

На правах рукописи



Реуцкая Елена Юрьевна

**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
СРЕДНЕГО РАЗМЕРА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2021

Диссертация выполнена на Кафедре химии природных соединений Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель:

Красавин Михаил Юрьевич

доктор химических наук, Профессор РАН, заведующий кафедрой Химии природных соединений Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Официальные оппоненты:

Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой Органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Зубков Федор Иванович

кандидат химических наук, доцент кафедры Органической химии Факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук

Защита состоится « __ » _____ 2021 года в __ час. __ мин. на заседании Диссертационного совета Д 002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1, зал Ученого совета. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИФАВ РАН по адресу: http://www.ipac.ac.ru/diss_sovet/

Автореферат разослан « __ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.102.02

кандидат химических наук



Афанасьева С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Соединения, содержащие в своем составе 8-12 членные циклы, относящиеся к циклам среднего размера (далее ЦСР), а также макроциклические системы являются перспективными кандидатами для создания лекарственных средств. Конформационная подвижность таких структур позволяет им более эффективно связываться с белками-мишенями по сравнению с циклами нормального размера. С другой стороны, конформационные ограничения, все еще налагаемые их циклическим характером, являются преимуществом по сравнению с чрезмерно гибкими линейными аналогами. Это обеспечивает ЦСР такие важные характеристики, как повышенная клеточная проницаемость и метаболическая стабильность. Множество биологически активных природных соединений также включают в свой состав ЦСР и макроциклические системы.

Традиционные методы получения ЦСР, основанные на стратегии циклизации линейных прекурсоров отличаются низкой эффективностью, поскольку, с одной стороны, их протеканию препятствует энтропийный фактор, с другой – необходимость проведения данных реакций при высоком разбавлении, что делает их непригодными для масштабирования. Поэтому разработка новых подходов к синтезу ЦСР, а также модификации уже известных соединений является важной и актуальной задачей современной органической химии.

Цель и задачи работы. Основной целью данной работы было создание новых подходов к получению гетероциклов среднего размера, основанных на реакции раскрытия гидратированного имидазолинового фрагмента (HIRE – Hydrated Imidazoline Ring Expansion), конденсированного с гетероазепиновой системой, а также изучение закономерностей и особенностей их протекания.

В рамках диссертационной работы были определены следующие задачи:

- Разработать эффективный протокол получения ряда замещенных диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью, отличающихся широким разнообразием молекулярной периферии;
- Исследовать возможность формирования из замещенных диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью ЦСР на основе реакции HIRE. Подобрать оптимальные условия проведения синтеза, установить возможные ограничения метода, получить ряд неописанных ранее ЦСР, содержащих 10-12 членный гетеролактамный фрагмент;
- Исследовать возможность получения ЦСР за счет расширения диазепиновых субстратов, конденсированных с имидазолиновым фрагментом. Получить ряд неописанных ранее ЦСР, содержащих 1,4,7-триазециновый фрагмент;
- Разработать протокол получения производных диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов, отличающихся широким разнообразием молекулярной периферии;
- Разработать альтернативный подход получения ЦСР, основанный на формировании кватернизированного имидазолинового фрагмента в конденсированных системах

исходя из производных оксазепинонов и *N*-замещённых аминспиртов. Установить возможные ограничения данного подхода, получить ряд неописанных ранее ЦСР, содержащих 10-11 членный гетеролактамыный фрагмент;

- Изучить кинетические закономерности протекания реакции HIRE в лактамах, содержащих при атоме азота аминоалкильную боковую цепь, на модельных системах – *N*-ацильных производных *N*-арил-/гетероарилэтилендиамина;
- Показать возможность формирования ЦСР, исходя из *N*-аминоалкильных производных [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов, сравнить их реакционную способность с неокисленными аналогами, получить ряд неописанных ранее ЦСР, содержащих фрагмент 1,4,7-тиадиазепин-1,1-диоксида и его *гомо*-аналоги.

Научная новизна работы. Разработаны эффективные методы синтеза замещённых диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью и производных диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов, отличающихся широким разнообразием молекулярной периферии. Впервые показана возможность формирования ЦСР на основе реакции HIRE, исходя из диаренокс-/тиазепинонов, содержащих при атоме азота аминоалкильную цепь, диазепиновых субстратов, конденсированных с имидазолиновым фрагментом, производных оксазепинонов и *N*-замещённых аминспиртов, а также *N*-аминоалкильных производных [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов. На основе разработанных подходов получен ряд неописанных ранее ЦСР, содержащих 10-12 членный гетеролактамыный фрагмент. На модельных системах установлены закономерности протекания реакции HIRE в лактамах, содержащих при атоме азота аминоалкильную боковую цепь, показано ключевое влияние заместителей в арильном фрагменте при *N*-атоме на скорость и путь протекания исследуемой реакции.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе выполнения исследования нами разработаны новые подходы к получению гетероциклов среднего размера, основанные на реакции HIRE, в конденсированных с гетероазепиновым фрагментом системах. Ввиду своей простоты реализации и возможности создания на их основе сложных полициклических ЦСР данные подходы могут стать важным инструментом в арсенале современной органической химии и существенно увеличить синтетическую доступность ЦСР, открыв путь к получению широкого ряда гетероциклических соединений среднего размера, которые являются потенциально биологически активными структурами и представляют интерес с точки зрения медицинской химии. Кроме того, результаты исследования кинетических закономерностей протекания реакции HIRE и определение границ её применимости позволят в дальнейшем прогнозировать реакционную способность производных лактамов в данном превращении, а также возможность протекания данной реакции на неизученных ранее субстратах.

Методология и методы. При выполнении диссертационного исследования для выделения и очистки получаемых соединений использовались классические методы экстракции, осаждения, тонкослойной и колоночной хроматографии,

перекристаллизации. Все вновь полученные соединения были охарактеризованы необходимым набором физико-химических и спектральных данных с применением методов 1D и 2D спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, монокристаллической рентгеновской дифракции. Кроме того, для контроля протекания реакций и кинетических исследований использовались методы высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии и УФ-спектрофотометрии.

Степень достоверности и апробация научных результатов. Достоверность положений, выносимых на защиту, и выводов диссертации подтверждена выполнением экспериментов в контролируемых воспроизводимых условиях, а также применением современных методов установления структуры полученных соединений. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: 9-я Международная студенческая конференция “Science and Progress-2018”, Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2018 года; XXVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, 8-12 апреля 2019 года; XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород, 21-23 апреля 2020 года; 10-я Международная студенческая конференция “Science and Progress-2020”, Санкт-Петербург, 10-12 ноября 2020 года; XXVII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 10-27 ноября 2020 года; Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», Екатеринбург, 18-21 ноября 2020 года.

Положения, выносимые на защиту.

- Эффективный метод синтеза замещенных диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью и производных диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов, отличающихся широким разнообразием молекулярной периферии;
- Новый подход к получению ЦСР на основе реакции HIRE с использованием в качестве исходных субстратов диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью;
- Формирование ЦСР за счет расширения диазепиновых субстратов, конденсированных с имидазолиновым фрагментом;
- Новый подход к получению ЦСР на основе реакции HIRE, основанный на формировании кватернизованного имидазолинового фрагмента в конденсированных системах исходя из производных оксазепинов и *N*-замещённых аминоспиртов;
- Основные факторы, определяющие направление фрагментации кватернизованного имидазолина, конденсированного с гетероазепиновым циклом;
- Кинетические закономерности протекания реакции HIRE, изученные на модельных субстратах – *N*-ароил-*N*-(гетеро)арилэтилендиаминках;
- Формирование ЦСР, исходя из *N*-аминоалкильных производных [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов, и сравнение их реакционной способности с неокисленными аналогами.

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия – согласно пунктам: 1, 3, 7, 10.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 научных статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ и 6 тезисов докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Определение темы диссертационной работы, постановка цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Лично автором осуществлены все химические и кинетические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа. Автор самостоятельно интерпретировал полученные результаты. Кроме того, автор участвовал в написании статей по материалам работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 213 страницах машинописного текста, содержат 30 рисунков, 81 схему, 18 таблиц и 77 ссылок.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№19-33-90010 и №18-03-01081).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Разработка подхода к формированию ЦСР, исходя из *N*-аминоалкильных производных окс-/тиазепинонов

В 2017 году нашей научной группой был предложен подход к получению ЦСР, основанный на введении в методологию HIRE имидазолинконденсированных производных окс-/тиазепинонов. Главной особенностью данного подхода является необходимость предварительной кватернизации имидазолинового фрагмента для успешного протекания его фрагментации (Схема 1, **Путь А**). Сложность формирования имидазолинового цикла на периферии гетероциклической системы и необходимость использования алкилирующих агентов достаточной силы накладывают ограничения на применение данной синтетической методологии получения ЦСР.

Мы предположили, что формирование гидратированного имидазолина (далее НI) **2.3** можно также осуществить за счет внутримолекулярной реакции нуклеофильного присоединения аминогруппы боковой аминоалкильной цепи к карбонильному атому углерода, используя в качестве прекурсоров *N*-аминоэтильные производные гетероазепинонов **2.2** (Схема 1, **Путь Б**).

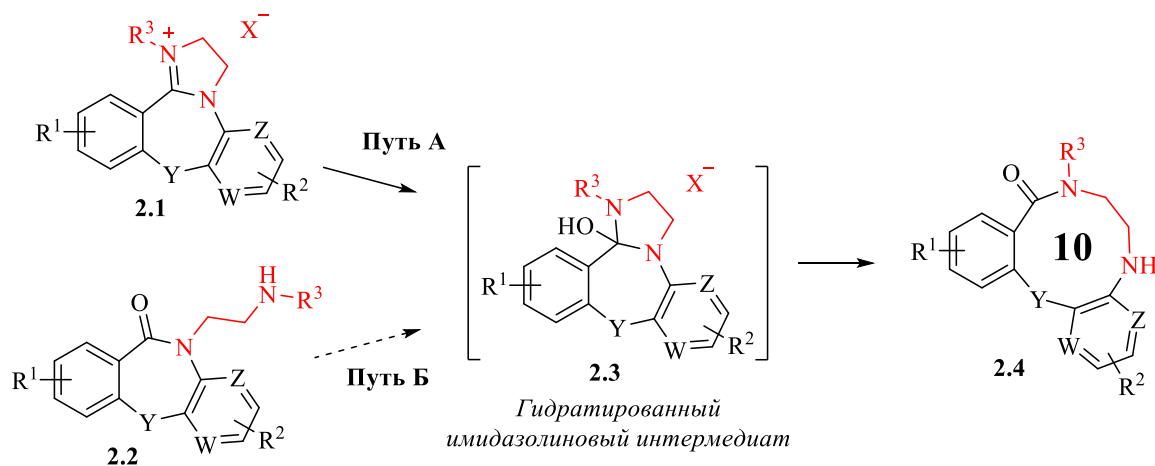


Схема 1

Для синтеза ряда трициклических конденсированных окс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью **2.9** и **2.10** нами был разработан протокол, в основе которого лежала тандемная реакция денитро-/дегалогенизации (Схема 2). В качестве прекурсоров в ней выступили амиды салициловой и тиосалициловой кислот **2.7** и бисэлектрофильные ароматические субстраты **2.8**. Данное превращение включало в себя перегруппировку Смайлса, что определяло региохимию продуктов циклизации **2.9** и **2.10**. Реакция протекала в растворе ДМФА в присутствии K_2CO_3 , выходы продуктов составили 39-98%.

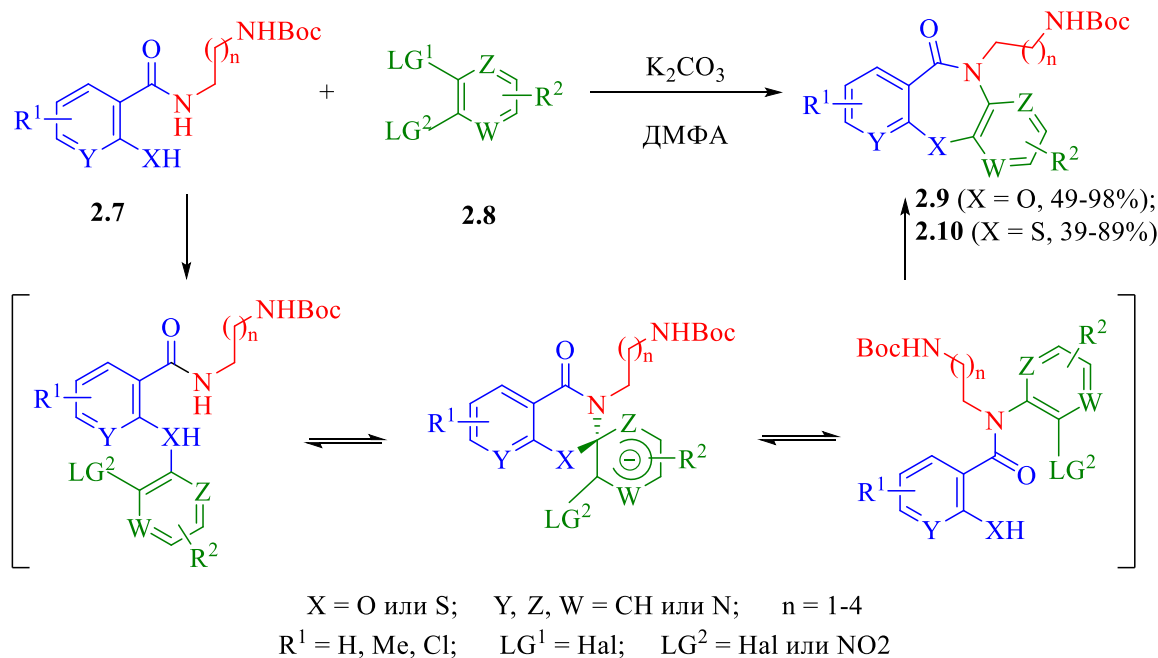


Схема 2

Далее на модельной системе, в роли которой выступил субстрат **2.9a**, мы провели снятие *Boc*-защитной группы с помощью 4М раствора HCl в 1,4-диоксане. Полученный гидрохлорид амина **2.11a** подвергался действию раствора $NaOH$ в смеси $MeOH:H_2O$ (1:1). В результате, нами был успешно выделен продукт расширения оксазепинового цикла **2.12a** с выходом 68% (Схема 3).

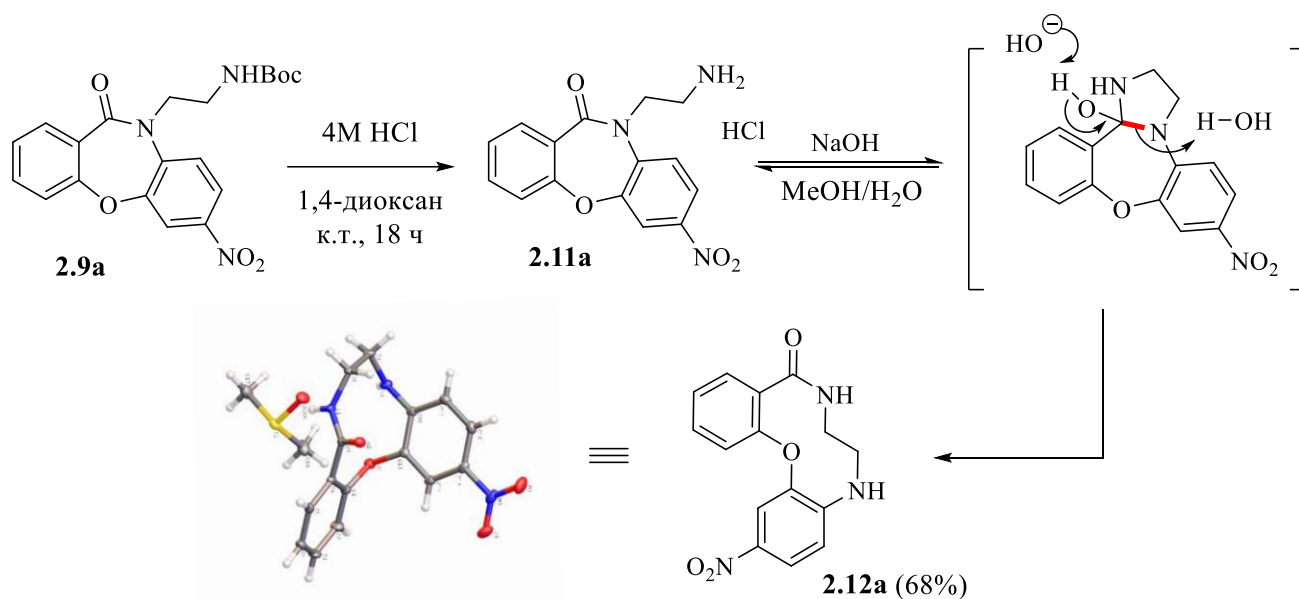


Схема 3

Также на субстрате **2.9a** мы провели подбор оптимальных условий проведения исследуемого превращения, результаты которого представлены в Таблице 1. Оказалось, что наилучший выход продукта **2.12a** достигается при постановке синтеза в смеси MeOH:H₂O в соотношении 1:1 и использовании в качестве основания 3-х эквивалентов NaOH.

Таблица 1. Подбор оптимальных условий проведения реакции HIRE на примере соединения **2.9a**.

№	Растворитель	Основание	Количество эквивалентов основания	Время (ч)	Выход (%)
1	H ₂ O-MeOH (1:1)	NaOH	4.0	1	68
2		LiOH		1	66
3		K ₂ CO ₃		2	62
4		Et ₃ N		18	30
5	H ₂ O-MeCN (1:1)	NaOH	4.0	4	58
6	H ₂ O-ТГФ (1:1)			24	43
7	H ₂ O-DMФА (1:1)			5	62
8	H ₂ O-ацетон(1:1)			18	41
9	H₂O-MeOH (1:1)	NaOH	1.0	24	62
10			1.5	6	64
11			2.0	3	65
12			3.0	2	68
13	H ₂ O-MeOH (3:1)	NaOH	3.0	2	44
14	H ₂ O-MeOH (2:1)			2	48
15	H ₂ O-MeOH (1:2)			4	45
16	H ₂ O-MeOH (1:3)			8	48
17	H ₂ O-MeOH (1:4)			24	48
18	H ₂ O-MeOH (1:5)			48	50
19	MeOH			72	16

Исходя из полученных *N*-аминоэтильных производных 7-членных лактамов **2.9a-e** и **2.10a-c**, по разработанному протоколу нами был синтезирован ряд неописанных ранее конденсированных трициклических систем, содержащих в своем составе ЦСР **2.12a-h** (Схема 4). Выходы продуктов реакции составили 42-68%.

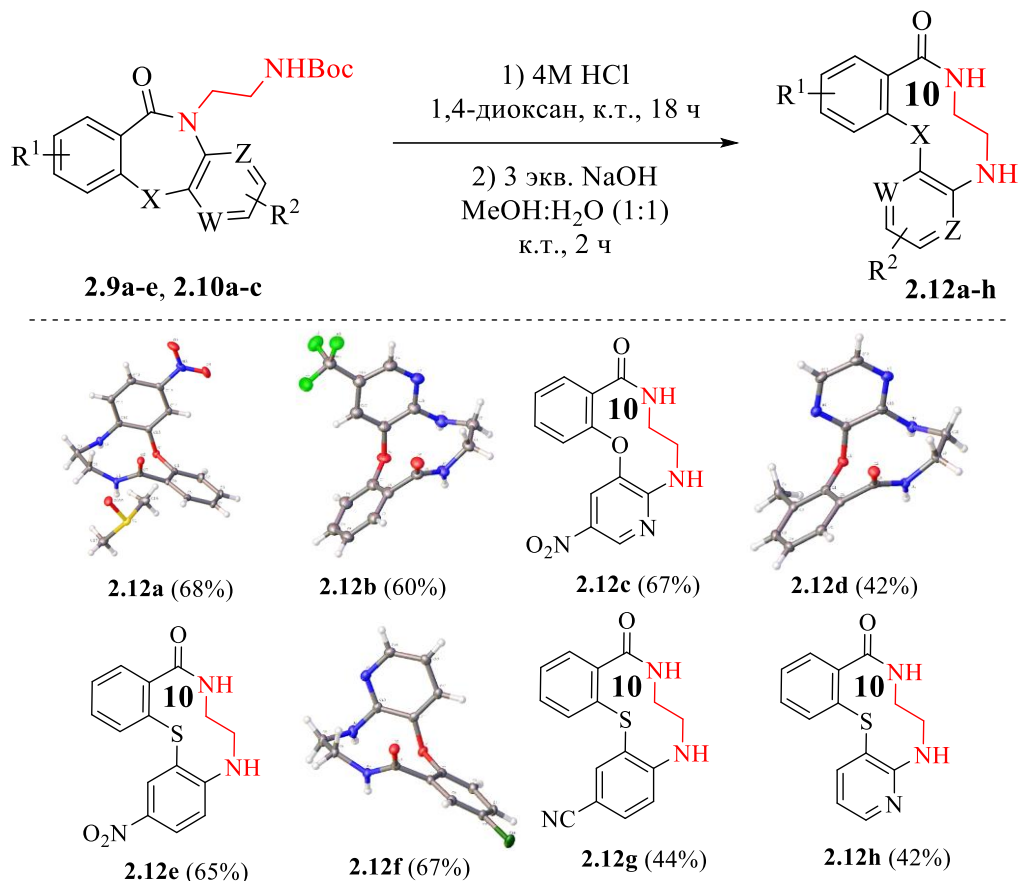


Схема 4

После успешного введения в реакцию HIRE *N*-аминоэтильных производных 7-членных лактамов мы обратили свое внимание на потенциальную возможность проведения данного превращения с использованием окс-/тиазепинонов с удлиненной боковой аминоалкильной цепью. Оказалось, что *N*-аминопропильные и *N*-аминобутильные производные **2.9f-k** и **2.10d-h** также успешно способны вступать в реакцию расширения цикла с получением 11- и 12-членных гетеролактамов **2.12i-s** соответственно (рисунок 1). При этом было показано, что увеличение длины боковой цепи приводит к заметному увеличению времени проведения реакции (с 2-х часов для аминоэтильных производных до 24 часов для аминобутильных аналогов) и падению выхода целевых ЦСР.

К сожалению, все попытки провести перегруппировку *N*-аминопентильного производного оксазепинона **2.9l** так и не увенчались успехом. Таким образом, мы смогли понять границы применения методологии HIRE относительно длины боковой цепи для *N*-аминоалкильных производных окс-/тиазепинонов.

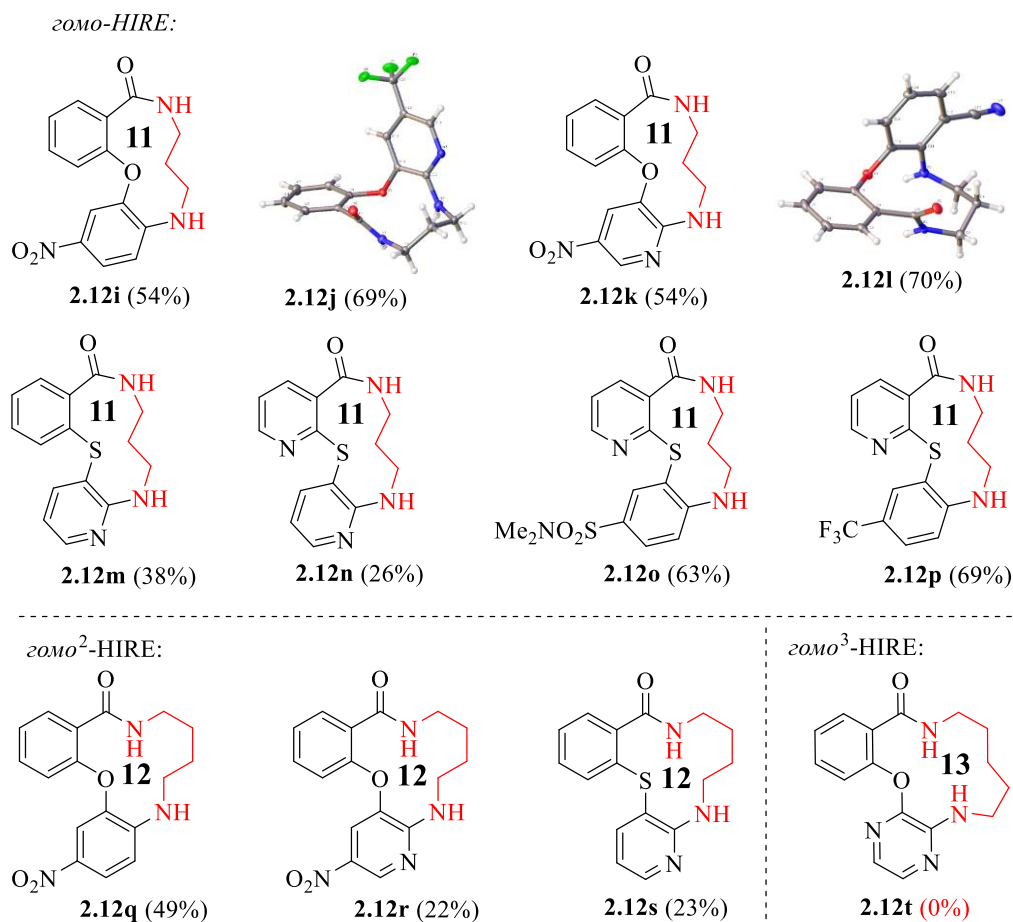


Рисунок 1. Структуры полученных 11-12-членных гетеролактамов.

Для более детального изучения закономерностей протекания реакции HIRE мы провели серию экспериментов, направленных на установление скоростей конверсии для четырех аналогично замещенных субстратов. Эксперимент проводился для растворов гидрохлоридов **2.11a**, **2.11f**, **2.11j** и **2.11a'** (полученных снятием *Вос*-защитной группы) в концентрации 1×10^{-4} моль/л, изменения концентрации прекурсоров в реакционной смеси фиксировались методом УФ-спектрофотометрии (Рисунок 2).

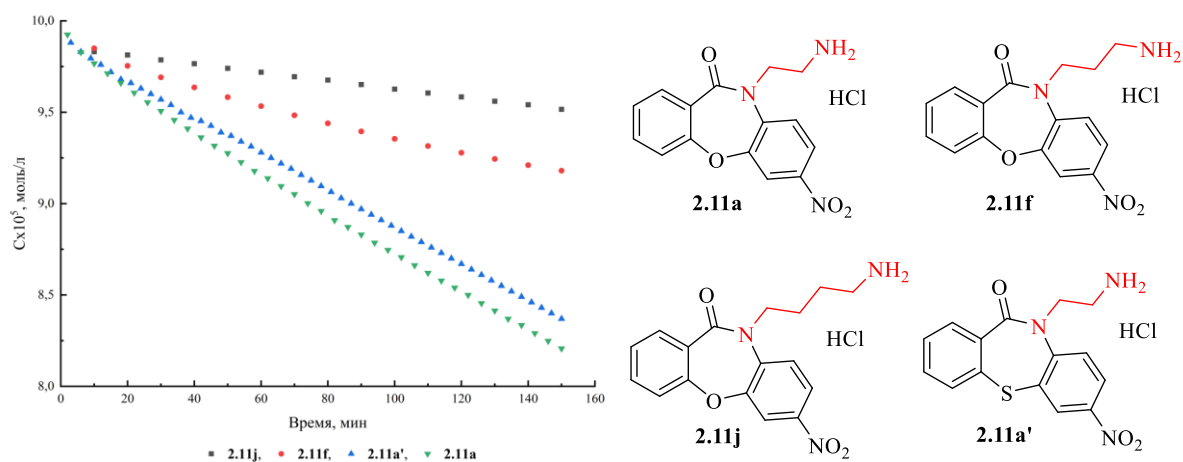


Рисунок 2. Изменение концентрации гидрохлоридов аминов **2.11a**, **2.11f**, **2.11j** и **2.11a'** во времени при реакции HIRE.

Было установлено, что исследуемая реакция практически не чувствительна к природе гетероатомного линкера в азепиновом цикле (кривые **2.11a** и **2.11a'**), в то время как увеличение длины аминокильной боковой цепи ведет к существенному снижению скорости перегруппировки (кривые **2.11a**, **2.11f** и **2.11j**), что, вероятнее всего, обусловлено увеличением энтропийного фактора.

Мы также опробовали методологию HIRE на производных гетероазепинов, содержащих вторичную аминогруппу в боковой цепи. Для этого нами был разработан однореакторный синтетический протокол, включающий в себя стадию удаления *Boc*-защитной группы с атома азота боковой цепи и процедуру восстановительного аминирования с последующим введением образующихся вторичных аминов в реакцию HIRE (Схема 5).

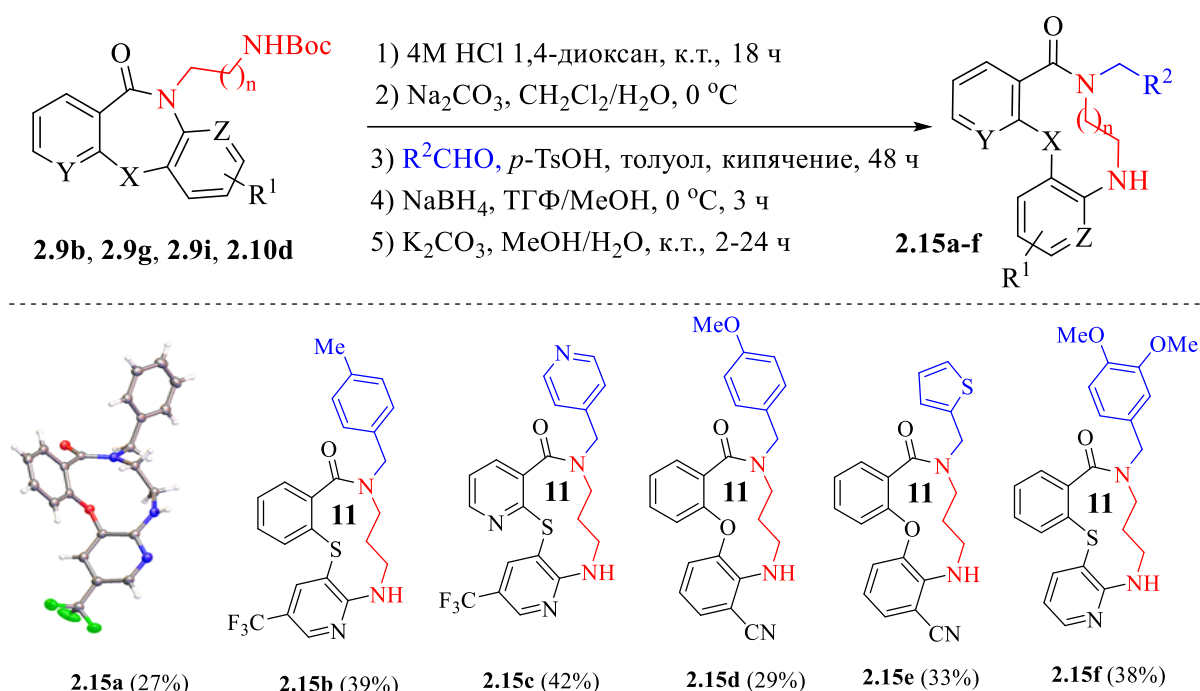


Схема 5

Наилучшим образом в описанной последовательности проявили себя *N*-аминопропильные производные окс- и тиазепинов по причине большей стабильности в виде свободного амина по сравнению с аминоэтильными субстратами. Суммарные выходы *N*-замещенных 10- и 11-членных лактамов **2.15a-f** по всем пяти стадиям составили 27-42%.

2. Разработка подхода к формированию ЦСР за счет расширения диазепиновых субстратов на примере противовирусного препарата Невирапина

Нам было интересно проверить способность диазепиновых субстратов вступать в реакцию расширения цикла по протоколу HIRE. Исходным соединением в нашем исследовании выступил противовирусный препарат Невирапин **2.18**.

Для формирования имидазолинового фрагмента, конденсированного с диазепиновым циклом, мы использовали двухстадийный синтетический протокол,

изображенный на Схеме 6. На первой стадии **2.18** обрабатывали POCl_3 в присутствии каталитических количеств *N,N*-диметиланилина с получением имидоилхлорида **2.19** с выходом 80%. Далее полупродукт **2.19** вводился в реакцию с аминоэтанолом в присутствии DIPEA. Синтез проводился в растворе ацетонитрила под действием микроволнового излучения при 110 °С в течение 5 часов. Затем реакционную смесь подвергали действию SOCl_2 , что приводило к формированию имидазолинового фрагмента. Выход полученного таким образом **2.21** составил 69%.

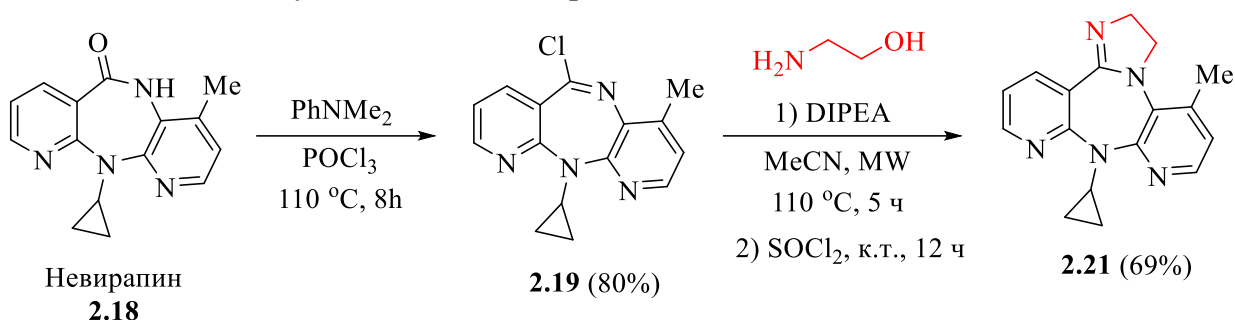


Схема 6

С целью активации имидазолинового цикла для последующего его введения в реакцию HIRE мы подвергали имидазодиазепин **2.21** алкилированию (Схема 7). Важно отметить, что, несмотря на присутствие в соединении **2.21** нескольких нуклеофильных центров, данная реакция проходила селективно именно по атому азота в имидазолиновом цикле. Последующее раскрытие **2.16a-d** мы проводили по разработанному ранее протоколу: обработкой полупродуктов **2.16a-d** водно-ацетонитрильным раствором K_2CO_3 . Выходы полученных диаренконденсированных 1,4,7-триазецинов **2.17a-d** по двум стадиям составили 22-75%.

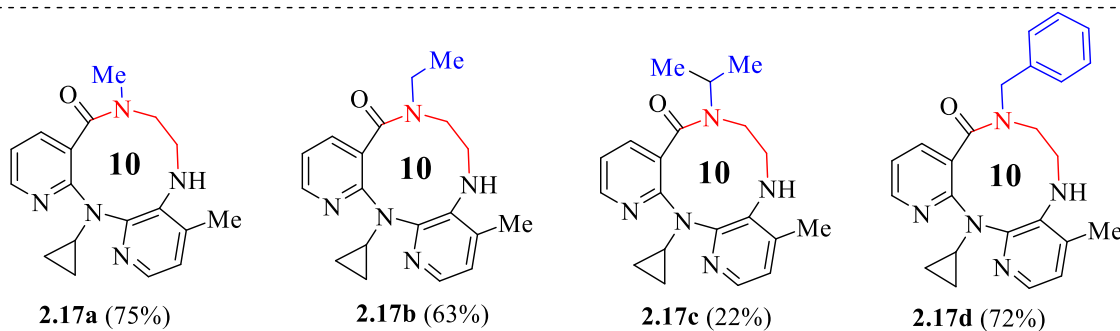
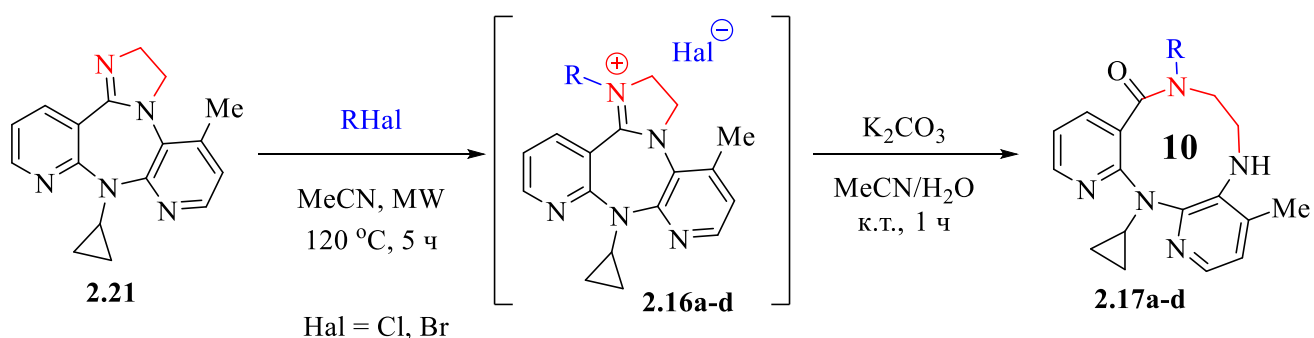


Схема 7

3. Разработка подхода к формированию ЦСР исходя из производных оксазепинонов и *N*-замещённых аминоспиртов

Как было ранее показано в наших работах, для протекания реакции HIRE в имидазогетероазепинах необходима предварительная активация имидазолинового цикла посредством его алкилирования (Схема 8, **Путь А**). Успешный пример формирования имидазолинового фрагмента, конденсированного с диазепиновым циклом, путем взаимодействия имидоилхлорида с аминоэтанолом и последующей реакции циклизации, натолкнул нас на мысль, что кватернизированный имидазолин **2.22** может быть получен по альтернативному пути - из *N*-замещённых аминоспиртов и гетероазепинонов (Схема 8, **Путь Б**). Мы решили опробовать данную стратегию на примере оксазепиноновых субстратов.

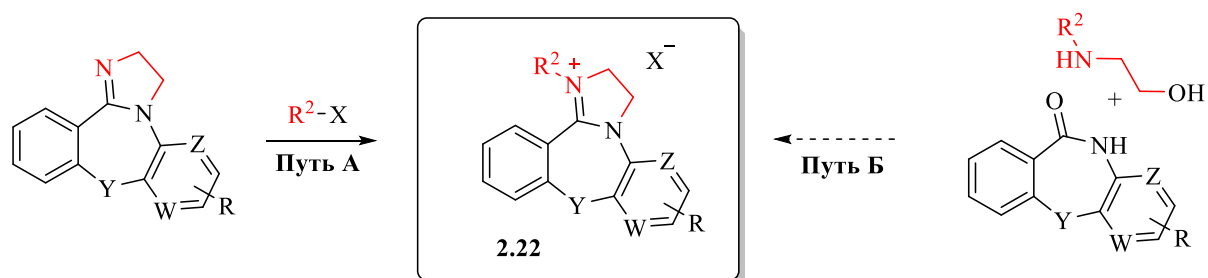
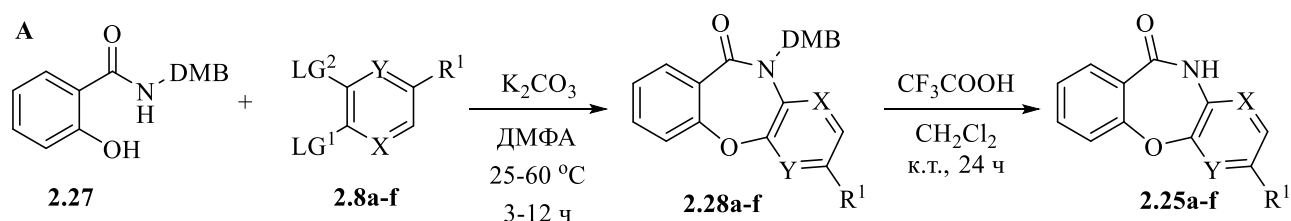


Схема 8

Для получения ряда исходных диарен конденсированных [1,4]оксазепинонов, содержащих электроноакцепторные группы в арильном фрагменте при *N*-атоме, мы разработали синтетический протокол, основанный на тандемной реакции ароматического нуклеофильного замещения между салициламидом **2.27** и бисэлектрофильными ароматическими субстратами **2.8** (Схема 9, **А**). Реакция проводилась в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 . Далее полупродукты **2.28a-f** обрабатывали CF_3COOH , что приводило к удалению DMВ-защитной группы с атома азота. Суммарный выход **2.25a-f** по двум стадиям составил 65-95%.



DMB = $CH_2(2,4-MeOAr)$; $R_1 = CN, SO_2NMe_2, NO_2, CF_3, SO_2N(Пирролидин)$; X, Y = N или CH.

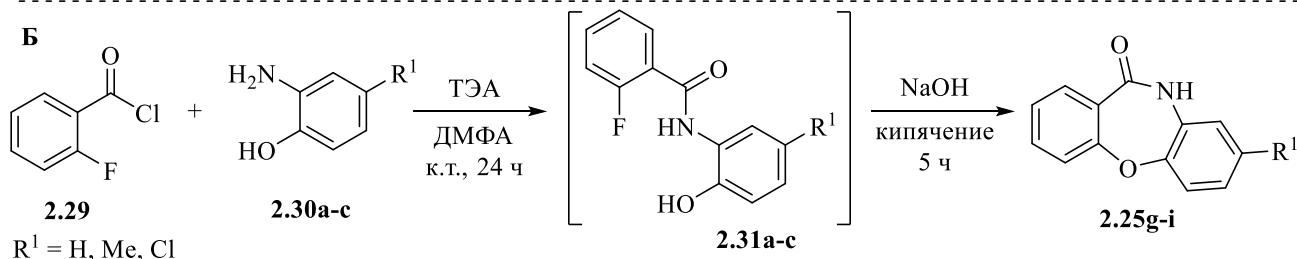


Схема 9

Кроме того, для расширения ряда исследуемых оксазепиноновых систем нами по известным методикам были получены ещё три замещенных производных **2.25g-i** (Схема 9, Б).

Далее нами был разработан одnoreакторный синтетический протокол формирования тетрациклических **2.36a-z** из прекурсоров **2.25a-i** и **2.32a-h**, включающий стадии получения имидоилхлоридов **2.33a-i** путем обработки **2.25a-i** PCl_5 в растворе POCl_3 при кипячении, последующую реакцию **2.33a-i** с *N*-замещенными аминоэтанолами **2.32a-h**, протекающую в среде кипящего ацетонитрила в присутствии DIPEA, взаимодействия **2.34a-z** с SOCl_2 , приводящего к образованию ключевых интермедиатов **2.36a-z** (Схема 10). Обработка **2.36a-z** водно-метанольным раствором K_2CO_3 приводила к раскрытию кватернизированного имидазолинового цикла. При этом, в зависимости от природы ароматического фрагмента при *N*-атоме, наблюдалось образование ЦСР **2.37c-r**, *N*-аминоалкильных производных **2.38t-y** либо их смеси **2.37a-2.38a**, **2.37b-2.38b**, **2.37z-2.38z** (Рисунок 3).

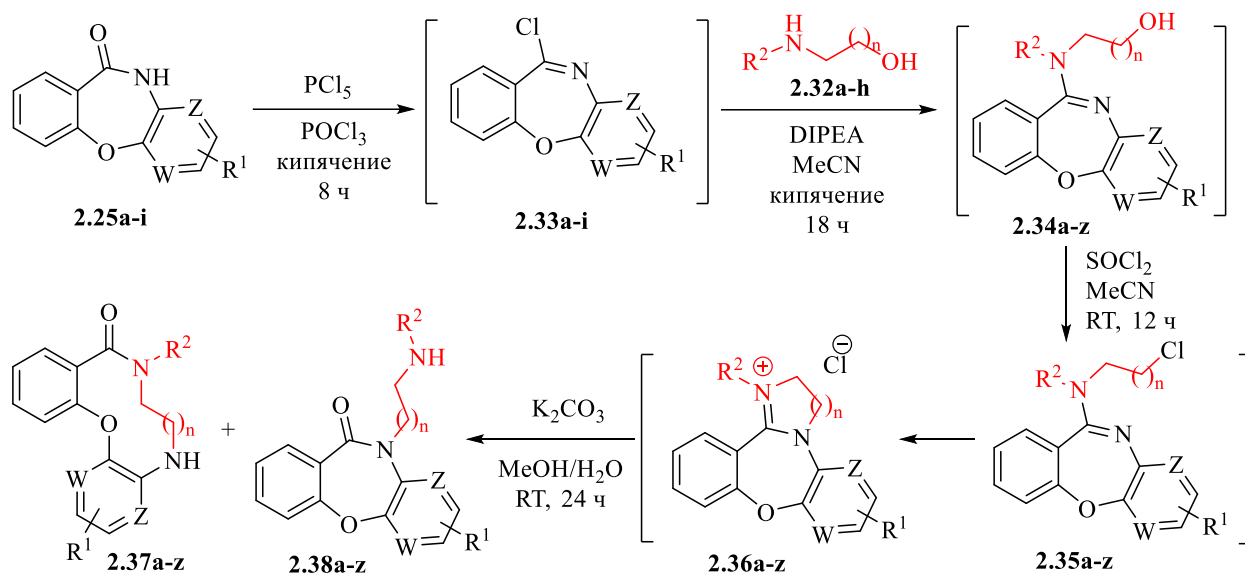


Схема 10

Продукты расширения цикла:

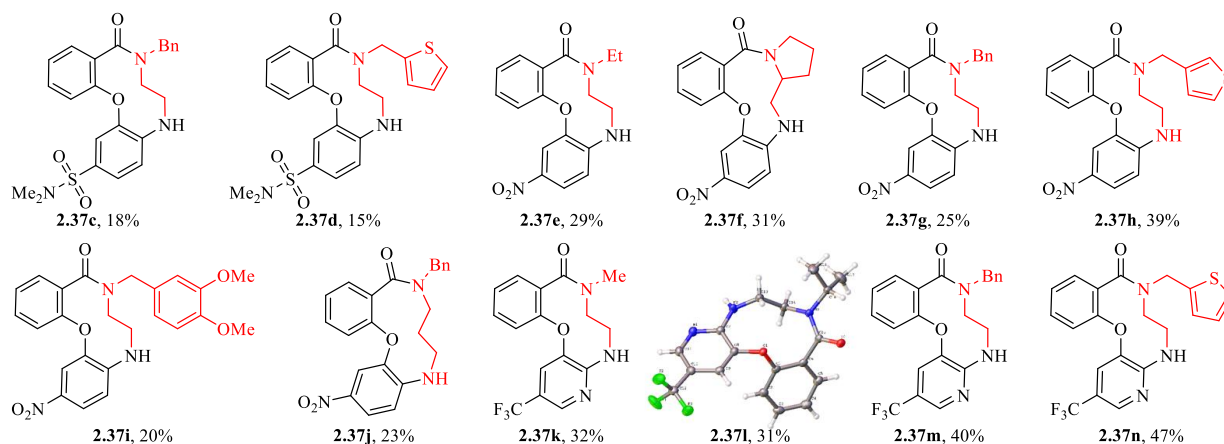
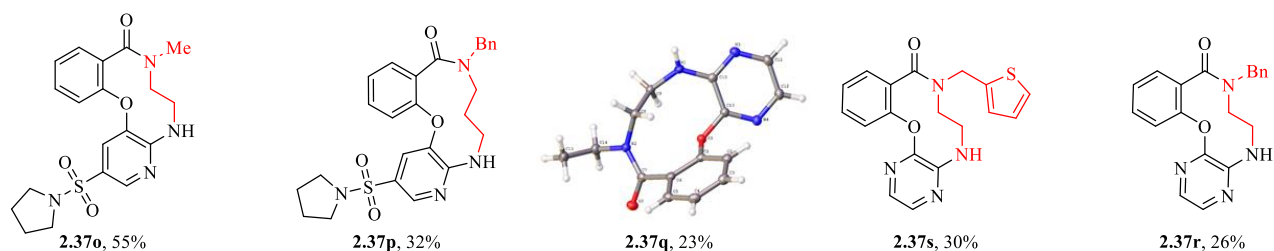
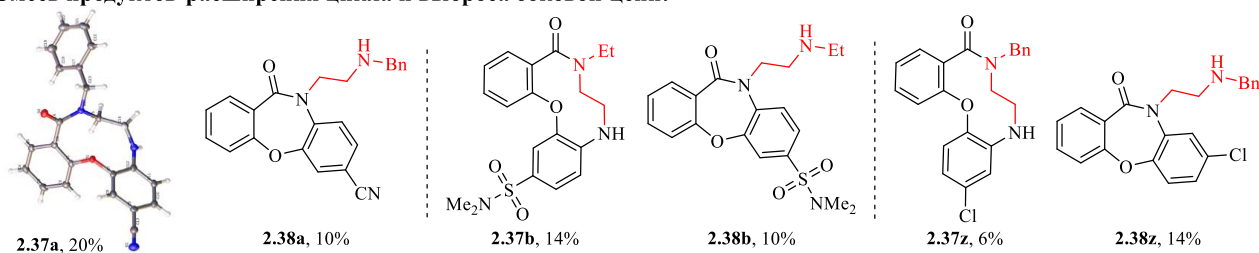


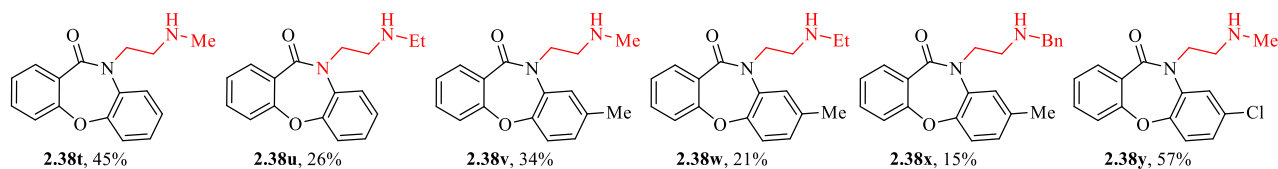
Рисунок 3. Структуры и выходы полученных соединений, в расчете на исходные субстраты **2.25a-i**.



Смесь продуктов расширения цикла и выброса боковой цепи:



Продукты выброса боковой цепи:



Продолжение Рисунка 3

Очевидно, что образование двух изомерных продуктов **2.37a-b,z** и **2.38a-b,z** можно объяснить существованием двух конкурирующих направлений фрагментации предполагаемого промежуточного соединения – НИ **2.39** (Схема 11). При этом, направление раскрытия НИ определяется природой и положением заместителей в (гетеро)арильном фрагменте при атоме азота оксазепинового цикла.

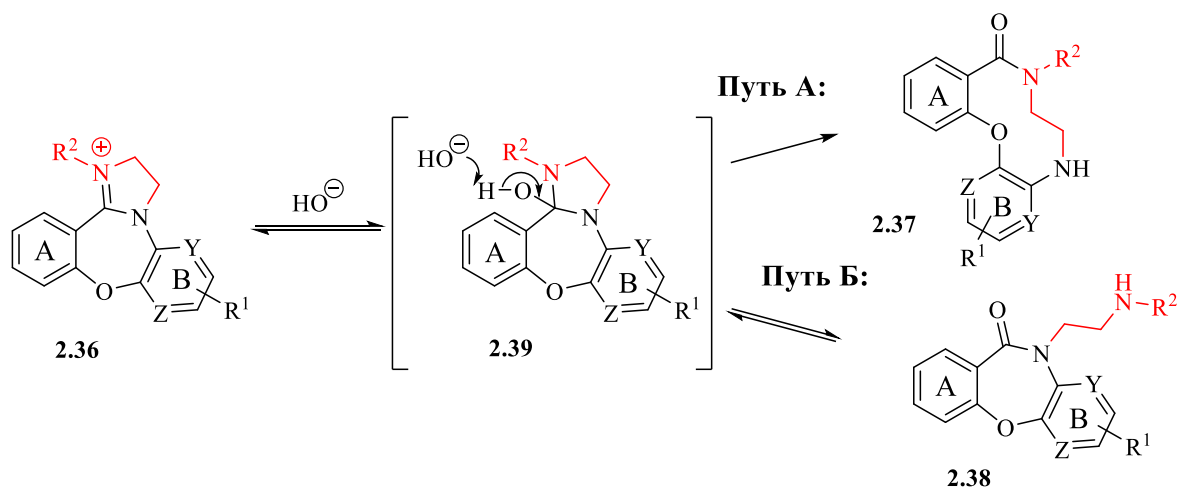


Схема 11

В случае проведения исследуемой реакции с незамещенным субстратом или субстратами, содержащими электронодонорные/слабоакцепторные заместители в ароматическом кольце В, нами были выделены только продукты выброса *N*-аминоалкильной цепи **2.38t-y** (исключением оказалась пара **2.37z** - **2.38z**). В случае прекурсоров, содержащих в арильном фрагменте циано- либо сульфонамидную группу

исследуемое превращение преимущественно приводило к образованию ЦСР. Среди субстратов **2.25a-f**, содержащих связанное с атомом азота ароматическое кольцо В, с сильными электроноакцепторными заместителями, расширение цикла было единственным наблюдаемым результатом.

Кроме того, мы применили протокол HIRE и к гомологичному процессу (продукты **2.37f**, **2.37j**, **2.37p**), который вероятно протекает через формирование соответствующих «гидратированных тетрагидропиримидинов» (по аналогии с HI).

Тот факт, что в большинстве случаев, образование продуктов расширения цикла **2.37** было более предпочтительно по сравнению с образованием продуктов выброса аминоалкильной цепи **2.38**, привел нас к выводу о том, что первый процесс наиболее энергетически выгоден. Нам удалось подтвердить это предположение, осуществив превращение аминоэтильного производного **2.38y** в ЦСР **2.37y** с выходом 63% при нагревании прекурсора до 60 °С в водно-метанольной смеси в присутствии четырехкратного избытка NaOH. Проведение подобного процесса в тех же условиях (NaOH, MeOH/H₂O, 60 °С) для *N*-аминоалкильных производных, не содержащих заместителей, либо содержащих донорные заместители в ароматическом кольце, связанном с атомом азота **2.38t-x**, нам достичь так и не удалось. Эти соединения не претерпевали никаких изменений в данных условиях даже при проведении реакции в течение 72 часов.

4. Кинетическое исследование реакции трансамидирования в *N*-арил-*N*-(гетеро)арилэтилендиаминах

Для более глубокого понимания механизма реакции HIRE и возможности прогнозирования способности *N*-аминоалкильных производных лактамов вступать в данное превращение мы решили изучить кинетические закономерности протекания реакции трансамидирования на модельных системах - *N*-ацильных производных *N*-арил-/гетероарилэтилендиамина **2.40** (Схема 12). В сущности, мы рассмотрели данную перегруппировку как миграцию ароильной группы от одного атома азота этилендиаминового фрагмента к другому.

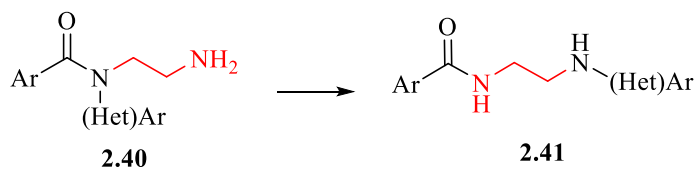


Схема 12

Для обеспечения широкого разнообразия (гетеро)ароматических заместителей у *N*-атома для получения ряда **2.43a-k** из *трет*-бутил(2-аминоэтил)карбамата **2.6a** нами были применены три протокола *N*-арилирования: реакция Чена-Эванса-Лама (*i*), реакция Бухвальда-Хартвига (*ii*) и прямое ароматическое нуклеофильное замещение (*iii*) (Схема 13). Последующее ацилирование **2.43a-k** хлорангидридами кислот и удаление *Вос*-защитной группы с **2.47a-m** действием 4М раствора HCl в диоксане привело к образованию целевых веществ **2.48a-m** в виде гидрохлоридов.

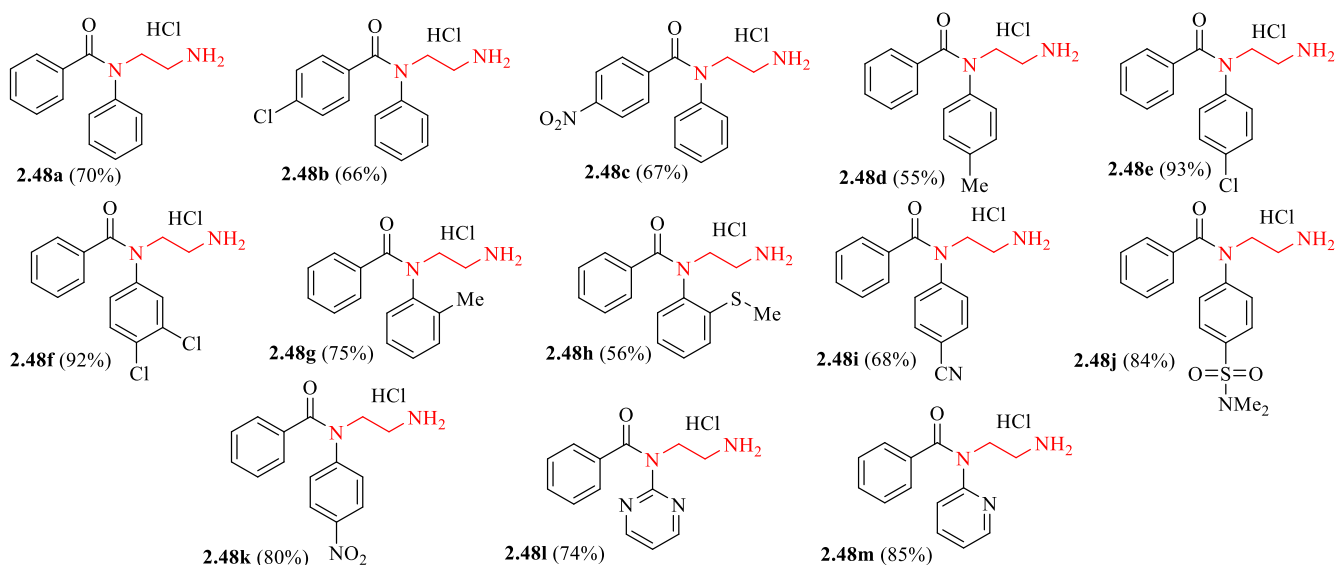
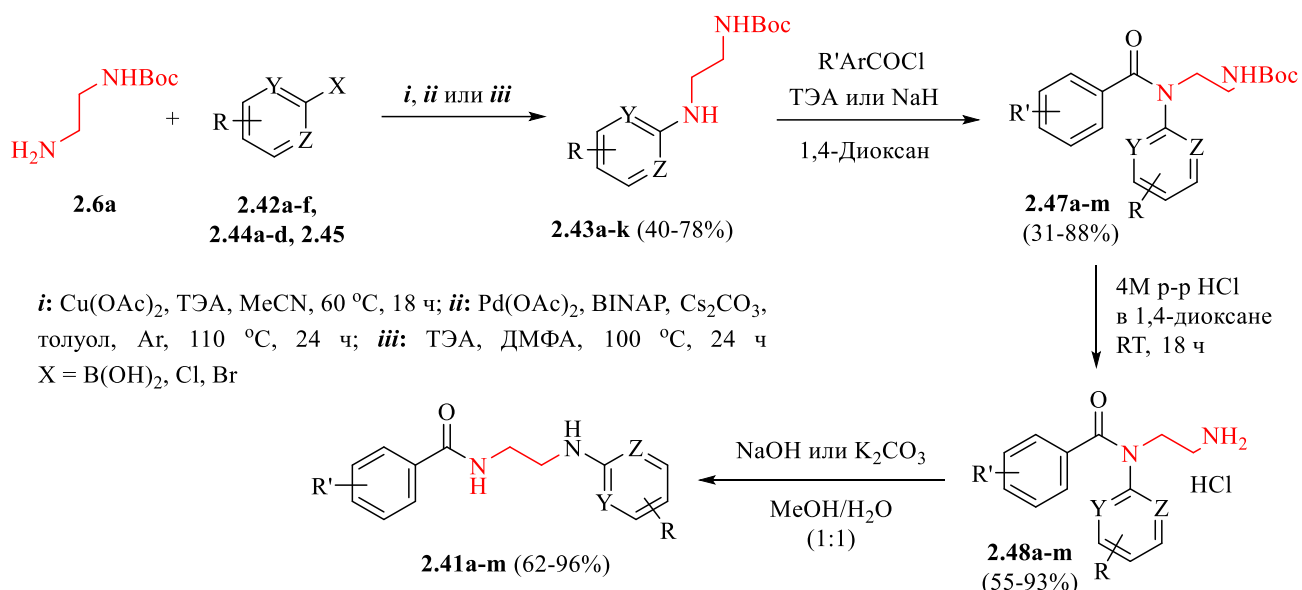


Схема 13

Для предварительной оценки принципиальной возможности протекания исследуемой перегруппировки мы применили к полученным субстратам **2.48a-m** условия реакции HIRE. Так, в смеси MeOH/H₂O (1:1) в присутствии основания (NaOH или K₂CO₃ в зависимости от активности **2.48a-m**) нами был получен и охарактеризован ряд *N*-(гетеро)арил-*N'*-ароилэтилендиаминов **2.41a-m** с выходом 62-96%.

Предполагаемый механизм внутримолекулярной реакции трансамидирования представлен на Схеме 14. После снятия соли с аминогруппы в **2.48** происходит её внутримолекулярная нуклеофильная атака по карбонильному атому углерода с образованием гидратированного имидазолинового интермедиата **2.50**, в котором под действием основания после перераспределения электронной плотности происходит разрыв связи C-N с отщеплением аминоарильного фрагмента в виде *N*-аниона **2.50**→**2.51**. Последующее кислотно-основное взаимодействие интермедиата **2.51** с молекулой воды приводит к получению продукта перегруппировки **2.41**.

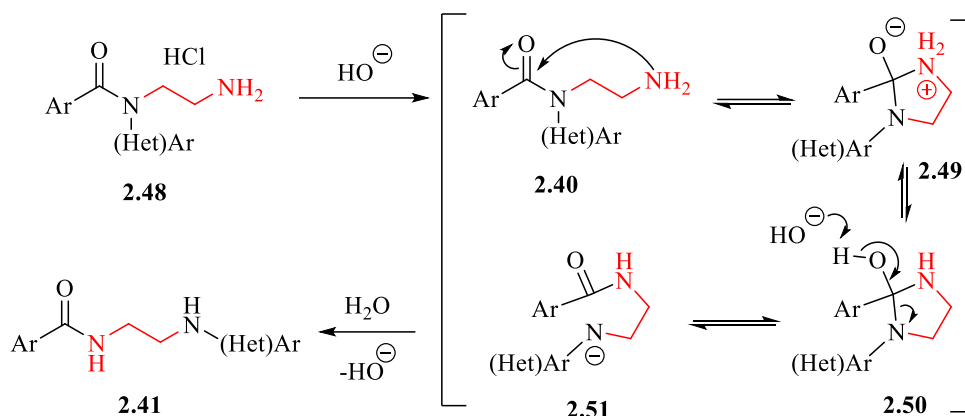


Схема 14

Далее мы приступили к изучению скоростей превращения полученных прекурсоров **2.48a-m** в **2.41a-m**. Наблюдение за изменением концентрации исходного субстрата в реакционной массе мы осуществляли с помощью ВЭЖХ используя метод внешнего стандарта.

Проведение кинетических измерений с использованием большого избытка основания позволило рассматривать данную перегруппировку как реакцию псевдопервого порядка. В Таблице 2 приведены полученные значения эффективных констант скорости для всех исследованных субстратов.

Таблица 2. Значения эффективных констант скорости перегруппировки субстратов **2.48a-m**

Субстрат	Ar	(Het)Ar	$k_{\text{эффект}} (c^{-1})$	Основание	T (°C)
2.48a	Ph	Ph	0.0033	NaOH	25
2.48b	4-ClC ₆ H ₄	Ph	0.0091	NaOH	25
2.48c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	0.0339	NaOH	25
2.48d	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.0022	NaOH	25
2.48e	Ph	4-ClC ₆ H ₄	0.0102	NaOH	25
			0.0023	K ₂ CO ₃	25
2.48f	Ph	3,4-diClC ₆ H ₃	0.0073	K ₂ CO ₃	25
2.48g	Ph	2-MeC ₆ H ₄	NR ^a	NaOH	25
			0.0031	NaOH	90
2.48h	Ph	2-MeSC ₆ H ₄	NR ^a	NaOH	25
			0.0016	NaOH	90
2.48i	Ph	4-NCC ₆ H ₄	0.3390	K ₂ CO ₃	25
2.48j	Ph	4-Me ₂ NSO ₂ C ₆ H ₄	0.2869	K ₂ CO ₃	25
2.48k	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	N/A ^b	K ₂ CO ₃	25
2.48l	Ph	Пиримидин-2-ил	N/A ^b	K ₂ CO ₃	25
2.48m	Ph	2-Py	0.1792	K ₂ CO ₃	25

^aРеакции не протекала. ^bПолная конверсия достигалась быстрее, чем за 30 секунд

Из полученных результатов видно, что скорость реакции превращения **2.48a-m** в **2.41a-m** в первую очередь определяется природой ароматического фрагмента при атоме азота. Электроноакцепторные заместители в (Het)Ar-фрагменте значительно

увеличивают скорость исследуемой реакции, в то время как электронодонорные группы, наоборот, приводят к её замедлению. Эти данные говорят о том, что ключевой, скорость-определяющей стадией рассматриваемого процесса является образование анионного интермедиата **2.51** (Схема 14).

В тоже время, на скорость превращения **2.48a-m** в **2.41a-m** так же оказывает незначительное влияние и электрофильность карбонильного атома углерода, что подтверждается увеличением скорости реакции при введении в арильный фрагмент электроноакцепторных групп.

Сделанные выводы хорошо согласуются с наличием корреляционной зависимости между логарифмом $k_{\text{эффект}}$ и σ_p^- -константами Гаммета для серии субстратов **2.48e**, **2.48i-l** (Рисунок 4, красная кривая), и σ_p -константами Гаммета для серии субстратов **2.48a-c** (Рисунок 4, синяя кривая).

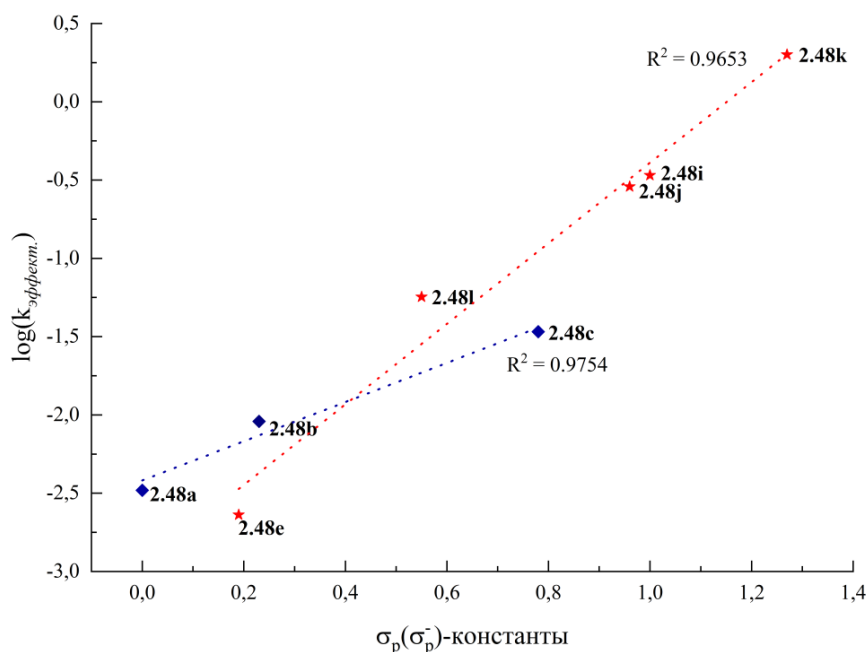


Рисунок 4 – Корреляции $k_{\text{эффект}}$ с константами Гаммета σ_p или σ_p^- для серии субстратов **2.48e**, **2.48i-l** и **2.48a-c** соответственно.

5. Введение окисленных аналогов [1,4]тиазепинонов в реакцию HIRE

Исходя из механистической картины, представленной выше, следует, что наличие электроноакцепторных заместителей в обоих арильных кольцах диаренгетероазепиновой системы должно способствовать протеканию реакции HIRE. Это натолкнуло нас на предположение о том, что производные [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов будут значительно более реакционноспособными субстратами, по сравнению с аналогичными [1,4]тиазепин-5-онами. Наличие окисленного атома серы в семичленном гетероцикле будет как увеличивать электрофильность карбонильного С-атома, облегчая тем самым нуклеофильную атаку и образование HI интермедиата, так и стабилизировать уходящую группу ариламина.

Таким образом, мы задались целью вовлечь в реакцию HIRE [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксиды и сравнить их реакционную способность с неокисленными аналогами.

Для синтеза [1,4]тиазепин-5-онов для настоящего исследования мы разработали однореакторный протокол формирования тизепинового цикла исходя из предварительно полученных *S*-ариллированных тиосалициловой и 2-меркаптониотиновой кислот **2.52a-h**, включающий стадию амидирования **2.52a-h** действием моно-*Boc*-защищенных диаминоалканов **2.6a-d** при активации карбонильной группы КДИ и последующую тандемную реакцию денитроциклизации, запускающуюся при добавлении к реакционной массе Cs_2CO_3 и повышении температуры до 60–80 °С. Выходы полученных таким образом тиазепинов **2.54a-m** составили 38–69%. Далее соединения **2.54a-m** окислялись путем обработки раствором NaIO_4 в смеси $\text{CCl}_4\text{-MeCN-H}_2\text{O}$ (1:1:2) в присутствии катализатора - RuCl_3 до соответствующих сульфонов **2.57a-m**, выход которых составил 45–89% (Схема 15). Кроме того, дополнительно с помощью реакции алкилирования нами было синтезировано незамещенное *N*-аминоэтил-производное тиазепинона **2.54n** и его окисленный аналог **2.57n**.

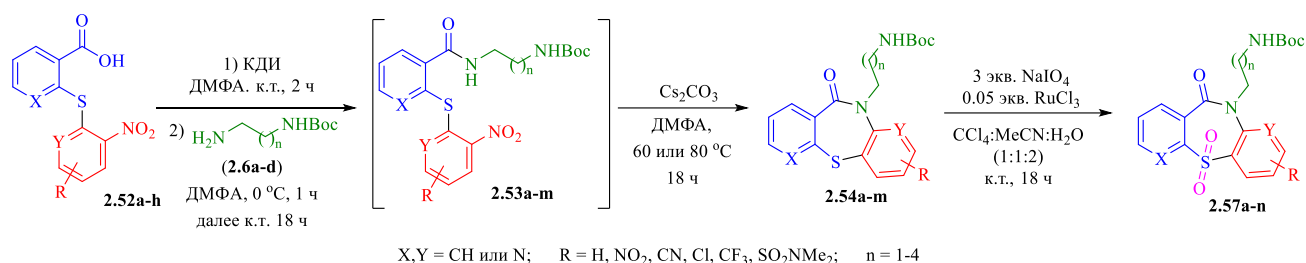


Схема 15

На следующем этапе данного исследования мы вводили полученные [1,4]тиазепин-5-оны **2.54a-n** и [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксиды **2.57a-n** в реакцию HIRE (Схема 16). С этой целью мы предварительно удаляли защитную *Boc*-группу с атома азота аминоалкильной цепи при помощи 4М раствора HCl в 1,4-диоксане.

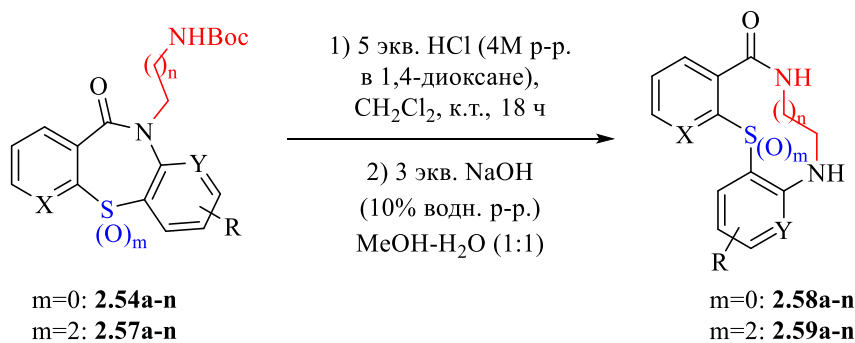


Схема 16

Практически для всех субстратов реакция HIRE протекала при комнатной температуре за менее чем 18 часов. Исключениями стали [1,4]тиазепины **2.54g** и **2.54n**. Для этих соединений полная конверсия была достигнута только при проведении синтеза при 60 °С в течение 7 и 30 дней соответственно, в то время как их окисленные аналоги **2.57g** и **2.57n** вступали в реакцию HIRE уже при комнатной температуре. Эти результаты согласуются с нашим предположением о влиянии электронных эффектов SO_2 -группы в кольце тиазепина на скорость протекания HIRE.

Для ряда синтезированных продуктов расширения цикла нами были получены результаты рентгеноструктурного анализа, представленные на Рисунках 5-6 совместно с выходами и структурами синтезированных ЦСР.

Продукты расширения неокисленных тиазепинонов:

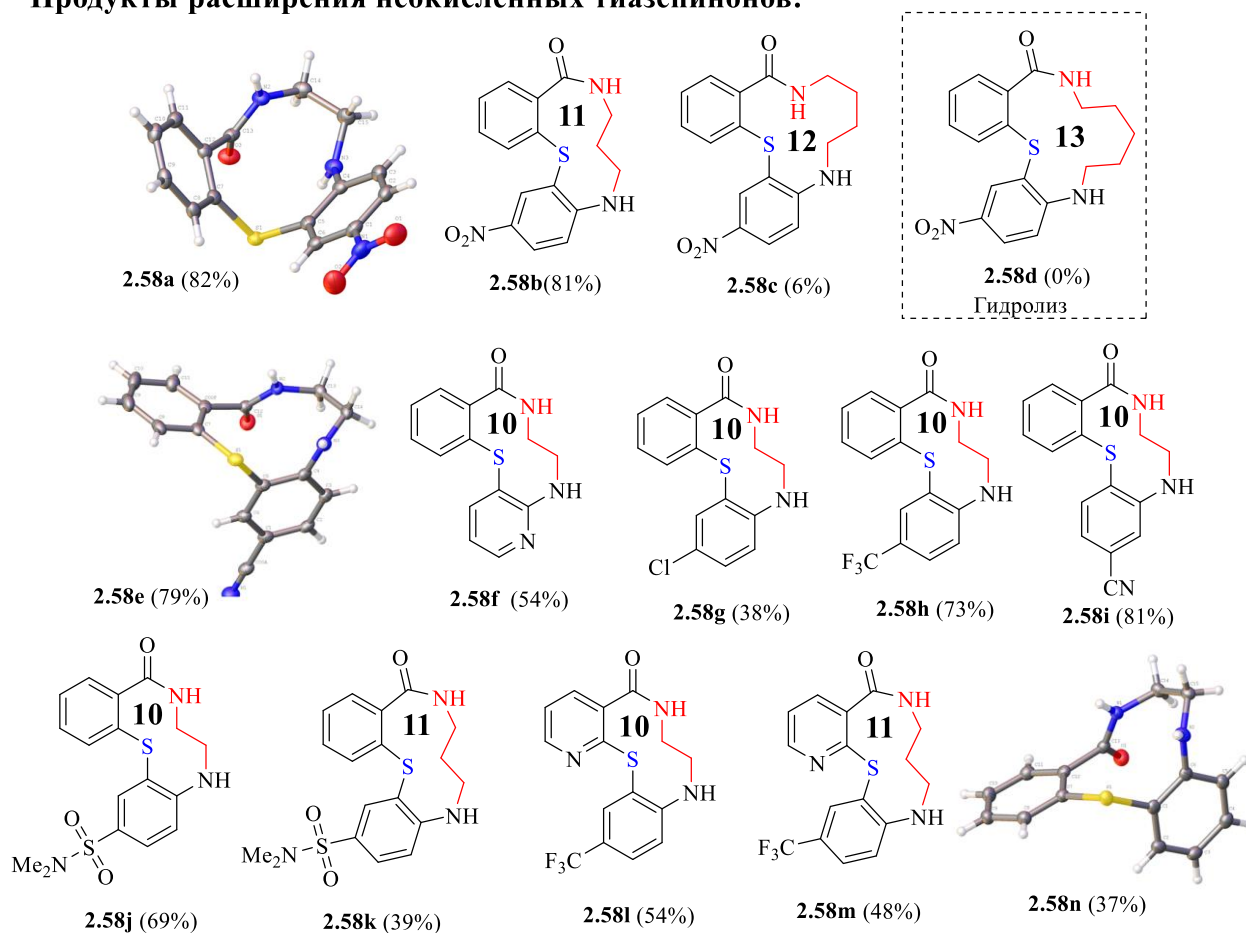


Рисунок 5. Структуры и выходы ЦСР **2.58a-n**, полученных по Схеме 16 из [1,4]тиазепин-5-онов **2.54a-n**

Несмотря на заметное увеличение скорости реакции HIRE с участием сульфонов **2.57a-n**, в некоторых случаях мы наблюдали протекание конкурирующей реакции гидролиза *C-N*-связи исходного лактама. Так, продукт расширения цикла **2.59i** был получен с выходом 15%, тогда как выход его неокисленного аналога **2.58i** составил 81%. В случае субстратов **2.54c** и **2.57c-d** основным продуктом реакции был именно продукт гидролиза *C-N*-связи **2.60a-c**, что подтверждается результатами PCA (Схема 17). Вероятно, в этих случаях процесс встраивания аминобутильной и аминопентильной боковой цепи протекает намного медленнее из-за неблагоприятного энтропийного фактора.

Продукты расширения тиазепинон-1,1-диоксидов:

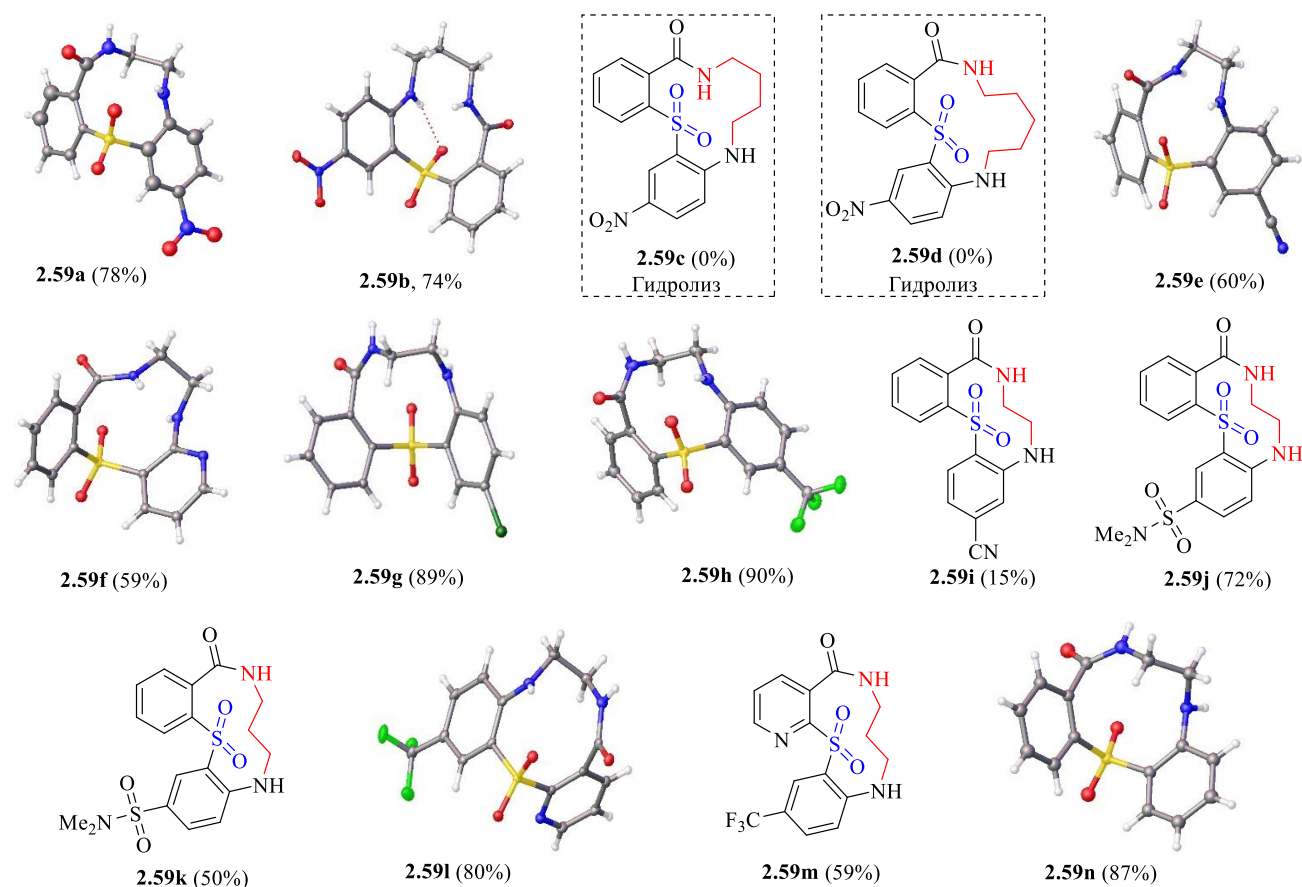


Рисунок 6. Структуры и выходы ЦСР **2.59a-n**, полученных по Схеме 16 из [1,4]тизепин-5-он-1,1-диоксидов **2.57a-n**

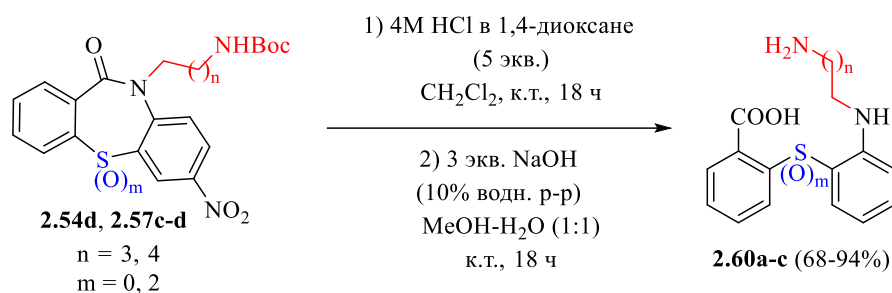


Схема 17

Для более детального сравнения скоростей протекания реакции HIRE для [1,4]тизепин-5-он-1,1-диоксидов и их неокисленных аналогов мы провели серию кинетических экспериментов. Исследования проводились для растворов гидрохлоридов аминов (предварительно полученных путем удалением *Boc*-защитной группы) в смеси метанол-вода (1:1) в концентрации 1×10^{-4} моль/л. Наблюдение за изменением концентрации реагирующих веществ мы проводили с помощью УФ-спектрофотометра.

На основании полученных данных для всех пар исходных субстратов были рассчитаны значения эффективных констант скорости реакций псевдопервого порядка, приведенные в Таблице 3.

Таблица 3. Эффективные константы скорости ($k_{\text{эффект.}} \times 10^4$, с^{-1}) реакции HIRE, определенные в ходе эксперимента для субстратов **2.54a-n** и **2.57a-n**

Субстрат	a	b	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
2.54	18	4.2	9	2.6	–	2.5	2	5	0.7	2.5	1.3	–
2.57	258	107	86	37	12	39	34	63	14	39	32	5

Как видно из Таблицы 3, сульфоны **2.57** вступали в реакцию HIRE (*гомо*-HIRE) с существенно более высокими скоростями по сравнению с аналогично замещенными сульфидами **2.54**. В среднем скорость перегруппировки сульфонов была в 15 раз выше, чем скорость перегруппировки их неокисленных аналогов. Реакции *гомо*-HIRE (приводящие к образованию 11-членных циклов) обычно протекали заметно медленнее по сравнению с HIRE (см. **2.54 (2.57) a** и **2.54 (2.57) b**, **2.54 (2.57) j** и **2.54 (2.57) k**). Также было показано, что введение атома азота в ароматическое кольцо при карбонильной группе сглаживает различие в скоростях реакции (см. **2.54 (2.57) l** и **2.54 (2.57) m**). В то же время, пиридо соединения **2.54 (2.57) l** реагируют с той же скоростью, что и их фенильные аналоги **2.54 (2.57) f**, тем самым еще раз подтверждая, что введение электроноакцепторной группы в ароматическое кольцо, связанное с карбонильной группой, оказывает менее выраженное влияние на скорость протекания реакции HIRE.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что широкий круг *N*-аминоалкильных производных диаренокс-/тиазепинов а также диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов, отличающихся большим разнообразием молекулярной периферии, может быть получен на основе тандемной реакции денитро/дегалогенизации.
2. Установлено, что *N*-аминоалкильные производные диаренокс-/тиазепинов с числом атомов углерода в боковой цепи от 2 до 4 в результате реакции HIRE способны превращаться в ЦСР, при этом максимальные выходы продуктов синтеза достигаются при проведении реакции в водно-метанольной смеси (1:1) в присутствии 3 экв. NaOH.
3. Обнаружено, что реакционная способность *N*-аминоалкильных производных диаренокс-/тиазепинов в первую очередь зависит от длины аминоалкильной цепи и в меньшей степени от гетероатома в азепиновом фрагменте.
4. Установлено, что кватернизированный имидазолиновый фрагмент, конденсированный с дипиридодиазепиновым циклом, способен в результате реакции HIRE фрагментироваться с образованием ЦСР – производных 1,4,7-триазепинов.
5. Показано, что из производных оксазепинов и *N*-замещённых аминоспиртов может быть сформирован кватернизированный имидазолиновый фрагмент, что делает данные субстраты ценными прекурсорами для реакции HIRE.

6. Установлено, что направление раскрытия кватернизированного имидазолина, конденсированного с диареноксазепиновым циклом, определяется природой ароматического фрагмента при *N*-атоме имидазолина. Протеканию реакции HIRE с формированием ЦСР способствует наличие в арильном фрагменте электроноакцепторных групп, в остальных случаях единственными продуктами раскрытия имидазолина являются *N*-аминоалкильные производные оксазепинона.
7. На примере модельных *N*-ароил-*N*-(гетеро)арилэтилендиаминов показано, что ключевым фактором, определяющим скорость миграции арильного фрагмента (реакции внутримолекулярного трансамидирования) является природа заместителей в арильном фрагменте при *N*-атоме, а лимитирующей стадией реакции является стадия образования *N*-анионного интермедиата.
8. Установлено, что *N*-аминоалкильные производные [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов также способны вступать в реакцию HIRE с формированием ЦСР, при этом их реакционная способность в среднем в 15 раз выше, чем у их неокисленных аналогов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. **Reutskaya E.**, Osipyay A., Sapegin A., Novikov A. S., Krasavin M. Rethinking hydrolytic imidazoline ring expansion: a common approach to the preparation of medium-sized rings *via* side-chain insertion into [1.4]oxa- and [1.4]thiazepinone scaffolds // *J. Org. Chem.* – 2019. – vol. 84 (4). – p. 1693-1705.
2. Grintsevich S., Sapegin A., **Reutskaya E.**, Krasavin M. Antiviral drug Nevirapine as a template for hydrated imidazoline ring expansion (HIRE): Rapid access to the diarene-fused 1,4,7-triazecine ring system // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – vol. 60(1). – p. 20-22.
3. Grintsevich S., Sapegin A., **Reutskaya E.**, Peintner S., Erdélyi M., Krasavin M. An alternative approach to the hydrated imidazoline ring expansion (HIRE) of diarene-fused [1.4]oxazepines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – vol. 2020(35). – p. 5664-5676.
4. Lavit K., **Reutskaya E.**, Grintsevich S., Sapegin A., Krasavin M. Zooming in on the hydrated imidazoline ring expansion: Factors influencing the rate of *N*→*N'* aroyl migration in *N*-aroyl-*N*-(hetero)aryl ethylenediamines // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – vol. 61(42). – p. 152423.
5. Sapegin A., **Reutskaya E.**, Krasavin M. 1,4-Oxazepines and 1,4-Thiazepines. Chapter in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. F.P.J.T. Rutjes, Ed. Elsevier, Oxford, 2021, Ed. 4. Accepted 26.02.2021

Тезисы докладов конференций

6. **Reutskaya E.** Synthesis of medium-sized rings by ox(thi)azepinone-fused hydrated imidazoline ring expansion (HIRE) // Conference abstracts International Student Conference “Science and Progress-2018” — SPb.: SOLO, 2018 – p. 95.

7. **Реуцкая Е.Ю.** Перегруппировка гидратированного имидазолинового фрагмента как новая стратегия синтеза циклов среднего размера // Материалы XXVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2019.
8. **Реуцкая Е.Ю.**, Лавит К.С., Сапегин А.В., Красавин М.Ю. Использование *N*-аминоалкильных производных тиазепинондиоксидов в реакции HIRE // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов (Нижний Новгород, 21–23 апреля 2020г.). Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2020. – с.186.
9. **Реуцкая Е.Ю.** Использование окисленных аналогов *N*-аминоалкильных производных тиазепинона в реакции HIRE // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2020». Второе издание: переработанное и дополненное / Отв.ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2020.
10. **Reutskaya E.** The using of *N*-aminoalkyl derivatives of thiazepinone dioxides in the HIRE reaction // Conference abstracts International Student Conference “Science and Progress” – SPb.: SBORKA, 2020 – p. 81.
11. **Реуцкая Е. Ю.**, Сапегин А. В., Красавин М. Ю. Введение в реакцию HIRE окс-(ти-)азепиноновых субстратов с удлиненной *N*-аминоалкильной цепью // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург : ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – с. 255.