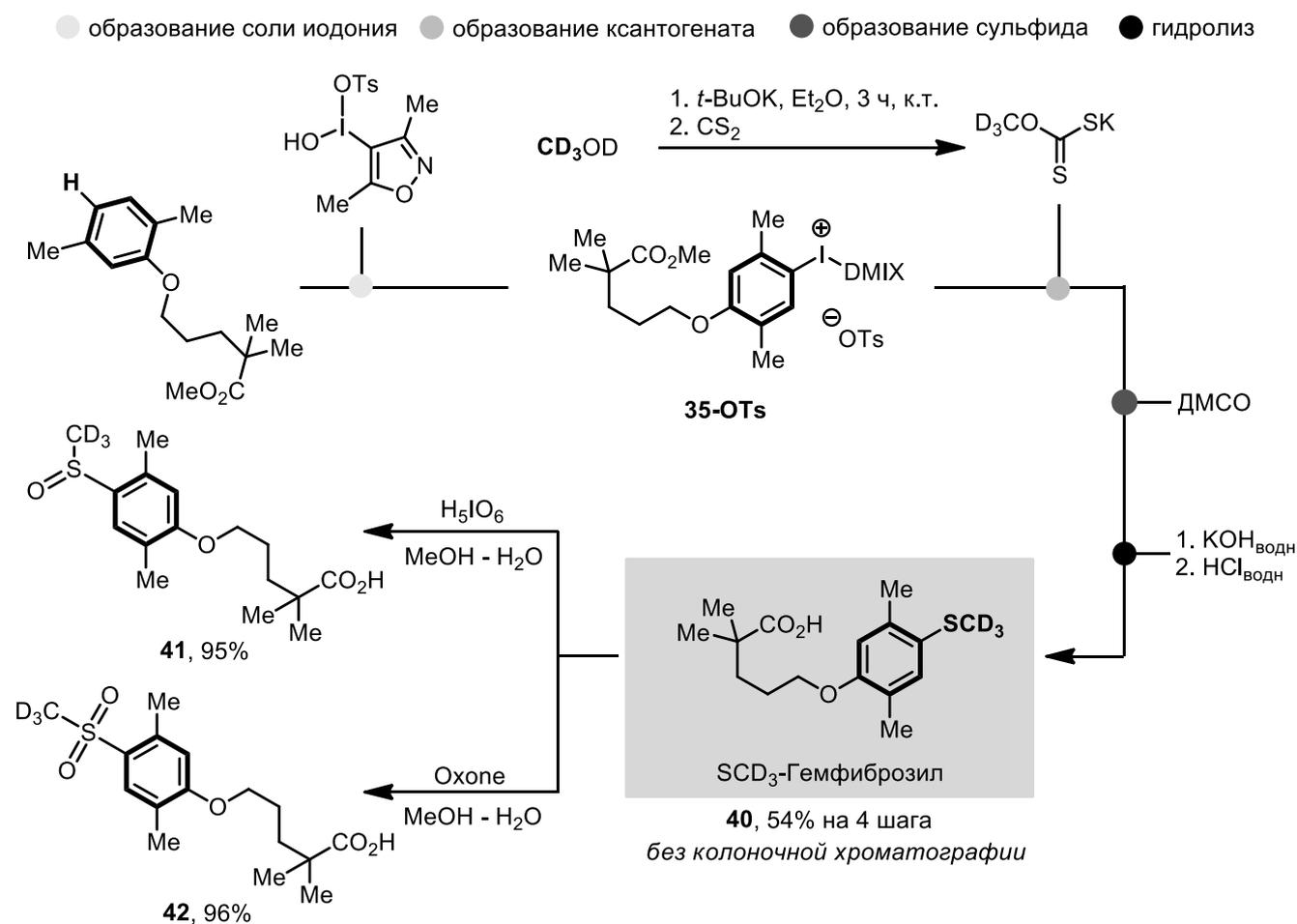


Схема 18. C–H функционализация препарата Гемфиброзил.

На первой стадии метиловый эфир Гемфиброзила вводили в реакцию с реагентом Козера, полученным из 4-иод-3,5-диметилизоксазола. Полученная таким образом соль иодония **35-OTs** и (метил-*d*₃)ксантогенат калия, образованный действием CS₂ и *t*-BuOK на метанол-*d*₄, были введены в разработанную телескопированную процедуру, щелочной гидролиз продукта которой

в итоге привел к тиоэфиру **40** с суммарным выходом 54% без использования колоночной хроматографии. Окисление сульфида **40** в разных условиях позволило нам получить сульфоксид **41** и сульфен **42** с почти количественными выходами.

*Обобщая сказанное выше, мы разработали новый подход к синтетически ценным алкил(арил)тиоэфирам, не требующий использования катализаторов на основе переходных металлов. Этот подход основан на одnoreакторной телескопированной реакции *O*-алкилксантогенатов, генерируемых из спиртов и CS₂, с солями диарилиодония и характеризуется широкими границами применимости в отношении различных функциональных заместителей. Потенциальная применимость этого метода для медицинской химии была показана на примере C–H модификации препарата Гемфиброзил путем введения CD₃S-группы. Более того, мы впервые детально исследовали превращение ксантогенатов в тиоэфиры, ранее считавшееся нежелательной побочной реакцией и не получившее должного внимания.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработан метод *S*-арилрования соединений, содержащих активную метиленовую группу, арилгалогенидами с получением *S*-арилрованных 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов. Иницируемое видимым светом *S*-арилрование арилгалогенидами, содержащими акцепторные заместители, протекает по радикальному механизму и представляет собой альтернативу реакциям кросс-сочетания с применением катализаторов на основе переходных металлов, в том числе во внутримолекулярной циклизации с образованием производных индола.
2. Разработан метод арилрования тиокарбоксилатов калия арилгалогенидами с получением *S*-арилтиокарбоксилатов. Иницируемое видимым светом *S*-арилрование арилгалогенидами, содержащими акцепторные заместители, протекает по радикальному механизму и представляет собой наиболее прямой путь к *S*-арилтиокарбоксилатам, не требующий использования соединений палладия, меди или никеля в качестве катализатора.
3. Разработан высокоэффективный метод арилрования *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония с получением *S*-арил *O*-алкилксантогенатов в том числе стерически нагруженных. Термическое *S*-арилрование солями диарилиодония эффективно для получения *S*-арил *O*-алкилксантогенатов, недоступных в результате *S*-арилрования, катализируемого соединениями палладия, меди и никеля.
4. Разработан метод синтеза алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных веществ, основанный на взаимодействии солей диарилиодония с *O*-алкилксантогенатами калия с последующим термическим превращением первоначально образующихся *S*-арил *O*-алкилксантогенатов.

Перспективы дальнейшего развития: Разработанные в рамках диссертационного исследования методы арилирования являются альтернативой методам кросс-сочетания с применением катализаторов на основе переходных металлов, дальнейшее развитие которых может протекать по двум основным путям. Первый путь связан с разработкой новых подходов к арилированию с применением арилгалогенидов или солей диарилиодония в качестве арилирующих агентов путем выявления новых нуклеофильных реагентов или систем нуклеофил–активатор, способных вступать в реакции с электрофильными арилирующими агентами в условиях термической или фотохимической активации. Второе направление развития включает применение предложенных методов для создания альтернативных синтетических путей к известным биологически активным соединениям, в том числе лекарственным препаратам, а также их модификации в результате C–H функционализации с целью получения фармакологически активных веществ с новыми видами биологической активности.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ:

1. **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. – № 12. – P. 8170–8182. IF 3.6 (Web of Science). Объем 1,58 п.л. Личный вклад автора – 40%.
2. Bugaenko D.I., **Volkov A.A.**, Andreychev V.V., Karchava A.V. Reaction of Diaryliodonium Salts with Potassium Alkyl Xanthates as an Entry Point to Accessing Organosulfur Compounds // *Organic Letters* – **2023**. – Vol. 25. – № 1. – P. 272–276. IF 5.2 (Web of Science). Объем 0,63 п.л. Личный вклад автора – 35%.
3. Bugaenko D.I., **Volkov A.A.**, Karchava A.V. A Thiol-Free Route to Alkyl Aryl Thioethers // *The Journal of Organic Chemistry* – **2023**. – Vol. 88. – № 14. – P. 9968–9972. IF 3.6 (Web of Science). Объем 0,58 п.л. Личный вклад автора – 30%.
4. **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 & Catalysis* – **2024**. – Vol. 366. – № 3. – P. 457–464. IF 5.4 (Web of Science). Объем 0,75 п.л. Личный вклад автора – 40%.
5. **Volkov A.A.**, Bugaenko D.I., Karchava A.V. Transition Metal and Photocatalyst Free Arylation via Photoexcitable Electron Donor Acceptor Complexes: Mediation and Catalysis // *ChemCatChem* – **2024**. – Vol. 16. – № 11. – № e202301526. IF 4.5 (Web of Science). Объем 1,5 п.л. Личный вклад автора – 50%.