

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Natural Sciences and Technology
Institute of Chemistry and Chemical Technology

Aleksandrs Čižikovs

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorants
Student of the Doctoral Program “Chemistry, Materials Science and Engineering”

**JAUNU KOBALTA KATALIZĒTU METOŽU
IZSTRĀDE HETEROCIKLU IEGŪŠANAI**

**DEVELOPMENT OF NOVEL METHODS FOR
THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLES USING
COBALT CATALYSIS**

**Promocijas darba kopsavilkums
Summary of the Doctoral Thesis**

Zinātniskā vadītāja
Docente *Dr. chem.*
LIENE GRIGORJEVA

Scientific supervisor
Docent *Dr. chem.*
LIENE GRIGORJEVA

RTU Izdevniecība
RTU Press
Rīga 2025

Čižikovs, A. Jaunu kobalta katalizētu metožu
izstrāde heterociklu iegūšanai.
Promocijas darba kopsavilkums.
Rīga: RTU Izdevniecība, 2025. – 59 lpp.

Čižikovs, A. Development of Novel Methods for
the Synthesis of Heterocycles Using Cobalt
Catalysis.
Summary of the Doctoral Thesis.
Riga: RTU Press, 2025. – 59 p.

Publicēts saskaņā ar promocijas padomes
“RTU P-01” 2025. gada 10. oktobra lēmumu,
protokols Nr. 04030-9.1/73.

Published in accordance with the decision
of the Promotion Council “RTU P-01” of
10 October 2025, Minutes No. 04030-9.1/73.

ISBN

PATEICĪBAS/ACKNOWLEDGMENTS

Milzīgs paldies publikāciju līdzautoriem, it īpaši studentei Paulai Amandai Zagorskai, par ieguldījumu šī darba tapšanā un paveikto kopīgo mērķu sasniegšanai!

Paldies Latvijas Organiskās Sintēzes institūta analītiskā departamenta darbiniekiem, it īpaši *Dr. chem.* Ruslanam Muhamedejevam, *Dr. chem.* Marinai Petrovai un *Dr. phys.* Sergejam Beļakovam!

Pateicība Organiskās Sintēzes Metodoloģijas grupas kolēģiem par publikāciju caurskatīšanu, emocionālo atbalstu un uzmundrinājumu, kā arī grupas vadītājam prof. *Dr. chem.* Aigaram Jirgenšonam par vērtīgām zinātniskajām un nezinātniskajām diskusijām!

Visdziļākā pateicība manai darba vadītājai docentei un vadošajai pētniecei *Dr. chem.* Lienei Grigorjevai par darba vadīšanu, zinātniskajām idejām un sniegtajām zināšanām un motivāciju turpināt zinātnisko karjeru!

Vissirsnīgākais paldies manai neoficiālajai darba vadītājai – topošai sievai Sabīnei Kaštaljanai par darba caurskatīšanu, ikdienas atbalstu, iedrošināšanu un vaicājumiem vai tas, ko es daru, ir noderīgs!

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā ar iekšējo studentu grantu IG-2023-05 un IG-2024-03 atbalstu, kā arī ar Atveseļošanas un noturības mehānisma (5.2.1.1.i.) atbalstu doktorantiem (Nr. 01/OSI/DG un Nr. 22/OSI/DG).

My gratitude to the co-authors of publications, special thanks go to the student Paula Amanda Zagorska, for their contribution to the development of the Thesis and the great job for the achievement of the goals.

I am thankful to the great scientists at the Analytical Chemistry Department of the Latvian Institute of Organic Synthesis, special thanks go to *Dr. chem.* Ruslan Muhamedejev, *Dr. chem.* Marina Petrova and *Dr. phys.* Sergey Belyakov.

Many thanks to the Organic Synthetic Methodology group for the manuscript proof-reading, emotional support and encouragement, as well as great thanks to the group leader Professor Aigars Jirgenšons for valuable scientific and less scientific discussions!

My deepest appreciation to my supervisor, Principal Researcher, Docent, *Dr. chem.* Liene Grigorjeva, for supervision of the Thesis, for the scientific ideas and the knowledge I acquired, and for the motivation during these years.

I sincerely want to thank my unofficial supervisor – my future wife Sabīne Kaštaljana for the Thesis proofreading, everyday support, encouragement and questioning whether everything I do is actually useful!

This research was conducted at the Latvian Institute of Organic Synthesis and funded by internal student grants IG-2023-05, IG-2024-03, as well as by Recovery and Resilience Facility (5.2.1.1.i) doctoral career grants (No. 01/OSI/DG and No. 22/OSI/DG).

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2025. gada 4. decembrī plkst. 14:00 Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

Pētnieks *Ph. D.* Jānis Miķelis Zaķis,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

Asociētais profesors *Dr. Lukasz Pilarski*,
Upsalas Universitāte, Zviedrija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Aleksandrs Čižikovs (paraksts)

Datums:

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tas ietver kopsavilkumu, trīs publikācijas, divus apskatrakstus un vienu grāmatas nodaļas. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 501 lpp.

SATURS/CONTENTS

SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATIONS AND ACRONYMS	6
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	7
Tēmas aktualitāte.....	7
Pētījuma mērķis un uzdevumi	9
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	9
Darba struktūra un apjoms	10
Darba aprobācija un publikācijas	10
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	12
1. Kobalta katalizēta indolu sintēze α -amīdoakrilātu iekšmolekulārā amidēšanā.....	12
2. Kobalta katalizēta 3-benzazepīnu sintēze.....	20
3. Kobalta katalizēta sulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšana.....	24
SECINĀJUMI	29
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	32
Introduction	32
Aims and objectives	34
Scientific novelty and main results	34
Structure of the Thesis.....	35
Publications and approbation of the Thesis.....	35
MAIN RESULTS OF THE THESIS	37
1. Indole synthesis <i>via</i> cobalt-catalyzed α -amidoacrylate intramolecular amidation.....	37
2. Cobalt-catalyzed synthesis of 3-benzazepines	45
3. Cobalt-catalyzed sulfonamide and benzamide C-H bond annulation	49
CONCLUSIONS	54
ATSAUCES/REFERENCES	56

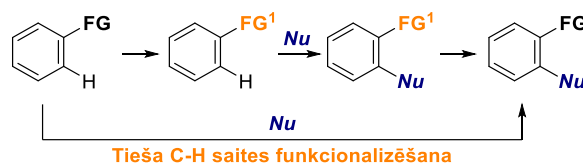
SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

μA	mikroampērs/microampere
Å	angstrēms/angstrom
Ac	acetil-/acetyl
<i>AIDS</i>	iegūta imūndeficīta sindroms/acquired immune deficiency syndrome
AIMS	augstas izšķirtspējas masas spektrometrija
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil-/ <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
brsm	rēķinot pēc atgūtās izejvielas daudzuma/based on the recovered starting material
CAN	cērija amonija nitrāts/ceric ammonium nitrate
CV	cikliskā voltometrija/cyclic voltammetry
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ēns/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dihloretāns/1,2-dichloroethane
DFT	blīvuma funkcionāla teorija/density-functional theory
DIAD	diizopropilazodikarboksilāts/diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	diisopropiletilamīns/diisopropylethylamine
dpm	dipivaloilmetāns/dipivaloilmethane
EDCi	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīds/1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	etil-/ethyl
FG	funkcionālā grupa/functional group
<i>HIV</i>	cilvēka imūndeficīta vīruss/human immunodeficiency virus
HOBt	1H-1,2,3-benzotriazol-1-ols/1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol
HRMS	high resolution mass spectrometry
IBSA	izobutānskābes anhidrīds/isobutyric acid anhydride
IBX	2-jodoksibenzoskābe/2-iodoxybenzoic acid
ist. t.	istabas temperatūra
KMR	kodolu magnētiskā rezonanse
Me	metil-/methyl
mV/s	millivolti sekundē/millivolt per second
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzolsulfonimīds/ <i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nukleofils/nucleophile
PA	pikolīnamīds/picolinamide
Phth	ftaloil-/phthaloyl
Piv	pivaloil-/pivaloyl
Q	8-aminohinolīns/8-aminoquinoline
rt	room temperature
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-/ <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil-/ <i>tert</i> -butyl
TMS	trimetilsilil-/trimethylsilyl

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Organiskās sintētiskās ķīmijas galvenais mērķis ir konstruēt sarežģītākas struktūras no vienkāršām molekulām. Klasiskā organiskā sintēze bieži vien balstās uz funkcionālo grupu manipulācijām – reakciju virkni, lai iegūtu vēlamos produktus. Termins “C-H saites funkcionalizēšana” organiskajā ķīmijā tiek lietots, lai aprakstītu ķīmisku procesu, kurā izejvielā esošā C-H saite tiek uzšķelta un aizvietota ar C-C, C-N, C-S, C-Hal vai kādu citu saiti (1. att.). Bieži vien šāda tipa transformāciju nevar realizēt nepietiekama C-H saites skābuma vai zemās reaģētspējas dēļ. Lai risinātu šo problēmu, mūsdienās ir ieviesta jauna pieeja C-H saites funkcionalizēšanai, kurā tiek izmantoti pārejas metāli. Patlaban pārejas metālu katalizēta C-H saites aktivēšana un funkcionalizēšana ir neatņemama organiskās sintēzes sastāvdaļa, un tai ir būtiska ietekme jaunu zāļu atklāšanas jomā, materiālzinātnē, kā arī dažādu dabas produktu sintēzē.¹⁻³



1. att. Vispārīgā shēma C-H saites funkcionalizēšanai.

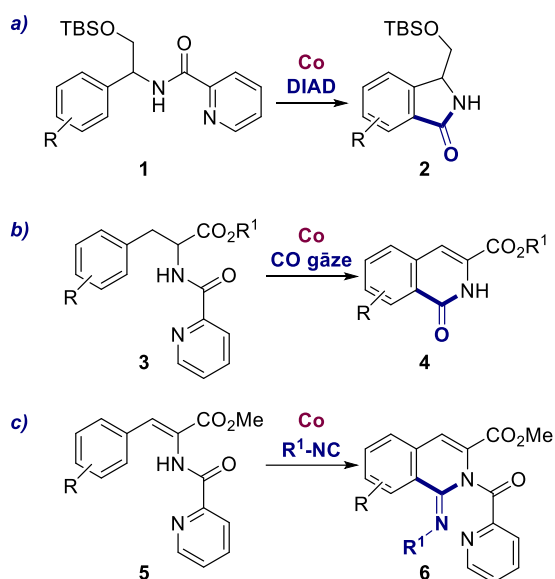
Liela daļa no šāda veida pārejas metālu katalizētajām pārvērtībām ir salīdzinoši viegli realizējamas, izmantojot dārgmetālu (Ru, Rh, Ir, Pd) katalizatorus, turklāt šie metālu katalizatori ir uzrādījuši gan augstu reaģētspēju, gan arī tiem piemīt lieliska selektivitāte. Neskatoties uz šo dārgmetālu augsto reaģētspēju, to izmantošana nav ilgtspējīga un tiek ierobežota, jo tie dabā ir reti sastopami, tiem piemīt zināma toksicitāte, līdz ar to reakciju realizēšana prasa samērā lielas izmaksas.⁴

Kobalts ir 4. perioda IX grupas pārejas metāls ar atomskaitli 27. Kobalts ietilpst vitamīna B12 jeb ciānkobalamīna sastāvā, kas padara to par vienu no svarīgākajiem metāliem dzīvajiem organismiem. Turklāt kobalta savienojumi dažādās oksidēšanas pakāpēs bieži tiek lietoti organiskajā sintēzē kā reakciju katalizatori.²

Kobalta katalizētas C-H saites aktivēšanas un funkcionalizēšanas reakcijas var iedalīt divās kategorijās – zemas valences kobalta katalīze, kur kobaltam ir raksturīgas oksidēšanas pakāpes 0 un +1, un augstas valences kobalta katalīze, kur lietotajiem kobalta katalizatoriem ir raksturīga oksidēšanas pakāpe +3, ko iegūst no Co(III) vai Co(II) sāļiem reakcijas vidē oksidējošos apstākļos.^{5,6} Vēsturiski kobalta katalizētas reakcijas piesaistīja uzmanību 1941. gadā, kad *Kharasch* un *Fields* grupa publicēja pētījumu, kurā tika demonstrēts, ka Grinjāra reaģenti spēj dimerizēties kobalta dihlorīda klātbūtnē.⁷ Savukārt 1955. gadā japāņu ķīmiķis *Murahashi* bija pirmais, kas izstrādāja kobalta katalizētu C-H saites funkcionalizēšanas reakciju, kā reakcijas katalizatoru izmantojot zemas valences dikobalta oktakarbonilu.⁸ Kopš kobalta katalizētu C-H saites funkcionalizēšanas reakciju ieviešanas būtiskākie panākumi tika

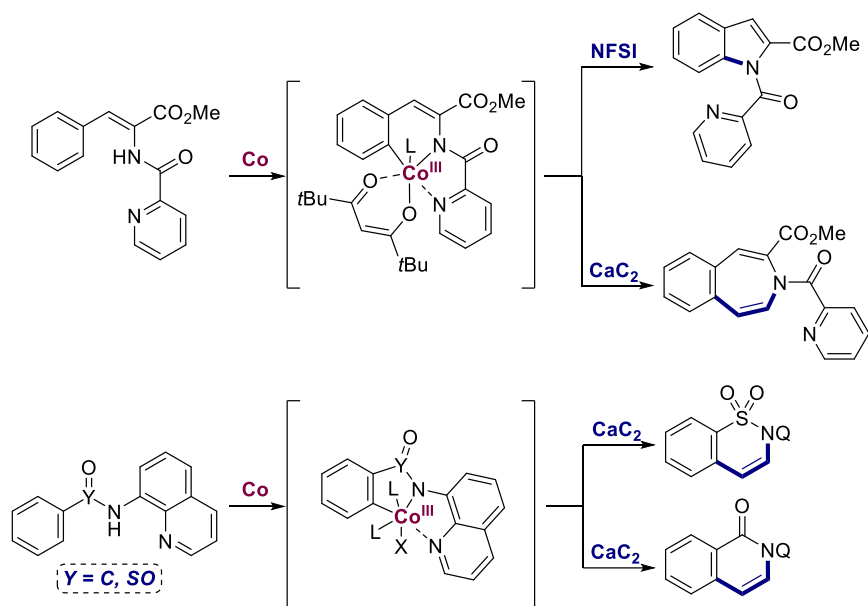
gūti, izmantojot zemas valences kobalta katalizatorus. Tomēr aptuveni no 2013.–2014. gada sāka pieaugt interese par augstas valences Co(III) un tā prekursora Co(II) sāļu izmantošanu. Turpmākajos gados šāda tipa katalīze kļuva par nozīmīgu pētniecības virzienu. Mūsdienās tiek radītas jaunas metodes, kurās augstas valences kobalta katalīzi apvieno ar zaļās ķīmijas pamatprincipiem – aizvieto metālu oksidētājus ar elektroenerģiju,⁹ lieto lētus reaģentu prekursorus indīgo gāzu ģenerēšanai,^{10, 11} apvieno foto-redoks reakcijas ar pārejas metālu ķīmiju,¹² izmanto viegli nošķelamas virzošās grupas¹³ u. c.

Iepriekš veiktajos pētījumos promocijas darba autora grupai izdevies izstrādāt efektīvas metodes kobalta katalizētai aminospirtu un aminoskābju C-H saites funkcionalizēšanai (2. att.). Tika atklāts, ka aizvietotus fenilglicinolus **1** var pārvērst par izoindolinoniem **2** karbonilēšanas apstākļos, kā tvāna gāzes avotu izmantojot DIAD (2. a. att.).¹⁰ Tad, turpinot pētījumu par aminoskābju C-H saites funkcionalizēšanu, tika atklātas fenilalanīnu atvasinājumu **3** un **5** karbonilēšanas (2. b. att.)¹⁴ un iminēšanas (2. c. att.)¹⁵ reakcijas, iegūstot izohinolīna **4** un imīnoizohinolīna **6** atvasinājumus. Interesanti, ka karbonilēšanas reakciju apstākļos pikolīnamīda virzošā grupa tika nošķelta *in situ*.



2. att. Iepriekšējie pētījumi kobalta katalizētai heterociklu **2**, **4**, **6** sintēzei.

Jaunu metožu izstrāde heterociklisko savienojumu – gan jaunu, gan jau zināmu – iegūšanai varētu ne tikai veicināt jaunu sintēzes pieeju attīstību, bet arī potenciāli samazināt jau esošo farmaceitisko preparātu ražošanas izmaksas. Šo iemeslu dēļ promocijas darba autora un viņa kolēģu pētījumi ir vērsti uz jaunu kobalta katalizētu C-H saites aktivēšanas un funkcionalizēšanas metožu izstrādi dažādu heterociklisko savienojumu iegūšanai (3. att.). Promocijas darbā izstrādātās metodes balstās augstas valences kobalta katalīzē, kur kā Co(III) prekursors tiek izmantoti Co(II) sāļi kombinācijā ar bidentātu virzošo grupu.



3. att. Dažādu heterociklu atvasinājumu iegūšanas iespējas kobalta katalīzes apstākļos.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir izstrādāt jaunas, praktiskas un ērti izmantojamas metodes kobalta katalizētai C-H saites funkcionalizēšanai. Lai sasniegtu šo mērķi, tika definēti vairāki darba uzdevumi.

1. Iegūt α -amīdoakrilātu, sulfonamīdu un benzamīdu atvasinājumus, kurus potenciāli varētu izmantot kobalta katalizētai C-H saites aktivēšanai un funkcionalizēšanai.
2. Veikt literatūras izpēti un identificēt piemērotos reaģentus, kas varētu piedalīties kobalta katalizētās C-H saites funkcionalizēšanas reakcijās.
3. Veikt reakcijas apstākļu optimizēšanu un substrātu klāsta izpēti, noskaidrojot metodes ierobežojumus. Veikt nepieciešamos eksperimentus, lai noskaidrotu iespējamo reakcijas mehānismu.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Darbā ir izstrādātas divas jaunas metodes α -amīdoakrilātu atvasinājumu C-H saites funkcionalizēšanai un viena jauna metode sulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšanai.

1. Kobalta katalizēta indolu sintēze α -amīdoakrilātu atvasinājumu C-H saites iekšmolekulārā amidēšanā.
2. Kobalta katalizēta 3-benzazepīna atvasinājumu sintēze α -amīdoakrilātu atvasinājumu reakcijā ar kalcija karbīdu.
3. Kobalta katalizēta sulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšana ar kalcija karbīdu.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par kobalta katalizētu C-H saites funkcionalizēšanas metožu izstrādi. Tas ietver metodi indolu sintēzei α -amīdoakrilātu atvasinājumu iekšmolekulārā amidēšanā, 3-benzazepīnu iegūšanas metodi α -amīdoakrilātu atvasinājumu reakcijā ar kalcija karbīdu kā acetilēna gāzes avotu, kā arī metodi sulfonamīdu un benzamīdu atvasinājumu C-H saites anulēšanai ar kalcija karbīdu. Turklāt promocijas darbs ietver arī apskatrakstus par mehānismu pētījumiem.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti trīs zinātniskajās oriģinālpublikācijās, divos apskatrakstos un vienā grāmatas nodaļā. Pētījuma rezultāti prezentēti sešās zinātniskajās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. **Cizikovs, A.**, Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C-H Annulation of Aryl Sulfonamides and Benzamides with CaC_2 as the Acetylene Source. *Org. Lett.* **2025**, 27 (26), 7070–7074. DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01981.
2. **Cizikovs, A.**, Lukasevics, L. T., Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization: a Personal Account. *Synlett* **2025**, 36 (12), 1659–1668. DOI: 10.1055/s-0043-1775473.
3. **Cizikovs, A.**, Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Benzazepines via Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization with CaC_2 as the Acetylene Source. *Org. Lett.* **2024**, 26, 9536. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c03551.
4. **Cizikovs, A.**, Basens, E. E., Zagorska, P. A., Kinens, A., Grigorjeva, L. Indole Synthesis by Cobalt-Catalyzed Intramolecular Amidation via the Oxidatively Induced Reductive Elimination Pathway. *ACS Catal.* **2024**, 14, 1690. DOI: 10.1021/acscatal.3c05706.
5. **Cizikovs, A.**, Grigorjeva, L. Co(III) Intermediates in Cobalt-Catalyzed, Bidentate Chelation Assisted $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Functionalizations. *Inorganics* **2023**, 11, 194. DOI: 10.3390/inorganics11050194.

Grāmatas nodaļas

1. **Cizikovs, A.**, Basens, E.E., Zagorska, P.A., Grigorjeva, L. Diastereoselective C-H Functionalizations. *Comprehensive Chirality, 2nd edition (Ed. J. R. Cossy)*. **2024**, 138. DOI: 10.1016/B978-0-32-390644-9.00101-3.

Zinātniskās konferences un pasākumi, kuros prezentēti darba rezultāti

1. **Cizikovs, A.** Development of Novel Methods for the Synthesis of Heterocycles Using Cobalt Catalysis. *Paul Walden 14th Symposium on Organic Chemistry*. Rīga, Latvija, 25.–26. septembris **2025**.

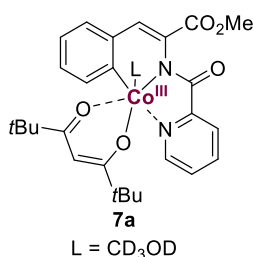
2. **Cizikovs, A.**, Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C-H Annulation of Aryl Sulfonamides and Benzamides with CaC_2 as the Acetylene Source. *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2025*. Coimbra, Portugāle, 2.–5. septembris **2025**.
3. Pieredzes apmaiņas brauciens uz Hjūstonas Universitāti pie prof. Olafa Dauguļa. Prezentācija: “Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalization” Hjūstona, ASV, 12.–17. maijs **2025**.
4. **Cizikovs A.**, Zagorska, P. A., Grigorjeva L. Mechanistic Insights Into Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalization of α -Amidoacrylates. *7th International Symposium on C-H Activation*. IIT Bombay, Mumbaja, Indija, 6.–9. decembris **2024**.
5. **Cizikovs A.**, Zagorska P. A., Grigorjeva L. CaC_2 – an effective acetylene surrogate for the synthesis of benzoazepine derivatives via cobalt catalysis. *Balticum Organicum Syntheticum 2024 (BOS 2024)*. Rīga, Latvija, 7.–10. jūlijs **2024**.
6. **Cizikovs A.**, Basens E. E., Zagorska P. A., Kinens A., Grigorjeva L. Indole Synthesis by Cobalt-Catalyzed Intramolecular Amidation via the Oxidatively Induced Reductive Elimination Pathway. *European Meeting on C-H Activation*. Lisabona, Portugāle, 23.–24. janvāris **2024**.
7. **Cizikovs A.**, Basens E. E., Zagorska P. A., Grigorjeva L. Indole synthesis via $\text{C}(\text{sp}^2)$ –H bond functionalization of amino acids. *Paul Walden 13th Symposium on Organic Chemistry*. Rīga, Latvija, 14.–15. septembris **2023**.
8. **Cizikovs A.**, Basens E. E., Zagorska P. A., Grigorjeva L. The reactivity of $\text{C}(\text{sp}^2)$ –H activated cobalt complexes: a straightforward synthesis of indoles. *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023*. Évora, Portugāle, 5.–8. septembris **2023**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Kobalta katalizēta indolu sintēze α -amīdoakrilātu iekšmolekulārā amidēšanā

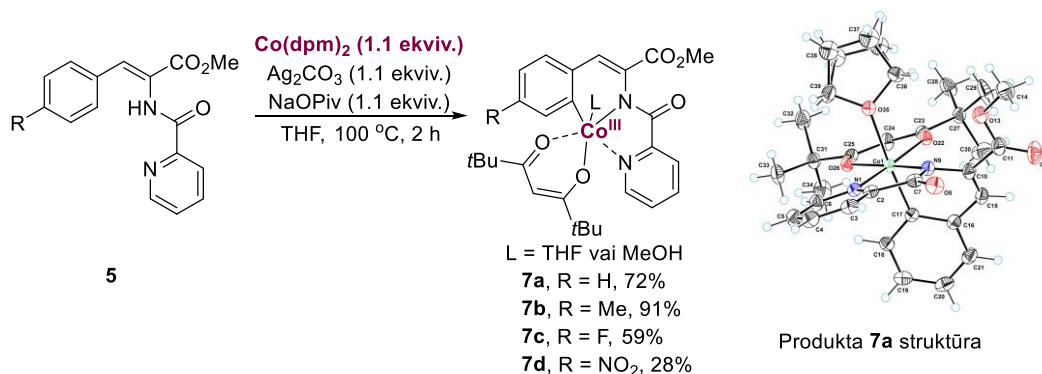
Mūsdienās ir attīstītas dažādas sintētiskās metodes indolu atvasinājumu iegūšanai, tai skaitā Fišera indolu sintēze un pallādijs katalizētas ciklizēšanas reakcijas.¹⁶ Lai arī šīs metodes bieži tiek izmantotas, tām ir dažādi ierobežojumi, rodas nevēlami blakusprodukti vai ir nepieciešami dārgi reaģenti. Šo iemeslu dēļ jaunu metožu izstrāde indola atvasinājumu iegūšanai, izmantojot 3d grupas pārejas metālu katalizatorus (Co, Fe, Mn u.c.), ir ļoti vēlama.

Pētot α -amīdoakrilātu karbonilēšanas un iminēšanas reakcijas, iepriekšējos pētījumos no reakcijas apstākļiem ar 4% iznākumu tika izdalīts C-H aktivētais Co(III) komplekss **7a** (4. att.).^{14, 15}



4. att. Izolētā kompleksa **7a** struktūra.

Tika plānots izpētīt šī kompleksa reaģētspēju, līdz ar to bija nepieciešams sintezēt šo kompleksu lielākā apjomā. Dažādi aizvietoti Co(III) organiskie kompleksi tika iegūti vienā stadijā no α,β -nepiesātinātām aminoskābēm **5**, izmantojot Co(dpm)₂, Ag₂CO₃ un NaOPiv nelielā pārākumā (5. att.). Kristalizējot kompleksu **7a** no sausā THF, bija iespējams iegūt monokristālus, un pierādīt kompleksa **7a** struktūru ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību.

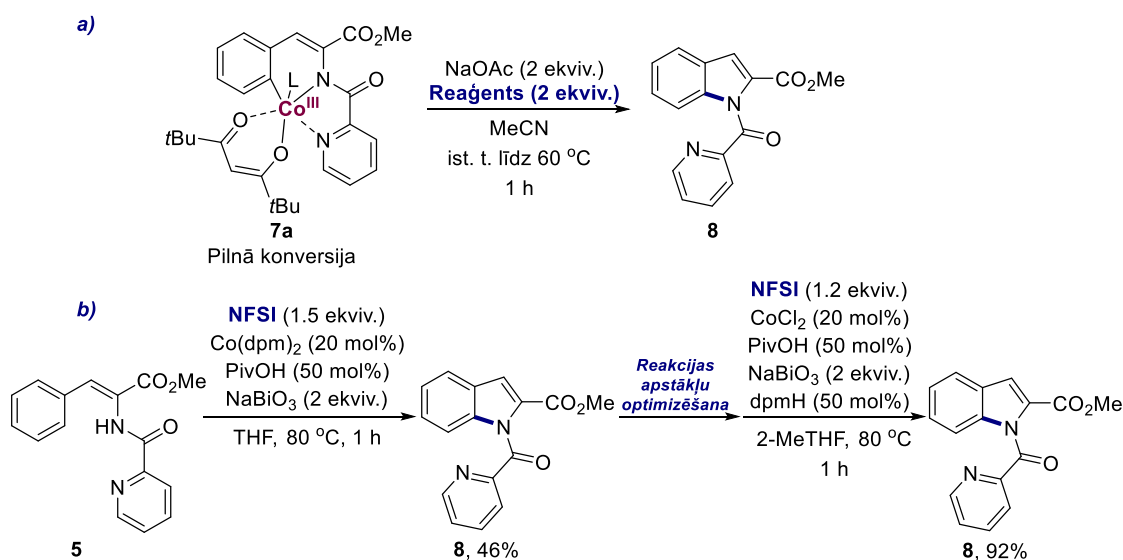


5. att. Co(III) kompleksu **7a-d** sintēze.

No iegūto produktu **7a-d** iznākumiem varēja secināt, ka C-H saites aktivēšanas iznākums līdzīgiem substrātiem lielā mērā ir atkarīgs no elektroniskiem efektiem, jo elektroniem bagātāks

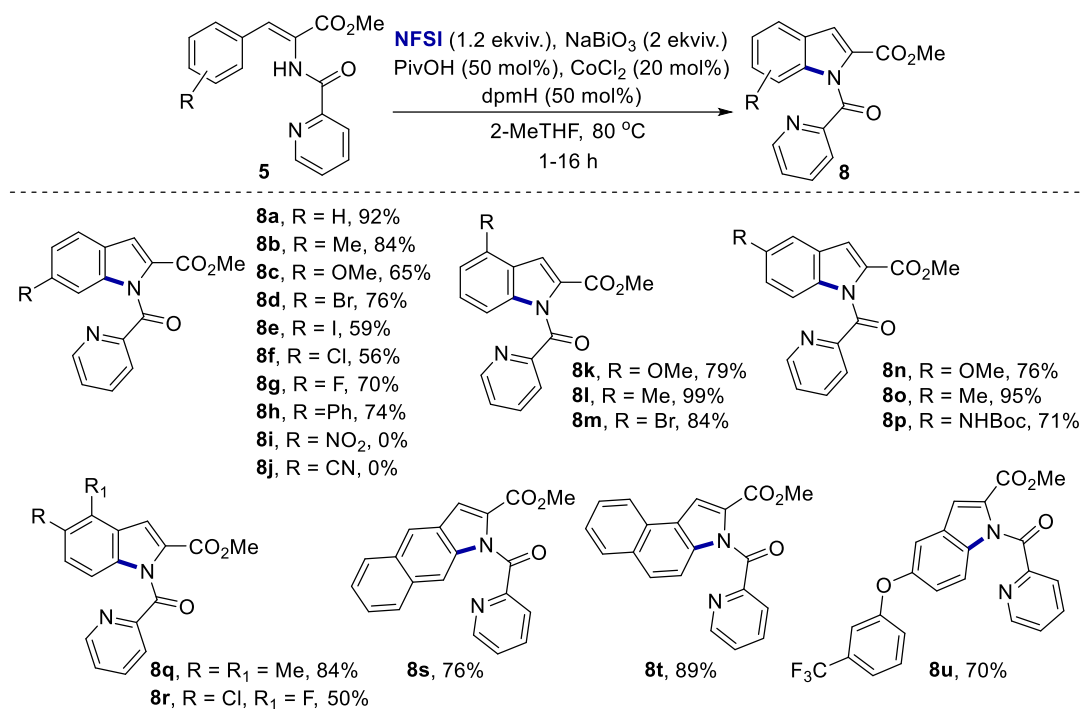
substrāts **5b** (satur metilgrupu) reaģēja labāk nekā elektroniem nabadzīgāks substrāts **5d** (satur nitrogrupu).

Tālāk tika veikti kompleksa **7a** reaģētspējas pētījumi (6. a. att.). Izmantojot Co(III) kompleksu **7a** kā modeļsubstrātu jauno transformāciju meklēšanai, tika izmēģināti dažādi reaģenti, kas potenciāli varētu piedalīties C-H saites funkcionalizēšanas reakcijās. Veiksmīga C-H saites funkcionalizēšana tika novērota, Co(III) kompleksam **7a** reaģējot ar NFSI. Paaugstinātā temperatūrā (60 °C) tas veicināja C-N saites reducējošo eliminēšanu, veidojot indolu **8**. Pēc produkta struktūras pierādīšanas tika veikta reakcijas apstākļu optimizēšana (6. b. att.). Sākumā tika novērota produkta veidošanās ar 46 % iznākumu, taču pēc vairāku eksperimentu sērijas produkta iznākumu izdevās uzlabot līdz 92 %, kā aktīvā katalizatora prekursoru izmantojot CoCl₂ un dpmH ligandu, kā arī aizstājot THF šķīdinātāju ar rūpniecības piemērotāku 2-MeTHF.



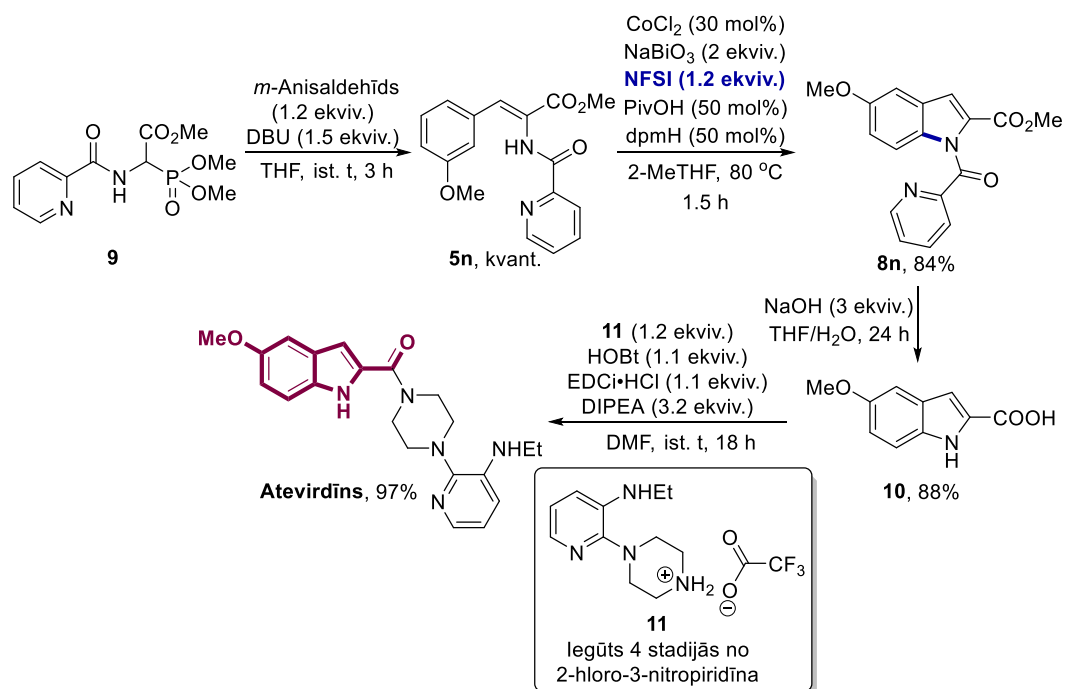
6. att. Kompleksa **7a** reaģētspējas izpēte un reakcijas apstākļu optimizēšana.

Tālāk tika pārbaudīta dažādu funkcionālo grupu savietojamība ar optimizētajiem reakcijas apstākļiem (7. att.). Tika noskaidrots, ka elektrondonoras grupas benzola gredzenā kā alkilgrupa, metoksigrupa un fenilgrupa dažādās pozīcijās dod attiecīgos produktus ar ļoti labiem līdz teicamiem iznākumiem (produkti **8b**, **8c**, **8h**, **8k**, **8l**, **8n**, **8o**, **8q**). Halogēnaizvietoti produkti *orto*- vai *para*- pozīcijās kopumā veidojās ar labiem iznākumiem – no 50 % līdz 84 % (produkti **8d**-**8g**, **8m**, **8r**). Interesanti, ka substrāti, kas saturēja elektronakceptorus aizvietotājus, proti, 4-NO₂ un 4-CN, attiecīgos produktus neveidoja. 2-Naftilaizvietots substrāts **5s** deva produktu **8s** ar 76 % iznākumu kā vienu reģioizomēru. Turklāt *meta*-aizvietoti substrāti (**5n**, **5p**, **5u**) veidoja attiecīgos produktus ar labiem iznākumiem (76 %, 95 %, 71 %), aktivējoties tikai telpiski pieejamākajai C-H saitei.



7. att. Substrātu klāsta izpēte.

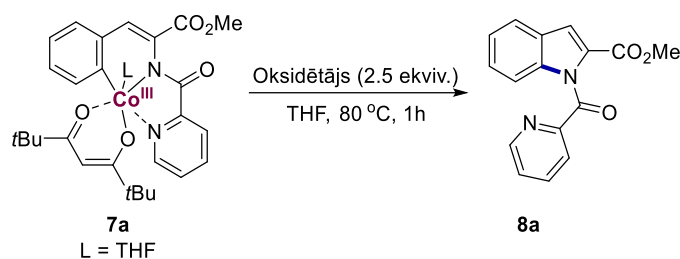
Lai parādītu izstrādātās metodoloģijas izmantošanas iespējas, tika nolemts veikt zālvielas atevirdīna sintēzi, izmantojot jaunatklāto reakciju kā atslēgstadiju (8. att.). Atevirdīns ir zināms kā apgrieztais transkriptāzes inhibitors, kas tika pētīts *HIV* un *AIDS* ārstēšanai.¹⁷ Tas tika sintezēts, sākot no *m*-anisaldehyda četrās stadijās.



8. att. Atevirdīna sintēzes shēma.

Sākumā *Horner-Wadsworth-Emmons* olefinēšanas reakcijas rezultātā tika iegūts α -amīdoakrilāts **5n**, kas tika izmantots kā substrāts iekšmolekulārai amidēšanai ar NFSI kobalta katalīzes apstākļos, iegūstot attiecīgo produktu **8n** ar ļoti labu iznākumu (84 %). Secīgi, izmantojot nātrija hidroksīdu, vienlaikus tika nošķelta pikolīnamīda virzošā grupa un hidrolizēta estera funkcionālā grupa, iegūstot 5-metoksi indola karbonskābi **10** ar teicamu iznākumu (88 %). Sekojoši, amīdsaites veidošanas reakcijas rezultātā ar amonija sāli **11**, kas tika iegūts četru stadiju sintēzē no komerciāli pieejamā 2-hlor-3-nitropiridīna, tika iegūts Atevirdīns ar izcilu iznākumu.

Lai izprastu reakcijas mehānismu, tika veikti papildu eksperimenti, paredzot, ka reakcija varētu notikt caur Co(IV) intermediātu. Lai to pierādītu, tika veikta indola **8a** sintēze, sākot no Co(III) kompleksa **7a** ar dažādiem organiskajiem un neorganiskajiem oksidētājiem (9. att., 1. tab.).



9. att. Indola **8a** sintēze no kompleksa **7a** ar dažādiem oksidētājiem.

1. tabula

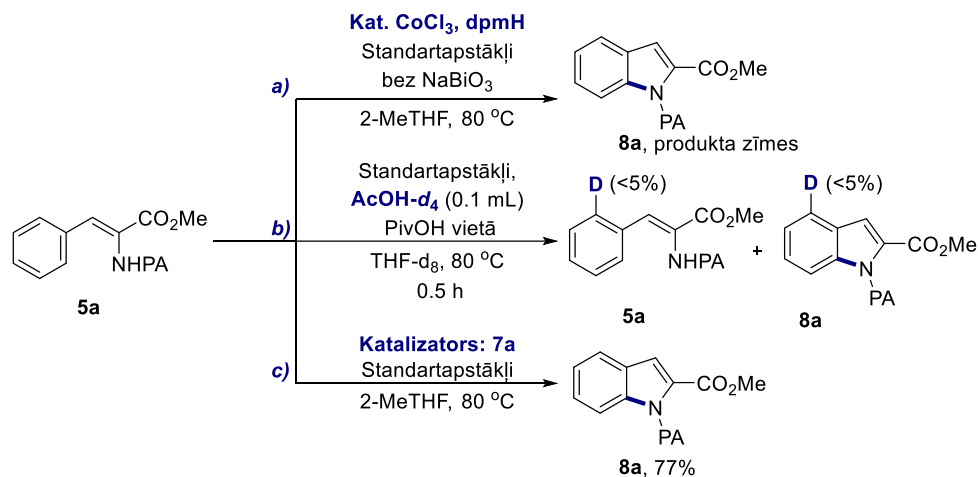
Indola **8a** iznākumi ar dažādiem oksidētājiem

Nr.	Oksidētājs	KMR iznākums, %
1	PhI(OAc) ₂	33
2	PhI(OCOCF ₃) ₂	79
3	IBX	–
4	CAN	90
5	Ag ₂ CO ₃	–
6	NaBiO ₃ (2 ekvīv.) + NFSI (1.2 ekvīv.)	52
7	NaBiO ₃	–
8	NFSI	76
9	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O	15
10	Bez oksidētāja	–
11	Benzohinons	–

No iegūtajiem datiem tika secināts, ka indola veidošanās notiek tikai spēcīgu oksidētāju klātbūtnē. Šādi rezultāti ļāva izvirzīt hipotēzi, ka reakcijas maisījumā no Co(III) kompleksa **7a** veidojas Co(IV) intermediāts, kas tālāk reducējošās eliminēšanas rezultātā veido indolu, jo no augstākas oksidēšanās pakāpes reducējošā eliminēšana ir atvieglota.

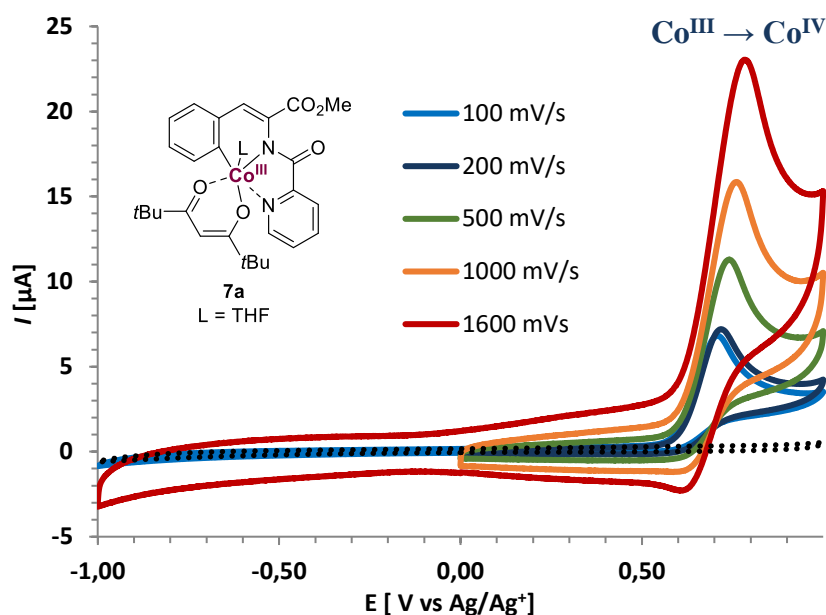
Tālāk tika veikta iekšmolekulāro amidēšanas reakcija standartapstākļos bez NaBiO₃ un, aizvietojot Co(dpm)₂ katalizatoru ar Co(dpm)₃ (10. a. att.), tika novērots, ka substrāts **5a**

reakcijā nepiedalās. Šis rezultāts liecināja, ka pirmais solis katalītiskajā ciklā ir Co(II) koordinēšana pie substrāta **5a**, nevis Co(II/III) oksidēšana. Tad tika veikti H/D apmaiņas eksperimenti (10. b. att.). Izmantojot THF- d_8 kā šķīdinātāju un deiterētu etiķskābi pivaloilskābes vietā pie nepilnas konversijas, tika novērota < 5 % H/D apmaiņa gan substrāta, gan produkta *orto*-pozīcijā, kas nozīmē, ka C-H saites aktivēšana ir neatgriezeniska. Papildus, lai pārliecinātos, ka komplekss **7a** ir reakcijas intermediāts, tika veikts eksperiments, kā reakcijas katalizatoru izmantojot kompleksu **7a** (10. c. att.). Šajos reakcijas apstākļos tika novērota indola **8a** veidošanās ar 77 % iznākumu.



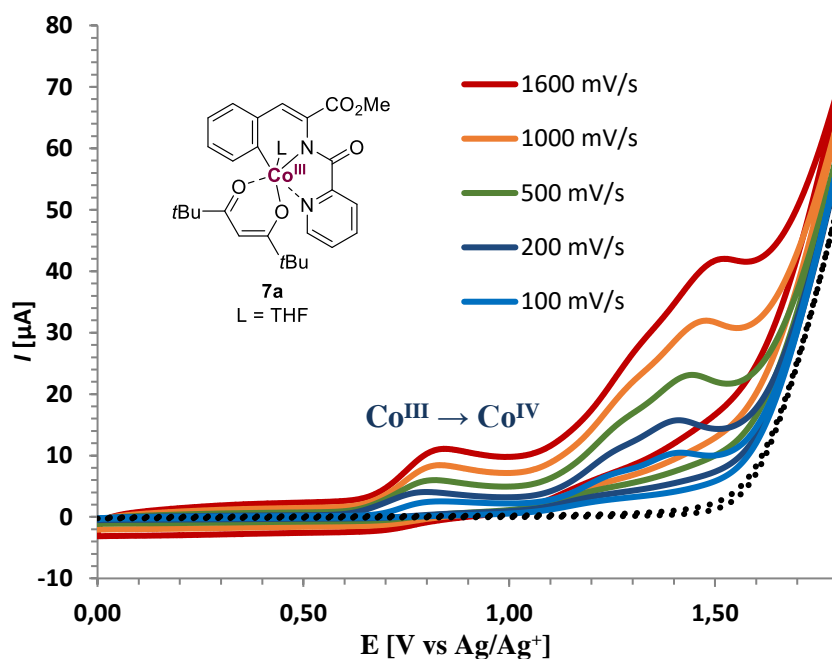
10. att. Mehānisma kontroleksperimenti.

Visām reakcijas komponentēm tika uzņemtas cikliskās voltamogrammas, lai noskaidrotu oksidēšanas potenciālu un iespēju kobaltam oksidēties uz Co(IV). Cikliskā voltamogramma Co(III) kompleksam **7a** 0 °C temperatūrā spriegumā līdz 1 V redzama 11. attēlā. Spriegumā zem 0 V kompleksa reducēšana uz Co(II) nenotiek, kas skaidro šī kompleksa stabilitāti. Savukārt var novērot kvaziapgriezenisku oksidēšanās pīķi pie $E_{\text{max}}^{\text{ox}} = 0,84 \text{ V}$,¹⁸ kas, visticamāk, ir Co(III/IV) oksidēšanās.



11. att. Cikliskā voltamogramma Co(III) kompleksam **7a** 0 °C temperatūrā līdz 1 V.

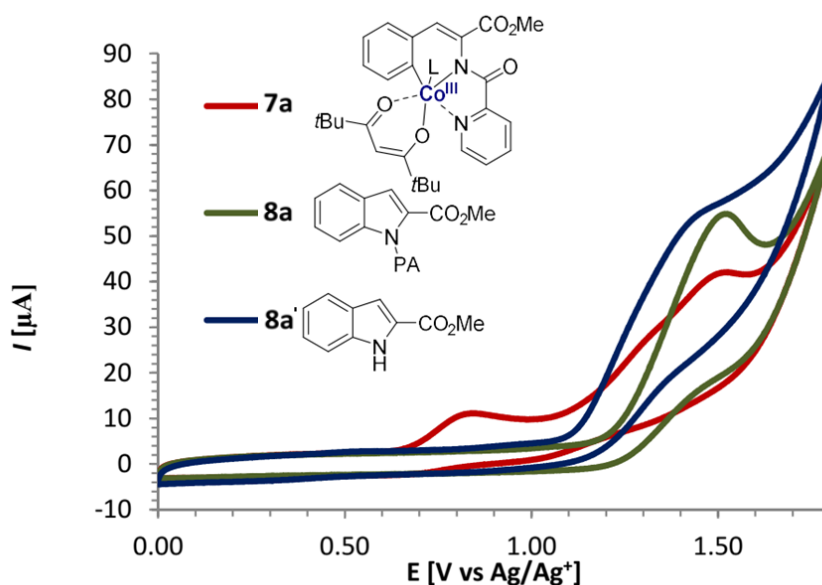
Interesanti, ka istabas temperatūrā reakcija nav apgriezeniska un reducēšanas pīķis Co(IV/III) netika novērots (12. att.). To var skaidrot ar Co(IV) intermediāta augsto reaģētspēju. Turklāt, pievadot augstāku spriegumu, tika novēroti papildu pīķi pie $E_{\text{max}}^{\text{ox}} = 1,52 \text{ V}$, un pie $E_{\text{max}}^{\text{ox}} = 1,35 \text{ V}$.



12. att. Cikliskā voltamogramma Co(III) kompleksam **7a** istabas temperatūrā līdz 1,8 V.

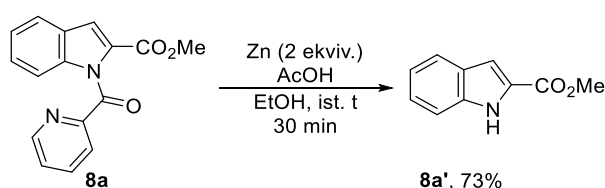
Novērotais neapgriezeniskums norādīja, ka kobalta cikls **7a** tiek pārveidots par produktu **8a** oksidēšanas rezultātā, kas nozīmē, ka teorētiski šo pārvērtību ir iespējams panākt

elektroķīmiskajos apstākļos.¹⁹ Tika pierādīta indola **8a** veidošanās CV apstākļos, salīdzinot cikliskās voltamogrammas kompleksam **7a** un indola produktam **8a** (13. att.).



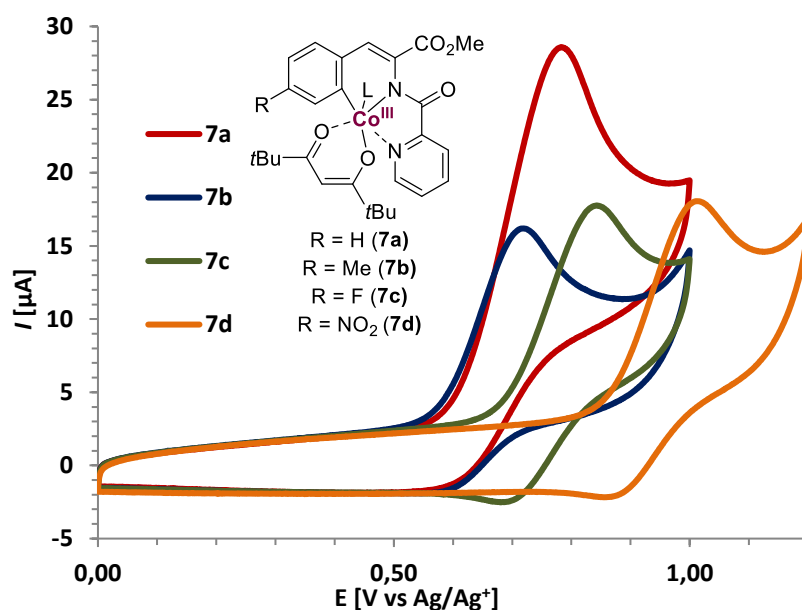
13. att. Cikliskā voltamogramma Co(III) kompleksam **7a**, indola produktam **8a** un indolam ar nošķeltu pikolīnamīda virzošo grupu istabas temperatūrā.

Diemžēl pēdējais redoks pīķis joprojām nebija identificēts. Tika izvirzīta hipotēze, ka pikolīnamīda virzošā grupa varētu tikt nošķelta CV eksperimentu apstākļos. Šim nolūkam, izmantojot cinka un etiķskābes maisījumu etanolā, tika panākta pikolīnamīda virzošās grupas selektīva nošķelšana, iegūstot indola-2-karboksilātu **8a'** ar labu iznākumu – 73 % (14. att.). Uzņemot CV indola atvasinājumam **8a'**, tika noskaidrots, ka savienojuma CV pilnībā sakrīt ar nezināmo redoks pīķi.



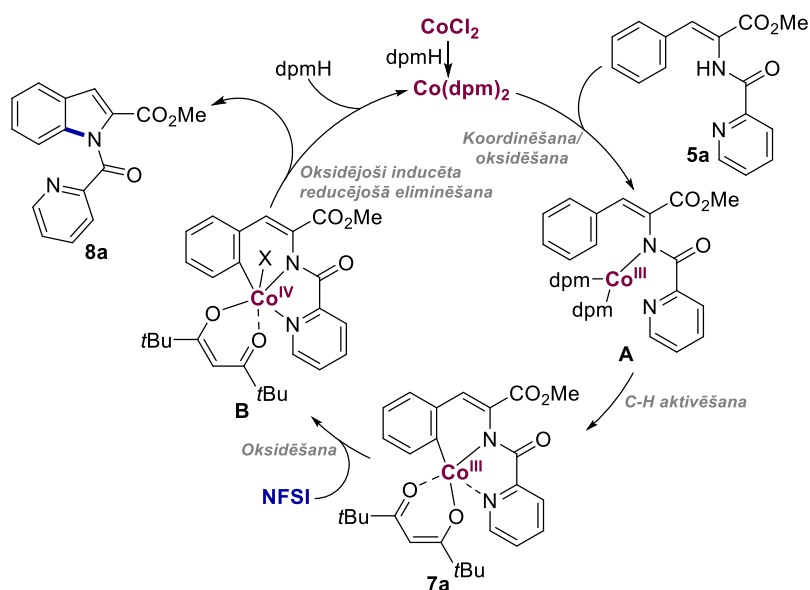
14. att. Selektīva pikolīnamīda nošķelšana.

Lai noteiktu korelāciju starp kobalta kompleksu aizvietotāju īpašībām, tika veikti CV eksperimenti Co(III) kompleksiem **7a-7d** ar dažādiem aizvietotājiem (15. att.). Iegūtie rezultāti attēlo paaugstinātu oksidēšanas potenciālu elektronakceptoru grupu gadījumos, kas skaidro zemāku reaģētspēju substrātiem, kas satur līdzīgus aizvietotājus.



15. att. Co(III) kompleksu **7a-7d** voltamogrammas.

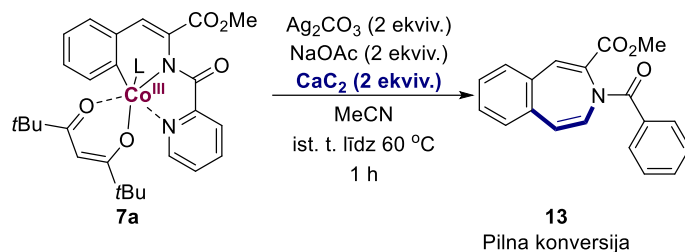
Balstoties promocijas darba autora grupas pētījumos un literatūras precedentos, tika piedāvāts iespējamais reakcijas mehānisms, kas redzams 16. attēlā. Sākumā veidojas aktīvais katalizators $\text{Co}(\text{dpm})_2$ no CoCl_2 un dpmH liganda. Tad $\text{Co}(\text{II})$ katalizators koordinējas pie substrāta **5a** un tiek oksidēts līdz $\text{Co}(\text{III})$ ar NaBiO_3 , veidojot intermediātu **A**, kas C-H saites aktivēšanas rezultātā veido kobalta kompleksu **7a**. Komplekss **7a** tālāk tiek oksidēts līdz $\text{Co}(\text{IV})$ intermediātam **B** ar NFSI, kas reducējošās eliminācijas rezultātā veido galaproduktu **8a**. Alternatīvi pārvērtību no **7a** uz **8a** var saukt par oksidējoši inducētu reducējošo elimināciju. Noslēgumā ligandu apmaiņas rezultātā $\text{Co}(\text{II})$ tiek atgriezts katalītiskajā ciklā.



16. att. Iespējamais reakcijas mehānisms.

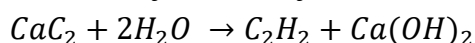
2. Kobalta katalizēta 3-benzazepīnu sintēze

Turpinot darbu pie kompleksa **7a** reaģētspējas izpētes, tika atklāts, ka kobalta kompleksa **7a** reakcijas rezultātā ar kalcija karbīdu veidojās benzazepīns **13** (17. att.).^{20, 21} Svarīgi pieminēt, ka, sākot reakciju no kobalta cikla **7a**, tika novērota pilna izejvielas konversija un veidojās tikai viens produkts – savienojums **13**.

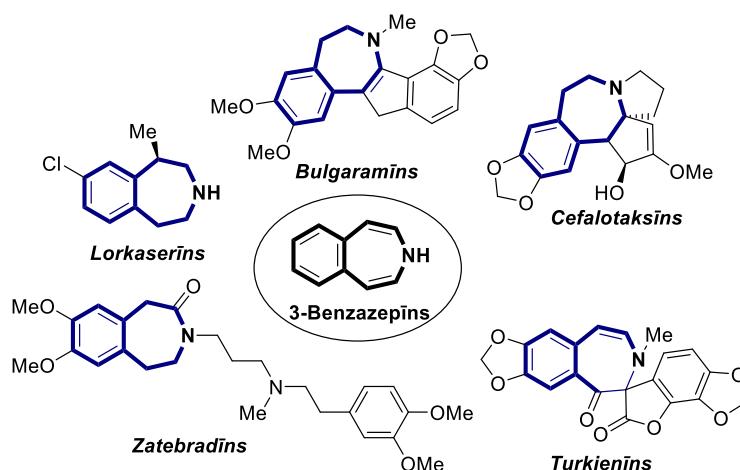


17. att. Benzazepīna **13** iegūšana no Co(III) kompleksa **7a**.

Kalcija karbīdu jeb kalcija acetilīdu rūpniecībā lielā mērogā izmanto acetilēna iegūšanai. Acetilēna sintēze notiek atbilstoši reakcijas vienādojumam:



Neskatoties uz to, ka literatūrā ir daudz zināmu metožu, kur kalcija karbīdu izmanto pārejas metālu katalizētās reakcijās, nav neviena piemēra, kur CaC_2 tiktu izmantots tiešā C-H saites aktivēšanas un funkcionalizēšanas reakcijā kā acetilēna gāzes avots. Turklāt 3-benzazepīni ir bieži sastopami fragmenti dažādās zālvielās, dabasvielās un alkaloidos (18. att.), piemēram, alkaloidi – cefalotoksīns,²² bulgaramīns,²³ turkienīns,²⁴ pretaptaukošanās medikaments lorkaserīns, kā arī bradikardijas aģents zatebradīns.^{25, 26}

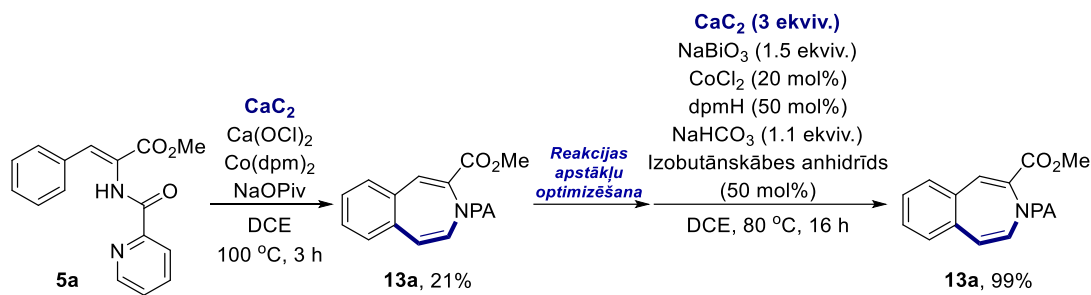


18. att. 3-Benzazepīna fragments zālvielās un dabasvielās.

Tā kā tieša C-H saites aktivēšana un funkcionalizēšana, kā acetilēna avotu izmantojot CaC_2 , līdz šim nebija zināma, tika nolemts izpētīt un attīstīt šo pārvērtību kobalta katalīzes apstākļos.

Reakcijas apstākļu optimizēšanai par modeļsubstrātu tika izvēlēts amīdoakrilāts **5a** (19. att.). Optimizējot reakcijas apstākļus, tika izpētīts plašs Co(II) katalizatoru un oksidētāju

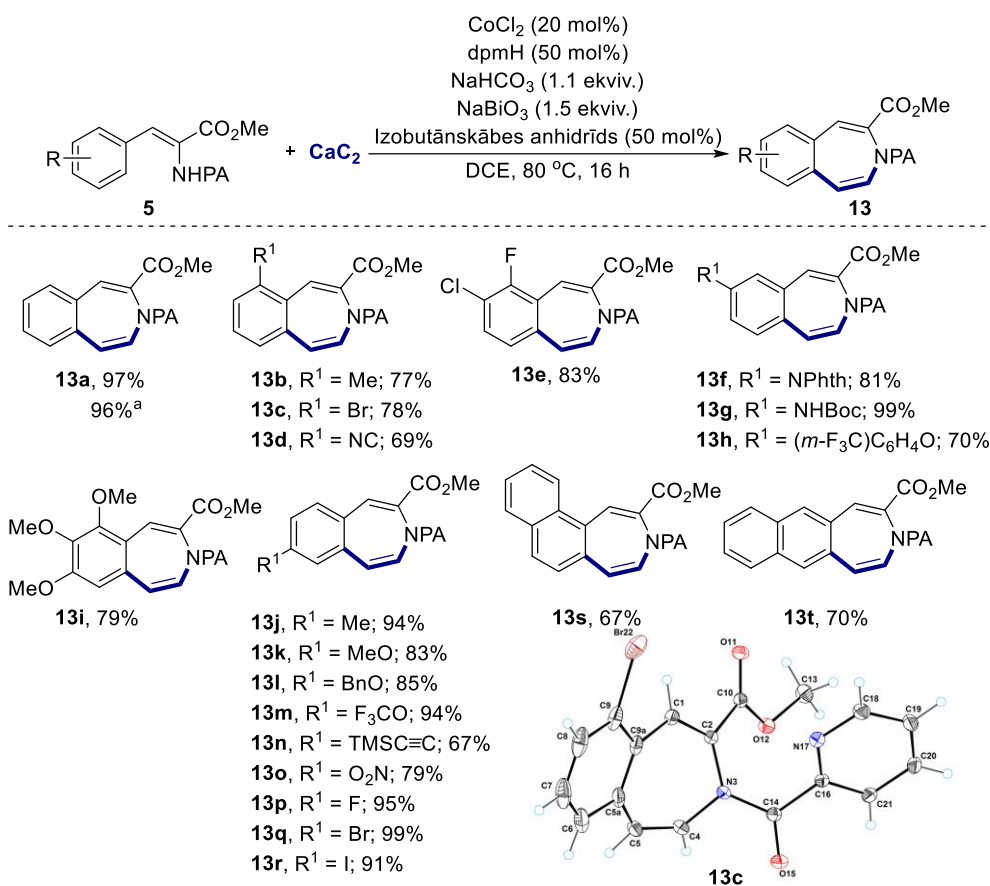
klāsts, dažādas bāzes/skābes piedevas, kā arī šķīdinātāji un reakcijas temperatūra. Pētījuma sākumā tika novērota produkta veidošanās ar 21 % iznākumu, kā oksidētāju izmantojot kalcija hipohlorītu, taču pēc vairāku eksperimentu sērijas produkta **13a** KMR iznākumu izdevās paaugstināt līdz 99 %, izmantojot $\text{CoCl}_2/\text{dpmH}$ kā aktīvo katalizatora sistēmu, NaBiO_3 kā oksidētāju, NaHCO_3 kā piedevu un izobutānskābes anhidrīdu kā ligandu. Literatūrā ir zināmas dažas C-H funkcionalizēšanas reakcijas, kurās anhidrīda pievienošana būtiski uzlaboja produkta iznākumu. Tas varētu būt saistīts ar to, ka anhidrīds kalpo kā ligands metāla katalizatoram noteiktā katalītiskā cikla posmā, tādējādi uzlabojot reakcijas ātrumu.²⁷



19. att. Reakcijas apstākļu optimizēšana.

Pēc reakcijas apstākļu optimizēšanas promocijas darba autors un viņa kolēģi pievērsās substrātu klāsta izpētei (20. att.), un viņiem izdevās izolēt benzazepīnu **13a** ar 97 % iznākumu optimizētajos reakcijas apstākļos. Veicot reakciju ar palielinātu izejvielas iekrāvumu (1 grams), produkta iznākums praktiski nesamazinājās, un benzazepīns **13a** tika iegūts ar 96 % iznākumu. Tālāk tika pārbaudīta aizvietotāju ietekme uz substrātu reaģētspēju un reakcijas reģioselektivitāti. Izejvielas **5** ar aizvietotājiem *orto*-, *meta*- un *para*-pozīcijās deva attiecīgus produktus **13** ar labiem līdz kvantitatīviem iznākumiem. Izmantojot *meta*-aizvietotus substrātus **5f–h**, tika novērota augsta reakcijas reģioselektivitāte un tika iegūti benzazepīni **13f–h**, aktivējoties tikai tai C-H saitei, kas ir stēriski mazāk apgrūtināta. Reakcijas apstākļos tika novērota augsta funkcionālo grupu savietojamība, piemēram, tādas elektronus dodošas grupas benzola gredzenā kā metil-(produkti **13b**, **13j**) un metoksi- (**13i**, **13k**), kā arī salīdzinoši stipras elektronus atvelkošas grupas kā ciāno- (**13d**), un nitro-grupa (**13o**) deva attiecīgus produktus ar labiem iznākumiem. Papildus tam, halogēnus saturošie substrāti **5** optimizētajos reakcijas apstākļos deva attiecīgus produktus ar iznākumiem no 78 % līdz pat 99 % (produkti **13c**, **13e**, **13p–r**).

Kristalizējot produktu **13c** no THF, izdevās iegūt monokristālus un pierādīt produkta **13c** struktūru ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību. Arī stēriski apgrūtināti substrāti **5e** un **5i** deva attiecīgus produktus **13e** un **13i** ar ļoti labiem iznākumiem (83 % un 79 %), tāpat arī substrāti ar aizsargātām aminogrupām bija piemēroti anulēšanas reakcijai, dodot produktus **13f** un **13g** ar teicamiem iznākumiem. Tika atklāts arī tas, ka abi divi – naftalīn-1-il un naftalīn-2-il amīdoakrilāti – **5s** un **5t** ļoti labi reaģēja optimizētajos reakcijas apstākļos, kā rezultātā tika iegūti naftilazepīni **13s** un **13t** ar 67 % un 70 % iznākumiem.

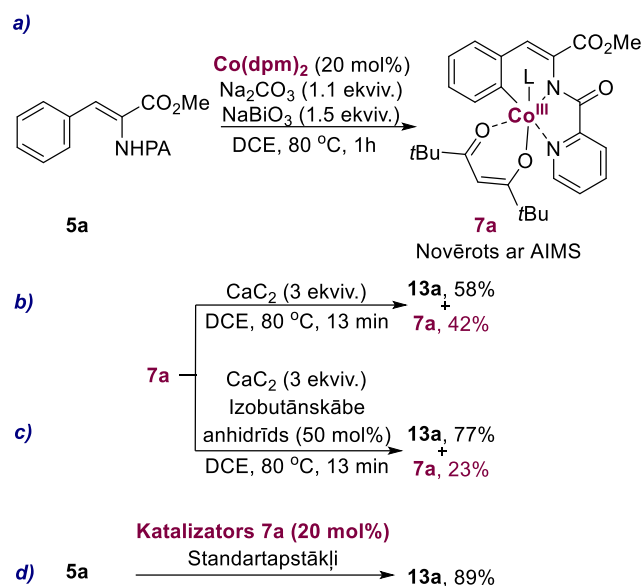


^aSubstrāta iekrāvums: 1 grams

CCDC 2390205

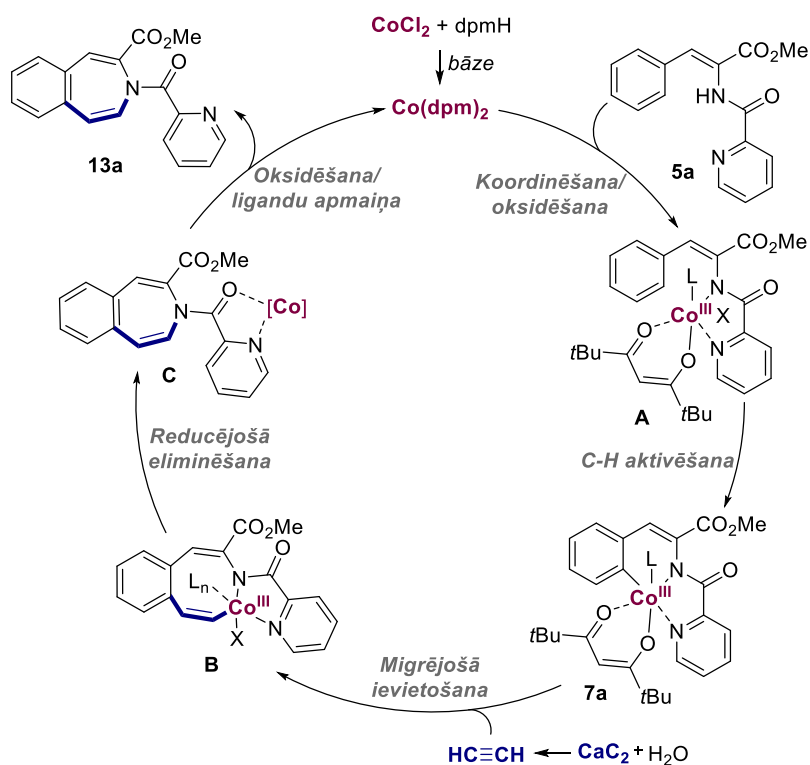
20. att. Substrātu klāsta izpēte.

Lai izprastu reakcijas mehānismu, tika veikti papildu eksperimenti. Sākumā reakcijas maisījumā ar augstas izšķirtspējas masas analīzi (AIMS) tika detektēts kobalta komplekss **7a** (21. a. att.). Tika sintezēts Co(III) komplekss **7a**, izmantojot iepriekš izstrādātu metodi, un tika pierādīts, ka tas ir reakcijas intermediāts. Stehiometriskie eksperimenti, izmantojot Co(III) kompleksu **7a** kā substrātu, tika analizēti pie nepilnas konversijas bez (21. b. att.) vai izobutānskābes anhidrīda klātbūtnē (21. c. att.). Iegūtie rezultāti liecināja, ka anhidrīda klātbūtnē reakcija notiek nedaudz ātrāk. No šī eksperimenta tika secināts, ka izobutānskābes anhidrīds visdrīzāk kalpo kā ligands pēc C-H saites aktivēšanas soļa, paātrinot reducējošo elimināšanu vai acetilēna migrējošo ievietošanos. Izmantojot kobalta kompleksu **7a** kā katalizatoru (21. d. att.), tika iegūts benzazepīns **13a** ar 89 % iznākumu, kas tika noteikts ar KMR spektroskopiju.



21. att. Kontroles eksperimenti.

Balstoties mehānisma pētījumos un literatūras precedentos, iespējamais reakcijas mehānisms parādīts 22. attēlā.



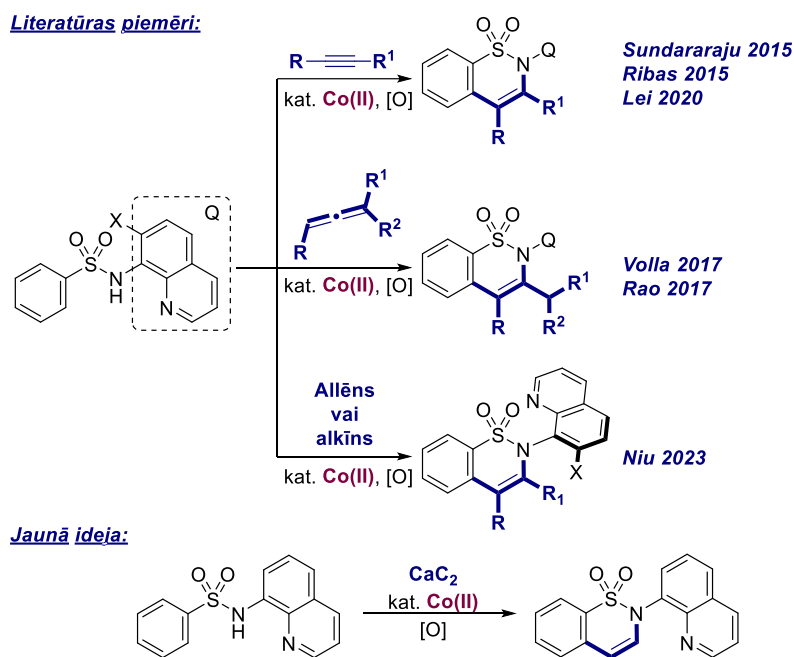
22. att. Iespējamais 3-benzazepīna **13a** veidošanās mehānisms.

Sākumā veidojas aktīvais katalizators Co(dpm)_2 no CoCl_2 un dpmH liganda bāzes klātienē. Co(II) katalizators koordinējas pie substrāta, un pēc oksidēšanas/ C-H aktivēšanas sekvences veidojas kobalta cikls **B**. Iespējams, kobalta komplekss **B** apmaina ligandus no dpm uz izobutānskābes anhidrīdu pirms alkīna migrējošās ievietošanas. Tad acetilēna koordinēšana un

migrējošā ievietošanās veido kobalta kompleksu **C**, kas pēc reducējošās eliminēšanas veido **D**. Pēc demetalēšanas kobalta intermediāts **D** veido produktu **13a**, un kobalts tiek reoksidēts, lai atsāktu katalītisko ciklu.

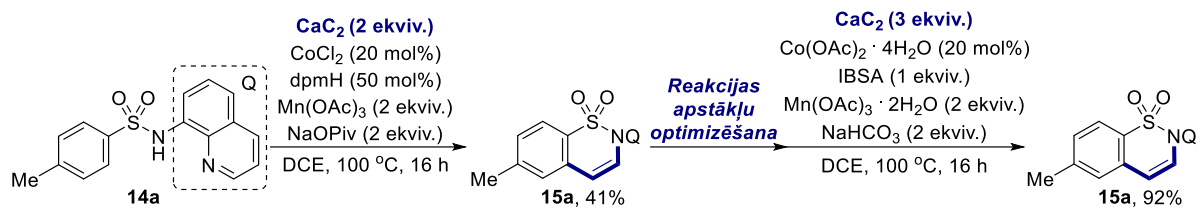
3. Kobalta katalizēta sulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšana

Tālākā pētījumu gaitā tika pārbaudīts, vai C-H saites anulēšanas metodoloģiju ar kalcija karbīdu varētu lietot arī benzosulfonamīdu atvasinājumiem. Kopš 2015. gada literatūrā ir publicētas vairākas metodes sulfonamīdu anulēšanai, kā reaģentus izmantojot aizvietotus alkīnus vai allēnus,^{28–32} kā arī ir izstrādāta metode atroposelektīvai anulēšanas reakcijai (23. att.).³³ Neskatoties uz ievērojamu progresu sulfonamīdu C-H saites anulēšanas jomā pēdējo desmit gadu laikā, metodoloģijā nav zināmu piemēru C3/C4 neaizvietotu benzosultāmu iegūšanai. Tika paredzēts, ka sulfonamīdi ar kalcija karbīdu reaģēs līdzīgi kā ar α -amīdoakrilātu atvasinājumiem, dodot neaizvietotus benzosultāmus kobalta katalīzes apstākļos.



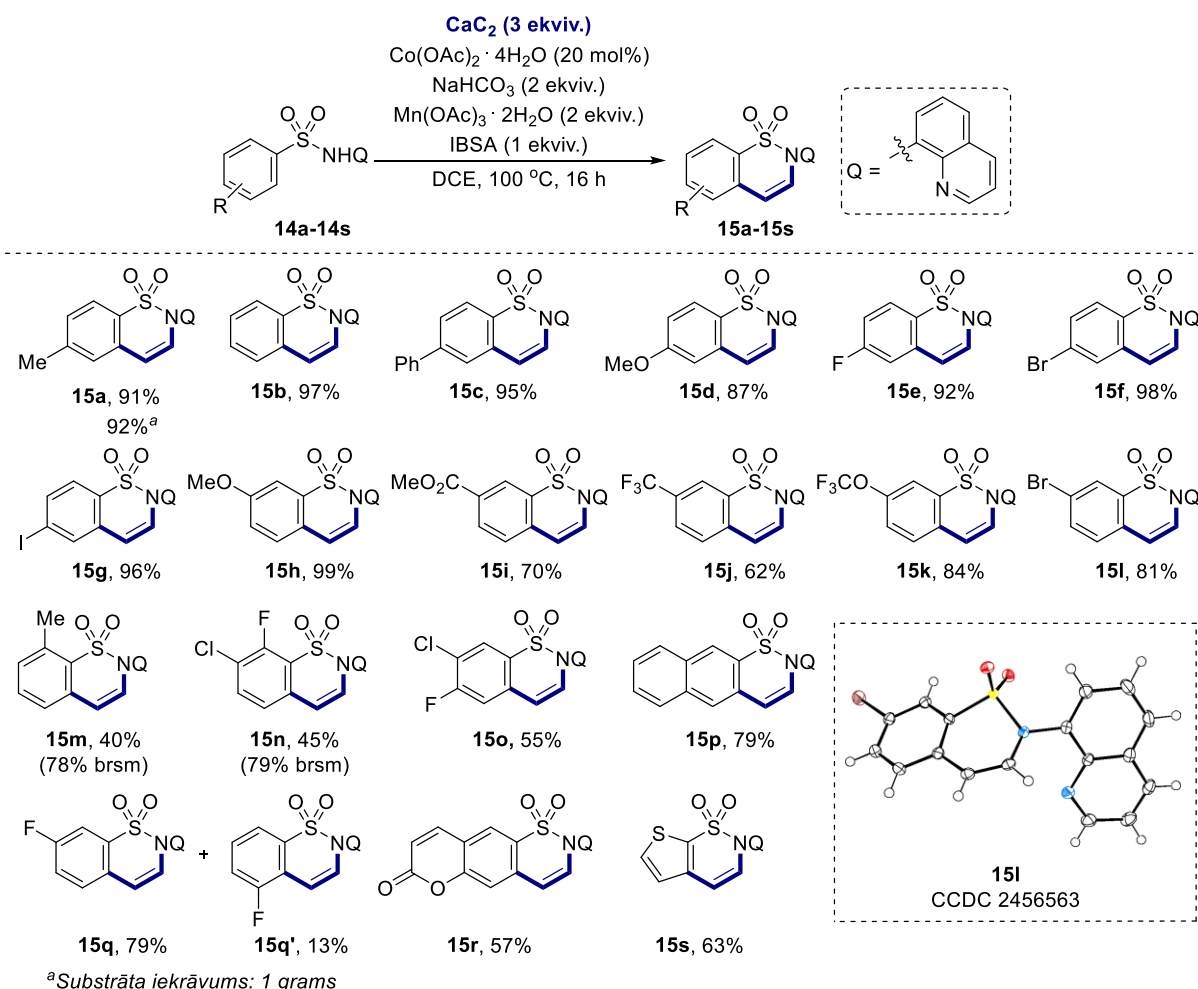
23. att. Kobalta-katalizēta C-H saites anulēšana.

Reakcijas optimizēšanas pētījumos par substrātu tika izmantots *p*-toluolilsulfonamīds **14a**, kas saturēja 8-aminohinolīna virzošo grupu (24. att.). Eksperimentos tika noskaidrots, ka veiksmīgai reakcijas norisei ir nepieciešams izmantot šādu katalītisku sistēmu: $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kā katalizatoru, NaHCO_3 kā piedevu, $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kā oksidētāju, un izobutānskābes anhidrīdu kā līgandu.



24. att. Sulfonamīdu **14a** anulēšanas reakcijas apstākļu optimizēšana.

Tālāk tika pārbaudīta dažādu funkcionālo grupu savietojamība ar optimizētajiem reakcijas apstākļiem (25. att.). Tika novērots, ka sulfonamīdi **14a-14s** ar *orto*-, *meta*- un *para*-aizvietotājiem izturēja reakcijas apstākļus, ļaujot iegūt attiecīgos produktus ar kopumā labiem līdz teicamiem iznākumiem (40–99 %).



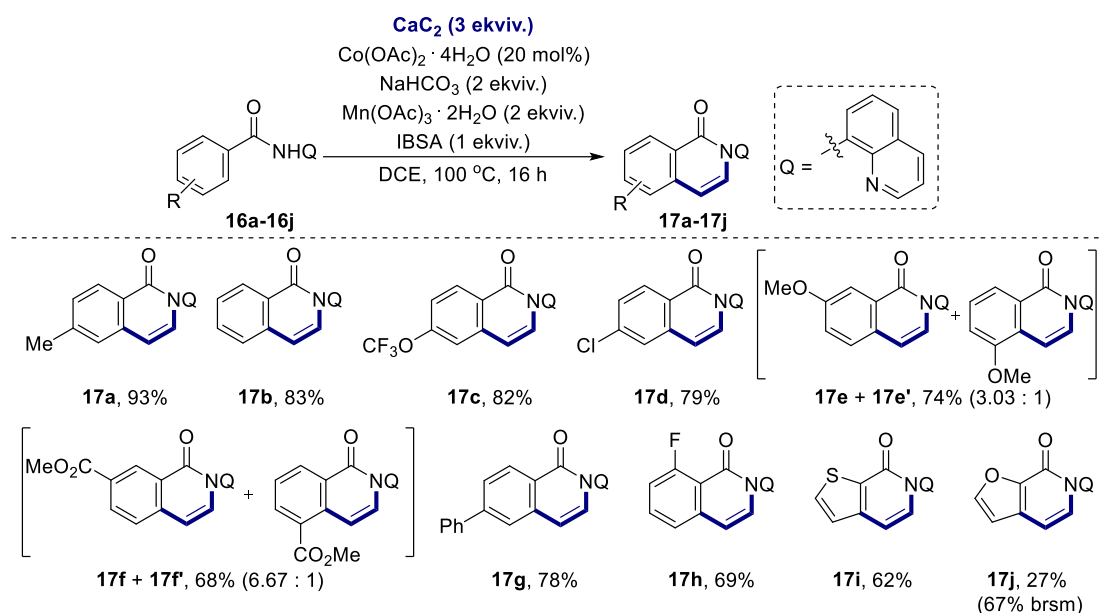
25. att. Kobalta katalizēta benzosultāmu **15** sintēze.

Tādas elektrondonoras grupas kā alkil- (produkti **15a**, **15m**), alkoksi- (**15d**, **15h**), fenil- (**15c**), elektronakceptoras grupas kā trifluormetil- (**15j**), trifluormetoksi- (**15k**) un metil esteris (**15i**) benzola gredzenā ļāva iegūt vēlamos anulēšanas produktus. Metilgrupu saturošs substrāts **14a** un neaizvietots substrāts **14b** deva attiecīgos produktus ar teicamiem iznākumiem – 91 % un 97 %. Turklāt, palielinot izejvielas **14a** iekrāvumu līdz 1 g, produkta iznākums

būtiski nemainījās. Halogēnus saturošie savienojumi **14e**, **14f**, **14g**, **14l**, **14n** un **14o** deva attiecīgos benzosultāmus ar vidējiem un ļoti labiem iznākumiem (līdz 98 %). Ir vērts pieminēt, ka *meta*-aizvietotas izejvielas deva attiecīgos produktus **15h-15l** ar labiem iznākumiem (62–99 %) kā vienu reģioizomēru. Kristalizējot produktu **15l** no THF, izdevās iegūt monokristālus un pierādīt savienojuma struktūru ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību. Interesanti, ka 3-fluorbenzosulfonamīds **14q** bija piemērots substrāts anulēšanas reakcijā, taču šajā gadījumā reakcija nebija selektīva un tika izolēti abi reģioizomēri **15q** (79 %) un **15q'** (13 %).³⁴ Stēriski apgrūtināti *orto*-aizvietotas izejvielas **14m** un **14n** deva attiecīgos produktus **15m** un **15n** ar viduvējiem iznākumiem – 40 % un 45 % attiecīgi, turklāt zemie iznākumi ir saistīti ar vāju substrātu reaģētspēju. Naftalēn-2-ilsulfonamīds **14p** arī demonstrēja labu reaģētspēju, ļaujot iegūt naftosultāmu **15p** ar 79 % iznākumu kā vienu reģioizomēru. Papildus tam heterocikliski sulfonamīdi **14r** un **14s** bija piemēroti atklātajiem reakcijas apstākļiem un deva produktus **15r** un **15s** ar labiem iznākumiem.

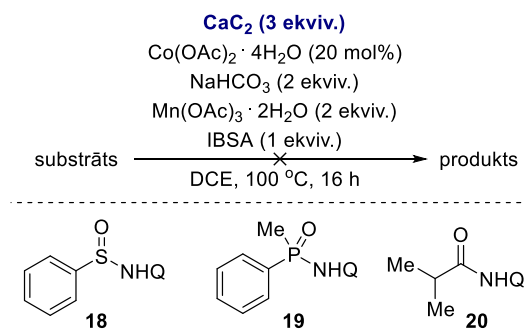
Iedvesmojoties no iegūtajiem rezultātiem sulfonamīdu **14** anulēšanas reakcijās ar kalcija karbīdu, tika nolemts lietot šo metodi arī benzamīda substrātiem **16** (26. att.). Promocijas darba autors un viņa kolēģi bija patīkami pārsteigti, ka produkta veidošanās notika standartapstākļos un papildu reakcijas apstākļu modificēšana nebija nepieciešama.

Tika novērots, ka dažādas funkcionālas grupas bija savietojamas ar reakcijas apstākļiem. Benzamīdi **16** ar elektronus dodošām grupām (produkti **17a**, **17g**), elektronus atvelkošām grupām (produkts **17c**), kā arī neitrāli un halogēnus saturoši benzamīdi (produkti **17b**, **17d**) piedalījās anulēšanas reakcijā un deva vēlamus produktus ar ļoti labiem līdz teicamiem iznākumiem (78–93 %). Diemžēl optimizētajos reakcijas apstākļos *meta*-aizvietoti benzamīdi ar metoksi- un metilestera funkcionālajām grupām veidoja produktus kā neatdalāmus reģioizomēru maisījumus. Neskatoties uz to, reģioizomēru attiecība bija pieņemama, kā arī produktu **17e** un **17f** iznākumi bija attiecīgi 74 % un 68 %. Pretēji benzosultāmiem *orto*-aizvietots produkts **17h** veidojās ar labu iznākumu – 69 %. Turklāt divi heterocikliskie amīdi tika pakļauti C-H saites funkcionalizēšanai ar kalcija karbīdu. Rezultātā tiēnpiridinons **17i** tika iegūts ar 62 % iznākumu, savukārt furānpiridinons **17j** tika izolēts ar 27 % iznākumu. Šajā gadījumā zems produkta iznākums tika attiecināts uz izejvielas zemo reaģētspēju piedāvātajos apstākļos.



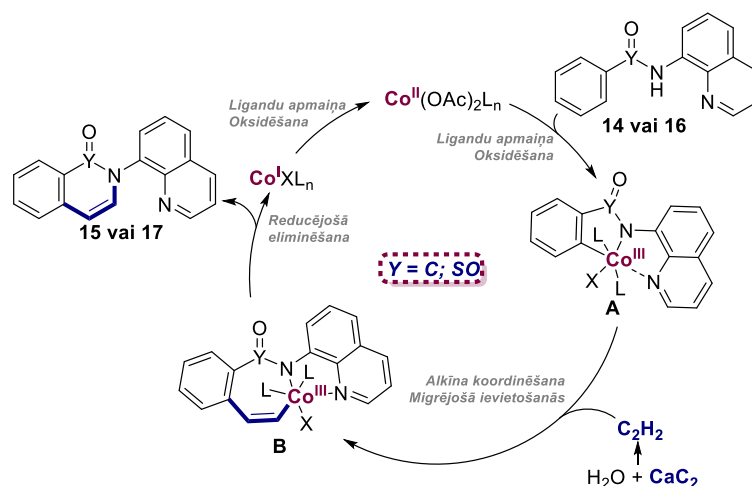
26. att. Kobalta katalizēta benzamīdu **16** C-H saites anulēšana ar CaC₂.

Pētot izstrādātās metodes substrātu klāstu, tika atklāti vairāki metodes ierobežojumi (27. att.). Tādi substrāti kā sulfīnamīds **18** vai fosfīnamīds **19** nebija stabili reakcijas apstākļos, un rezultātā tika konstatēts neidentificēts blakusproduktu maisījums un tikai vēlamā produkta zīmes. Tajā pašā laikā izobutiramīds **20** reakcijas apstākļos nereaģēja, ko var skaidrot ar to, ka C(sp³)-H saites aktivēšanai un funkcionalizēšanai ir nepieciešami skarbāki reakcijas apstākļi, pateicoties lielai C-H saites disociācijas enerģijai.



27. att. Neveiksmīgie substrāti C-H saites anulēšanas reakcijā.

Nesen tika demonstrēts, ka 8-aminohinolīna virzītām kobalta katalizētām C-H saites funkcionalizēšanas reakcijām ir iespējami divi katalītiskie cikli – Co(I)/Co(III) un caur Co(IV).³⁵ Balstoties promocijas darba autora un viņa kolēģu grupas iepriekšējos pētījumos^{11, 14, 15, 36} un literatūras piemēros,^{18, 19, 28-32, 37} ir ļoti mazticams, ka Co(IV) intermediāta izveide šajā gadījumā ir iespējama. Balstoties šajos piemēros, tika piedāvāts Co(I)/Co(III) katalītiskais cikls (28. att.).



28. att. Iespējamais sulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšanas mehānisms.

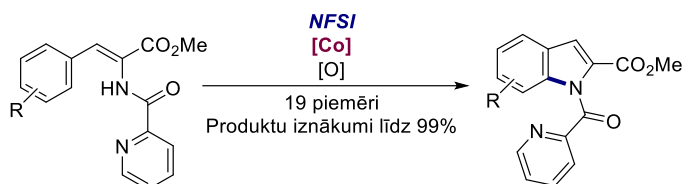
Sākumā Co(II) katalizators koordinējas pie sulfonamīda **14** vai benzamīda **16**, un tad sekojošās oksidēšanas un C-H saites aktivēšanas rezultātā veido kobalta kompleksu **A**. Acetilēna gāzes migrējošās ievietošanās rezultātā veidojas vinil- kobalta komplekss **B**, kas reducējošās eliminēšanas ceļā veido sultāmu **15** vai izohinolīnonu **17** kopā ar Co(I), kas pēc reoksidēšanas un ligandu apmaiņas atjauno katalītisko ciklu.

Promocijas darba izstrādes gaitā tika atklāta jauna kobalta katalizēta iekšmolekulāra amidēšana. Kā substrātus izmantojot α -amīdoakrilātu atvasinājumus **5**, bija iespējams iegūt indolu produktus **8** ar dažādiem azivietotājiem benzola gredzenā, kā arī reakcija tika lietota zāļvielas Atevirdīna sintēzē. Veicot intermediātu sintēzi, kontroleksperimentus un cikliskās voltametrijas eksperimentus, tika pierādīta Co(IV) intermediāta veidošanās reakcijā un piedāvāts iespējamais reakcijas mehānisms.

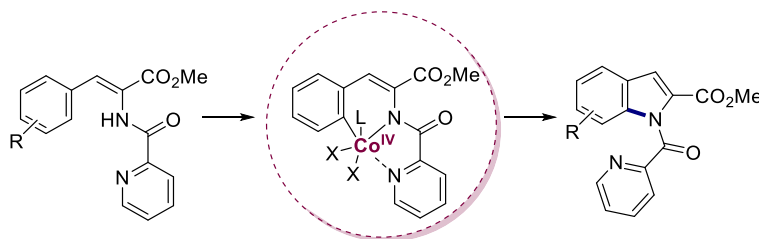
Turklāt tika izstrādātas divas metodes kobalta katalizētai C-H saites anulēšanai, kā izejvielas izmantojot α -amīdoakrilātu **5**, sulfonamīdu **14** un benzamīdu **16** atvasinājumus. Jaunizstrādātās metodēs kā acetilēna gāzes avots tika izmantots kalcija karbīds. Pētījumu gaitā tika veikta rūpīga un daudzpusīga substrātu klāstu izpēte, kā arī tika piedāvāti reakcijas mehānismi, balstoties literatūrā zināmās pārvērtībās un promocijas darba autora un viņa kolēģu mehānisma kontroleksperimentos.

SECINĀJUMI

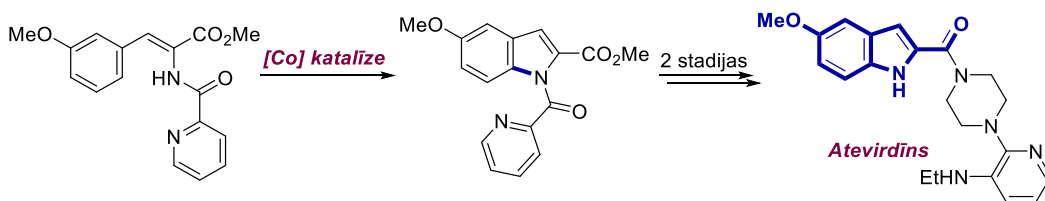
1. Kobalta katalīzes apstākļos, kā virzošo grupu izmantojot pikolīnamīdu, ir iespējams panākt α -amīdoakrilātu atvasinājumu iekšmolekulāru ciklizēšanu par indola atvasinājumiem.



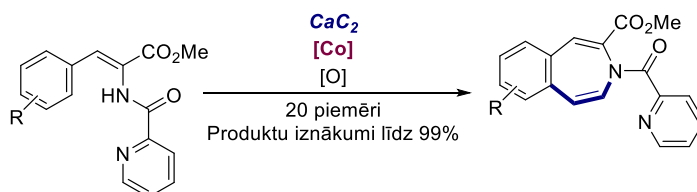
2. Balstoties kontroleksperimentos, cikliskās voltametrijas datos un datoraprēķinos, tika pierādīts, ka α -amīdoakrilātu iekšmolekulārā amidēšana notiek caur oksidējoši inducētu reducējošo eliminēšanu, ietverot Co(IV) intermediātu.



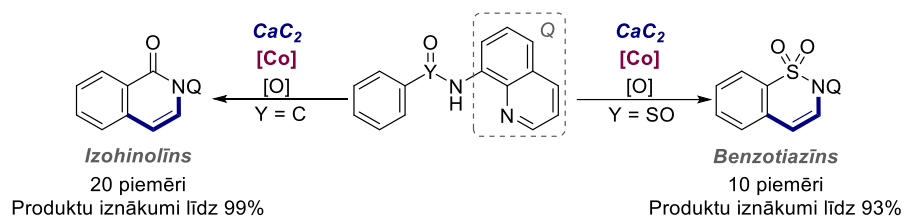
3. Izstrādāto metodi indola cikla saslēgšanai var izmantot zāļvielas Atevirdīna, kā arī tās potenciālo analogu sintēzē, sākot no komerciāli pieejamiem dažādi aizvietotiem aldehīdiem.



4. Kobalta katalizētā α -amīdoakrilātu C-H saites anulēšanas reakcijā, pateicoties kalcija karbīda spējai ģenerēt *in situ* acetilēna gāzi, ir iespējams iegūt 3-benzazepīna atvasinājumus.



5. Kobalta katalizētā arilsulfonamīdu un benzamīdu C-H saites anulēšanas reakcijā, kā acetilēna gāzes avotu izmantojot kalcija karbīdu, ir iespējams iegūt benzosultāma un izohinolīna atvasinājumus.



DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (PhD), the present Doctoral Thesis has been submitted for defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 4 December 2025 at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, Paula Valdena iela 3, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Principal Researcher Dr. chem. Pāvels Arsenjans
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Researcher PhD Jānis Miķelis Zaķis
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Associate Professor Dr Lukasz Pilarski
Uppsala University, Sweden

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for review to Riga Technical University for promotion to the scientific degree of Doctor of Science (PhD) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for promotion to a scientific degree.

Aleksandrs Čižikovs (signature)

Date:

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of a Summary, three scientific publications, two review publications and one book chapter. Publications are written in English. The total number of pages is 501, including electronic supporting information.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

The main aim of organic synthetic chemistry is to design and synthesize more complex structures from simple molecules. Classic organic synthesis often relies on the manipulations of functional groups – a reaction sequence to obtain the desired products. In organic chemistry, the term “C-H bond functionalization” is used to describe a chemical reaction, in which a C-H bond of a substrate is cleaved and replaced with C-C, C-N, C-S, C-Hal or any other bond (Fig. 1). Unfortunately, this type of transformation often cannot be realized due to the low reactivity or insufficient acidity of the C-H bond. To overcome this obstacle, chemists have developed a novel approach to activate and functionalize the C-H bond using transition metal catalysts. Today, transition metal-catalyzed C-H bond activation and functionalization is a significant part of organic synthesis and has an ongoing impact in the fields of new drug discovery, materials science, and the synthesis of various natural products.¹⁻³

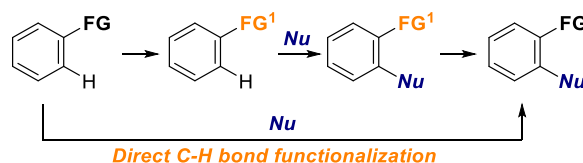


Fig. 1. General scheme for C-H bond functionalization.

Most of the C-H bond activation and functionalization reactions are relatively easily performed using noble metal (e.g., ruthenium, rhodium, iridium, palladium, etc.) catalysts. Moreover, these catalysts have shown high reactivity and selectivity. Despite the reactivity these metals have shown, their use in organic synthesis is not sustainable and might be limited in future due to their low abundance, high toxicity and expense.⁴

Cobalt is a period 4 group 9 element with an atomic number of 27. Additionally, it can be found in vitamin B12 – cyanocobalamin, which makes cobalt an essential metal to living organisms. Moreover, being a cheaper and more attractive alternative to precious metal catalysts, cobalt compounds in various oxidation states are being extensively studied and used as catalysts in organic synthesis.²

Cobalt-catalyzed C-H bond activation and functionalization reactions can be divided into two groups: low-valent cobalt catalysis with cobalt in its oxidation states 0 or +1, and high-valent cobalt catalysis, where cobalt has an oxidation state +3, starting from either Co(III) or Co(II) salts under oxidative conditions.^{5,6} Scientific attention towards cobalt-catalyzed reactions dates back to 1941, when Kharasch and Fields published their study, which showed that Grignard reagents can dimerize in the presence of cobalt dichloride.⁷ Later, in 1955, a Japanese chemist, Murahashi, first developed a cobalt-catalyzed C-H bond functionalization reaction using low-valent dicobalt octacarbonyl as the reaction catalyst.⁸ Since the introduction of cobalt-catalyzed C-H bond functionalization reactions, the most significant advances have been made using low-valent cobalt catalysis. However, starting from around 2013–2014,

interest in the use of high-valent Co(III) and its precursor Co(II) started to increase. In the following years, this type of reaction became an important research area. Nowadays, high-valent cobalt catalysis is combined with green chemistry strategies, including replacing metal oxidants with electricity,⁹ using cheap reactant precursors to generate toxic gases,^{10, 11} combining photo-redox reactions with transition-metal chemistry,¹² using easily cleavable directing groups,¹³ etc.

In our groups' previous studies, we developed effective methods for C-H bond functionalization of amino alcohol and amino acid derivatives (Fig. 2). We discovered that differently substituted phenylglycinols **1** can be successfully transformed into isoindolinones **2** under the C-H bond carbonylation conditions, using DIAD as a CO gas surrogate (Fig. 2 a).¹⁰ Afterwards, working with amino acid derivatives, we enclosed C-H bond carbonylation (Fig. 2 b)¹⁴ and imination (Fig. 2 c)¹⁵ reactions of phenylalanine derivatives **3** and **5**, delivering isoquinolinone **4** and iminoisoquinoline **6** derivatives. Interestingly, under carbonylation conditions, the picolinamide directing group was cleaved *in situ*.

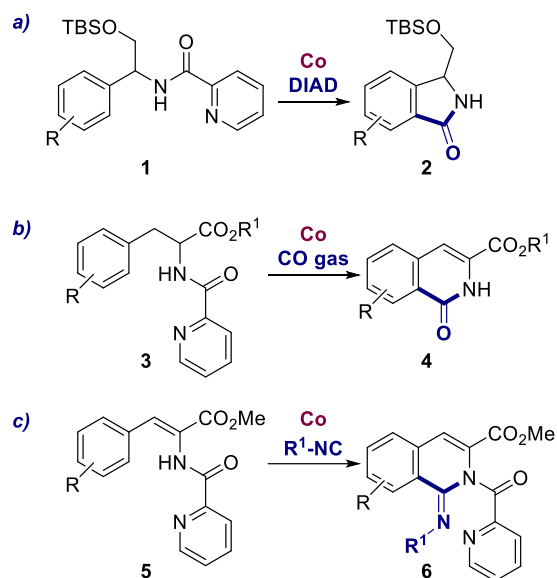


Fig. 2. Previous studies on cobalt-catalyzed synthesis of heterocycles **2**, **4** and **6**.

The development of novel methods for the synthesis of heterocyclic compounds, both new and known, could not only contribute to the development of new synthetic approaches but also potentially reduce the cost of production of existing pharmaceuticals. Therefore, our research is focused on the development of novel cobalt-catalyzed C-H bond activation and functionalization methods for the synthesis of various heterocyclic compounds. The methods developed in the Thesis are based on high-valent cobalt catalysis, using simple Co(II) salts in combination with a bidentate directing group as precursors of Co(III) species (Fig. 3).

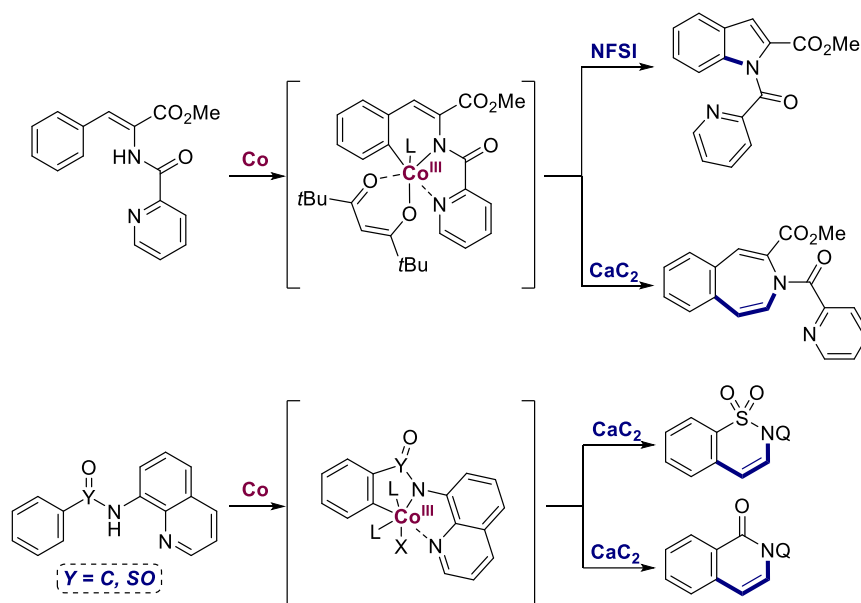


Fig. 3. Possible synthetic approaches for various heterocycles *via* cobalt catalysis.

Aims and objectives

The aim of the Thesis is to develop novel, practical and convenient C-H bond functionalization methods under cobalt catalysis for the synthesis of relevant heterocyclic compounds. To achieve this aim, the following tasks were set:

1. Synthesize α -amidoacrylate, sulfonamide and benzamide derivatives, which could be potentially employed as substrates for C-H bond activation and functionalization reactions.
2. Conduct a literature search and identify appropriate reagents that could participate in cobalt-catalyzed C-H bond functionalization reactions.
3. Optimize the reaction conditions and investigate the substrate scope to determine limitations of the developed methodology. Conduct the necessary experiments to investigate the possible mechanism of the reaction.

Scientific novelty and main results

As result of the Thesis, two novel C-H bond functionalization methods of α -amidoacrylate derivatives and one novel C-H bond annulation method of sulfonamide and benzamide were developed:

- 1) indole synthesis *via* cobalt-catalyzed C-H bond intramolecular amidation of α -amidoacrylate derivatives;
- 2) cobalt-catalyzed C-H bond annulation for the synthesis of 3-benzazepines with CaC_2 as the acetylene source;
- 3) cobalt-catalyzed sulfonamide and benzamide C-H bond annulation with CaC_2 .

Structure of the Thesis

The Thesis was prepared as a thematically unified set of scientific publications on the development of cobalt-catalyzed C-H bond functionalization methods. The Thesis includes a method for the synthesis of indoles by intramolecular amidation of α -amidoacrylate derivatives, a method for the synthesis of 3-benzazepines with calcium carbide as the acetylene gas source, and a methodology for the C-H bond annulation of sulfonamide and benzamide derivatives with calcium carbide. In addition, the Thesis also includes reviews on the mechanistic studies.

Publications and approbation of the Thesis

The main results of the Thesis were summarized in three scientific publications, two reviews, and one book chapter. The results of the research were presented at six conferences and scientific events.

Scientific publications

1. **Cizikovs, A.**, Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C-H Annulation of Aryl Sulfonamides and Benzamides with CaC_2 as the Acetylene Source. *Org. Lett.* **2025**, 27(26), 7070–7074. DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01981.
2. **Cizikovs, A.**, Lukasevics, L. T., Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization: a Personal Account. *Synlett* **2025**, 36(12), 1659–1668. DOI: 10.1055/s-0043-1775473.
3. **Cizikovs, A.**, Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Benzazepines via Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization with CaC_2 as the Acetylene Source. *Org. Lett.* **2024**, 26, 9536. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c03551
4. **Cizikovs, A.**, Basens, E. E., Zagorska, P. A., Kinens, A., Grigorjeva, L. Indole Synthesis by Cobalt-Catalyzed Intramolecular Amidation via the Oxidatively Induced Reductive Elimination Pathway. *ACS Catal.* **2024**, 14, 1690. DOI: 10.1021/acscatal.3c05706
5. **Cizikovs, A.**, Grigorjeva, L. Co(III) Intermediates in Cobalt-Catalyzed, Bidentate Chelation Assisted $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H Functionalizations. *Inorganics* **2023**, 11, 194. DOI: 10.3390/inorganics11050194

Book chapter

1. **Cizikovs, A.**, Basens, E. E., Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Diastereoselective C-H Functionalizations. *Comprehensive Chirality, 2nd edition (Ed. J. R. Cossy)*. **2024**, 138. DOI: 10.1016/B978-0-32-390644-9.00101-3

Results of the Thesis were presented at the following conferences

1. **Cizikovs, A.** Development of Novel Methods for the Synthesis of Heterocycles Using Cobalt Catalysis. *Paul Walden 14th Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 25–26 September **2025**.
2. **Cizikovs, A.,** Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C-H Annulation of Aryl Sulfonamides and Benzamides with CaC_2 as the Acetylene Source. *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2025*. Coimbra, Portugal, 2–5 September **2025**.
3. Experience exchange visit to the University of Houston to Prof. Olafs Daugulis group. Presentation: “Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalization” Houston, USA, 12–17 May **2025**.
4. **Cizikovs A.,** Zagorska, P. A., Grigorjeva L. Mechanistic Insights Into Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalization of α -Amidoacrylates. *7th International Symposium on C-H Activation*. IIT Bombay, Mumbai, India, 6–9 December **2024**.
5. **Cizikovs A.,** Zagorska P. A., Grigorjeva L. CaC_2 – an effective acetylene surrogate for the synthesis of benzoazepine derivatives via cobalt catalysis. *Balticum Organicum Syntheticum 2024 (BOS 2024)*. Riga, Latvia, 7–10 July **2024**.
6. **Cizikovs A.,** Basens E. E., Zagorska P. A., Kinens A., Grigorjeva L. Indole Synthesis by Cobalt-Catalyzed Intramolecular Amidation via the Oxidatively Induced Reductive Elimination Pathway. *European Meeting on C-H Activation*. Lisbon, Portugal, 23–24 January **2024**.
7. **Cizikovs A.,** Basens E. E., Zagorska P. A., Grigorjeva L. Indole synthesis via $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H bond functionalization of amino acids. *Paul Walden 13th Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 14–15 September **2023**.
8. **Cizikovs A.,** Basens E. E., Zagorska P. A., Grigorjeva L. The reactivity of $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H activated cobalt complexes: a straightforward synthesis of indoles. *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023*. Évora, Portugal, 5–8 September **2023**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Indole synthesis *via* cobalt-catalyzed α -amidoacrylate intramolecular amidation

To date, various synthetic methods have been developed for the synthesis of indole derivatives, including Fischer indole synthesis and palladium-catalyzed cyclization reactions.¹⁶ Although these methods are often used, they have several limitations, unwanted by-products are formed or the necessity for expensive reagents. For these reasons, the development of new methods for the synthesis of the indole derivatives using 3d group transition metal catalysts (Co, Fe, Mn, etc.) is highly desirable.

In our previous investigations, while studying α -amidoacrylate carbonylation and imination reactions, we were able to isolate C-H activated Co(III) complex **7a** from the reaction mixture. (Fig. 4).^{14, 15}

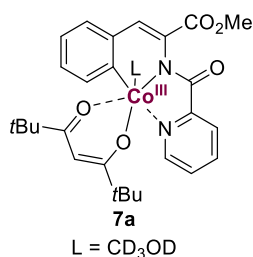


Fig. 4. The structure of isolated C-H activated cobaltacycle **7a**.

We planned to explore the reactivity of isolated cobaltacycles; therefore, we synthesized the complex on a larger scale. Differently substituted Co(III) organic complexes were obtained in one step starting from α -amidoacrylates **5** containing various electronically different substituents, using Co(dpm)₂, Ag₂CO₃ and NaOPiv in a small excess (Fig. 5). Crystallization of **7a** from dry THF afforded suitable monocrystals for X-ray analysis, thus the structure of cobalt complex **7a** was unambiguously confirmed.

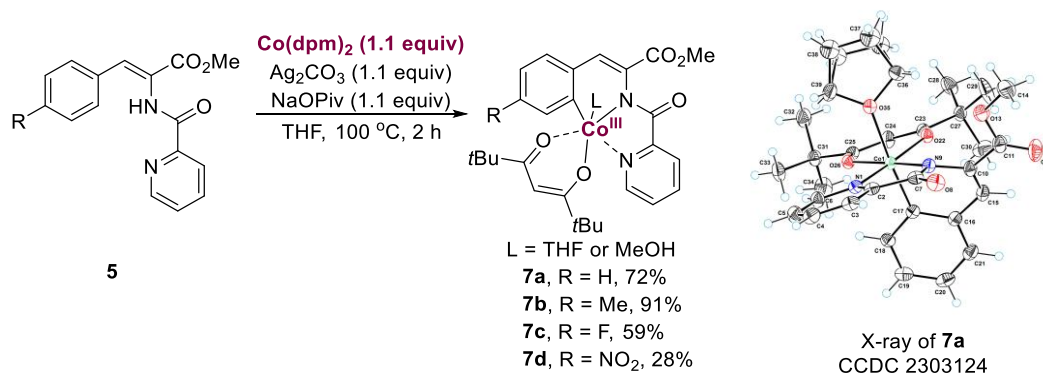


Fig. 5. Synthesis of Co(III) complexes **7a-7d**.

Based on the yields of cobaltacycles **7a-d**, we can conclude that the C-H bond activation of similar substrates depends on electronic effects as electron-rich substrate **5b** (methyl group) gave the corresponding cobalt complex **7b** with a better yield than electron-poor substrate **5d** (nitro group).

Next, we explored the reactivity of complex **7a** (Fig. 6 a). New chemical transformations were discovered employing Co(III) complex **7a** as a model substrate. We tested several reagents that could potentially participate in C-H bond functionalization reactions. Pleasingly, the successful C-H bond functionalization was observed when C-H activated Co(III) complex **7a** reacted with NFSI. At slightly elevated reaction temperature (60 °C), it promoted C-N bond reductive elimination, leading to the formation of indole-2-carboxylate **8**. After the products' structure was fully determined, we switched our attention to the optimization of reaction conditions (Fig. 6 b). First, we observed the formation of the product in 46 % yield, but after reaction optimization, we were able to increase product yield to 92 %, using CoCl₂ and dpmH ligand as a precursor for the active catalyst, and substituting THF solvent with 2-MeTHF.

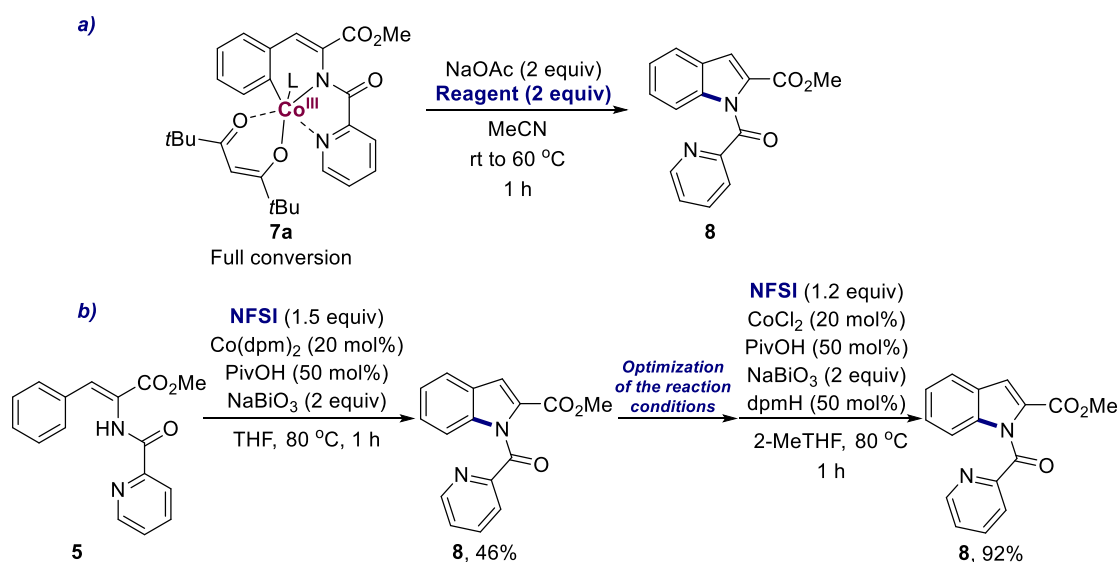


Fig. 6. The reactivity of cobaltacycle **7a** and optimization of reaction conditions.

After optimization, we tested the compatibility of the different functional groups with the optimized reaction conditions (Fig. 7). We observed that electron donating groups in the benzene ring moiety such as alkyl, alkoxy and phenyl in different positions gave the corresponding products in very good to excellent yields (products **8b**, **8c**, **8h**, **8k**, **8l**, **8n**, **8o**, **8q**). Halogenated products at the *ortho*- or *para*-positions generally formed well with yields from 50 % to 84 % (products **8d-8g**, **8m**, **8r**). Interestingly, electron-poor substrates containing 4-NO₂ and 4-CN groups did not deliver the desired products. 2-Naphthalene substituted substrate **5s** gave product **5s** with 76 % yield as a single regioisomer. Additionally, *meta*-substrates (**5n**, **5p**, **5u**) gave corresponding products with good yields (76 %, 95 %, 70 %) with the more sterically accessible C-H bond being activated.

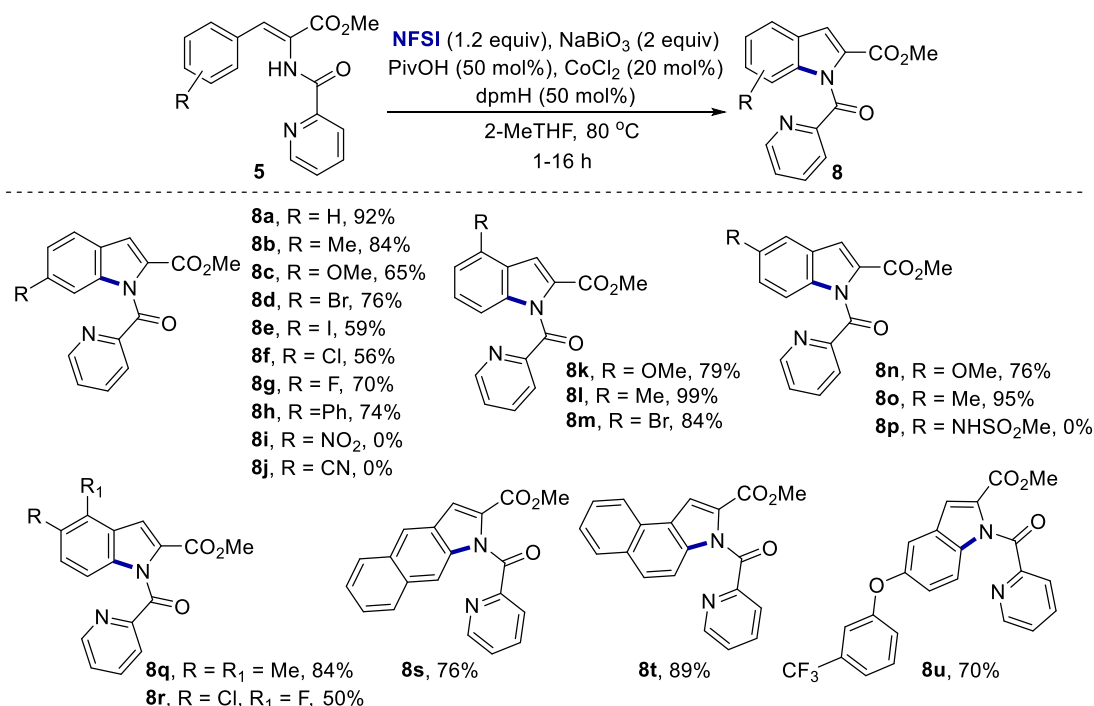


Fig. 7. Substrate scope for intramolecular amidation.

The application of the developed methodology was demonstrated by the synthesis of Ateviridine – a drug that has been extensively studied as an anti-HIV pharmaceutical (Fig. 8).¹⁷

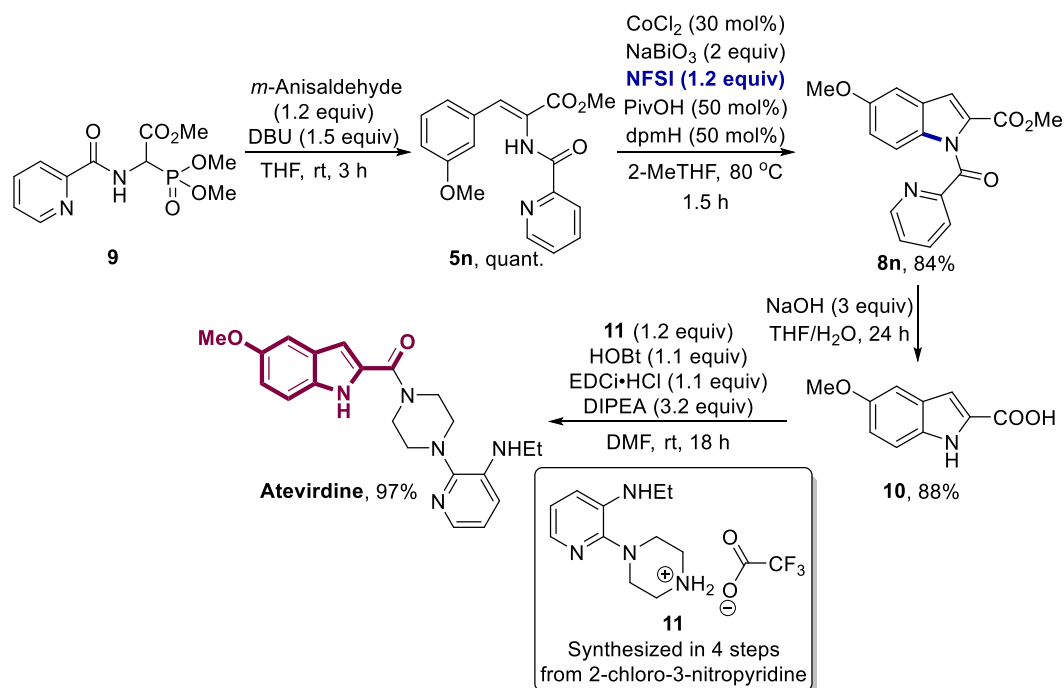


Fig. 8. Synthesis of Ateviridine using cobalt-catalyzed reaction as the key step.

The synthesis was carried out starting from *m*-anisaldehyde in four steps. Initially, *Horner–Wadsworth–Emmons* olefination yielded α -amidoacrylate **5n**, which was subjected to intramolecular amidation conditions to deliver indole carboxylate **8n** in 84% yield.

Subsequently, the picolinamide directing group was removed along with ester hydrolysis under basic conditions, yielding 5-methoxy indole carboxylic acid **10** with great yield (88 %). Finally, amide bond formation with piperazinium trifluoroacetate **11**, which was obtained in four steps from commercially available 2-chloro-3-nitropyridine, afforded atevirdine with almost quantitative yield.

To understand the reaction mechanism, additional mechanistic experiments were carried out. We envisioned that the reaction could proceed through the Co(IV) intermediate. To confirm it, we tried to synthesize indole **8a** from Co(III) complex **7a** in the presence of different organic and inorganic oxidants (Fig. 9), (Table 1).

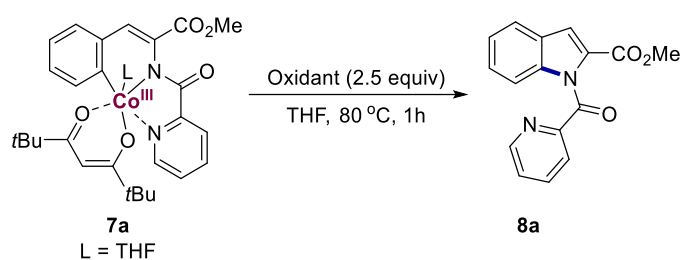


Fig. 9. Synthesis of indole **8a** from Co(III) complex **7a** with various oxidants.

Table 1

Indole **8a** Yield from Cobaltacycle **7a** with Various Oxidants

Entry	Oxidant	NMR yield, %
1	PhI(OAc) ₂	33
2	PhI(OCOFCF ₃) ₂	79
3	IBX	-
4	CAN	90
5	Ag ₂ CO ₃	-
6	NaBiO ₃ (2 equiv) + NFSI (1.2 equiv)	52
7	NaBiO ₃	-
8	NFSI	76
9	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O	15
10	Without oxidant	-
11	Benzoquinone	-

From the results obtained, we concluded that the formation of indole derivatives occurs only in the presence of a strong oxidant. Additionally, we hypothesized that in the reaction media, there was initially a Co(IV) intermediate forming from Co(III) complex **7a**, which then undergoes reductive elimination to deliver indole, as the reductive elimination step is more favorable from the higher oxidation state of the metal.

Then we performed an intramolecular amidation reaction under the standard reaction conditions by substituting Co(dpm)₂ catalyst with Co(dpm)₃ in the absence of NaBiO₃ and observed that substrate **5a** was unreactive (Fig. 10 a). This result indicated that the first step of the catalytic cycle is Co(II) coordination to the substrate **5a** and not the Co(II/III) oxidation.

Then, H/D scrambling experiments were conducted (Fig. 10 b). Employing THF- d_8 as the solvent and deuterated acetic acid instead of pivalic acid at incomplete conversion, we observed < 5 % H/D scrambling in the *ortho*-position of both the substrate and product. This result indicated that C-H bond activation is an irreversible process. Additionally, to confirm the intermediacy of cobaltacycle **7a**, we conducted an experiment employing cobalt complex **7a** as the reaction catalyst under the standard reaction conditions (Fig. 10 c). In these reaction conditions, we observed the formation of indole in 77 % yield.

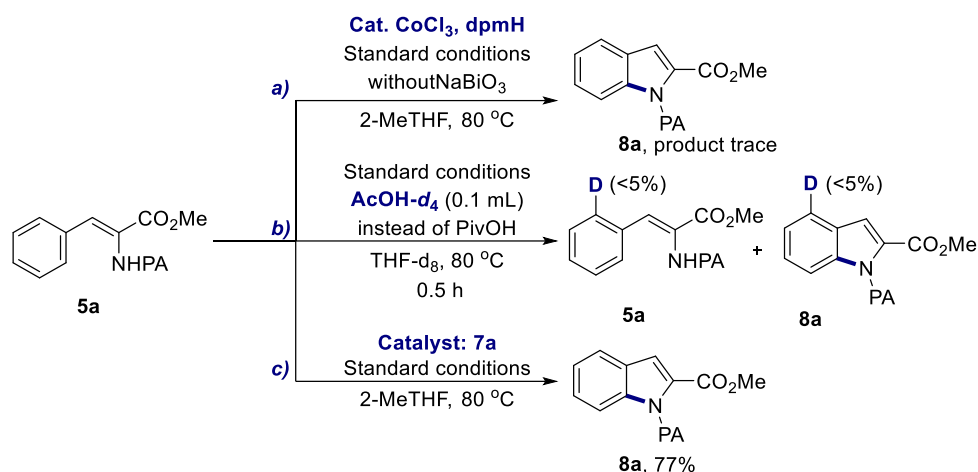


Fig. 10. Mechanistic control experiments.

To additionally confirm the oxidation potential and possibility of cobalt being oxidized to Co(IV), cyclic voltammetry experiments were conducted. In Fig. 11, the cyclic voltammogram for Co(III) complex **7a** at 0 °C temperature is shown with voltage up to 1 V. Below 0 V, the reduction of Co(III) to Co(II) did not occur, supporting the stability of the C-H activated cobaltacycles **7a**. On the other hand, approximately at $E_{\text{max}}^{\text{ox}} = 0.84 \text{ V}$, a quasi-reversible redox event was observed for Co(III/IV), which is consistent with known literature reports.¹⁸

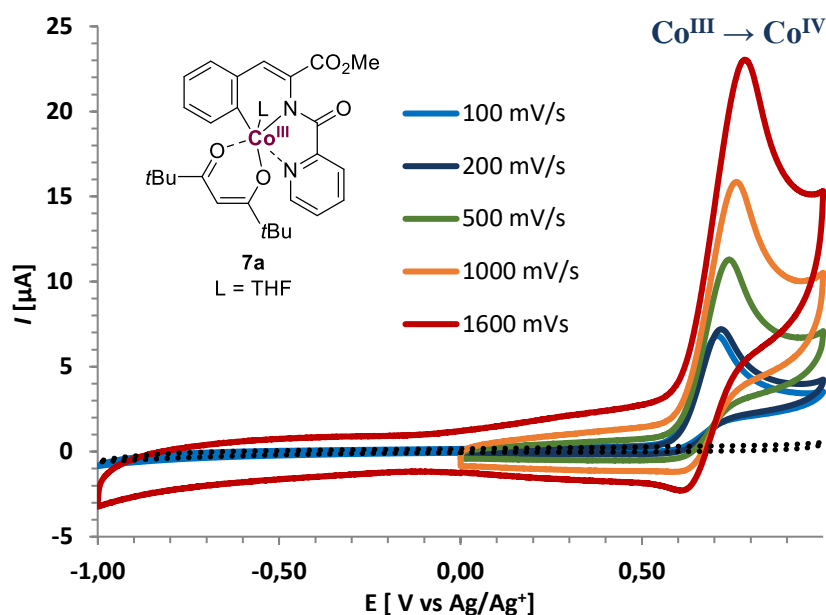


Fig. 11. CV of Co(III) complex **7a** at 0 °C up to 1 V.

Interestingly, the CV of Co(III) intermediate performed at room temperature and recorded from 0 to 1.8 V at different scan rates, showed three irreversible redox events (Fig. 12). The first redox event was assigned to the Co(III/IV) redox couple.

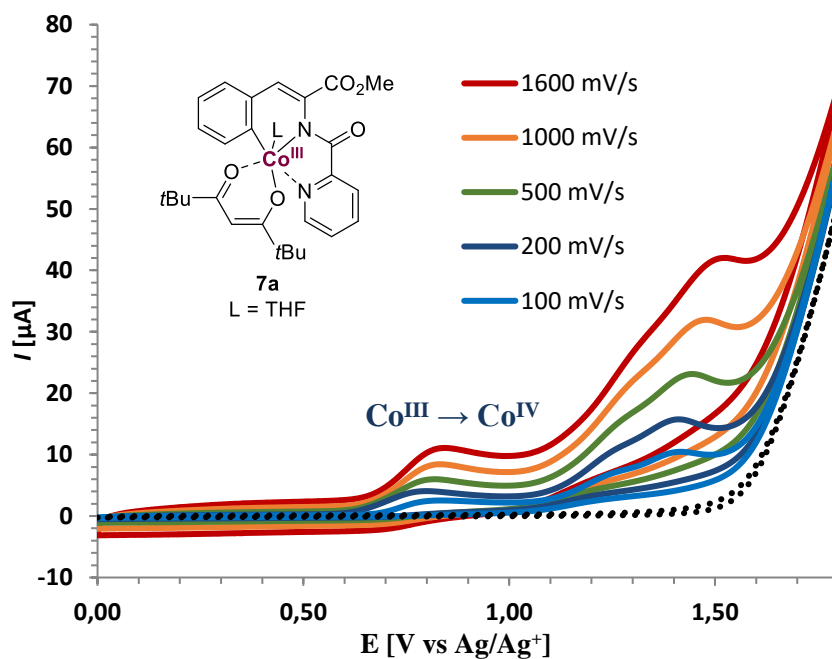


Fig. 12. Full CV of Co(III) complex **7a** at rt.

The observed irreversibility indicated that cobaltacycle **7a** was transformed into product **8a** upon oxidation, suggesting that intramolecular amidation could be achieved in an

electrosynthetic pathway.¹⁹ We confirmed the indole formation under CV conditions by comparing CVs of Co(III) complex **7a** and indole **8a** (Fig. 13).

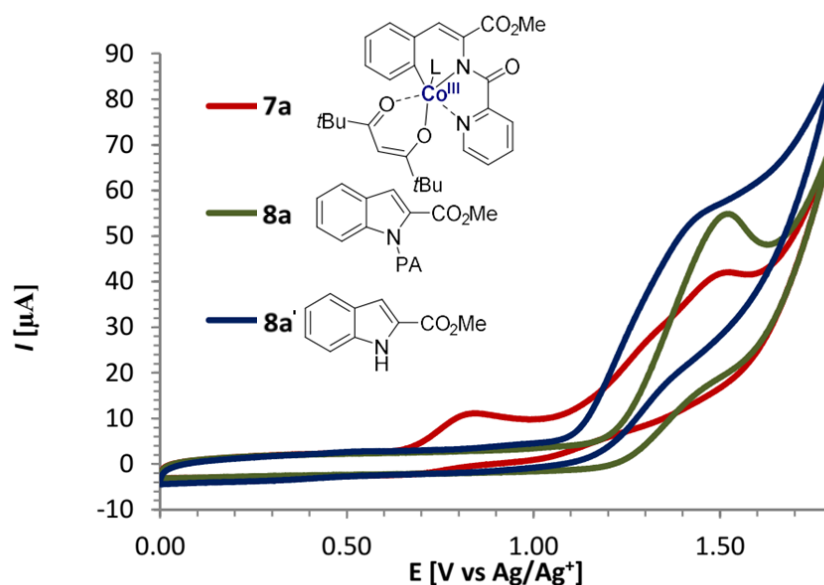


Fig. 13. CVs of Co(III) complex **7a**, indole **8a**, and indole with cleaved PA **8a'**.

Unfortunately, the third redox event remained unidentified. We hypothesized that the picolinamide directing group could be cleaved under the conditions of CV experiments. Therefore, using a mixture of zinc and acetic acid in ethanol, we achieved selective cleavage of the picolinamide moiety, affording indole-2-carboxylate **8a'** in good yield (Fig. 14). The CV of the indole derivative **8a'** showed a match to the unknown redox event.

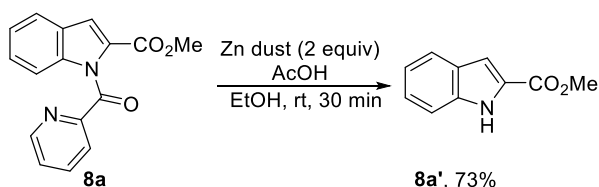


Fig. 14. Selective cleavage of the picolinamide directing group.

To explore the correlation between the electronic properties of substituents in α -amidoacrylates **5**, we conducted CV experiments for previously synthesized Co(III) complexes **7a-d** containing electronically different substituents (Fig. 15).

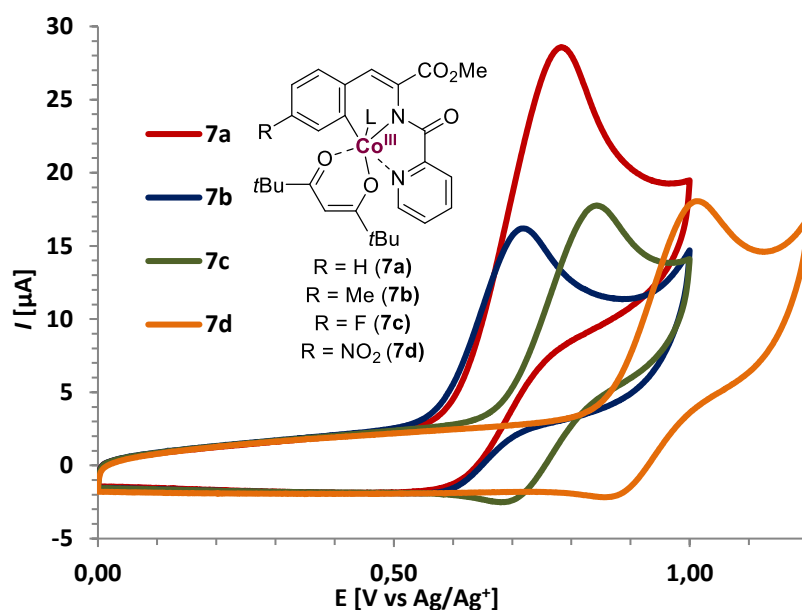


Fig. 15. CVs of cobalt complexes **7a-7d**.

The obtained results explain the lower reactivity of electron withdrawing group-containing substrates **5**, which could be associated with the increased oxidation potential of the corresponding Co(III) complex intermediates.

Based on our mechanistic experiments, we proposed a plausible reaction mechanism (Fig. 16).

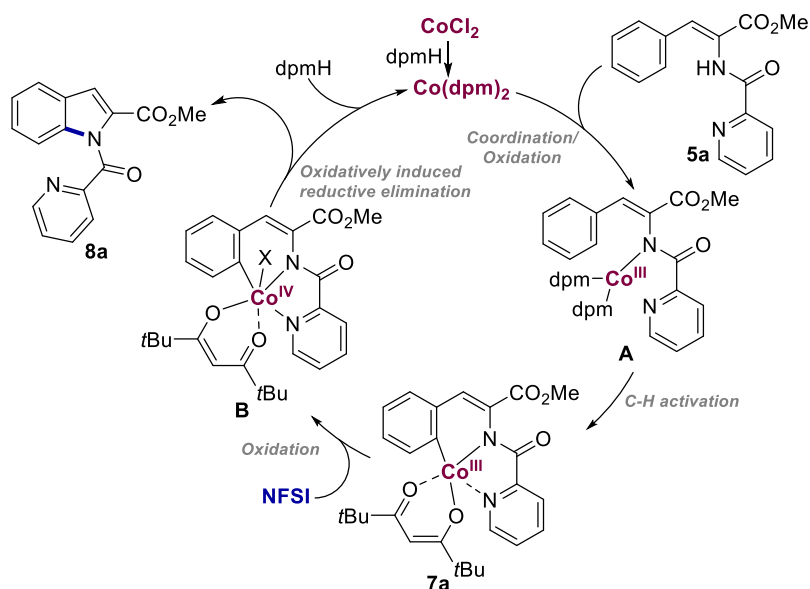


Fig. 16. Plausible reaction mechanism for intramolecular amidation of α -amidoacrylates.

Initially, the active catalyst $\text{Co}(\text{dpm})_2$ is formed from CoCl_2 and the dpmH ligand. Then $\text{Co}(\text{II})$ catalyst is coordinated with the substrate **5a** and oxidized to $\text{Co}(\text{III})$ with NaBiO_3 , forming intermediate **A**, which, upon the activation of the C-H bond, delivers cobaltacycle **7a**.

Afterwards, NFSI oxidizes cobaltacycle **7a** to Co(IV) intermediate **B**, which undergoes reductive elimination to deliver the final product **8a**. Alternatively, the transformation from **7a** to **8a** is called the oxidatively induced reductive elimination. Finally, as a result of ligand exchange, Co(II) is returned to restart the catalytic cycle.

2. Cobalt-catalyzed synthesis of 3-benzazepines

Further investigating the reactivity of the cobalt cycle **7a**, we found that the formation of 3-benzazepine **13a** can be observed using CaC_2 as a reactant (Fig. 17). It should be noted that starting from cobalt complex **7a**, complete consumption of the starting material was observed, and only one product, compound **13a**, was selectively obtained.

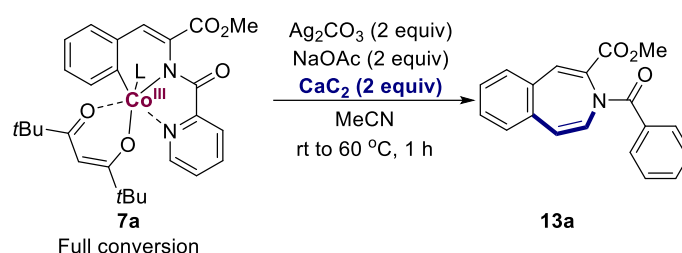
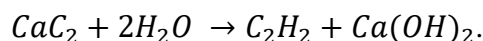


Fig. 17. Synthesis of benzazepine **13a** from Co(III) complex **7a**.

In industry, calcium carbide is being used to produce acetylene gas on a large scale. The synthesis of acetylene occurs according to the chemical equation:



Even though there are many known methods in the literature using calcium carbide in transition metal-catalyzed reactions, there are no examples in the literature where CaC_2 has been used in directed C-H bond activation and functionalization reactions as a source of acetylene gas. In addition, 3-benzazepines are common fragments in various drugs, natural substances and alkaloids (Fig. 18), such as the alkaloids – cephalotaxine,²⁰ bulgaramine,²¹ turkiyenine,²² antiobesity drug lorcaserin, and the bradycardic agent zatebradine.^{23, 24}

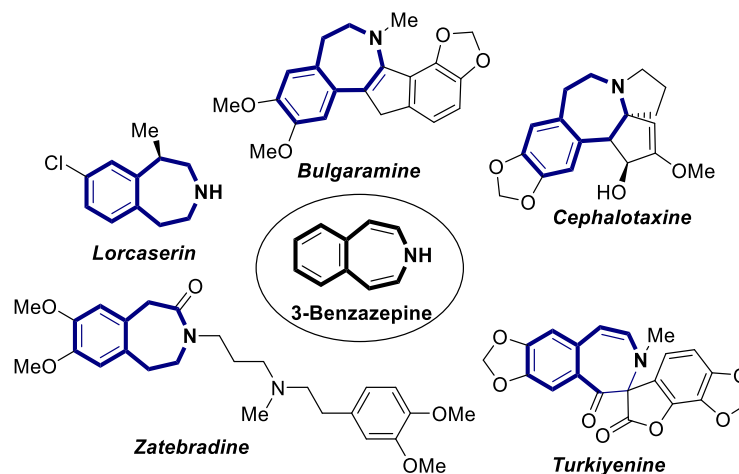


Fig. 18. 3-Benzazepine motif in drugs and natural compounds.

Since direct C-H bond activation and functionalization reactions using CaC_2 as the acetylene source were previously unknown, we decided to investigate and develop this transformation using cobalt catalysis.

For the optimization of reaction conditions, we chose α -amidoacrylate **5a** as a model substrate (Fig. 19). A broad scope of Co(II) catalysts, oxidants, basic/acidic additives, as well as solvents and temperature range were screened to find the optimal reaction conditions. Initially, we observed the formation of a product with a 21 % yield using calcium hypochlorite as an oxidant. After a series of control experiments, we managed to increase the NMR yield of the product to 99 %, employing $\text{CoCl}_2/\text{dpmH}$ catalyst system, NaBiO_3 as an oxidant, NaHCO_3 as an additive and isobutyric anhydride as a ligand. Several C-H bond functionalization reactions are known where the addition of an anhydride additive significantly improved the product yield. This might be explained by the fact that the anhydride acts as a ligand for the metal catalyst in a specific step of a catalytic cycle, thus accelerating the transformation.²⁵

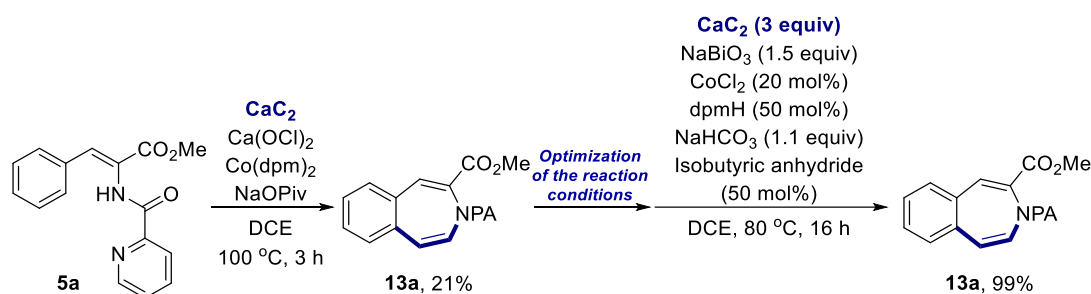


Fig. 19. Optimization of the reaction conditions.

After optimization of the reaction conditions, we switched our attention to the investigation of a substrate scope (Fig. 20). Under optimized reaction conditions, we were able to isolate benzazepine **13a** in 97 % yield. Moreover, upscaling the reaction to a gram-scale led to similar results without loss of efficiency, giving product **13a** in 96 % yield. Next, we investigated the impact of substituents on the reactivity and reactions' regioselectivity. Substrates with *ortho*-, *meta*- and *para*-substitution patterns gave the corresponding product in good to excellent yields. Using *meta*-substituted substrates **5f-h**, we observed high regioselectivity, and benzazepines **13f-h** arising from C-H bond functionalization of the less hindered C-H bond were obtained. Under optimized reaction conditions, excellent compatibility of electronically different substituents was observed – electron-rich substrates with methyl group (**5b**, **5j**) and methoxy (**5i**, **5k**), as well as electron-deficient substrates with cyano (**5d**) and nitro (**5o**) groups, gave the corresponding products generally in good yields. Additionally, halogenated products were obtained in 78 % to 99 % yields (products **13c**, **13e**, **13p-r**).

The structure of product **13c** was unambiguously confirmed by a single-crystal X-ray analysis. Sterically hindered substrates **5e** and **5i** gave the corresponding products **13e** and **13i** in very good yields (83 % and 79 %). Interestingly, substrates containing protected amino group moieties perfectly tolerated the annulation reaction conditions, giving access to products **13f** and **13g** in great yields. We also demonstrated that both 1- and 2-naphthalenyl amidoacrylates

5s and **5t** were reactive under the reaction conditions, and naphthoazepines **13s** and **13t** were obtained.

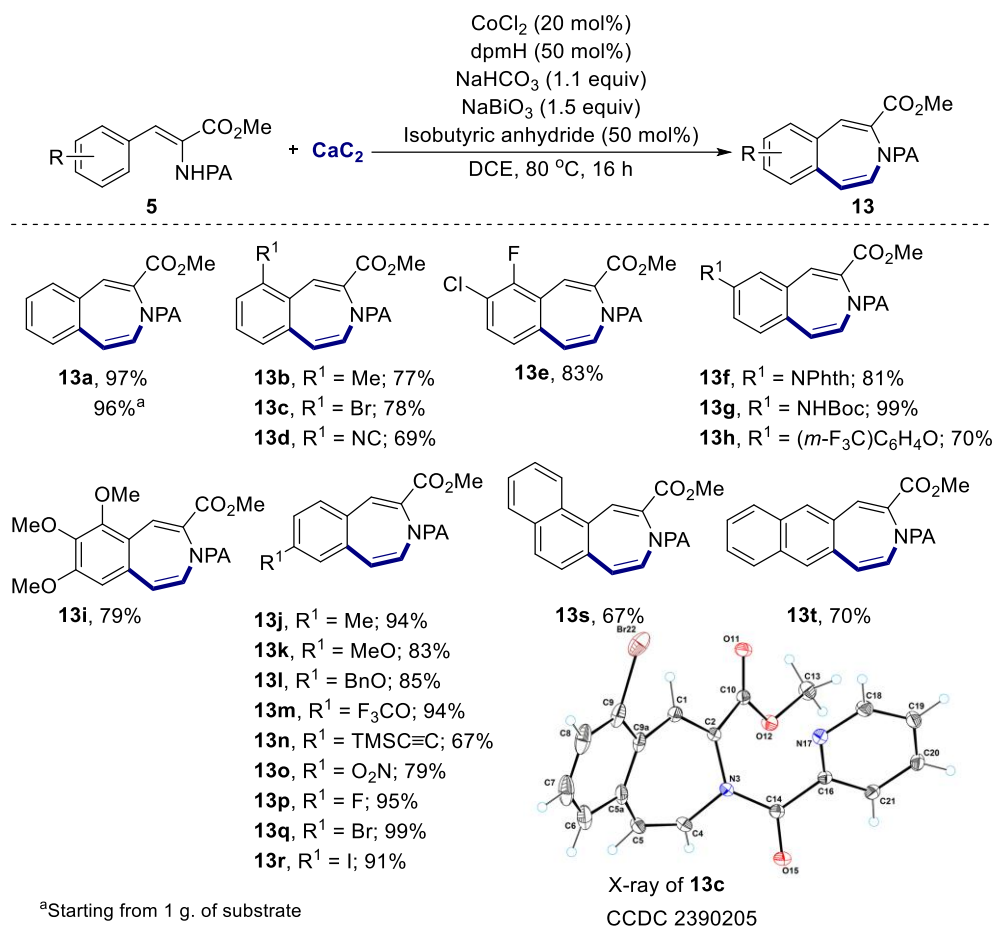


Fig. 20. Substrate scope for Co-catalyzed annulation with CaC_2 .

In order to gain insight into the reaction mechanism, additional control experiments were performed. First, cobaltacycle **7a** was detected in the reaction mixture by HRMS analysis (Fig. 21 a). Employing the previously developed method, we synthesized Co(III) complex **7a** and confirmed its intermediacy in the reaction. Stoichiometric experiments using Co(III) complex **7a** as substrate were analyzed at incomplete conversion without (Fig. 21 b) and in the presence of isobutyric anhydride (Fig. 21 c) to determine the role of isobutyric anhydride as a potential ligand for cobalt intermediates. The obtained results indicated that in the presence of anhydride, the reaction is slightly accelerated. We concluded that isobutyric anhydride most probably serves as a ligand after C-H bond activation, accelerating the reductive elimination step or acetylene migratory insertion. Employing cobalt complex **7a** as a reaction catalyst (Fig. 21 d), benzazepine **13a** was obtained in 89 % yield, which was determined by ¹H-NMR.

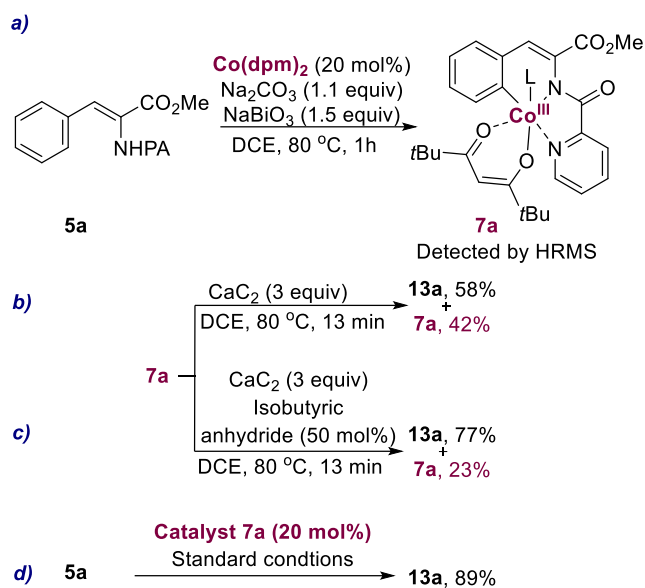


Fig. 21. Mechanistic investigations.

Based on our mechanistic experiments and literature precedents, the possible reaction mechanism is depicted in Fig. 22.

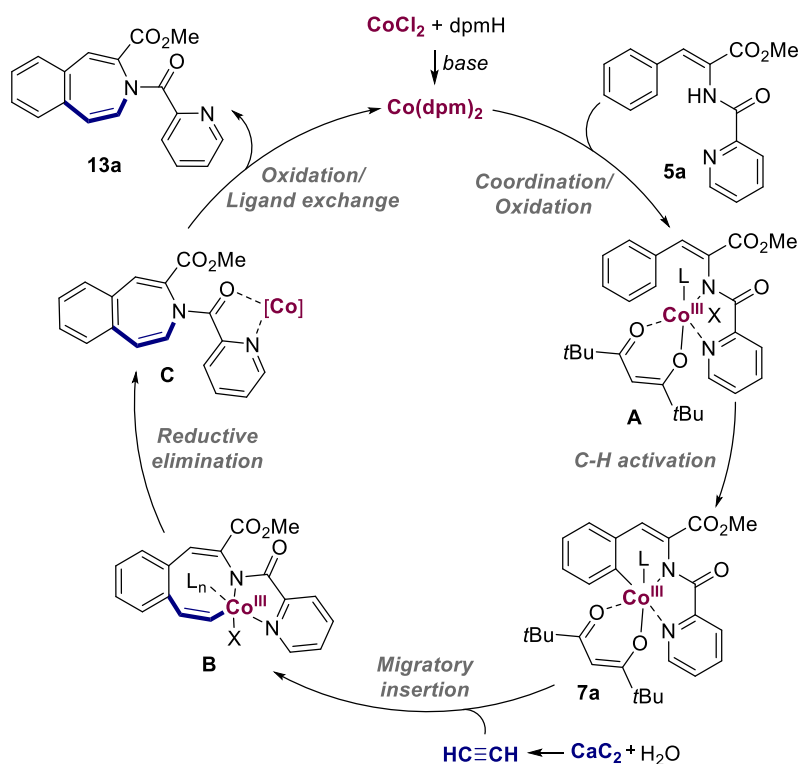


Fig. 22. Plausible mechanism for cobalt-catalyzed 3-benzazepine formation.

At first, the active Co(dpm)_2 catalyst is formed from CoCl_2 and dpmH ligand in the presence of base. Then, Co(II) coordinates to the substrate, and after oxidation/C-H bond activation sequence, cobaltacycle **7a** is formed. It is not excluded that cobaltacycle **7a** undergoes ligand exchange from dpm to isobutyric anhydride prior to alkyne migratory insertion. Afterwards,

acetylene gas coordination and migratory insertion deliver cobalt complex **B**, which, after reductive elimination, furnishes **C**. Finally, after demetalation, intermediate **C** product **13a** is formed, and cobalt is reoxidized to restart the catalytic cycle.

3. Cobalt-catalyzed sulfonamide and benzamide C-H bond annulation

As the next step of our study, we chose to transfer the C-H bond annulation methodology with calcium carbide to benzenesulfonamide derivatives. Since 2015, several sulfonamide annulations have been reported, including reactions with alkynes or allenes as annulation reagents,^{26–30} as well as an impressive method for atroposelective annulation has been developed (Fig. 23).³¹ Despite the notable progress over the last ten years in the field of sulfonamide C-H bond annulation, the methodology lacks examples of C3/C4 unsubstituted benzosultam synthesis. We envisioned that sulfonamides would react similarly to α -amidoacrylates with CaC_2 , giving access to unsubstituted benzosultams under cobalt catalysis.

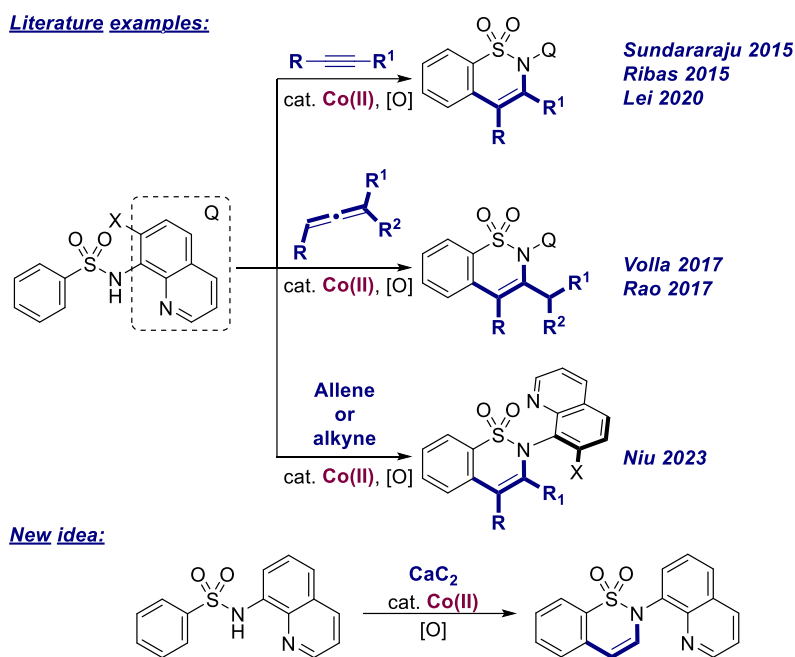


Fig. 23. Different approaches towards sulfonamide C-H bond annulations.

For the optimization study, we used *p*-toluenesulfonamide **14a** with 8-aminoquinoline directing group (Fig. 24).

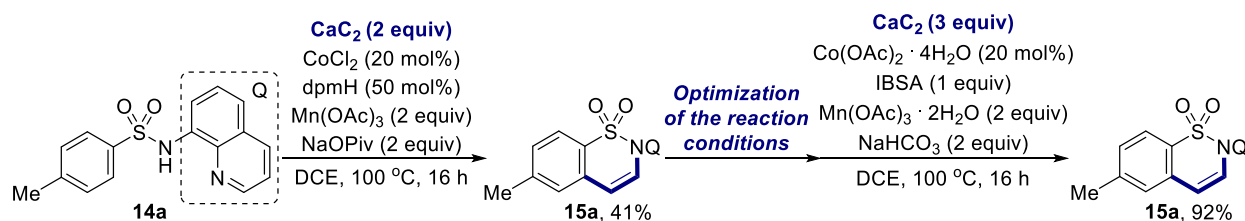


Fig. 24. Optimization of the reaction conditions for sulfonamide **14a** annulation.

During optimization we found that the best result can be achieved by employing the following catalytic system: $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ catalyst, NaHCO_3 additive, $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ oxidant, isobutyric anhydride ligand in DCE solvent at 120 °C temperature.

Next, we investigated the compatibility of various functional groups with the optimized reaction conditions (Fig. 25). We observed that sulfonamides **14a-14s** with *ortho*-, *meta*- and *para*-substitution patterns well tolerated the reaction conditions, giving access to the corresponding products in good to excellent yields (40–99 %).

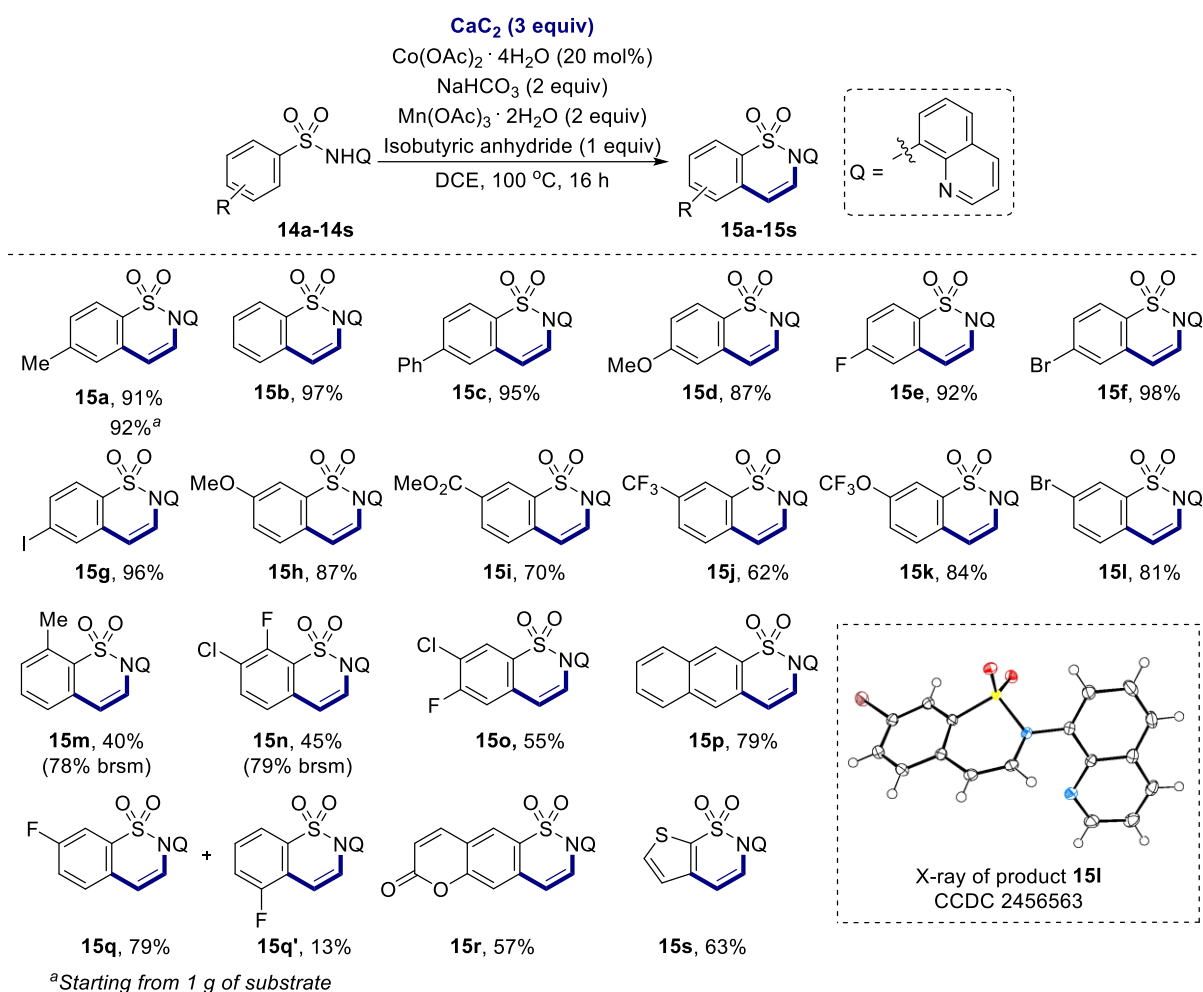


Fig. 25. Sulfonamide **14** scope for cobalt-catalyzed annulation with CaC_2 .

Electron-donating groups like alkyl (products **15a**, **15m**), alkoxy (**15d**, **15h**), phenyl (**15c**) and electron-withdrawing groups such as trifluoromethyl (**15j**), trifluoromethoxy (**15k**), and methyl ester (**15i**) in the benzene ring moiety gave annulation products smoothly. Methyl-substituted substrate **14a** and unsubstituted substrate **14b** gave the corresponding products in great yields – 91 % and 97 %. Moreover, upscaling the reaction to a 1-gram scale did not impact the yield of **14b**. Halogenated products **15e**, **15f**, **15g** and **15l**, as well as dihalogenated products **15n** and **15o**, formed in medium to excellent yields (up to 98 %). It is worth mentioning that *meta*-substituted substrates gave corresponding products **15h-15l** in good yields (62–99%) and were isolated as single regioisomers. Interestingly, 3-fluorobenzenesulfonamide **14q** was also

a competent substrate for annulation with CaC_2 , although in this case the reaction was not as selective and both regioisomers – **15q** (79%) and **15q'** (13%) – were isolated.³² Sterically hindered *ortho*-substituted substrates **14m** and **14n** delivered corresponding products **15m** and **15n** in mediocre yields (40 % and 45 %, respectively). In this case, low yields can be explained by the low reactivity of the corresponding starting materials. Naphthyl sulfonamide **14p** also demonstrated good reactivity, forming **15p** in 79 % yield as a single regioisomer. Additionally, heterocyclic sulfonamides **14r** and **14s** were suitable substrates for the annulation reaction, furnishing products **15r** and **15s** in good yields.

Inspired by the fact that sulfonamides **14** successfully underwent annulation with calcium carbide, we decided to apply this method for benzamide substrates **16** (Fig. 26). Pleasingly, we observed the formation of the corresponding product under standard reaction conditions, and no additional modifications or optimizations were required.

We observed that different functional groups were compatible with the reaction conditions. Electron-rich benzamides (products **17a**, **17g**), electron-poor benzamide (**17c**), as well as electron-neutral or halogen group-containing benzamides (products **17b**, **17d**) participated in the annulation reaction and gave the desired products in very good to great yields (78–93 %). Unfortunately, *meta*-methoxy and methyl ester functionalities containing benzamides delivered the corresponding products as a mixture of inseparable regioisomers. Despite that, the regioisomer ratio was rather acceptable, and the yields of products **17e** and **17f** were 74 % and 68 %, respectively. In contrast to benzosultams, *ortho*-substituted product **17h** was obtained in good yield – 69 %. Additionally, two heterocyclic amides were subjected to C-H bond functionalization with calcium carbide. As a result, thienopyridinone **17i** was obtained in 62 % yield, while furopyridinone **17j** was isolated in only 27 % yield. We found that in this case, the low yield is due to the low conversion of the starting material.

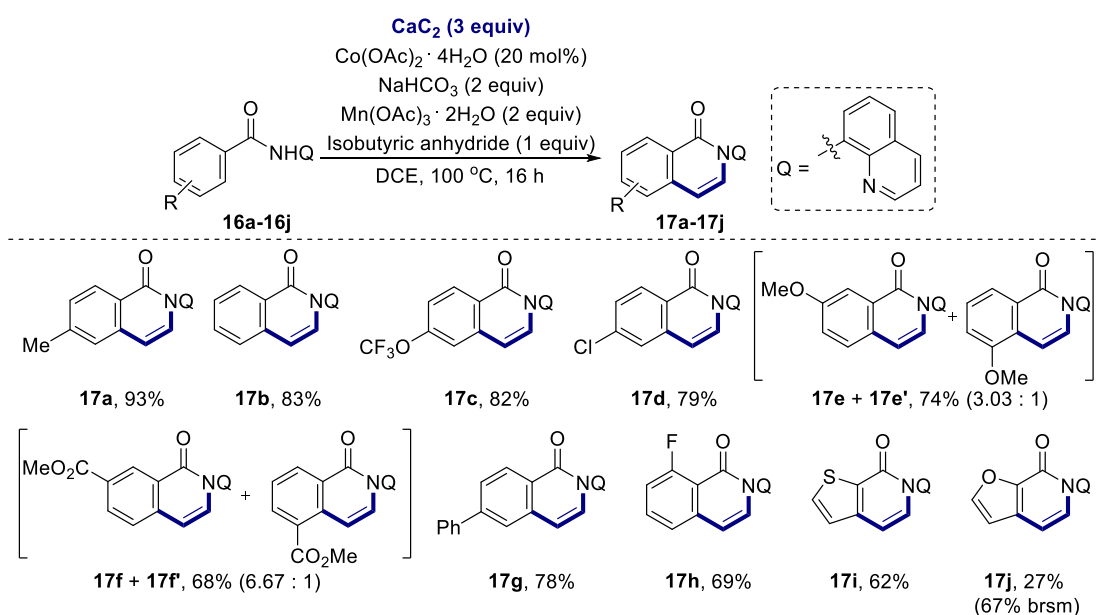


Fig. 26. Benzamide **16** scope for cobalt-catalyzed annulation with CaC_2 .

While studying the substrate scope for the developed method, we found some limitations (Fig. 27). Substrates such as sulfinamide **18** or phosphinic amide **19** were unstable under the reaction conditions, and only product trace along with a large amount of decomposition by-products were observed. On the other hand, isobutyramide **20** did not participate in the annulation reaction, which could be explained by the fact that harsher reaction conditions are required for activation and functionalization of the C(sp³)-H bond.

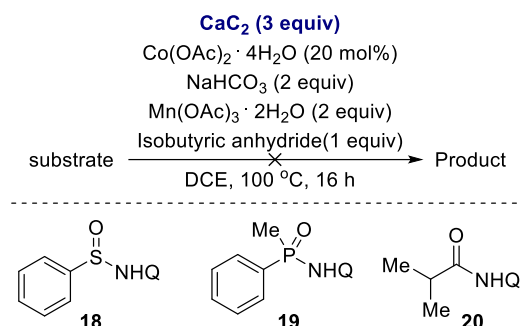


Fig. 27. Unsuccessful substrates for C-H bond annulation.

It has recently been reported and discussed in detail that two types of catalytic cycle might be operative for aminoquinoline-directed cobalt-catalyzed C-H bond functionalization reactions – Co(I)/Co(III) and through Co(IV).³³ Based on previous reports from our group^{11, 14, 15, 34} and relevant literature precedents,^{18, 19, 26–30, 35} it is very unlikely that a catalytic cycle involving Co(IV) intermediate is operative in our case. Based on these examples, we propose a plausible reaction pathway *via* the Co(I)/Co(III) catalytic cycle (Fig. 28).

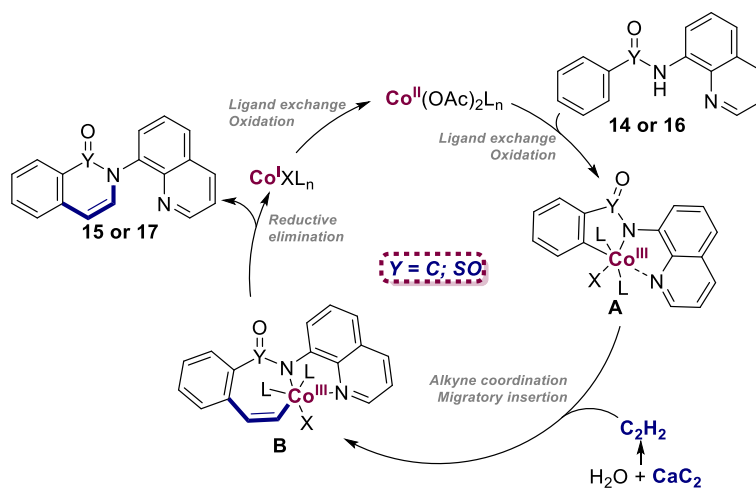


Fig. 28. Plausible reaction mechanism for sulfonamide/benzamide annulation.

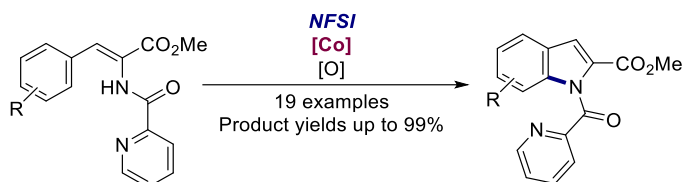
Initially, Co(II) catalyst is coordinated to sulfonyl **14** or benzamide **16**, and then oxidation/C-H bond activation sequence provides cobalt complex **A**. Migratory insertion of acetylene gas delivers cobaltacycle **B**, which after reductive elimination yields sultam **15** or isoquinoline **17** along with Co(I) species. Oxidation and ligand exchange returns Co(I) species back to the catalytic cycle.

Within the Thesis, a novel cobalt-catalyzed intramolecular amidation reaction was developed. Using α -amidoacrylate derivatives **5** as substrates, we were able to obtain indole products **8** bearing various substituents in the benzene ring moiety. The developed reaction was also successfully applied for the synthesis of the anti-HIV drug atevirdine. Based on the synthesis of reaction intermediates, control experiments, and cyclic voltammetry studies we proposed the plausible reaction mechanism *via* the formation of Co(IV) intermediate in the reaction media.

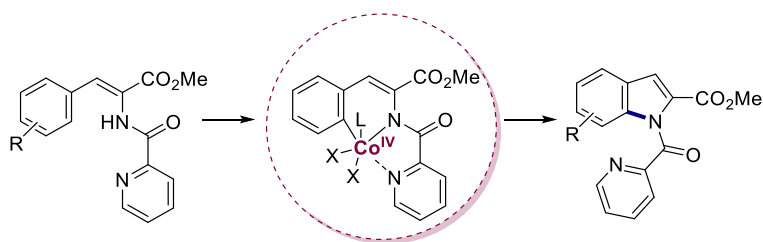
In addition, two new cobalt-catalyzed C-H annulation methodologies were developed, employing α -amidoacrylate **5**, sulfonamide **14**, and benzamide **16** derivatives. In these newly developed protocols, we used calcium carbide for the generation of the acetylene gas *in situ*. A thorough examination of the substrate scope was conducted, and possible reaction mechanisms were proposed based on the literature precedents and our mechanistic control experiments.

CONCLUSIONS

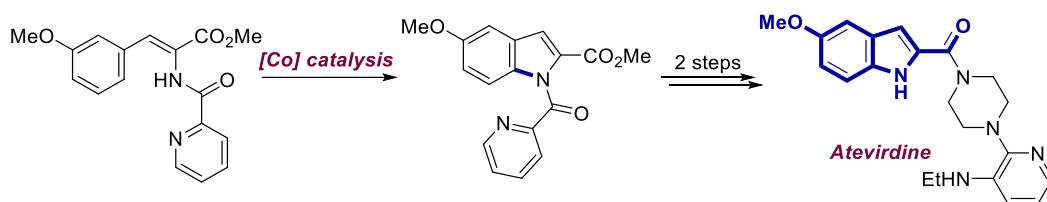
1. Under cobalt catalysis, α -amidoacrylate derivatives can be transformed to indole-2-carboxylate derivatives *via* intramolecular amidation using picolinamide as a directing group.



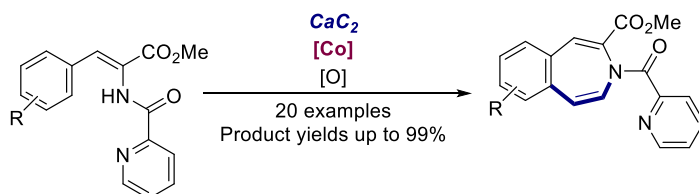
2. Based on control experiments, cyclic voltammetry studies and DFT calculations, it was unambiguously proved that intramolecular amidation of α -amidoacrylate derivatives proceeds through oxidatively induced reductive elimination pathway involving Co(IV) species.



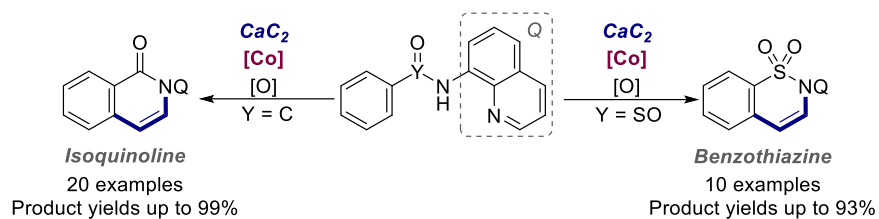
3. The developed method for intramolecular amidation can be successfully applied for the synthesis of atevirdine – an anti-HIV drug, as well as its analogues starting from commercially available substituted aldehydes.



4. 3-Benzazepine derivatives can be efficiently obtained *via* cobalt-catalyzed C-H bond annulation of α -amidoacrylates using calcium carbide as the acetylene gas source.



5. Benzosultam and isoquinoline derivatives can be efficiently obtained *via* cobalt-catalyzed C-H bond annulation of corresponding aryl sulfonamides and benzamides using calcium carbide as the acetylene gas source.



ATSAUCES/REFERENCES

- (1) Wilson, R. M., Jen, W. S., MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Intramolecular Diels-Alder Reactions. The Asymmetric Synthesis of Solanapyrone D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (33), 11616–11617. <https://doi.org/10.1021/ja054008q>.
- (2) Gandeepan, P., Müller, T., Zell, D., Cera, G., Warratz, S., Ackermann, L. 3d Transition Metals for C–H Activation. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192–2452. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00507>.
- (3) Quasdorf, K. W., Overman, L. E. Catalytic Enantioselective Synthesis of Quaternary Carbon Stereocentres. *Nature* **2014**, *516*, 181–191. <https://doi.org/10.1038/nature14007>.
- (4) Egorova, K. S., Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* **2017**, *36* (21), 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
- (5) Gallego, D., Baquero, E. A. Recent Advances on Mechanistic Studies on C–H Activation Catalyzed by Base Metals. *Open Chem.* **2018**, *16* (1), 1001–1058. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0102>.
- (6) Lukasevics, L., Cizikovs, A., Grigorjeva, L. C–H Bond Functionalization by High-Valent Cobalt Catalysis: Current Progress, Challenges and Future Perspectives. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10827–10841. <https://doi.org/10.1039/D1CC04382J>.
- (7) Kharasch, M. S., Fields, E. K. Factors Determining the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. IV. The Effect of Metallic Halides on the Reaction of Aryl Grignard Reagents and Organic Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (9), 2316–2320. <https://doi.org/10.1021/ja01854a006>.
- (8) Murahashi, S. Synthesis of Phthalimides from Schiff Bases and Carbon Monoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (23), 6403–6404. <https://doi.org/10.1021/ja01628a120>
- (9) Sau, S. C., Mei, R., Struwe, J., Ackermann, L. Cobaltaelectro-Catalyzed C–H Activation with Carbon Monoxide or Isocyanides. *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 3023–3027. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900378>.
- (10) Lukasevics, L., Cizikovs, A., Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Hydroxymethyl Isoindolinones via Cobalt-Catalyzed C(sp²)-H Carbonylation of Phenylglycinol Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22* (7), 2720–2723. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00672>.
- (11) Cizikovs, A., Zagorska, P. A., Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Benzazepines via Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization with CaC₂ as the Acetylene Source. *Org. Lett.* **2024**, *26* (44), 9536–9540. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03551>.
- (12) Xu, Y., Lin, Y., Homölle, S. L., Oliveira, J. C. A., Ackermann, L. Enantioselective Cobaltphotoredox-Catalyzed C–H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (34), 24105–24113. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c08459>.
- (13) Cizikovs, A., Lukasevics, L., Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalization Using Traceless Directing Group. *Tetrahedron* **2021**, *93*, 132307. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132307>.

- (14) Lukasevics, L., Cizikovs, A., Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C(sp²)-H Carbonylation of Amino Acids Using Picolinamide as a Traceless Directing Group. *Org. Lett.* **2021**, *23* (7), 2748–2753. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00660>.
- (15) Lukasevics, L., Cizikovs, A., Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C(sp²)-H Bond Imination of Phenylalanine Derivatives. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (70), 9754–9757. <https://doi.org/10.1039/D2CC02334B>.
- (16) Zeni, G., Larock, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (11), 4644–4680. <https://doi.org/10.1021/cr0683966>.
- (17) Morse, G. D., Reichman, R. C., Fischl, M. A., Para, M., Leedom, J., Powderly, W., Demeter, L. M., Resnick, L., Bassiakos, Y., Timpone, J., Cox, S., Batts, D. Concentration-Targeted Phase I Trials of Ateviridine Mesylate in Patients with HIV Infection: Dosage Requirements and Pharmacokinetic Studies. *Antiviral. Res.* **2000**, *45* (1), 47–58. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(99\)00073-X](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(99)00073-X).
- (18) Meyer, T. H., Oliveira, J. C. A., Ghorai, D., Ackermann, L. Insights into Cobalt(III/IV/II)-Electrocatalysis: Oxidation-Induced Reductive Elimination for Twofold C-H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (27), 10955–10960. <https://doi.org/10.1002/anie.202002258>.
- (19) López-Resano, S., Martínez de Salinas, S., Garcés-Pineda, F. A., Moneo-Corcuera, A., Galán-Mascarós, J. R., Maseras, F., Pérez-Temprano, M. H. Redefining the Mechanistic Scenario of Carbon-Sulfur Nucleophilic Coupling via High-Valent Cp*Co^{IV} Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (20), 11217–11221. <https://doi.org/10.1002/anie.202101390>.
- (20) Kaewchangwat, N., Sukato, R., Vchirawongkwin, V., Vilaivan, T., Sukwattanasinitt, M., Wacharasindhu, S. Direct Synthesis of Aryl Substituted Pyrroles from Calcium Carbide: An Underestimated Chemical Feedstock. *Green Chem.* **2015**, *17* (1), 460–465. <https://doi.org/10.1039/C4GC01615G>.
- (21) Chuentragool, P., Vongnam, K., Rashatasakhon, P., Sukwattanasinitt, M., Wacharasindhu, S. Calcium Carbide as a Cost-Effective Starting Material for Symmetrical Diarylethynes via Pd-Catalyzed Coupling Reaction. *Tetrahedron* **2011**, *67* (42), 8177–8182. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.042>.
- (22) Jeon, H. Recent Total Syntheses of Cephalotaxine-Type Alkaloids (2016–2021). *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10* (12), 3052–3067. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100543>.
- (23) Giese, M. W., Moser, W. H. Construction of the Benzindenoazepine Skeleton via Cyclopentannulation of Fischer Aminocarbene Complexes: Total Synthesis of Bulgaramine. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6222–6229. <https://doi.org/10.1021/jo050631h>.
- (24) Kobayashi, H., Sasano, Y., Kano, N., Kwon, E., Iwabuchi, Y. Total Synthesis of the Proposed Structure of Turkiyenine. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (2), 270–273. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501365>.
- (25) Roth, W., Bauer, E., Heinzl, G., Cornelissen, P. J. G., Van Tol, R. G. L., Jonkman, J. H. G., Zuiderwijk, P. B. M. Zatebradine: Pharmacokinetics of a Novel Heart-Rate-

- Lowering Agent after Intravenous Infusion and Oral Administration to Healthy Subjects. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82* (1), 99–106. <https://doi.org/10.1002/jps.2600820122>.
- (26) Smith, B. M., Smith, J. M., Tsai, J. H., Schultz, J. A., Gilson, C. A., Estrada, S. A., Chen, R. R., Park, D. M., Prieto, E. B., Gallardo, C. S., Sengupta, D., Dosa, P. I., Covell, J. A., Ren, A., Webb, R. R., Beeley, N. R. A., Martin, M., Morgan, M., Espitia, S., Saldana, H. R., Bjenning, C., Whelan, K. T., Grottick, A. J., Menzaghi, F., Thomsen, W. J. Discovery and Structure–Activity Relationship of (1*R*)-8-Chloro-2,3,4,5-Tetrahydro-1-Methyl-1*H*-3-Benzazepine (Lorcaserin), a Selective Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist for the Treatment of Obesity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (2), 305–313. <https://doi.org/10.1021/jm0709034>.
- (27) Yuan, C.-K., Pan, Y.-N., Wu, Y.-F., Sun, W.-Y., Meng, Z., Lu, Y. Rh(III)-Catalyzed C(sp³)-H Thiolation of 8-Methylquinolines Promoted by Benzoic Anhydride. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (17), 11975–11982. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00559>.
- (28) Lan, T., Wang, L., Rao, Y. Regioselective Annulation of Aryl Sulfonamides with Allenes through Cobalt-Promoted C–H Functionalization. *Org. Lett.* **2017**, *19* (5), 972–975. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03510>.
- (29) Thrimurtulu, N., Nallagonda, R., Volla, C. M. R. Cobalt-Catalyzed Aryl C–H Activation and Highly Regioselective Intermolecular Annulation of Sulfonamides with Allenes. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (11), 1872–1875. <https://doi.org/10.1039/C6CC08622E>.
- (30) Cao, Y., Yuan, Y., Lin, Y., Jiang, X., Weng, Y., Wang, T., Bu, F., Zeng, L., Lei, A. Cobalt Catalyzed Electrochemical [4 + 2] Annulation for the Synthesis of Sultams. *Green Chem.* **2020**, *22* (5), 1548–1552. <https://doi.org/10.1039/D0GC00289E>.
- (31) Planas, O., Whiteoak, C. J., Company, A., Ribas, X. Regioselective Access to Sultam Motifs through Cobalt-Catalyzed Annulation of Aryl Sulfonamides and Alkynes Using an 8-Aminoquinoline Directing Group. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (18), 4003–4012. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500690>.
- (32) Kalsi, D., Sundararaju, B. Cobalt Catalyzed C–H and N–H Bond Annulation of Sulfonamide with Terminal and Internal Alkynes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6118–6121. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03142>.
- (33) Si, X.-J., Zhao, X., Wang, J., Wang, X., Zhang, Y., Yang, D., Song, M.-P., Niu, J.-L. Cobalt-Catalyzed Enantioselective C–H/N–H Annulation of Aryl Sulfonamides with Allenes or Alkynes: Facile Access to C–N Axially Chiral Sultams. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (26), 7291–7303. <https://doi.org/10.1039/D3SC01787G>.
- (34) Sun, B., Yoshino, T., Kanai, M., Matsunaga, S. Cp*Co^{III} Catalyzed Site-Selective C–H Activation of Unsymmetrical *O*-Acyl Oximes: Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Terminal and Internal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (44), 12968–12972. <https://doi.org/10.1002/anie.201507744>.
- (35) Lukasevics, L., Oh, G. N., Wang, X., Grigorjeva, L., Daugulis, O. Mechanistic Investigations of Cobalt-Catalyzed, Aminoquinoline-Directed C(sp²)-H Bond Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147* (3), 2476–2490. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c13086>.

- (36) Cizikovs, A., Basens, E. E., Zagorska, P. A., Kinens, A., Grigorjeva, L. Indole Synthesis by Cobalt-Catalyzed Intramolecular Amidation via the Oxidatively Induced Reductive Elimination Pathway. *ACS Catal.* **2024**, *14* (3), 1690–1698. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c05706>.
- (37) Zhou, G., Chen, J.-H., Yao, Q.-J., Huang, F.-R., Wang, Z.-K., Shi, B.-F. Base-Promoted Electrochemical Co^{II}-catalyzed Enantioselective C–H Oxygenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62* (21). <https://doi.org/10.1002/anie.202302964>.