

Фесенко Анастасия Андреевна

α -Тозилзамещенные амиды угольной кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклов

Шифр специальности: 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета: Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>
13 ноября 2017 года

Дата приема к защите

22 ноября 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

24 ноября 2017 года

На правах рукописи



Фесенко Анастасия Андреевна

**α -ТОЗИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ
В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва, 2017

Работа выполнена на кафедре органической химии им. И.Н. Назарова Института тонких химических технологий Московского технологического университета

Научный консультант: Профессор, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии Московского технологического университета
Шуталев Анатолий Дмитриевич

Официальные оппоненты: Профессор, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии
Белоглазкина Елена Кимовна
(Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова)
Профессор, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии
Кобраков Константин Иванович
(ФГБОУ ВО «Московский государственный университет дизайна и технологий»)
Профессор, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии
Травень Валерий Федорович
(ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»)

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет

Защита состоится "28" февраля 2018 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <http://vak3.ed.gov.ru>

Автореферат разослан "11" января 2018 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук

 Дильман А.Д.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Создание новых методов органического синтеза, разработка новых общих подходов к редким или ранее неизвестным классам органических соединений, открытие новых типов реакций, изучение их механизмов имеют исключительно высокую значимость для органической, теоретической и медицинской химии. Одной из важнейших органических реакций является реакция амидоалкилирования, которая широко используется в органическом синтезе как общий метод образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, в частности, в синтезе различных гетероциклических соединений. В качестве амидного компонента для создания электрофильных амидоалкилирующих реагентов, как правило, используются алифатические, ароматические и гетероароматические амиды. Примеры использования в синтезах гетероциклов амидоалкилирующих реагентов на основе амидов угольной кислоты – мочевины, тиомочевины, гуанидинов, семикарбазидов, карбаматов, тиокарбаматов и т.д. ограничены. В то же время, реагенты на основе мочевины, тиомочевины, гуанидинов и семикарбазидов имеют электрофильный центр в α -положении к одному из атомов азота и нуклеофильный центр на другом атоме азота. Являясь синтетическими эквивалентами электрофильно-нуклеофильных синтонов, они могут реагировать с нуклеофильно-электрофильными реагентами с образованием разнообразных азотсодержащих гетероциклов. Реагенты на основе карбаматов имеют два электрофильных центра и являются синтетическими эквивалентами бис-электрофильных синтонов. В результате их взаимодействия с бис-нуклеофильными реагентами также могут образовываться различные азотсодержащие гетероциклы. Таким образом, использование указанных типов амидоалкилирующих реагентов открывает уникальные и широкие возможности для получения гетероциклических соединений. Важную роль для успешного протекания реакции амидоалкилирования играет уходящая группа в этих реагентах. Ранее в нашей лаборатории было показано, что использование тозилльной группы в качестве таковой является оптимальным. Поэтому, синтез ряда *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты с последующими их реакциями с нуклеофильными реагентами, содержащими дополнительный электрофильный или нуклеофильный центры в явном или замаскированном виде, является новым перспективным направлением конструирования гетероциклических систем. При использовании в данной методологии енолятов кетонов в качестве нуклеофилов становится возможным направленный синтез ранее недоступных или труднодоступных представителей таких гетероциклических соединений, как пиримидины, 1,3-оксазины, пирролы, 1,3-дiazепины, 1,2,4-триазепины, пиридины, фураны, пирролопиримидины, пиридопиримидины, гексаазамакроциклы и многих других.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии им И.Н. Назарова в рамках госбюджетных тем и грантов: "Новые мотивы в синтезе гетероциклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов" (проектная часть госзадания № 4.1849.2014/К), "Создание нового поколения полифункциональных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений для решения проблем экологии, медицины и техники" (№ 1-Б-9-329), "Новые полиазаациклы и полиазамакроциклы" (15-03-07564), "Новые стратегические методы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, основанные

на реакциях расширения и сужения циклов“ (МК-2956.2013.3), “Синтез и использование бета-оксоалкилмочевин (тиомочевин) для получения пяти-, шести-, семичленных и макроциклических азотсодержащих гетероциклов“ (МК-4400.2011.3), “Создание новых подходов к синтезу функционализированных производных пиррола, пиридина и азепина с использованием последовательности реакций Штаудингера/аза-Виттига“ (12-03-31853) и т.д.

Цели и задачи работы. Разработка новой общей методологии синтеза различных азотсодержащих гетероциклов, основанной на реакции амидоалкилирования енолятов кетонов тозилзамещенными амидами угольной кислоты. Для достижения поставленной цели решались следующие основные задачи: а) синтез *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты; б) изучение реакций амидоалкилирования полученными реагентами енолятов кетонов, содержащих в α -положении различные функциональные группы; в) превращение продуктов амидоалкилирования в ранее неизвестные или редкие типы азотсодержащих гетероциклов.

Научная новизна. Разработана новая общая методология синтеза азотсодержащих гетероциклов, основанная на реакции *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты с енолятами функционализированных кетонов с последующими трансформациями полученных продуктов амидоалкилирования. Эта методология, не имеющая мировых аналогов, была использована для получения ранее недоступных или редких классов гетероциклов: функционализированных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов), 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов), 1,2-дигидропиримидин-2-онов, тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов, 1,2,3,4-тетрагидропиридинов, пирролов, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов, дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов, пирролин-2-онов, 1-карбамоилпирролов; тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-онов(тионов), 14-членных циклических бис-семикарбазонов, пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, пирроло[3,4-*d*]пиримидинов и др.

В ходе исследования был обнаружен и изучен ряд ранее неизвестных реакций, в том числе, новые реакции расширения цикла (превращение 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов в тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионы, превращение 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов в 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны или в дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны), новые реакции сужения цикла (кислотно-катализируемое превращение тетрагидро- или дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов в 1-карбамоилпирролы, катализируемое основаниями превращение дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов в пирролин-2-оны), новые реакции гетероциклизации (гидразонов γ -оксоалкил-семикарбазидов и -тиосемикарбазидов в тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-оны и их 3-тиоксоаналоги, а также в 14-членные гетероциклические бис-семикарбазоны), новые перегруппировки (5-уреидо-4,5-дигидрофуранов в 1-карбамоилпирролы, 4-гидрокси-5-тозилгексагидропиримидин-2-иминов в 6-тозилметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-имины) и каскадные реакции (превращение 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов в трициклические 1,3-дiazепин-2-оны) и т.д. На основании обширных экспериментальных данных, а также квантово-химических расчетов предложены схемы протекания указанных выше химических реакций. Установлены особенности строения и реакционной способности синтезированных ранее неизвестных или редких классов гетероциклических соединений.

Практическая значимость. Разработанный в ходе выполнения исследования набор методов и подходов является новым инструментом органического синтеза, который можно эффективно использовать для направленного получения разнообразных азотсодержащих

соединений. В частности, обнаруженное нами превращение 5-уреидо-4,5-дигидрофуранов в 1-карбамоилпирролы было отмечено (*Synfacts* **2011**, 7, 2, 132), как достижение синтетической химии. Синтезированные в работе классы соединений могут служить основой для создания лекарственных препаратов, новых материалов, комплексообразователей и других веществ с практически полезными свойствами.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Синтез амидоалкилирующих реагентов на основе амидов угольной кислоты.
2. Реакция амидоалкилирования полученными реагентами енолятов α -функционально замещенных кетонов.
3. Циклизация продуктов амидоалкилирования в различные азотсодержащие гетероциклы.
4. Дальнейшие синтетические трансформации полученных гетероциклов.
5. Регио-, стерео и хемоселективные аспекты проведенных реакций, обсуждение их механизмов, результаты изучения строения синтезированных соединений.

Личный вклад автора. Выбор темы работы, формулировка цели и конкретных задач исследования, поиск и анализ литературных данных, выполнение подавляющего количества экспериментальной работы, обработка и интерпретация полученных данных. Все результаты, представленные в диссертации, получены лично автором или при его непосредственном участии.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных, российских и региональных конференциях, в том числе на 8-11, 14, 16-21 International Electronic Conferences on Synthetic Organic Chemistry (November 1-30, 2004-2007, 2010, 2012-2017), V Всероссийской конференции "Енамины в органическом синтезе" (Пермь, 23-26 октября, 2017 г.), V Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике" (Пермь, 19-23 сентября 2016 г.), кластере конференций по органической химии "Оргхим-2016" (Репино, Санкт-Петербург, 27 июня-1 июля 2016 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (ИОХ, Москва, 22-27 ноября 2015 г.), VIII Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Antalya, Turkey, November 11-15, 2015), International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" (Moscow, Russia, October 18-23, 2015), 2 междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии (Крым, Новый Свет, 27-30 сентября 2015 г.), IV Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике" (Пермь, 20-24 октября 2014 г.), 3 Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 17-21 сентября 2013 г.), XIV European Symposium on Organic Reactivity (Prague, Czech Republic, September 1-6, 2013), 6th International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (Ukraine, Kharkiv, 12-16 November, 2012), 1 и 2 Всероссийских научных конференциях "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 18-22 апреля, 2011; Москва, 23-27 апреля, 2012 г.), International Congress on Organic Chemistry (Russia, Kazan, September 18-23, 2011), XIV Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry (Czech Republic, Brno, September 4-8, 2011), 23 International Congress on Heterocyclic Chemistry (Scotland, Glasgow, 31 July - 4 August, 2011), III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений" (Москва, 18-21 октября, 2010), XXIV European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Austria, Vienna, August 23-27, 2010), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 25-30 октября 2009 г.), 13th Blue Danube

Symposium on Heterocyclic Chemistry (Slovenia, Bled, September 20-23, 2009), Первой международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.), XI Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 22-26 сентября 2008), XXIII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Antwerp, Belgium, September 9-13, 2008), XI Международной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии - 2006" (Самара, 16-20 октября 2006 г.), 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Thessaloniki, Greece, August 27-31, 2006), Международной конференции "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности" (Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006 г.), Международной конференции по химии гетероциклических соединений (Москва, 17-21 октября 2005 г.), 11th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Brno, Czech Republic, August 28 - September 1, 2005) и т.д.

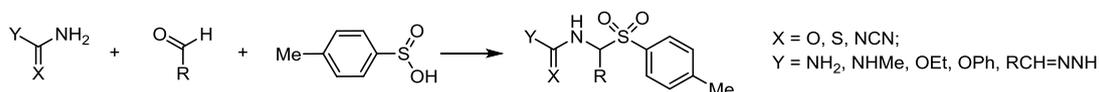
Публикации. По теме диссертации опубликовано 100 работ: 29 статей (в том числе 1 обзор) в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 71 тезисы докладов на международных, российских и региональных конференциях.

Объем диссертации и ее структура. Диссертационная работа изложена на 604 страницах, содержит 243 схемы, 59 таблиц, 25 рисунков. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 600 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез α -тозилзамещенных амидов угольной кислоты

Исходные реагенты, α -тозилзамещенные амиды угольной кислоты, были синтезированы согласно нашей оригинальной методике трехкомпонентной конденсацией соответствующих амидов с альдегидами и *n*-толуолсульфиновой кислотой. В качестве амидного компонента использовались мочевины, метилмочевина, тиомочевина, циангуанидин, этилкарбамат, фенилкарбамат, семикарбазоны альдегидов. В конденсацию вводились различные ароматические и алифатические альдегиды, а также алифатические альдегиды, содержащие дополнительную функциональную группу (азидо- или ацилокси группы, атом галогена). Альтернативная методика получения целевых соединений основана на использовании вместо альдегидов их ацеталей.



Показано, что скорость реакции и чистота получающихся продуктов зависят, главным образом, от природы исходного амида. В каждом конкретном случае проводилась оптимизация условий реакции с целью получения максимальных выхода и чистоты продукта. Для большинства синтезированных соединений в подобранных условиях выходы составляли 80-95%, а чистота более 95% (данные ЯМР спектроскопии для технических продуктов), что позволяло использовать их на стадии амидоалкилирования без дополнительной очистки. Во всех изученных конденсациях образовывались исключительно сульфоны, изомерных им

эфиров сульффиновой обнаружено не было. Детальный синтез конкретных α -тозилзамещенных амидов угольной кислоты будет описан ниже.

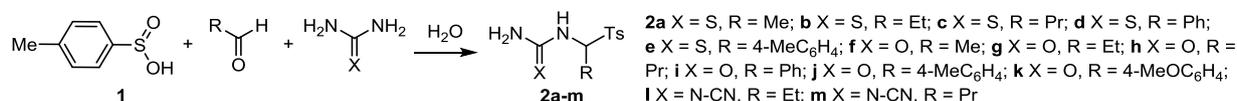
В целом, в результате наших исследований были разработаны препаративные методики синтеза большого количества новых амидоалкилирующих реагентов на основе амидов угольной кислоты.

2. Синтез соединений пиридинового ряда и их ациклических предшественников на основе (N-C-N-C + C-C)-конденсации

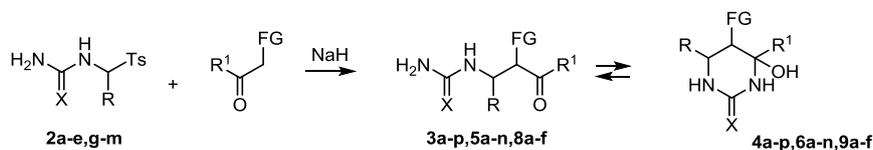
2.1. Синтез 5-функционально замещенных 4-гидроксигексагидропиридин-2-онов(тионов, иминов) и их ациклических форм

Пиридин-2-оны(тионы, имины), имеющие при атоме C₍₅₎ фосфор- или серосодержащий заместитель, являются труднодоступными соединениями, общие методы получения которых до начала нашего исследования отсутствовали. Наш подход к синтезу этих пиридинов, основан на реакции амидоалкилирования енолятов кетонов, содержащих в α -положении соответствующую функциональную группу α -тозилзамещенными амидами **2a-m**.

Амидоалкилирующие реагенты **2a-m** были получены конденсацией альдегидов, *n*-толуолсульфиновой кислоты (**1**) и соответствующих амидов угольной кислоты в H₂O при 20°C. Реакция с тиомочевинной завершается в течение 24 ч с образованием сульфонов **2a-e** (74-92%), с мочевиной – в течение 2 ч, давая **2f-k** (92-95%), с циангуанидином – в течение 4 дней, давая **2l,m** (83-85%).



Сульфоны **2b,d,e,g,i** легко реагируют с Na-енолятами α -(R-тио)замещенных кетонов, полученными при действии NaH на соответствующую СН-кислоту, в MeCN или ТГФ (20°C, 8-10 ч) с образованием оксоалкил(тио)мочевин **3a-p**, которые в зависимости от условий реакции частично или полностью циклизуются в целевые гидроксипиридины **4a-p**.



3,4a X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = SPh; **b** X = S, R = Et, R¹ = Ph, FG = SPh; **c** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = SBn; **d** X = S, R = R¹ = Ph, R² = SBn;
e X = S, R = Ph, R¹ = Me, R² = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **f** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = SPh; **g** X = S, R = R¹ = Ph, FG = SPh; **h** X = S, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Ph, FG = SPh; **i** X = O, R = Et, R¹ = Me, FG = SPh; **j** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = SBn; **k** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **l** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = SPh; **m** X = O, R = R¹ = Ph, FG = SBn; **n** X = O, R = R¹ = Ph, FG = SPh; **o** X = O, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Ph, FG = SPh; **p** X = O, R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Ph, FG = SPh.

5,6a X = S, R = R¹ = Me, FG = Ts; **b** X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = Ts; **c** X = S, R = Pr, R¹ = Me, FG = Ts; **d** X = O, R = Et, R¹ = Me, FG = Ts; **e** X = O, R = Pr, R¹ = Me, FG = Ts; **f** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = Ts; **g** X = O, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me, FG = Ts; **h** X = O, R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Me, FG = Ts; **i** X = O, R = Et, R¹ = Ph, FG = Ts; **j** X = O, R = R¹ = Ph, FG = Ts; **k** X = O, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Ph, FG = Ts; **l** X = O, R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Ph, FG = Ts; **m** X = N-CN, R = Et, R¹ = Me, FG = Ts; **n** X = N-CN, R = Pr, R¹ = Me, FG = Ts.

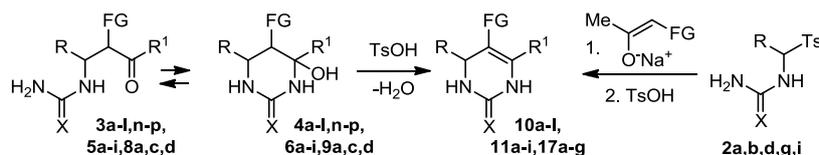
8,9a X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = P(O)OEt₂; **b** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = P(O)OEt₂; **c** X = S, R = Et, R¹ = Ph, FG = P(O)OEt₂; **d** X = S, R = R¹ = Ph, FG = P(O)OEt₂; **e** X = O, R = Et, R¹ = Ph, FG = P(O)OEt₂; **f** X = O, R = R¹ = Ph, FG = P(O)OEt₂.

Взаимодействие сульфонов **2a-c,g-k,l,m** с енолятами тозилкетон и соединений **2b,d,g,i** енолятами диэтоксифосфорилкетон протекает аналогично с образованием соответствующих оксоалкил(тио)мочевин **5, 8** и/или гидроксипиримидинов **6, 9**.

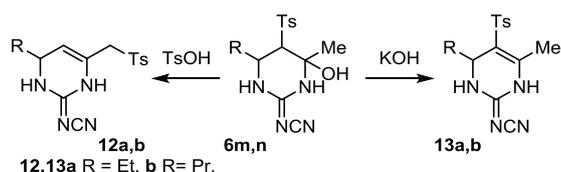
Согласно данным ЯМР спектроскопии пиримидины **4a-p**, **6a-c,n,o**, **9a,b** образуются с высокой диастереоселективностью в виде одного или двух изомеров, причем главный ($4R^*$, $5R^*$, $6R^*$)-изомер в растворе в ДМСО- d_6 находится в конформации с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ и аксиальной ориентацией ОН-группы, а минорный ($4R^*$, $5S^*$, $6R^*$)-изомер имеет аксиальную ориентацию заместителя при атоме $C_{(5)}$. С использованием ЯМР спектроскопии (в том числе 1H , 1H -NOESY) установлено, что гидроксипиримидин-2-имины **6m,n** образуются в виде одного ($4R^*$, $5S^*$, $6S^*$)-изомера с аксиальной ориентацией ОН-группы и заместителей при $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$. 1,3-Диаксиальное взаимодействие ОН-группы и заместителя при $C_{(6)}$ объясняет повышенную тенденцию **6m,n** к дегидратации. Оксоалкил(тио)мочевины **3m-p**, **5d-f,h,i-l**, **8c-f** образуются в виде смеси двух диастереомеров с небольшим преобладанием одного из них.

2.2. Синтез 5-функционально замещенных тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов)

5-Функционально замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны(тионы) **10a-l**, **11a-i**, **17a,c,d** были получены дегидратацией соответствующих гидроксипиримидинов **4a-l**, **6a-c**, **9a** или гетероциклизацией-дегидратацией оксоалкил(тио)мочевин **3n-p**, **5d-i**, **8c,d** при кипячении в EtOH или MeCN в присутствии TsOH с хорошими выходами.



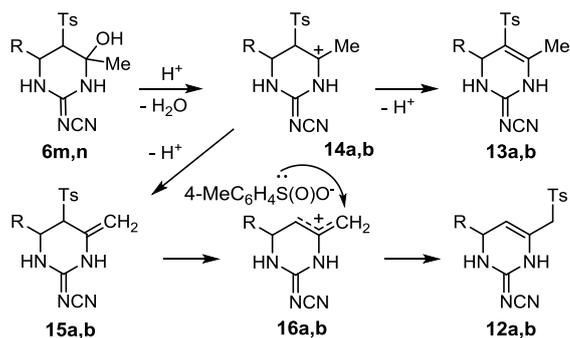
10a X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = SPh; **b** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = SBn; **c** X = S, R = R¹ = Ph, FG = SBn; **d** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **e** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = SPh; **f** X = O, R = Et, R¹ = Me, FG = SPh; **g** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = SBn; **h** X = O, R = Ph, R¹ = Me, R² = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **i** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = SPh; **j** X = O, R = R¹ = Ph, FG = SPh; **k** X = O, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Ph, FG = SPh; **l** X = O, R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Ph, FG = SPh; **11a** X = S, R = R¹ = Me, FG = Ts; **b** X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = Ts; **c** X = S, R = Pr, R¹ = Me, FG = Ts; **d** X = O, R = Et, R¹ = Me, FG = Ts; **e** X = O, R = Pr, R¹ = Me, FG = Ts; **f** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = Ts; **g** X = O, R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me, FG = Ts; **h** X = O, R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Me, FG = Ts; **i** X = O, R = Et, R¹ = Ph, FG = Ts; **17a** X = S, R = Et, R¹ = Me, FG = P(O)(OEt)₂; **b** X = S, R = Ph, R¹ = Me, FG = P(O)(OEt)₂; **c** X = S, R = Et, R¹ = Ph, FG = P(O)(OEt)₂; **d** X = S, R = R¹ = Ph, FG = P(O)(OEt)₂; **e** X = S, R = R¹ = Me, FG = P(O)(OEt)₂; **f** X = O, R = Et, R¹ = Me, FG = P(O)(OEt)₂; **g** X = O, R = Ph, R¹ = Me, FG = P(O)(OEt)₂; **h** X = O, R = Et, R¹ = Ph, FG = P(O)(OEt)₂.



Для синтеза пиримидинов **10b,d,g,h** и **17a,b,e-g** ($R^1 = Me$) использовали one-pot метод, основанный на дегидратации продуктов, образовавшихся после завершения реакции сульфов **2a,b,d,g,i** с енолятами соответствующих кетонов, без их выделения, путем добавления в полученную реакционную массу TsOH с последующим кипячением (1.5-2 ч).

5-Тозилазамещенные тетрагидропиримидины **13a,b** были получены реакцией гуанидинов **2l,m** с тозилацетоном в EtOH под действием KOH при 20°C (47 ч) или при кипячении (1.5 ч). В этих условиях дегидратация **6m,n** протекает под действием основания по механизму E1cB.

Под действием кислот из гидроксипиримидин-2-иминов **6m,n** образуется смесь ожидаемых пиримидинов **13a,b** и продуктов миграции тозильной группы - соединений **12a,b**. Количество **12a,b** в выделенном техническом продукте

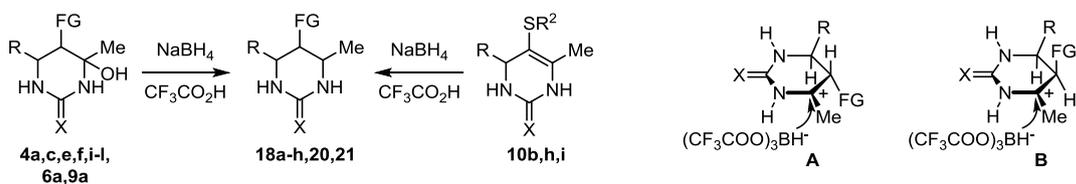


возрастает при переходе от апротонного растворителя (MeCN) к протонному (EtOH) и от слабой *n*-толуолсульфиновой кислоты к сильной TsOH и в оптимальных условиях достигает 94% для **12a** и 89% для **12b**.

Предполагаемая схема кислотно-катализируемой дегидратации пиридиниминов **6m,n** включает образование ацилиминиевых катионов **14a,b**, отщепление протона из которых дает **13a,b** или 4-метиленипиридинины **15a,b**. Аллильная перегруппировка в **15a,b** с миграцией тозильной группы протекает через карбокатионы **16a,b** с образованием соединений **12a,b**.

2.3. Синтез 5-функционально замещенных гексагидропиридин-2-онов(тионов)

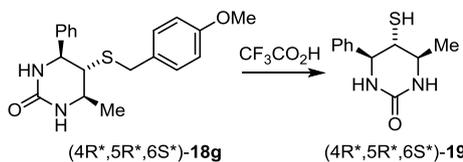
5-Функционально замещенные гексагидропиридин-2-оны(тионы) были получены восстановлением 4-гидроксипиридинов системой NaBH₄-CF₃CO₂H в ТГФ. Восстановление 5-(*R*-тио)замещенных **4a,c,e,f,i-l** завершается при 20°C в течение 4-8 ч при соотношении пиридин:NaBH₄:CF₃CO₂H равном 1:6:60 с образованием **18a-h** с выходами 77-97%. Реакция 5-тозилпиридина (4*R**,5*R**,6*R**)-**6a** с NaBH₄ (8 эквив) и CF₃COOH (80 эквив) в ТГФ (20°C, 9 ч) протекает полностью диастереоселективно, давая (4*R**,6*R**)-**20** (78%). Аналогично был получен 5-диэтоксифосфорил-замещенный (4*R**,5*S**,6*R**)-**21** из (4*R**,5*R**,6*R**)-**9a** (63%).



10b X = S, R = Ph, R² = Bn; **h** X = O, R = Ph, R² = 4-MeOC₆H₄CH₂; **i** X = O, R² = R = Ph; **18a** X = S, R = Et, FG = SPh; **b** X = S, R = Ph, FG = SBn; **c** X = S, R = Ph, FG = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **d** X = S, R = Ph, FG = SPh; **e** X = O, R = Et, FG = SPh; **f** X = O, R = Ph, FG = SBn; **g** X = O, R = Ph, FG = 4-MeOC₆H₄CH₂S; **h** X = O, R = Ph, FG = SPh; **20** X = S, R = Me, FG = Ts; **21** X = S, R = Et, FG = P(O)(OEt)₂

5-(*R*-тио)тетрагидропиридинины **10b,h,i** также реагируют с NaBH₄ (8 эквив) в присутствии CF₃COOH (80 эквив) в ТГФ с образованием **18b,g,h** (78-95%). Тетрагидропиридинины **11** и **17**, имеющие электрооакцепторный заместитель при атоме C₍₅₎ (FG = Ts или P(O)OEt₂), системой NaBH₄-CF₃COOH не восстанавливаются из-за пониженной основности двойной связи.

В описанных условиях восстановление соединений **4a,c,e,f,i-l** и **10b,h,i** протекает диастереоселективно. Стереоселективность реакции объясняется ее протеканием по механизму S_N1 через промежуточное образование ацилиминиевых катионов **A** или **B** с последующим переносом гидрид-иона от объемного NaBH(OOCCF₃)₃ со стерически наименее затрудненной стороны.



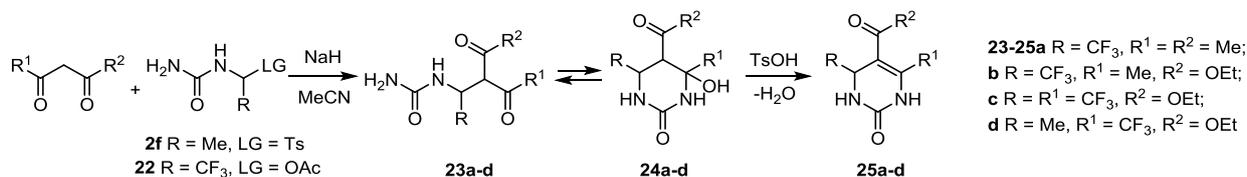
Снятием *n*-метоксибензильной защитной группы в гексагидропиридине (4*R**,5*R**,6*S**)-**18g** (CF₃CO₂H, кипячение, 6.3 ч) осуществлен стереоселективный синтез 5-меркаптопиридина (4*R**,5*R**,6*S**)-**19** (63%), который является тиоаналогом ингибиторов ВИЧ протеазы.

2.4. Синтез 4- и/или 6-трифторметил-замещенных гексагидро- и тетрагидропиридин-2-онов

Большинство описанных методов получения CF₃-замещенных тетрагидропиридин-2-онов(тионов) основаны на конденсации ароматических альдегидов, (тио)мочевин и

фторированных 1,3-дикарбонильных соединений или β-оксоэфиров в присутствии кислот и позволяют получать только 6-арил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны(тионы). Реакцией амидоалкилирования енолятов α-функционально замещенных кетонов сульфеном **2f** или ацетатом **22** мы синтезировали различные 5-ацилзамещенные гексагидропиримидин-2-оны, имеющие CF₃-группу в четвертом и/или шестом положении. Дегидратация полученных продуктов дала соответствующие тетрагидропиримидины, в том числе, имеющие алкильный или CF₃-заместитель в шестом положении.

Амидоалкилирующий реагент **22**, содержащий CF₃-группу, был получен из *N*-(1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)мочевины реакцией с уксусным ангидридом в пиридине (20°C, 4 ч) с выходом 73%. Мочевины **2f** или **22** реагируют с енолятами ацетилаcetона, ацетоуксусного эфира или трифторацетоуксусного эфира в MeCN (20°C, 6-8 ч) с образованием продуктов замещения тозилльной или ацетокси группы **23a-d** (76-81%).

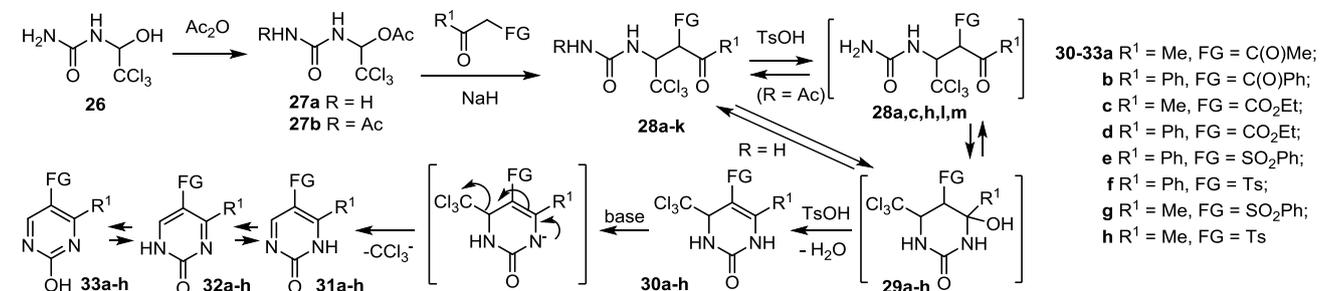


Мочевины **23c,d**, имеющие трифторацетильную группу, самопроизвольно циклизуются в 4-гидрокси-2-пиридиноны **24c,d**, которые были выделены в виде одного изомера. Мочевины **23a,b** образуются в виде смеси двух диастереомеров (58:42), циклизация которых в пиридиноны **24a,b** осложняется дироле-дипольным взаимодействием с участием CF₃-группы.

Гетероциклизация-дегидратация оксоалкилмочевин **23a,b** легко протекает под действием TsOH (0.3 эквив) в MeCN (кипячение, 0.75-1.5 ч) с образованием пиридинов **25a,b** с выходами 76 и 80%. Соединения **25c,d** (85-88%) были получены дегидратацией **24c,d** при кипячении в ксилоле с насадкой Дина-Старка в присутствии TsOH (0.6 эквив) в течение 8-10 ч.

2.5. Синтез 5-функционально замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов

Разработан общий метод синтеза 5-функционально замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов, основанный на элиминировании хлороформа под действием оснований из 4-трихлорметил-тетрагидропиримидинов, которые были получены с использованием реакции амидоалкилирования.

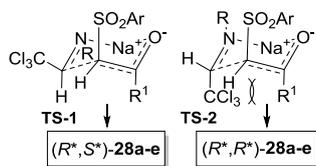


28a FG = C(O)Me, R = H, R¹ = Me; **b** FG = C(O)Ph, R = H, R¹ = Ph; **c** FG = CO₂Et, R = H, R¹ = Me; **d** FG = CO₂Et, R = H, R¹ = Ph;
e FG = C(O)Me, R = Ac, R¹ = Me; **f** FG = CO₂Et, R = Ac, R¹ = Me; **g** FG = SO₂Ph, R = H, R¹ = Ph; **h** FG = Ts, R = H, R¹ = Ph; **i** FG = Ts, R = Ac, R¹ = Ph;
j FG = SO₂Ph, R = Ac, R¹ = Me; **k** FG = Ts, R = Ac, R¹ = Me.

Амидоалкилирующие реагенты **27a** и **27b** синтезировали взаимодействием мочевины **26** с Ac₂O в пиридине или с Ac₂O в присутствии H₂SO₄, соответственно. Мочевины **27a,b** реагируют

с Na-енолятами α -функционально замещенных кетонов (MeCN или ТГФ, 20°C), давая продукты замещения ацетоксигруппы **28a-k** с хорошими выходами.

Мочевины **28c,d,f-k** образуются диастереоселективно, причем селективность зависит, главным образом, от структуры исходных соединений. Арилсульфонил-замещенные **28g-k**



были получены с высокой селективностью (*de* 70-94%). Это объясняется протеканием реакции по механизму, аналогичному альдольному присоединению, который включает образование шестичленных кресловидных переходных состояний TS-1 и TS-2.

Гетероциклизация-дегидратация соединений **28a-d** протекает под действием TsOH при кипячении в MeCN с образованием тетрагидропиримидинов **30a-d** (75-95%). Пиримидины **30e-h** синтезировали кипячением мочевины **28g-k** в спиртах (EtOH, BuOH) в присутствии TsOH. В случае *N*-ацетилмочевин **28e,f,i-k** на первой стадии происходит удаление ацетильной группы с образованием соответствующих мочевины, циклизация которых в гидроксипиримидины **29** является скоростью определяющей стадией образования тетрагидропиримидинов **30**. В оптимизированных условиях **30e-h** были получены с выходами 63-93%.

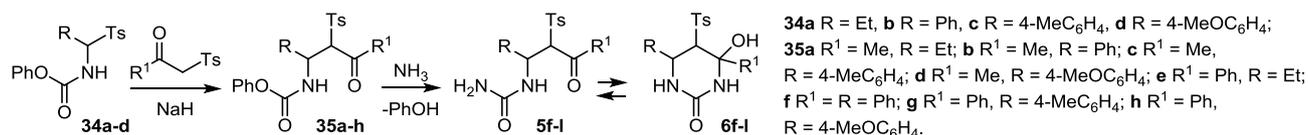
Дигидропиримидины **31a-d** (70-88%) образуются из 5-ацилзамещенных **30a-d** при действии NaNH (1.20-1.25 эквив) в ТГФ или 1,2-диметоксиэтаноле при 20°C; аналогично 5-арилсульфонил-замещенные **31e-h** (80-98%) были получены из **30e-h** в MeCN в результате отщепления CHCl_3 .

Предполагаемый механизм ароматизации соединений **30a-h** включает депротонирование $\text{N}_{(1)}\text{H}$ -группы с последующим элиминированием трихлорметильного аниона. Характерной особенностью спектров ^{13}C ЯМР соединений **31a-h** является сильное уширение сигналов атомов $\text{C}_{(4)}$, $\text{C}_{(6)}$ и атома углерода группы R^1 , непосредственно связанного с пиримидиновым кольцом. Предположительно это связано с существованием нескольких таутомерных форм **31a-h**, **32a-h** и **33a-h**, находящихся в равновесии в растворах образцов. DFT расчетами установлено незначительное различие в энергиях таутомеров **31e-h**, **32e-h** и **33e-h**.

3. Синтез соединений пиримидинового ряда и их ациклических предшественников на основе (C-N-C + C-C + N)-конденсации

Амидоалкилирование енолятов функционализированных кетонов α -тозилзамещенными фенолкарбаматами с последующей реакцией полученных продуктов с водным аммиаком является альтернативным методом синтеза гидроксипиримидинов и их ациклических форм.

Конденсация фенолкарбамата (1 эквив) с альдегидами (1 эквив) и *n*-толуолсульфиновой кислотой (1 эквив) протекает в H_2O (70°C, 8-10 ч) с образованием сульфонов **34a-d** (87-92%).



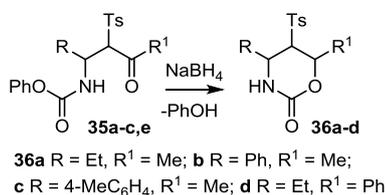
Реакцией енолятов тозилкетонов с сульфонами **34a-d** в MeCN или в ТГФ (20°C, 8-9.5 ч) были получены оксоалкилкарбаматы **35a-h** (77-99%) в виде смеси двух изомеров с незначительным преобладанием одного из них. Согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии протоны фрагмента $\text{CH}(\text{R})\text{-CHTs}$ в обоих изомерах имеют *анти*-ориентацию, при этом главный

изомер находится в конформации с пространственно сближенными карбонильной группой и карбаматным фрагментом, а в минорном изомере эти группы удалены.

При действии водного аммиака на **35b-h** (MeCN, 20°C, 6-9.5 ч) происходит замещение PhO-группы с образованием мочевины **5f-l** (79-93%). Далее соединения **5g,h** полностью циклизуются в пиримидины **6g,h**, а **5f** – лишь частично. Соотношение изомеров в мочевинах **5i,j,l** отличается от такового в карбаматах **35e,f,h**. Можно предположить, что изомеризация в **5i,j,l** протекает через промежуточное образование енольных форм, катализируемое основанием.

4. Синтез 5-тозилзамещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов

При действии NaBH₄ на карбаматы **35a-c** (R¹ = Me) в EtOH при комнатной температуре (4-8.5 ч) протекает восстановление карбонильной группы, при этом в результате замещения PhO-группы образующиеся спирты циклизуются в оксазины **36a-e** (18-39%). Реакцию карбамата **35e** проводили при 40 °C, в результате **36d** был выделен с выходом 35%. При восстановлении фенолкарбаматов **35f-h** (R = Ar, R¹ = Ph) гетероциклических продуктов выделить не удалось.



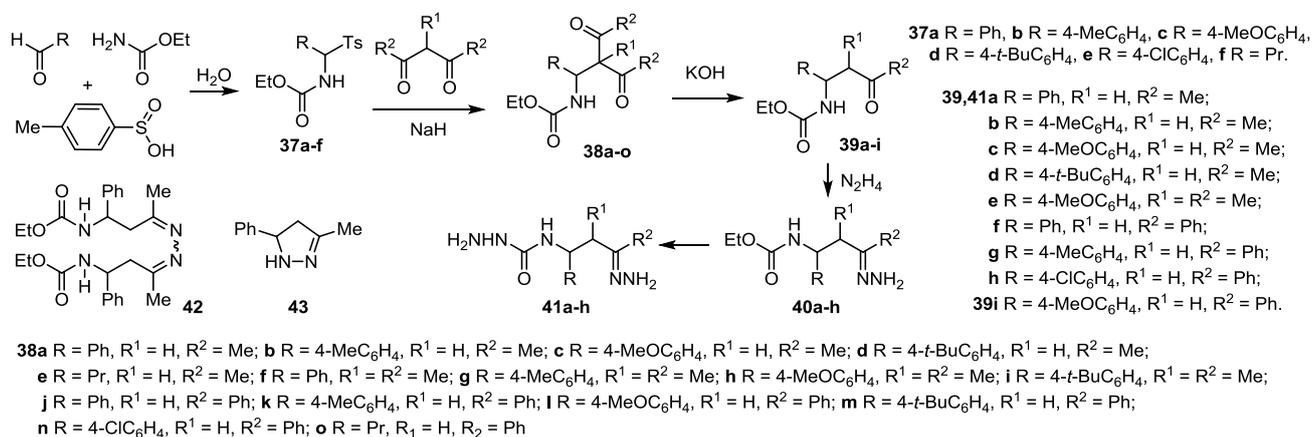
Мы предполагаем, что промежуточно образующиеся спирты находятся в конформациях неблагоприятных для циклизации, а переход между конформациями осложняется соседством объемных групп, это является причиной низких выходов гетероциклов.

5. Синтез гидразонов 4-(3-оксоалкил)(тио)семикарбазидов и их гетероциклизация

1,2,4-Триазепин-3-тионы(оны) и циклические семикарбазоны с большим размером цикла до настоящего времени изучены мало. С использованием реакции амидоалкилирования мы разработали подходы к синтезу тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов(онов), их гидрированных аналогов и 14-членных циклических бис-семикарбазонов, а также альтернативные способы их получения из изотиоцианатокетонов.

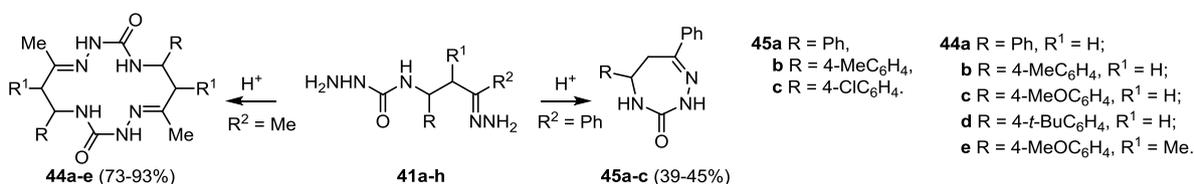
5.1. Синтез на основе этилкарбамата

Тозилкарбаматы **37a,b,e,f** (86-94%) были получены конденсацией этилкарбамата, *n*-толуолсульфиновой кислоты и альдегидов в воде при 70 °C в течение 1-1.5 ч, а **37c,d** (81-92%) – при 20 °C в течение 24 ч.



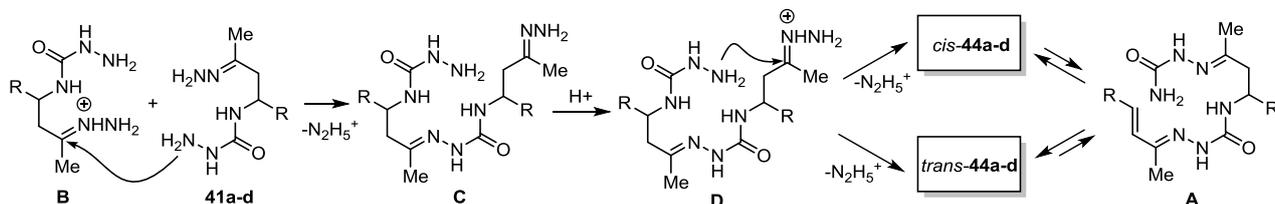
Соединения **37a-f** реагируют с енолями 1,3-дикетонов с образованием карбаматов **38a-o** с выходами 81-98% (MeCN или ТГФ, 8-9.5 ч). *N*-(γ -оксоалкил)карбаматы **39a-i** получали реакцией **38** с KOH в H₂O или в водном EtOH. С использованием **39a** показано, что при действии гидразина на первом этапе происходит быстрое образование гидразона **40a** с последующим медленным замещением этокси группы на остаток гидразина, приводящее к гидразону семикарбазида **41a**. Реакция завершается при кипячении **39a** в безводном N₂H₄ в течение 23 ч и сопровождается побочными процессами, продуктами которых в том числе являются дигидропиразол **43** и азин **42**. Выход целевого продукта **41a** в оптимальных условиях составил 36%. Аналогично, при кипячении в безводном N₂H₄ были получены гидразоны семикарбазидов **41b-h** (28-46%). Семикарбазиды **41a-h** были выделены в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров с существенным преобладанием одного из них (до 95%). Во всех случаях главный изомер имеет (*E*)-конфигурацию, в **41a-e** (R¹ = Me) группы CH₃ и NH₂ имеют *цис*-ориентацию по отношению к C=N связи, а в **41f-h** (R¹ = Ph) группы Ph и NH₂ – *транс*-ориентацию.

Кислотно-катализируемая гетероциклизация гидразонов семикарбазидов **41a-e** (R² = Me) протекает с участием двух молекул исходного соединения и приводит к образованию 14-членных циклических бис-семикарбазонов **44a-e**.

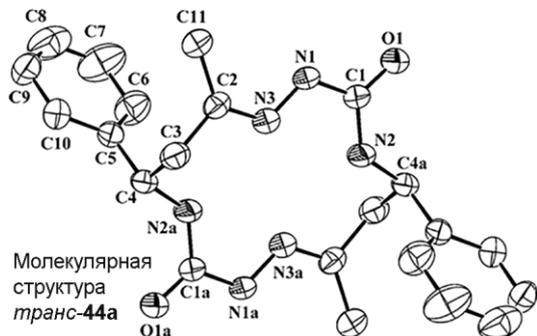


Соединение **44e**, имеющее 4 стереоцентра, было выделено в виде смеси трех изомеров в соотношении 81:13:6 с выходом 73%. Макроциклы **44a-d** (85-92%) образовывались в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров, соотношение которых менялось в широких пределах в зависимости от структуры исходного соединения и условий реакции. Количество *транс*-изомера увеличивается при увеличении температуры и времени реакции и в оптимальных условиях достигает 100%. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод, что макроциклизация **41a-d** протекает быстро и с низкой селективностью с образованием смесей *цис*- и *транс*-**44a-d**, а затем в условиях реакции *цис*-изомер медленно и необратимо превращается в *транс*-изомер через промежуточную ациклическую форму **A**, являющуюся продуктом реакции ретро-аза-Михаэля. Движущей силой изомеризации является значительно более низкая растворимость *транс*-**44a-d** по сравнению с *цис*-изомерами, в результате чего *транс*-**44a-d** полностью выпадают в осадок из реакционной массы. Предположительно крайне низкая растворимость макроциклов **44a-d** является причиной, по которой циклизация **41a-d** не протекает с образованием соответствующих 1,2,4-триазепинонов.

На основании полученных данных можно предложить следующую схему кислотно-катализируемой циклизации гидразонов **41a-d** в макроциклы **44a-d** (аналогично для **41e**).



На первом этапе происходит образование ациклических интермедиатов **C** в результате нуклеофильной атаки NH_2 -группы семикарбазидного фрагмента в **41a-d** на атом углерода протонированного гидразонового фрагмента второй молекулы **41a-d**. После протонирования иминиевого атома азота в интермедиатах **C**, полученные катионы **D** циклизуются с образованием смеси *транс*- и *цис*-изомеров **44a-d**, которые в условиях реакции находятся в равновесии с ациклическими формами **A**.

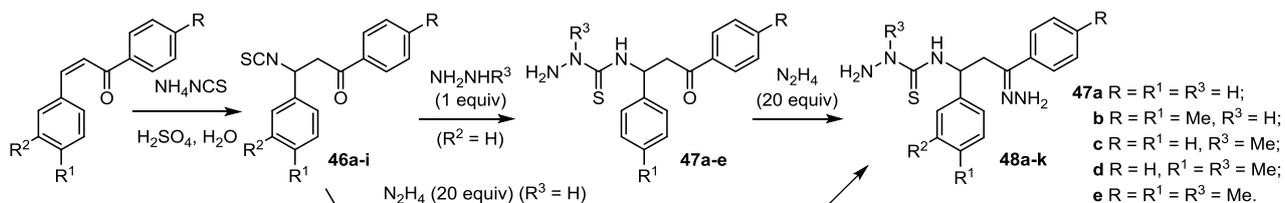


Структура макроциклов **44a-e** была доказана методами ИК и ЯМР спектроскопии, масс спектрометрии, РСА для порошков *транс*-**44a-d** и монокристалла *транс*-**44a**. Из данных РСА для *транс*-**44a-d** следует, что внутренняя полость макроциклов имеет подходящие размеры для связывания катионов различных металлов, следовательно полученные макроциклы можно использовать в качестве новых лигандов.

Гидразоны семикарбазидов **41f-h** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) под действием TsOH циклизуются в триазепины **45a-c**, при этом соответствующие макроциклы не образуются. В оптимизированных условиях продукты **45a-c** были выделены с использованием колоночной хроматографии с умеренными выходами.

5.2. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов кислотнo-катализируемой циклизацией 4-(3-арил-3-оксopропил)тиосемикарбазидов и их гидразонов

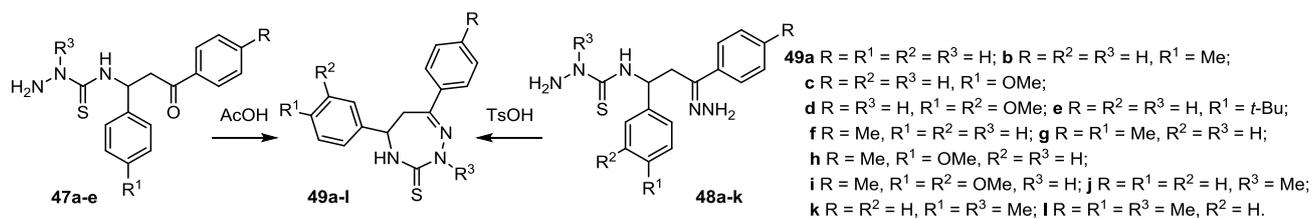
Альтернативный метод синтеза 1,2,4-триазепинов основан на использовании в качестве исходных соединений 1,3-диарилзамещенных 3-изотиоцианатопропан-1-онов **46a-i**. Разработан оригинальный метод синтеза изотиоцианатов **46a-i** реакцией хальконов с HNCS , при этом в оптимальных условиях выход продуктов составляет 45-74% после колоночной хроматографии.



46,48a $\text{R} = \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **b** $\text{R} = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$; **c** $\text{R} = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$; **d** $\text{R} = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$; **e** $\text{R} = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$;
f $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **g** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **h** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **i** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{H}$;
48j $\text{R} = \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; **k** $\text{R} = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$.

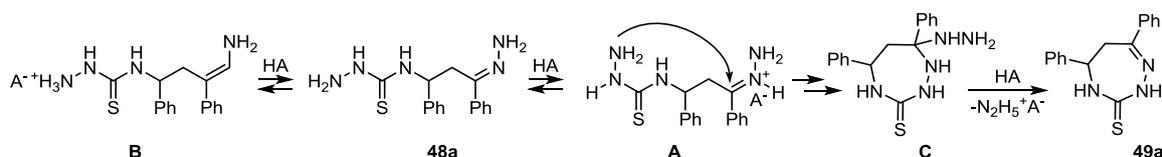
Реакция изотиоцианатов **46a.g** с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 эквив) протекает в EtOH (20°C , 1 ч) с образованием тиосемикарбазидов **47a,b** с высокими выходами. Аналогично реакцией **46a,b,g** метилгидразином полностью региоселективно были получены 2-метилтиосемикарбазиды **47c-e** (98-99%). При действии избытка $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ на соединения **46a-i** (EtOH , кипячение, 3 ч) образуются гидразоны тиосемикарбазидов **48a-i** (89-94%), которые были выделены в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров с существенным преобладанием одного из них. В описанных условиях 2-метилтиосемикарбазиды **47c,d** взаимодействуют с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 эквив) с образованием смеси гидразонов **48j,k** ($\text{R}^3 = \text{Me}$) и **48a,b** ($\text{R}^3 = \text{H}$) в соотношении 95:5. С использованием данных ЯМР спектроскопии, ^1H , ^1H -NOESY эксперимента для **48a**, DFT

расчетов химических сдвигов атомов водорода и углерода для (*E*)-**48a** и (*Z*)-**48a**, и сравнением ¹H и ¹³C ЯМР спектров **48a-k** со спектрами структурно близких семикарбазидов установлено, что главный изомер **48a-k** имеет (*E*)-конфигурацию, минорный – (*Z*)-конфигурацию.



Гидразоны **48a-k** легко циклизируются в присутствии кислоты (>1 эквив) с образованием соответствующих 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов **49a-k**. Реакция одинаково хорошо протекает как при кипячении в EtOH, так и в MeCN, при действии TsOH или конц. HCl. Содержание **49a-k** в выделенных технических продуктах повышалось при повышении температуры реакции, при переходе от слабой кислоты AcOH к сильным кислотам TsOH или конц. HCl и слабо зависело от концентрации **48a-k** и от соотношения *E/Z* изомеров (показано для **48a**). В оптимизированных условиях реакции гидразоны **48a-i** циклизовались при кипячении в EtOH в течение 1.5 ч при действии TsOH (1.10-1.15 эквив) с образованием триазепинов **49a-i**, которые были выделены с выходами 73-82% с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия. Аналогично 2-метилзамещенные **49j** и **49k** были получены из **48j** и **48k** при кипячении в MeCN с выходом 71% и 48%. Образование **49j,k** из **48j,k** доказывает, что циклизация **48a-k** включает нуклеофильную атаку NH₂-группы тиосемикарбазидного фрагмента на атом углерода протонированного фрагмента гидразона.

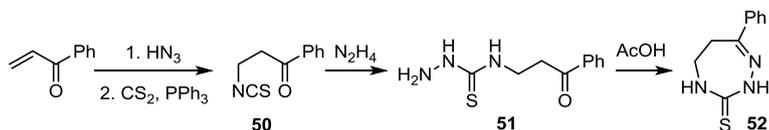
Различия в реакционной способности гидразонов тиосемикарбазидов **48** и их оксоаналогов (**41f-h**) объясняются различиями в основностях этих соединений. Из-за близких основностей NH₂-группы семикарбазида и атома азота двойной связи C=N в **41f-h** группа NH₂ в сильно кислых условиях протонируется в значительной степени, что приводит к снижению скорости циклизации. Напротив, большое различие в основностях соответствующих атомов азота в соединениях **48** приводит к их преимущественной циклизации в триазепины.



Первой стадией предполагаемой схемы кислотно-катализируемой циклизации (*E*)-**48a** в **49a** является протонирование **48a** под действием кислоты (НА) с образованием катиона **A**, который, как показали DFT расчеты, намного стабильнее катиона **B** ($\Delta G = 8.8$ ккал/моль в EtOH). Катион **A** циклизуется в промежуточный триазепин **C**, из которого получается конечный продукт **49a**. Превращение **48b-k** в триазепины **49b-k** под действием TsOH протекает аналогично.

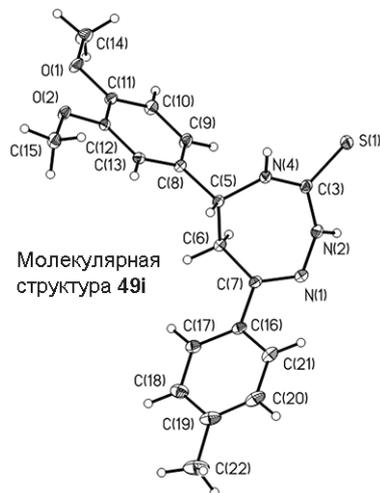
Триазепины **49a,g,j-l** были получены из семикарбазидов **47a-e** под действием AcOH (4-10 эквив) в EtOH (кипячение, 3-8 ч) с выходом 79-89% после колоночной хроматографии на силикагеле.

Аналогично синтезировали 5-незамещенный триазепин **52** (74%) из тиосемикарбазида **51**.



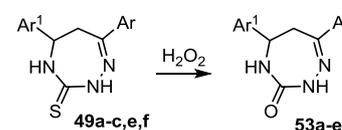
Исходный изотиоцианатокетон **50** был синтезирован оригинальным методом, основанным на реакции

винилфенилкетона с NaN_3 в водной AcOH с последующей обработкой полученного β -азидокетона с CS_2 и PPh_3 . Взаимодействие **50** с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 эквив) протекает в MeCN (0°C , 10 мин) с образованием тиосемикарбазида **51** с количественным выходом.



Молекулярная структура **49i**

Триазепиноны **53a-e** (58-93%) были получены окислением **49a-c,e,f** при действии H_2O_2 (10 эквив) и KOH (5 эквив) в водно-спиртовом растворе (20°C , 1.5-2.5 ч).

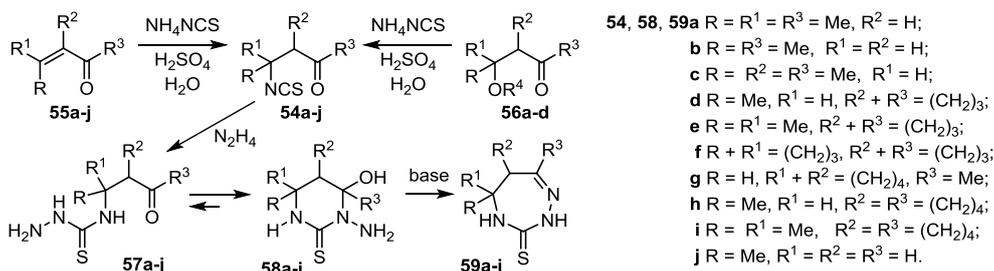


53a $\text{Ar} = \text{Ar}^1 = \text{Ph}$; **b** $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
c $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **d** $\text{Ar} = \text{Ph}$,
 $\text{Ar}^1 = 4\text{-t-BuC}_6\text{H}_4$; **e** $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$.

С использованием данных ЯМР спектроскопии установлено, что 2-метилтриазепины **49j-l** в растворе в DMFSO-d_6 преимущественно существуют в конформации с псевдоэкваториальной ориентацией заместителя при $\text{C}(5)$, а 2-незамещенные **49a-i**, **53a-e** – с псевдоаксиальной ориентацией этого заместителя. Структуры соединений **49b**, **49i** и **49j** независимо подтверждены данными рентгеноструктурного анализа для монокристаллов.

5.3. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов основно-катализируемым расширением цикла 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов

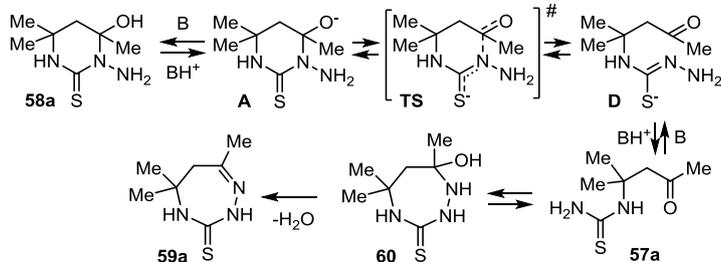
Разработан новый метод получения алкилзамещенных 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов, основанный на реакции расширения аминопиримидинового цикла под действием оснований. Исходные пиримидины **58a-j** получали реакцией изотиоцианатов **54a-j** с гидразином. Соединения **54a-j** синтезировали реакцией HNCS с ненасыщенными кетонами **55a-j** или β -алкоксикетонами **56a-d**. Мы провели оптимизацию условий этих реакций; продукты **54b,c,g,i** впервые были выделены в чистом виде и охарактеризованы.



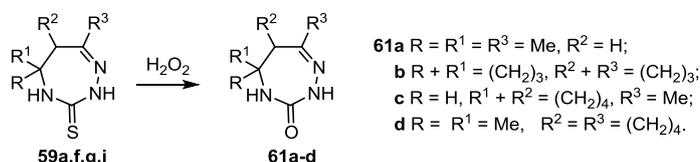
Для соединений **54d,e,f,h** показано, что в процессе вакуумной перегонки происходит частичное элиминирование HNCS с образованием примеси соответствующего ненасыщенного кетона **55d,e,f,h** (3-21%).

Изотиоцианаты **54a-j** реагируют с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 эквив) в MeCN или EtOH при 20°C с образованием соответствующих 3-аминопиримидинов **58a-j** с выходами 74-97%; группа NH_2 соединений **57a-j** в циклизации участия не принимает. Реакция протекает в условиях термодинамического контроля.

Моноциклические пиримидины **58a-c** превращаются в триазепины **59a-c** под действием водного раствора NaOH (0.74-1 эквив) при 20 °С с выходами 78-93%, бициклические **58d-g** – в **59d-g** (90-93%) под действием KOH (2.49-2.51 эквив) в EtOH (40 °С, 4 ч), пергидрохиназолины **58h,i** – в **59h,i** (93-94%) при кипячении в MeOH в присутствии MeONa. Получить триазепин **59j** из аминопиримидина **58j** со вторичной группой OH в различных условиях нам не удалось. Триазепины **59a-c** также были получены из кетонов **54a-c** реакцией с N₂H₄·H₂O (1.02-1.11 эквив) в водном растворе NaOH (0.68-1.01 эквив) (20°С, 1.5-6 ч).



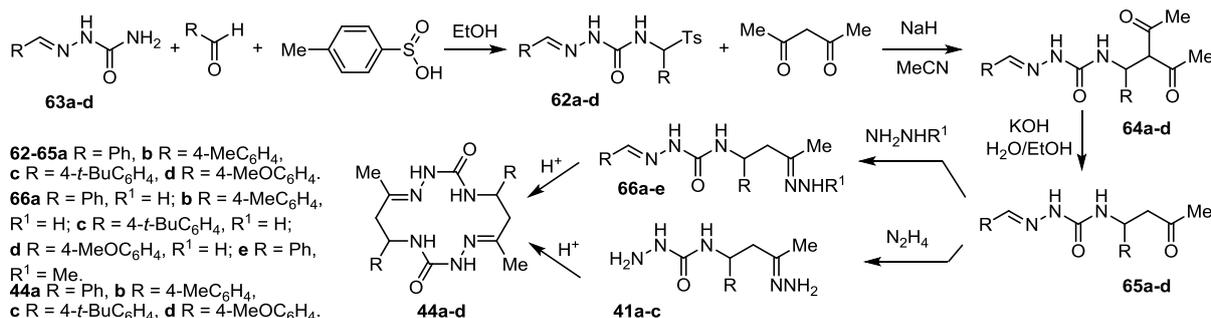
На основании экспериментальных данных и DFT расчетов, проведенных для перегруппировки пиримидина **58a** в триазепин **59a**, мы предполагаем, что первой стадией реакции является депротонирование соединения **58a** под действием основания с образованием наиболее стабильного аниона **A**. Превращение аниона **A** в анион ациклической формы **D** протекает через переходное состояние **TS** с очень низкой энергией активации. После протонирования аниона **D** образовавшийся тиосемикарбазид **57a** циклизуется в триазепин **60**, дегидратация которого дает **59a**. Образование триазепина **59a** из пиримидина **58a** является термодинамически выгодным процессом с $\Delta G = -12$ ккал/моль. Мы предполагаем, что превращение других пиримидинов **58b-i** в триазепины **59b-i** под действием оснований протекает аналогично.



Триазепиноны **61a-d** были получены из **59a,f,g,i** окислением с H₂O₂ с высокими выходами. Триазепиновая структура соединений **59a-i** была подтверждена совокупностью спектральных данных и данными масс-спектрометрии.

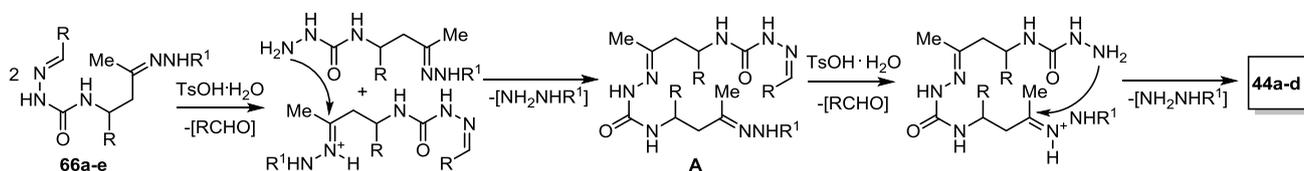
5.4. Синтез 14-членных гексаазамакроциклов на основе семикарбазонов

Альтернативный способ получения 14-членных гексаазамакроциклов **44a-d** основан на использовании ранее неизвестного класса семикарбазон-содержащих амидоалкилирующих реагентов **62a-d**. Они были получены нами конденсацией (*E*)-1-арилиденсемикарбазидов **63a-d** (1 эквив) с ароматическими альдегидами (1.3-1.5 эквив) и *n*-толуолсульфиновой кислотой (1.3-1.5 эквив) в EtOH в течение 3-8 дней с выходами 96-99%.



Сульфоны **62a-d** реагируют с Na-енолятом ацетилацетона в MeCN с образованием (*E*)-семикарбазонов **64a-d** (97-98%), которые под действием KOH (5 эквив) в водном EtOH (20°C, 3-6 ч) превращаются в (*E*)-4-(3-оксобутил)семикарбазоны **65a-d** (95-97%). При кипячении **65a-c** в EtOH в присутствии N₂H₄·H₂O (30 эквив) в течение 8.5-10 ч образуются семикарбазиды **41a-c** (78-93%). Общий выход **41a-c** в расчете на **62a-c** составляет 71-83%. Реакция семикарбазонов **65a-d** с N₂H₄·H₂O (30 эквив) в EtOH при комнатной температуре дает гидразоны (*E*)-семикарбазонов **66a-d** (94-98%) с существенным преобладанием (*E*)-изомера гидразона (91-98%). Аналогично из **65a** реакцией с метилгидразином был получен метилгидразон **66e** (*E*:*Z* = 92:8, выход 91%). Конфигурации главного и минорного изомеров гидразонов **66a,c** были однозначно установлены с использованием эксперимента ¹H,¹H-NOESY, для **66b,d,e** – из аналогии их ¹H и ¹³C ЯМР спектров со спектрами **66a,c**.

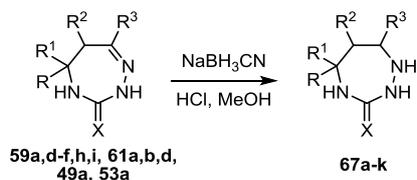
На примере семикарбазона **66a** было показано, что его макроциклизация с образованием **44a** гладко протекает при кипячении в апротонных растворителях (MeCN, ТГФ) в присутствии сильных кислот (TsOH, CF₃COOH). В оптимизированных условиях макроциклы **44a-d** были получены с выходом 60-92% и высокой *транс*-селективностью (до 100%).



Циклизация *N*-метилгидразона **66e** под действием TsOH протекает с преимущественным образованием **44a** (в смеси с неидентифицируемыми побочными продуктами), при этом 2,9-диметилзамещенное производное **44a** полностью отсутствует. Следовательно, циклизация гидразонов **66a-e** протекает путем нуклеофильной атаки атома азота N₍₁₎ одной молекулы на электрофильный атом углерода другой молекулы. Поскольку для такой атаки нуклеофильность sp²-гибридизованного атома N₍₁₎ недостаточна, то мы предполагаем, что на первой стадии идет гидролиз фрагмента семикарбазона с последующей реакцией свободной аминогруппы образовавшегося семикарбазиды с протонированным фрагментом гидразона второй молекулы. В результате образуется ациклический интермедиат **A**, который циклизуется в конечный продукт согласно той же последовательности стадий.

5.5. Синтез 1,2,4-триазепан-3-тионов(онов)

Полученные 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы(оны) **45**, **49**, **52**, **53**, **59**, **61** являются основой для развития малоизученной химии триазепинов. Мы показали, что эти соединения легко превращаются в практически неизвестные 1,2,4-триазепан-3-тионы(оны), среди которых найдены активные ингибиторы протеазы ВИЧ.

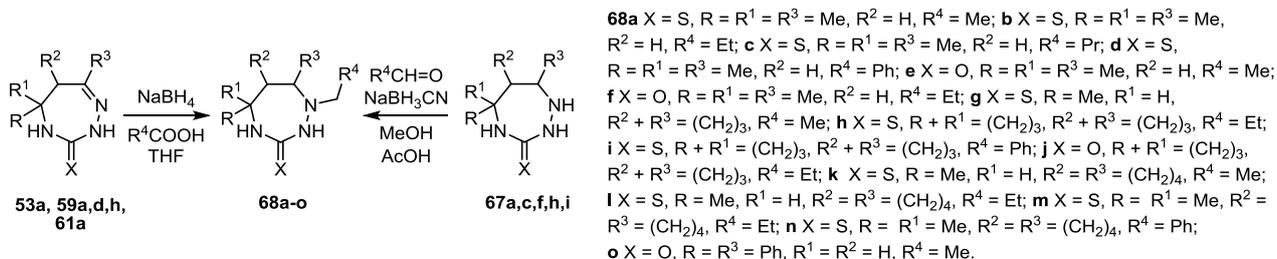


67a X = S, R = R¹ = R³ = Me, R² = H; **b** X = O, R = R¹ = R³ = Me, R² = H;
c X = S, R = Me, R¹ = H, R² + R³ = (CH₂)₃; **d** X = S, R = R¹ = Me, R² + R³ = (CH₂)₃;
e X = S, R = Me, R¹ = H, R² = R³ = (CH₂)₄; **f** X = S, R = R¹ = Me, R² = R³ = (CH₂)₄;
g X = O, R = R¹ = Me, R² = R³ = (CH₂)₄; **h** X = S, R + R¹ = (CH₂)₃, R² + R³ = (CH₂)₃;
i X = O, R + R¹ = (CH₂)₃, R² + R³ = (CH₂)₃; **j** X = S, R = R³ = Ph, R¹ = H;
k X = O, R = R³ = Ph, R¹ = H.

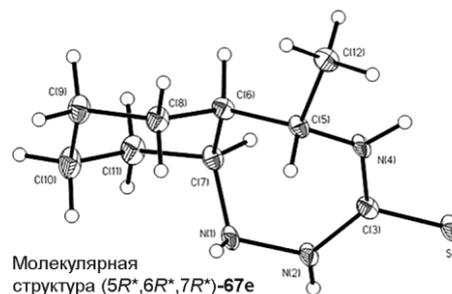
Триазепины **49a**, **53a**, **59a,d-f,h,i**, **61a,b,d** реагируют с NaBH₃CN (1.00-1.61 эквив) в MeOH (20°C, 1-3 ч) в слабокислых условиях (pH около 3) с образованием 1,2,4-триазепан-3-

тионов(онов) **67a-k** с высокими выходами. Кислотную среду поддерживали добавлением 2N HCl в MeOH с использованием метилоранжа в качестве внутреннего индикатора.

Разработано два альтернативных метода синтеза 1-алкилзамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов(онов) **68a-k** с использованием реакций восстановительного алкилирования. Первый метод основан на реакции тетрагидротриазепинов **53a, 59a,d,h, 61a** с NaBH₄ (6 эквив) и карбоновой кислотой (60 эквив) в ТГФ (20°C, 24 ч), второй – на взаимодействии триазепанов **67a,c,f,h,i** с NaBH₃CN (1.5-3.6 эквив) в присутствии альдегида (6 эквив) в MeOH (20°C, 2 ч) в слабокислых условиях.



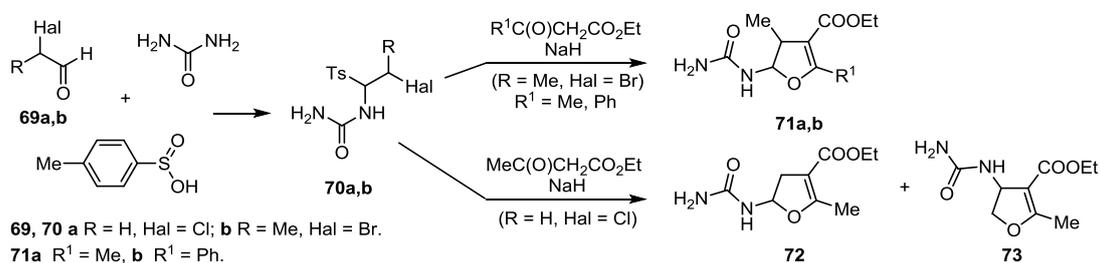
Отметим, что восстановление и восстановительное аминирование тетрагидротриазепинов, имеющих один или два хиральных центра, протекает с высокой степенью стереоселективности (до 100%) с образованием, главным образом, одного из возможных стереоизомеров триазепанов **68**. Методами ЯМР спектроскопии и РСА монокристаллов (для **67a,b,e,f,h**) установлены относительные конфигурации и предпочтительные конформации синтезированных соединений.



6. Амидоалкилирующие реагенты с дополнительными функциональными группами

6.1. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-галогенальдегидов в синтезе фуранов и пирролов

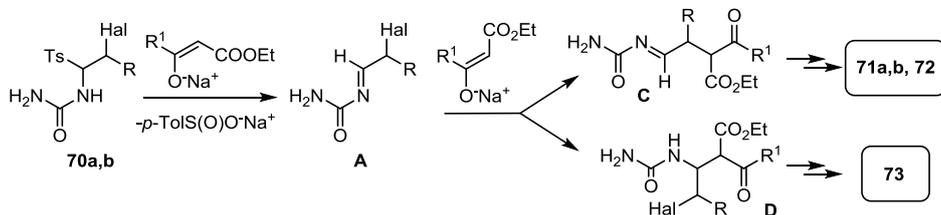
α-Галогенальдегиды **69a,b** реагируют с мочевиной и *n*-толуолсульфиновой кислотой в H₂O (20°C, 15-16 ч) с образованием сульфонов **70a,b** (84-86%).



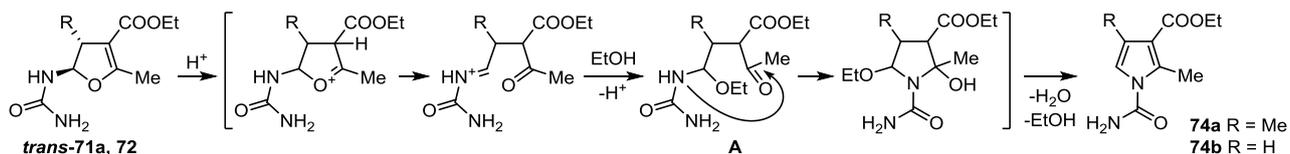
В результате взаимодействия сульфона **70b** с енолятами β-оксоэфиров (2 эквив) (MeCN, 20°C) вместо ожидаемых гидроксипиримидинов были выделены 5-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилаты **71a,b** (69-80%). Из β-хлормочевины **70a** и енолята ацетоуксусного эфира (2 эквив) образовывалась смесь 5-уреидо-**72** и 4-уреидодигидрофуранов **73** в соотношении 80:20 (71%). При уменьшении количества енолята выход дигидрофуранов **71-73** значительно снижается, но никаких других продуктов не получается. Согласно данным ¹H ЯМР

спектрологии соединения **71a** образуется в виде единственного *транс*-изомера, а **71b** – в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 85:15.

Мы предполагаем, что ключевой стадией реакции является нуклеофильная атака енолятов на α -галогенацилимины **A**, которые получают в результате элиминирования сульфоновой кислоты из мочевины **70a,b** под действием основания по механизму E1cB.



α -Галогенацилимины **A** далее реагируют с енолятами преимущественно с образованием продуктов нуклеофильного замещения атома галогена – ацилиминов **C**. Продукты нуклеофильного присоединения к двойной связи C=N ацилиминов **A**, соединения **D**, образуются только из β -хлормочевины **70a**. Согласно этому механизму, для полного превращения **70a,b** необходимо использование двух эквивалентов енолята, что согласуется с полученными экспериментальными данными.



Дигидрофураны **71a,72** при кипячении в EtOH в присутствии TsOH превращаются в *N*-карбамоилпирролы **74a,b** (69-87%). Эта реакция протекает через промежуточное образование ациклических форм **A**, за которым следуют рециклизация и ароматизация в пирролы **74a,b**.

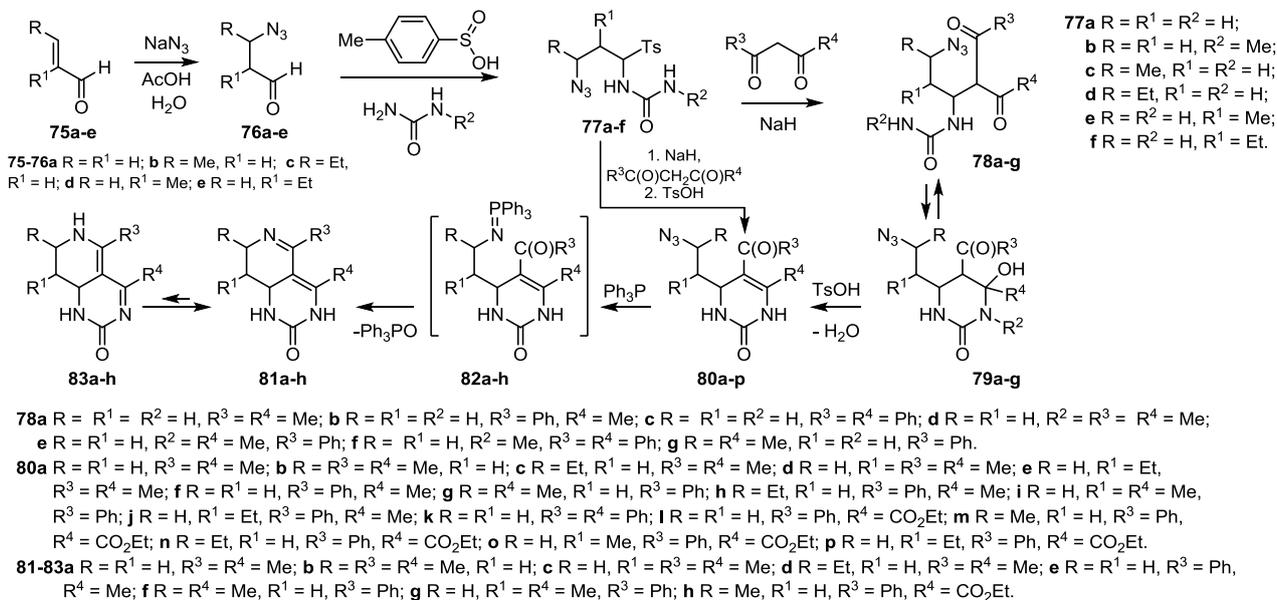
6.2. Амидоалкилирующие реагенты на основе азидозамещенных альдегидов

6.2.1. Синтез пиридо[4,3-*d*]пиримидинов

Редкие представители класса пиридопиримидинов, пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-оны, были получены реакцией Штаудингера/аза-Виттига из 5-ацилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, синтезированных амидоалкилированием енолятов 1,3-дикетонных *N*-[(3-азидо-1-тозил)алкил]мочевинами с последующей дегидратацией образовавшихся продуктов замещения.

Разработана препаративная методика синтеза 3-азидоальдегидов, являющихся исходными соединениями для получения амидоалкилирующих реагентов. Она состоит в добавлении к раствору альдегида **75a-e** в AcOH водного раствора NaN $_3$ (1.5-2.5 эквив) с последующим перемешиванием реакционной массы в течение 2-4 ч. Согласно этой методике азидоальдегиды **76a-e** были получены с выходами 51-71% после вакуумной перегонки.

Конденсация **76a** с *n*-толуолсульфиновой кислотой и мочевиной (5 эквив) или *N*-метилмочевиной (1.5 эквив) протекает в воде (20 $^\circ$ C, 24 ч) с образованием сульфонов **77a,b** с выходами 84 и 90%. Для получения **77c** (выход 92%) в качестве растворителя использовалась 25% водная HCOOH, для **77d-f** (79-92%) – 30% водный EtOH. Соединения **77c-f** были получены в виде смеси двух диастереомеров.



Амидоалкилирование енолятов 1,3-дикетонов сульфонами **77a-c** проводили в сухом MeCN или ТГФ при комнатной температуре. Оксиалкилмочевина **78a** в условиях реакции полностью циклизуется в гидроксипиридин **79a**, который был выделен с выходом 75% в виде единственного (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера. Циклизация оксоалкимочевин **78b-g** (выходы 54-91%) в соответствующие пиридинны **79b-g** не протекает.

Тетрагидропиридинны **80a,f,g** были получены из **79a** и **78b,g** при кипячении в EtOH под действием TsOH с хорошими выходами. Из-за низкой электрофильности карбонильных групп образование пиридинны **80k** из **78c** протекает в жестких условиях и сопровождается побочными реакциями; **80k** был получен с выходом 21% после колоночной хроматографии, при этом как один из побочных продуктов был выделен дибензоилметан (30%). Альтернативный способ получения пиридиннов **80a-e,h,j,l-p** включает реакцию сульфонов **77a,c-f** с соответствующими енолятами в ТГФ (20°C, 8-8.17 ч), после завершения которой в реакционную массу добавляют TsOH (1.30-1.43 эквив) и кипятят в течение 1.5-3.17 ч.

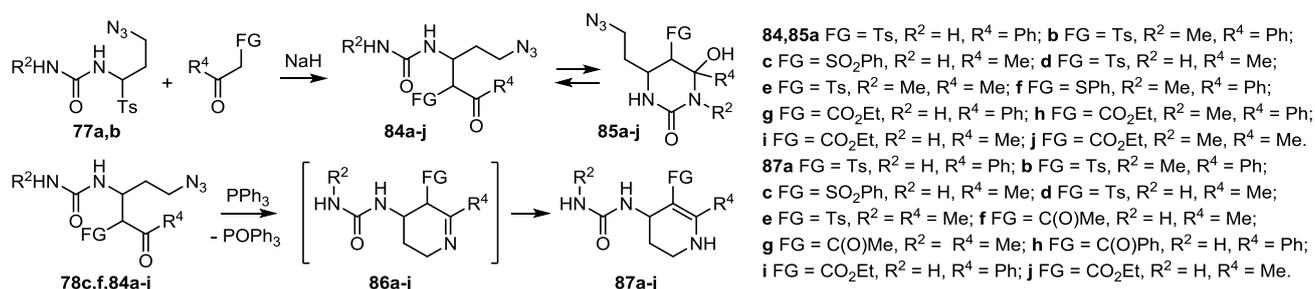
Пиридо[4,3-*d*]пиридин-2-оны **81** синтезировали из 5-ацил-4-(β-азидоалкил)пиридиннов **80** внутримолекулярной реакцией Штаудингера/аза-Виттига под действием PPh₃ при кипячении в MeCN. Установлено, что скорость определяющей стадией превращения пиридиннов **80** в бициклы **81** является внутримолекулярная реакция аза-Виттига, на которую, в том числе, влияют электрофильность карбонильной группы и стерические факторы в иминофосфоранах **82**. Согласно данным ЯМР пиридо[4,3-*d*]пиридинны **81b-d,f,g** образуются в виде смеси двух изомеров в соотношениях близких к таковым в исходных пиридиннах **80b,d,e,g,i**. Главный изомер **81b-d,f,h** и минорный **81g** имеют (7*R**,8*aS**)-конфигурацию, минорный **81b-d,f** и главный **81g** – (7*R**,8*aR**)-конфигурацию. Соединение **81h** было получено в виде единственного (7*R**,8*aS**)-изомера (26%) из **80h** (*dr* 67:37), предположительно из-за того, что интермедиат **82h**, образующийся из главного изомера **80h**, не вступает во внутримолекулярную реакцию аза-Виттига.

Данные ¹H ЯМР спектроскопии свидетельствуют о том, что пиридопиридинны в растворах в ДМСО-*d*₆ преимущественно существуют в форме таутомера **81**. Из-за обменных процессов между таутомерными формами **81** и **83** наблюдается необычное уширение сигнала

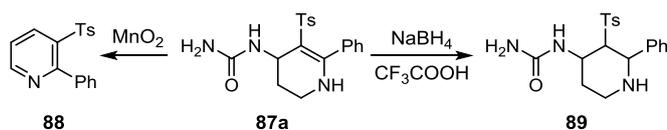
$N_{(3)}H$ протона в спектрах 1H ЯМР соединений **81a-h**, а также (за исключением **81h**) сигнала атома $C_{(4)}$ в спектрах ^{13}C ЯМР. Возможность существования таутомерного равновесия в пиридопиримидинах подтверждается DFT расчетами, которые на примере **81a,e** и **83a,e** показали, что разница в энергиях между ними в растворе в ДМСО незначительна (0.27-0.79 ккал/моль).

6.2.2. Амидоакилирующие реагенты на основе β -азидоальдегидов в синтезе производных пиридина

Реакция Штаудингера/аза-Виттига была использована нами также для синтеза соединений пиридинового ряда из δ -азидокетонов **78a-g** или **84a-j**, образующихся в реакции сульфонов **77a,b,c** с енолятами функционализированных кетонов.



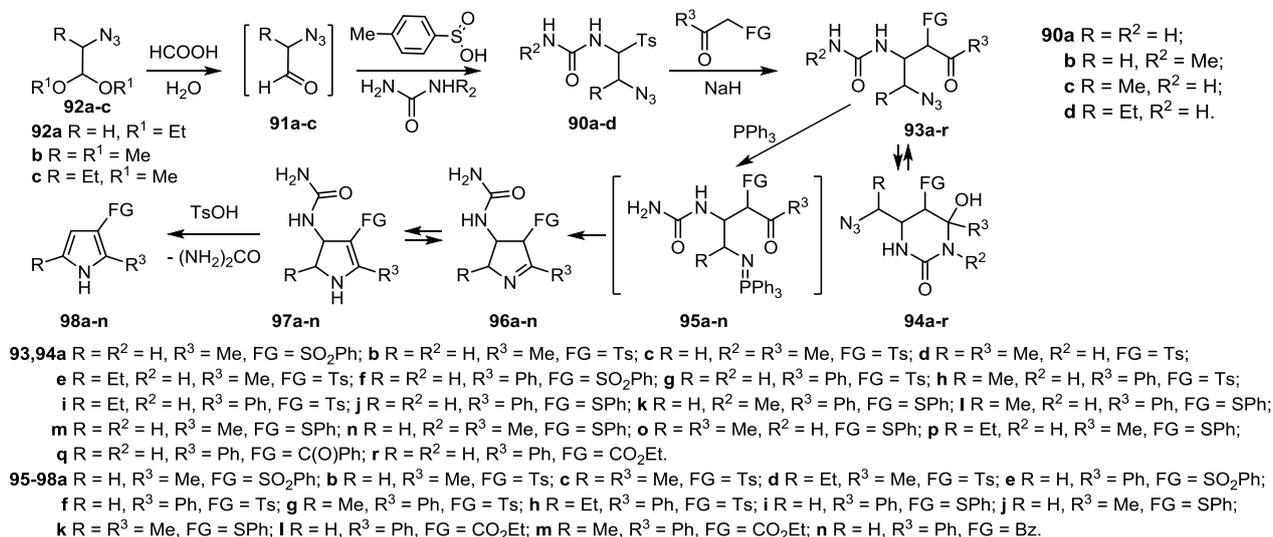
Оксоалкилмочевины **78c,f** и **85a-e,g** или их циклические формы **79a** и **85j** (через раскрытие пиримидинового цикла) при кипячении с PPh₃ (1.0-1.2 эквив) в ТГФ (или для **85j** в MeCN) циклизируются в 1,2,3,4-тетрагидропиридины **87a-j** с хорошими выходами. В этих условиях промежуточно образующиеся 2,3,4,5-тетрагидропиридины **86** превращаются в **87** в результате имин-енаминового таутомерного сдвига. Согласно данным 1H ЯМР спектроскопии в растворах в ДМСО-*d*₆ соединения **87a-j** существуют в конформации с псевдоаксильной ориентацией уреидной группы. На примере соединения **87a** показано, что тетрагидропиридины могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения функционализированных пиридинов и пиперидинов. При кипячении **87a** с активированным MnO₂ в толуоле в результате отщепления мочевины с последующей окислительной ароматизацией был получен 3-тозил-2-фенилпиридин (**88**) с выходом 64%. Строение **88** подтверждено в том числе методом РСА. Восстановление **87a** системой NaBH₄/CF₃COOH в ТГФ при 20°C протекает стереоселективно с образованием 4-уреидопиперидина **89** в виде смеси трех изомеров в соотношении 70:25:5 с выходом 66%.



6.2.3. Амидоакилирующие реагенты на основе α -азидоальдегидов в синтезе функционализированных производных пиррола

Разработан эффективный метод синтеза трудно доступных 3-функционально замещенных пирролов с использованием в качестве исходных соединений γ -азидокетонов, полученных реакцией амидоалкилирования енолятов α -функционализированных кетонов *N*-[(β -азидо- α -тозил)алкил]мочевинами.

Амидоалкилирующие реагенты **90a-d** были получены с использованием ацеталей 2-азидоальдегидов **92a-c**. В 80% водной HCOOH гидролиз ацетала **92a** завершался при 20°C в течение 5.5 ч, ацеталей **92b,c** – при 40°C в течение 4 ч, далее в полученный раствор альдегида добавляли *n*-толуолсульфиновую кислоту, мочевины и воду и проводили конденсацию при 20°C в течение 21-24 ч. Выход продуктов **92a-c** составил 71-88%, сульфоны **90c,d** были выделены в виде двух диастереомеров в соотношении 97:3 и 90:10, соответственно.



Сульфоны **90a-d** реагируют с енолями α-функционализированных кетонов в MeCN или ТГФ с образованием оксоалкилмочевин **93** и/или гидроксипиримидинов **94**. Реакции сульфонов **90a-d** с Na-енолями арилсульфонилкетонов протекают с образованием γ-азидокетонов **93a,c-i** (60-98%) в виде смесей диастереомеров. Природа растворителя и продолжительность реакции оказывают слабое влияние на диастереоселективность образования и выход конечных продуктов. Уреидокетон **93b** в условиях реакции полностью циклизуется в пириимидин **94b** (84%), который был выделен в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*S**)-изомеров (*dr* 90:10). Мы предполагаем, что в данном случае амидоалкилирование протекает с низкой селективностью, а первоначально получившаяся смесь изомеров **93b** циклизуется в смесь изомеров **94b** с последующей изомеризацией при C₍₅₎ в условиях основной среды с образованием термодинамически более стабильного изомера **94b**.

Енолят фенилтиоацетона реагирует с сульфеном **90a** с образованием пириимидина **94m** в виде смеси трех диастереомеров, соотношение которых практически не зависит от природы растворителя (MeCN или ТГФ) и времени реакции, а выход незначительно снижается при использовании ТГФ. В ТГФ из сульфена **90a** и енолята фенилтиоацетофенона была получена оксоалкилмочевина **93j** (выход 66%) в виде смеси двух диастереомеров (52:48). Увеличение времени реакции с 8 до 24 ч привело к снижению выхода **93j** до 40%, при этом соотношение изомеров не изменилось. При проведении реакции в MeCN выход значительно снизился, а выделенный продукт состоял из смеси пириимидина (4*R**,5*R**,6*R**)-**94j** и **93j** (два изомера, 35:23) в соотношении 42:58. Реакции **90b-d** с фенилтиокетонами проводили в ТГФ, количество пириимидина в выделенном продукте возрастало при увеличении температуры, времени реакции и избытка нуклеофила, а также при переходе от фенилтиоацетофенона к фенилтиоацетону.

Оксоалкилмочевина **93q** (выход 77%) была получена из сульфона **90a** (1 эквив), NaH (1 эквив) и дибензоилметана (1.05 эквив) в ТГФ (20°C, 8 ч). Енолят бензоилуксусного эфира реагирует с **90a** в MeCN, давая пиримидин **94r**, который был выделен с выходом 39% в виде единственного (4*R**,5*S**,6*R**)-изомера.

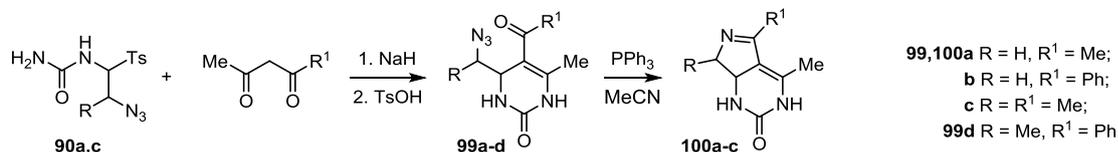
При кипячении в ТГФ (1.7 ч) азидокетоны **93f,g** (два изомера) взаимодействуют с PPh₃ (1.2 эквив) с образованием иминофосфоранов **95e,f**, которые самопроизвольно циклизируются в соответствующие 4-уреидо- Δ^1 -пирролины **96e,f**. Они были выделены с выходом 89% в виде одного *транс*-изомера; *транс*-конфигурация для **96e** в том числе подтверждена данными ¹H,¹H-NOESY эксперимента. При кипячении **93h** с PPh₃ в ТГФ (2 ч) образовывался Δ^1 -пирролин **96g** (выход 74%), который был выделен в виде смеси двух изомеров в соотношении 72:28, различающихся относительной ориентацией Me-группы при C₍₅₎. Продуктом реакции **93q** с PPh₃ является 4-уреидо- Δ^2 -пирролин **97n** (выход 72%), образующийся в результате иминенаминового таутомерного сдвига в промежуточном Δ^1 -пирролине **96n**. Показано, что из мочевины **93** и пиримидинов **94**, за исключением **93f-h,q**, при обработке PPh₃ образуются сложные смеси продуктов. Например, из **93a,j** или **94b,m,r** были получены смеси соответствующих Δ^1 -, Δ^2 -пирролинов и, в некоторых случаях, пирролов. При хроматографическом разделении этих смесей 4-уреидопирролины частично ароматизировались в результате элиминирования мочевины, превращаясь в пирролы.

Разработано три различных способа синтеза 3-функционально замещенных пирролов **98**. Арилсульфонилзамещенные пирролы **98a,c,d,h** были получены взаимодействием соответствующих кетонов **93a,d,e,i** с PPh₃ (1.2 эквив) в ТГФ (кипячение, 2-2.4 ч) с последующим элиминированием мочевины под действием TsOH (0.5 эквив) в промежуточно образующихся пирролинах **96a,c,d,h** (кипячение, 10-30 мин) без их выделения. Общие выходы соединений **98a,c,d,h** после очистки с использованием колоночной хроматографии составили 69-93%. Пиррол **98c** также был получен вторым методом с общим выходом 47% из сульфона **90c**. Согласно второму методу, после завершения реакции между **90c** и енолятом тозилацетона в ТГФ, в реакционную массу добавляли PPh₃ и кипятили (1 ч), затем добавляли TsOH (0.5 эквив) и продолжали кипячение (1.25 ч). Общий выход пиррола **98c**, полученного из сульфона **90c** был выше, чем при получении из мочевины **93d**. Аналогично **98l** был получен из пиримидина **94r** или из сульфона **90a** с общим выходом 83 и 89%, соответственно. Пиррол **98m** синтезировали из сульфона **90c** с выходом 85%. Выход **98b** из **90a** повысился при проведении реакции в MeCN (71%) по сравнению с ТГФ (61%). Пирролы **98j** (выход 77%) и **98k** (выход 79%) образуются из пиримидинов **94m** и **94o** реакцией с PPh₃ последующей ароматизацией под действием TsOH при кипячении в MeCN. Аналогично пиррол **98i** (выход 69%) был получен из кетона **93j** в ТГФ. Ароматизация **96e-g** и **97n** протекает под действием TsOH при кипячении в MeCN с образованием пирролов **98e-g,n** с выходом 93-97%.

6.2.4. Амидоалкилирующие реагенты на основе α -азидоальдегидов в синтезе пирроло[3,4-*d*]пиримидинов

Разработан метод получения труднодоступных пирроло[3,4-*d*]пиримидинов **100a-c** замыканием пиррольного цикла в 4-(α -азидоалкил)пиримидинах **99a-c** в условиях реакции Штаудингера/аза-Виттига. Исходные пиримидины **99a-d** (выходы 55-87%) синтезировали

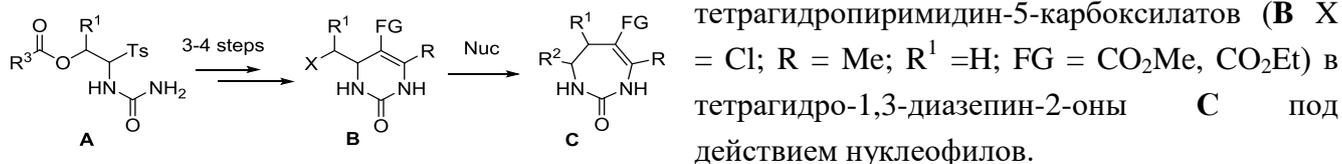
реакцией амидоалкилирования енолятов ацетилацетона или бензоилацетона сульфонами **90a,c** в MeCN (20°C, 8 ч), образовавшиеся продукты дегидратировали без выделения кипячением реакционных масс в присутствии TsOH (2 ч). Пиримидин **99d** был получен в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45. При проведении реакции сульфона **90c** с Na-енолятом ацетилацетона в ТГФ выход **99c** практически не изменяется (58%; в MeCN – 55%), а селективность реакции несущественно снижается (49:51; в MeCN – 39:61).



Замыкание пиррольного цикла в пиримидинах **99a-c** гладко протекает под действием PPh₃ (1.1 эквив) в MeCN (кипячение, 6 ч), при этом бициклы **100a-c** выпадали из реакционной массы в виде осадков и были выделены фильтрованием с выходами 88-92%, соединение **100c** было получено в виде смеси двух изомеров в соотношении 58:42 из пиримидина **99c** (*dr* 60:40).

6.3. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-ацилоксизамещенных альдегидов в синтезе 1,3-дiazепинов и пирролов. Реакции расширения и сужения цикла.

Реакции расширения цикла являются уникальным инструментом синтеза различных гетероциклов. Одной из таких реакций является превращение 2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-



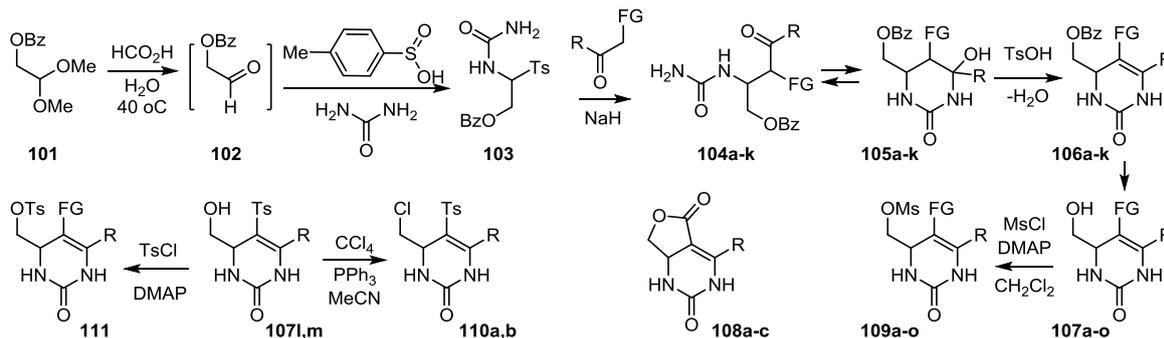
Отсутствие общих способов получения пиримидинов (до начала нашей работы было получено только два исходных пиримидина), способных вступать в эту реакцию, было основным ограничением данного метода. Основываясь на разработанной нами методологии синтеза функционализированных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, мы предположили, что предшественники diaзепинов – пиримидины **B**, содержащие в качестве уходящей группы **X** не только атом хлора, но и группы OMs, OTs и т.д., могут быть получены на основе *N*-[(β-ацилокси-α-тозил)алкил]мочевин **A**.

6.3.1. Синтез функционально замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-diazепин-2-онов

6.3.1.1. Синтез пиримидиновых предшественников

Амидоалкилирующий реагент, сульфенон **103**, имеющий защищенную OH-группу, которая после снятия защиты может быть трансформирована в хорошо уходящую, получали с использованием бензоилоксиэтаноля (**102**). На начальном этапе работы проводили гидролиз ацетала **101** с последующим выделением и очисткой бензоилоксиэтаноля, но в итоге для получения сульфенона **103** ацеталь **101** гидролизовали *in situ* (80% HCOOH, 40°C, 2 ч), далее к полученному раствору альдегида **102** добавляли *n*-толуолсульфиновую кислоту и мочевины, конденсация завершалась при 20°C в течение 20 ч. Выход сульфенона **103** неизменно находился в пределах 82-84%.

В качестве нуклеофильных реагентов мы использовали четыре β-оксоэфира, три 1,3-дикетона, два фенилтиокетона и два тозилкетона с различной электрофильностью атома углерода карбонильной группы. Сульфон **103** реагирует с Na-енолятами СН-кислот (1.00-1.10 эквив) (20 °С, 8-8.5 ч) в MeCN или ТГФ с образованием оксоалкилмочевин **104a-k** в результате нуклеофильного замещения тозилльной группы. Мочевины **104a,c,d-f,j**, обладающие кето-группой с относительно высокой электрофильностью, самопроизвольно полностью циклизируются в соответствующие 4-гидроксиимидины **105a,c,e-f,j**. Соединения **105a,c,e,f,j** были подвергнуты дегидратации без выделения из полученных реакционных масс добавлением TsOH (1.3-1.4 эквив) с последующим кипячением (2 ч). В результате были получены тетрагидропиримидины **106a,c,e,f,j** с выходами 81-91%.



104-159a R = Me, FG = CO₂Et; **b** R = Ph, FG = CO₂Et; **c** R = Bu, FG = CO₂Et; **d** R = FG = CO₂Et; **e** R = Me, FG = C(O)Me; **f** R = Me, R¹ = C(O)Ph; **g** R = Ph, FG = C(O)Ph; **h** R = Me, FG = Ts; **i** R = Ph, FG = Ts; **j** R = Me, FG = SPh; **k** R = Ph, FG = SPh.
107, 109a R = Me, FG = CO₂Me; **b** R² = Ph, FG = CO₂Me; **c** R² = Bu, FG = CO₂Me; **d** R² = FG = CO₂Me; **e** R² = Me, FG = CO₂Et; **f** R² = Ph, FG = CO₂Et; **g** R² = Bu, FG = CO₂Et; **h** R² = FG = CO₂Et; **i** R = Me, FG = C(O)Me; **j** R = Me, FG = C(O)Ph; **k** R² = Ph, FG = C(O)Ph; **l** R = Me, FG = Ts; **m** R = Ph, FG = Ts; **n** R = Me, FG = SPh; **o** R = Ph, FG = SPh; **108a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = Bu; **110a** R = Me, **b** R = Ph.

Дегидратация пиримидина **105d**, полученного из **103** и диэтилового эфира 2-оксобутандиовой кислоты без выделения из реакционной массы, протекает с образованием значительного количества побочных продуктов. Выделенный пиримидин **105d** превращается в тетрагидропиримидин **106d** (95%) при кипячении в MeCN в присутствии TsOH (0.10 эквив). Смесь (94:6) мочевины **104b** (два изомера, 48:46) и пиримидина **105b** (один изомер) с выходом 90% была получена реакцией енолята бензоилуксусного эфира и сульфона **103** в MeCN (20 °С, 8 ч). Циклизация-дегидратация полученной смеси **104b+105b** при кипячении в MeCN в присутствии TsOH (1.00 эквив) завершается в течение 5.5 ч с образованием пиримидина **106b** (72%). Мочевину **104g** (выход 89%) синтезировали из **103** и енолята дибензоилметана в сухом ТГФ. Циклизация-дегидратация мочевины **104g** под действием TsOH (0.5 эквив) гладко протекает в EtOH (кипячение, 5 ч), давая пиримидин **106g** с выходом 82%. Оксоалкилмочевины **104h,i,k** с высокими выходами были получены реакцией **103** с енолятами тозилкетонов или фенилтиоацетофенона. Дегидратация **104h,i,k** протекает при кипячении в MeCN (2-20 ч) под действием TsOH (0.5-3.0 эквив) с образованием тетрагидропиримидинов **106h,i,k** (73-98%).

Снятие сложноэфирной защиты в **106a** под действием MeONa в MeOH (кипячение, 1.5 ч) протекает вместе с переэтерификацией группы COOEt с образованием метилкарбоксилата **107a**. Аналогично синтезировали **107b** (95%) из **106b** (20°C, 27 ч), **107c** (85%) из **106c** (20°C, 24 ч), диметил-5,6-дикарбоксилат **107d** (81%) из **106d** (кипячение, 3 ч) и 5-ацетилпиримидин **107i** (88%) из **106e** (20°C, 2.5 ч).

Этилкарбоксилаты **107e,h** получали действием EtONa на **106a,d** в EtOH при 20°C. Реакция **106b** с KOH в EtOH или водном EtOH, с EtONa в EtOH идет с образованием смесей **107f** и

лактона **108b** (33-37 мол%). Взаимодействием **106b** с K_2CO_3 в EtOH (20°C, 7 дней) была получена смесь пиридина **107f** и лактона **108b** в соотношении 95:5. Гидролиз сложноэфирной группы в практически нерастворимых в воде пиридинах **106c,f-k** проводили при 20 °С под действием КОН в водно-спиртовом растворе, в результате чего с выходом 65-98% были получены 4-(гидроксиметил)пиридины **107g,j-o**.

На основе соединений **107a-o** синтезировали пиридиновые предшественники 1,3-дiazепинов, содержащие в качестве уходящей группы не только атом хлора, но и более легко уходящие группы TsO или MsO.

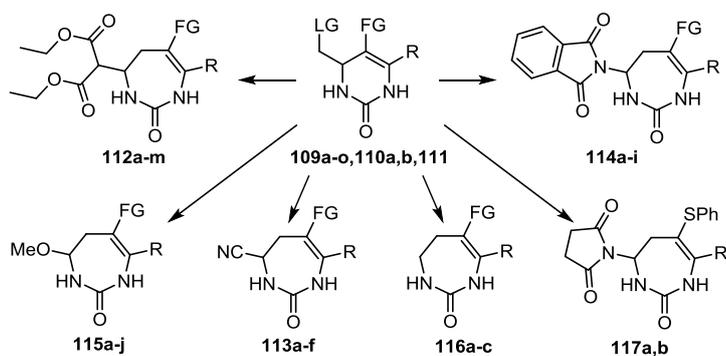
Мезилоксиметилпиридины **109a-h** были получены с выходами 62-93% из пиридинов **107a-h** реакцией с MsCl (1.2 эквив) в присутствии DMAP (1.4 эквив) в CH_2Cl_2 (20°C, 1-1.5 ч). Лактоны **108a,c** (которые присутствовали в виде примеси 2-5% в **107a,e**) полностью удалялись из технических **109a,e,g** в ходе водной обработки. Пиридин **109f** без примеси **108b** был получен кристаллизацией технического продукта. 5-Ацилзамещенные **107i-k** реагируют с MsCl (1.5 эквив) и DMAP (2.0 эквив) в CH_2Cl_2 (20°C, 1.5 ч) с образованием **109i-k** (выходы 70-100%). Реакция **107l** с MsCl (2 эквив) или TsCl (2 эквив) в присутствии DMAP (3 эквив) в $CHCl_3$ протекает с образованием мезилоксиметил- **109l** (84%) или 4-тозилксиметилпиридина **111** (96%) (20 °С, 1 ч). При таком же соотношении реagentов мезилирование **107m** завершается при кипячении в CH_2Cl_2 (45 мин), продукт **109m** был получен с выходом 72% после кристаллизации. Существенное снижение скорости реакции **107m** по сравнению с **107l**, главным образом, обусловлено низкой растворимостью **107m**. 5-Фенилтиопиридины **107n,o** реагируют с MsCl (1.2 и 1.5 эквив) и DMAP (1.4 и 2.0 эквив) в CH_2Cl_2 при 20 °С (2 ч и 2.3 ч). Выходы пиридинов **109n** и **109o** составили 68 и 78% после кристаллизации.

Под действием CCl_4 в присутствии PPh_3 в MeCN (кипячение, 25-30 мин) из **107l,m** были получены 4-хлорметилпиридины **110a,b** с выходами 60 и 90%, соответственно.

Согласно данным ЯМР спектроскопии 5-фенилтиопиридины (**106j,k**; **107n,o**; **109n,o**) в растворе ДМСО- d_6 находятся в конформации с псевдоаксиальной ориентацией заместителя при $C_{(4)}$, что существенно отличается от конформации пиридинов, имеющих другие функциональные группы в пятом положении.

6.3.1.2. Реакция расширения пиридинового цикла

Пиридины **109a-o,110a,b,111** реагируют с различными нуклеофилами, давая функционально замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны.



116a R = Ph, FG = CO₂Me; **b** R = Me, FG = SPh; **c** R = Ph, FG = SPh;
117a R = Me, **b** R = Ph

112a R = Ph, FG = CO₂Me; **b** R = Bu, FG = CO₂Me; **c** R = FG = CO₂Me; **d** R = Ph, FG = CO₂Et; **e** R = Bu, FG = CO₂Et; **f** R = FG = CO₂Et; **g** R = Me, FG = C(O)Me; **h** R = Me, FG = C(O)Ph; **i** R = Ph, FG = C(O)Ph; **j** R = Me, FG = Ts; **k** R = Ph, FG = Ts; **l** R = Me, FG = SPh; **m** R = Ph, FG = SPh.
113a R = Ph, FG = CO₂Me; **b** R = Ph, FG = C(O)Ph; **c** R = Me, FG = Ts; **d** R = Ph, FG = Ts; **e** R = Me, FG = SPh; **f** R = Ph, FG = SPh;
114a R = Ph, FG = CO₂Me; **b** R = Bu, FG = CO₂Me; **c** R = Ph, FG = CO₂Et; **d** R = Bu, FG = CO₂Et; **e** R = Me, FG = C(O)Ph; **f** R = Me, FG = Ts; **g** R = Ph, FG = Ts; **h** R = Me, FG = SPh; **i** R = Ph, FG = SPh;
115a R = Ph, FG = CO₂Me; **b** R = Bu, FG = CO₂Me; **c** R = FG = CO₂Me; **d** R = Me, FG = C(O)Me; **e** R = Me, FG = C(O)Ph; **f** R = Ph, FG = C(O)Ph; **g** R = Me, FG = Ts; **h** R = Ph, FG = Ts; **i** R = Me, FG = SPh; **j** R = Ph, FG = SPh;

Из пиримидинов **109b-d,f-m** и натриймалонового эфира (1.1-1.3 эквив) в MeCN (20 °C, 1-4.5 ч) были получены диазепины **112a-i** с выходами 70-94%. Реакция **109n,o** (FG = SPh) гладко протекает в ТГФ (20°C, 5 ч), давая **112l** (90%) и **112m** (92%).

Показано, что оптимальным растворителем для синтеза диазепинов **113a,b** из **109b,k** и NaCN является ДМСО, реакция протекает при 20 °C, выходы цианоадиазепинов **113a,b** после хроматографирования составили 87 и 83%. Мезилоксиметилпиримидины **109l,m** реагируют с NaCN в ДМФА (20°C, 1.5-5 ч) с образованием **113c,d** с выходами 95 и 65%. Соединение **113c** было также получено реакцией **109l** или **111** с NaCN в присутствии 18-краун-6 в MeCN (20°C). При действии NaCN (1.5-2.0 эквив) на 5-фенилтиопиримидины **109n,o** при 20°C в ДМФА или в присутствии 18-краун-6 (0.1-0.2 эквив) при кипячении в MeCN, ТГФ или 1,4-диоксане образовывались смеси **113e,f** и неидентифицируемых побочных продуктов, количество которых сильно зависело от концентрации **109n,o**. В оптимизированных условиях **113e** и **113f** были выделены с выходами 55 и 63% с использованием колоночной хроматографии.

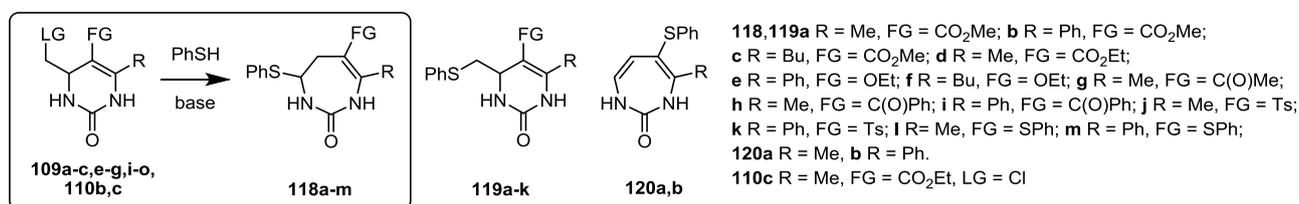
Фталимидоадиазепины **114a,c,f-i** были получены с высокими выходами реакцией **109b,f,l-o** с фталимидом калия при кипячении в MeCN. Взаимодействие пиримидинов **109c,g,j** с фталимидом калия гладко протекает в ДМСО (20°C, 2 ч) с образованием **114b,d,e** (84-92%).

Метоксиадиазепины **115a-f** синтезировали с выходом 69-95% реакцией пиримидинов **109b-d,i-k,l,n,o** с раствором MeONa (2.3-3.0 эквив) в MeOH (20°C, 1-4 ч), реакция 4-хлорметилпиримидина **110b** завершается при кипячении в течение 2 мин.

Диазепины **117f** и **117b** были получены с выходами 93 и 92% при кипячении **109n,o** с сукцинимидом натрия в ТГФ (4 ч).

Под действием NaBH₄ (1.5 эквив) в MeCN (20°C, 1 ч) или в ТГФ (кипячение, 2 ч) из карбоксилата **109b** образовывались технические смеси с примерно одинаковым содержанием диазепина **116a** (данные ЯМР). Хроматографическое разделение этой смеси дало **116a** с выходом 43%. Пиримидины **109n,o** реагируют с NaBH₄ при кипячении в ТГФ (1.8-4.2 ч) с образованием **116b** и **116c** с хорошими выходами.

Изучена реакция 4-мезилоксиметилпиримидинов **109a-c,f,g,i-k** с PhSNa, полученным при обработке PhSH гидридом натрия. Показано, что при действии PhSNa на **109a** в сухом MeCN (20°C, 2 ч) образование 4-фенилтиодиазепина **118a** сопровождается побочными реакциями. В то же время, в ТГФ реакция соединений **109a** и **109e** с PhSNa в (20°C, 2 ч) протекает гладко с образованием диазепинов **118a** и **118d** с высокими выходами (93 и 96%, соответственно).



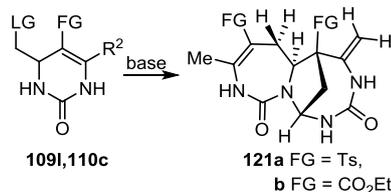
Аналогично протекает реакция других карбоксилатов **109b,c,f,g** с PhSNa (ТГФ, 20°C) с образованием соответствующих диазепинов **118b,c,e,f** с хорошими выходами. Следует отметить, что небольшой избыток PhSH (6-9 мол%) в реакциях **109b** и **109f** (R² = Ph) не привел к образованию пиримидинов **119b,e**. В отличие от этого, при действии PhSNa (1.14 эквив) на 6-бутилпиримидин **109g** в присутствии 2 мол% PhSH (ТГФ, 20 °C, 2 ч 45 мин) была получена

смесь **118f** и **119f** в соотношении 93:7. Хроматографическое выделение с последующей трехкратной кристаллизацией не привело к удовлетворительной очистке диазепина **118g**, полученного реакцией **109i** с PhSNa (1.10 эквив) в присутствии PhSH (0.02 эквив) в ТГФ (20°C, 1 ч). При проведении реакции **109i** с PhSNa (1.10 эквив) в MeCN (20°C, 2 ч) чистый диазепин **118g** был выделен без использования хроматографии с выходом 80%. Реакцию 5-бензоилпиримидина **109j** с PhSNa (1.10 эквив) проводили при полном отсутствии PhSH (20°C, 2 ч). И в MeCN, и в ТГФ образование **118h** сопровождалось побочными реакциями. В результате хроматографической очистки технических продуктов большая часть примесей была удалена. В MeCN был получен **118h** с примесью 2 мол% **119h**, в ТГФ – с 3 мол% **119h**. Реакция **109k** с PhSNa (1.11 эквив) в ТГФ (20°C, 2 ч) дала диазепин **118i** (выход 80%), который был выделен с помощью хроматографии.

На примере реакции 4-хлорметилпиримидина **110c** с PhS-анионом, который является сильным нуклеофилом с относительно низкой основностью, изучено влияние соотношения реагентов, растворителя, времени и температуры реакции на состав образующихся продуктов. При взаимодействии **110c** с PhSNa (1.08 эквив) в MeCN (20°C, 7 ч) была получена смесь диазепина **118d** и пиримидина **119d**, образовавшегося в результате нуклеофильного замещения атома хлора в **110c**, в соотношении 97:3. В этих условиях при проведении реакции в ТГФ выделенный продукт представлял собой смесь диазепина **118d** и исходного пиримидина **110c** (91:9). В EtOH скорость и селективность взаимодействия **110c** с PhSK сильно снижаются из-за снижения основности и нуклеофильности PhSK в полярном протонном растворителе. Наличие PhSH в реакционной массе оказывает существенное влияние на соотношение **118d:119d** и скорость реакции. С ростом количества PhSH при взаимодействии **110c** с PhSNa (1.05-1.10 эквив) в MeCN количество пиримидина **119d** увеличивается, а скорость реакции существенно снижается. В присутствии более чем 1.90 эквивалентов PhSH из **110c** и PhSNa (1.10 эквив) образовывался исключительно пиримидин **119d** (MeCN, 20°C, 73 ч). В этих условиях при кипячении реакция завершается в течение 7 ч, давая смесь **118d:119d** (15:85). Превращение **110c** в **118d** и/или **119d** протекает в условиях кинетического контроля. В результате установлено, что в апротонных растворителях (MeCN или ТГФ) и реакционной среде с высокой основностью (без PhSH) тиофенолят анион действует как основание, при этом из пиримидина **110c** в конечном итоге образуется диазепин **118d**. Добавление PhSH снижает основность PhS-аниона, что приводит к снижению количества получаемого диазепина **118d**. В этом случае соединение **110c** реагирует с PhSNa по механизму S_N2, давая пиримидин **119d**.

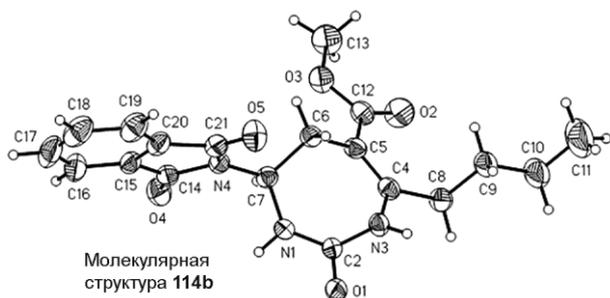
Диазепины **118j,k** были получены из **109l,m** и **110b** реакцией с PhSNa (1.1-1.5 эквив) в MeCN (20°C, 4-5 ч). Выход **118k** не зависел от структуры исходного пиримидина (**110b** или **109m**) и составил 65% после хроматографии. Реакция **109n,o** (FG = SPh) с PhSNa приводит к образованию трех различных продуктов: тетрагидродиазепинонов **118l,m**, дигидродиазепинов **120a,b** и пиримидинов **119l,m**. В оптимальных условиях суммарное количество побочных продуктов не превышало 5%, а выход **118l** и **118m** составил 93 и 95%, соответственно. Образование **119l,m** из **109n,o** протекает без большого избытка PhSH, ему способствовали увеличение температуры и избытка нуклеофила. В условиях реакции происходит отщепление PhSH из **118l,m**, в результате которого получают дигидродиазепины **120a,b**. Количество **120a,b** возрастает с увеличением времени реакции при 20°C и при кипячении, при увеличении

количества нуклеофила и с увеличением температуры реакции. Тенденция к элиминированию PhSH у 7-фенилдиазепина **118m** выше по сравнению с 7-метилдиазепином **118l**.



Реакция пиридина **110c** с NaH (1.1 эквив) в MeCN при 20 °С протекает с образованием трициклического бис-диазепинона **121b** в виде одного (1*R**,6*S**,6*aS**)-диастереомера, относительная конфигурация которого была определена ¹H,¹H NOESY экспериментом. В описанных условиях бицикл **121b** был получен из **110c** (выход 79%) в ДМФА (20 °С, 6 ч).

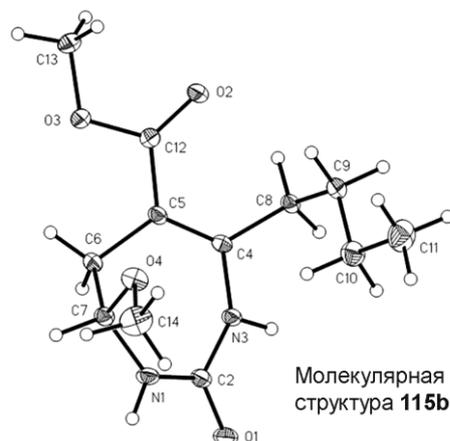
При использовании NaH (1.1 эквив) в менее полярном растворителе (ТГФ, 1,4-диоксан), нуклеофильного KOH (1.1 эквив) в MeCN (20 °С) или меньшего количества NaH (0.95 эквив) реакция протекает с образованием большого количества примесей. При действии DBU (1.35 эквив) на **110c** продукт **121b** был получен с выходом 59% (MeCN, 20 °С, 24 ч). В присутствии слабых оснований (DABCO, *i*-Pr₂NEt) димеризация **110c** не идет. Из **109i** при действии NaH (MeCN, 20 °С) бис-диазепинон **121a** (выход 92%) был получен в виде (1*R**,6*S**,6*aS**)-диастереомера (данные ¹H,¹H-ROESY).



Таким образом, из приведенных данных видно, что 4-метилоксиметилтетрагидропиридины являются наилучшими исходными соединениями для синтеза диазепинов по сравнению с 4-хлорметил- или 4-тозилоксиметилпроизводными.

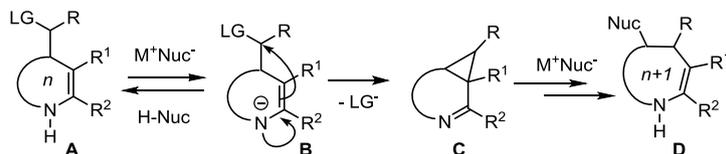
Диазепиновая структура полученных продуктов **112a-m**, **113a-f**, **114a-i**, **115a-j**, **116a-c** и

118a-m была подтверждена данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. На основании величин КССВ можно сделать вывод, что диазепины **114a-i** и **117a,b** в растворах в ДМСО-*d*₆ преимущественно существуют в конформации с псевдоэкваториальной ориентацией фталимидного или сукцинимидного заместителя, а соединения **112**, **113**, **115** и **118** – в конформации с псевдоаксиальной ориентацией заместителя в этом положении. Структуры диазепинов **113b**, **114b** и **115a,b** также подтверждены данными РСА для монокристаллов, из которых следует, что цианогруппа в **113b** и метоксигруппа в **115a,b** имеют псевдоаксиальную ориентацию (величины торсионных углов O-C7-C6-C5 или NC-C7-C6-C5 составляют 46.1-55.1°), а фталимидный заместитель в диазепине **114b** – псевдоэкваториальную (величина торсионного угла N-C7-C6-C5 составляет 169.9°).



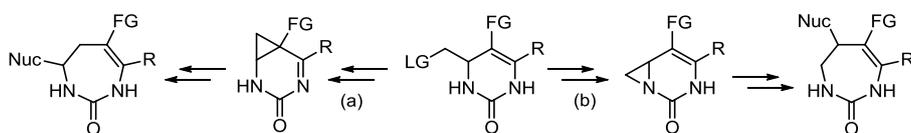
6.3.1.3. Механизм расширения пиридинового цикла

В реакцию расширения цикла на один атом углерода под действием нуклеофилов могут вступать различные азотсодержащие гетероциклы с общей структурой А, в том числе из тетрагидропиридинообразуются диазепины, из 1,4-дигидропиридинообразуются азепины, из 9,10-дигидроакридинообразуются дибензоазепины.

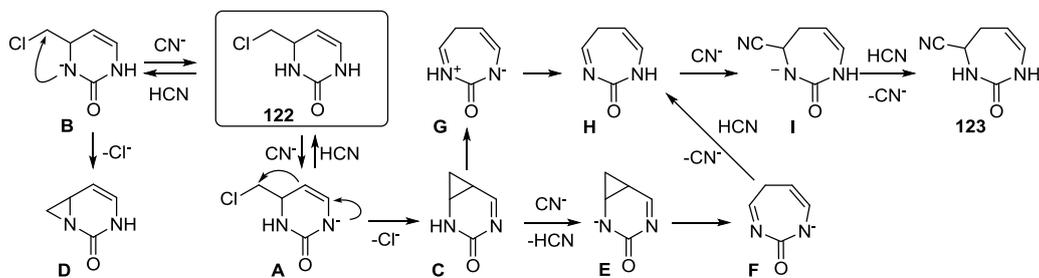


Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что все эти реакции начинаются с отщепления протона от группы NH под действием нуклеофила с образованием аниона **B**. Предполагалось, что в результате последующего внутримолекулярного нуклеофильного замещения уходящей группы образуются циклопропановые интермедиаты **C**, превращения которых, включающие раскрытие цикла, дают продукты расширения **D**. Следует отметить, что экспериментальных подтверждений образования интермедиатов **C** до настоящего времени опубликовано не было.

Очевидно, что расширение цикла *N*-незамещенных тетрагидропиримидинов в тетрагидро-1,3-дiazепины может протекать или через циклопропановые или азиридиновые интермедиаты.



С использованием 4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она (**122**) в качестве модельного соединения мы провели DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) для обоих путей (**a** и **b**) его реакции с цианид-ионом в газовой фазе и в растворе MeCN. Были рассчитаны три принципиальных стадии для обоих путей: (а) депротонирование $N_{(1)}$ H или $N_{(3)}$ H в **122** под действием нуклеофила с образованием соответствующих анионов **A** и **B**; (b) образование циклопропанового или азиридинового бициклического интермедиатов **C** и **D** из анионов **A** или **B**, соответственно; (с) раскрытие циклопропанового кольца в интермедиате **C** с образованием продуктов расширения цикла с их последующим превращением в конечный diaзепинон **123**.

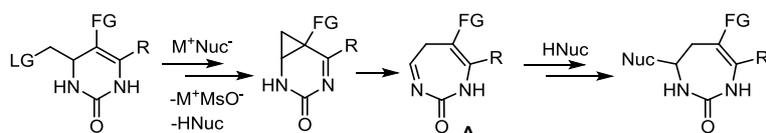


Расчеты показали, что образование аниона **A** при депротонировании группы $N_{(1)}$ H является намного более предпочтительным по сравнению с образованием аниона **B**. Более высокая стабильность аниона **A** относительно **B** ($\Delta G = 5.29$ ккал/моль в газовой фазе и 4.09 ккал/моль в MeCN) объясняется эффективной делокализацией отрицательного заряда в этом анионе. Поэтому равновесная концентрация аниона **B**, приводящего к образованию азиридинового интермедиата **D** (путь **b**), крайне низкая, следовательно, расширение цикла протекает через циклопропановые интермедиаты **C** (путь **a**).

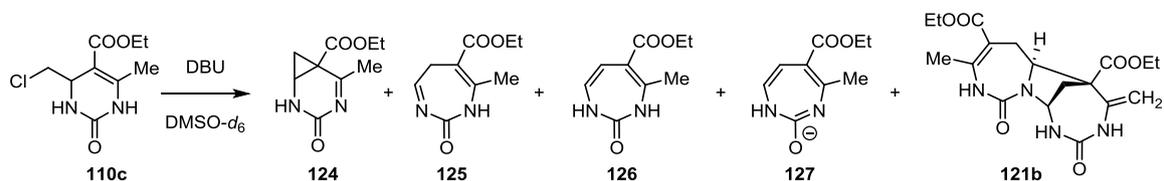
Внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома хлора в анионах **A** и **B** приводит к образованию интермедиатов **C** и **D**. Для обеих реакций были найдены относительно низкие барьеры активации ($\Delta G = 8.04$ и 9.10 ккал/моль в газовой фазе, 8.74 и 9.52 ккал/моль в MeCN, соответственно) и уменьшение свободной энергии Гиббса.

Детальные расчеты с использованием CN^- в качестве основания показали, предпочтительным путем раскрытия циклопропанового кольца в бицикле **C** является NH депротонирование с одновременным разрывом нулевого мостика. Первоначальные продукты расширения цикла далее превращаются в дигидродиазепинон **H** после чего происходит присоединение HCN к двойной связи C=N с образованием конечного диазепина **123**. Следует отметить, что превращение бицикла **C** в диазепин **H** под действием основания является термодинамически выгодным процессом ($\Delta G = -8.16$ ккал/моль в растворе MeCN).

По всей видимости, расширение пиримидинового цикла 5-функционально замещенных пиримидинов в диазепины под действием оснований в целом происходит аналогично тому, как описано для **122**, при этом наличие электрооакцепторного заместителя при $\text{C}_{(5)}$ в исходном пиримидине (FG = Ts, C(O)R, CO₂R) ускоряет реакцию, а электронодонорного (FG = SPh) – замедляет.



Согласно обсуждавшемуся выше механизму превращение пиримидинов в диазепины состоит из двух последовательных наборов реакций. Первый набор включает стадии расширения пиримидинового цикла, контролируемые только основностью нуклеофила, в результате чего получают дигидродиазепиноны **A**, а второй набор – нуклеофильное присоединение к дигидродиазепинону **A** с образованием конечных продуктов. Первый набор реакций может протекать без нуклеофила под действием подходящего ненуклеофильного основания (например, DBU). Методом ¹H ЯМР спектроскопии изучена реакция **110c** (C = 0.042 моль/л) с DBU (1.47 эквив) в ДМСО-*d*₆ в ампуле ЯМР.



После завершения реакции (через 3 дня) образовалась смесь дигидродиазепина **126** и бис-диазепинона **121b** в соотношении 66:34. Кроме **126** и **121b**, в спектре ¹H ЯМР реакционной массы наблюдались сигналы трех промежуточных соединений: бициклического соединения **124**, дигидродиазепинона **125** и аниона **127** (сопряженного основания **126**). Образование соединений **124** и **125** подтверждает обсуждавшийся выше механизм реакции. В отсутствие нуклеофилов первоначально образовавшийся продукт расширения цикла **125** превращается в **126** в результате ацилимин-енамидного таутомерного сдвига в его сопряженное основание **127** под действием DBU. В присутствии DBU происходит димеризация соединения **125**, обладающего иминовым и енамидным фрагментами, с образованием трицикла **121b**. Изучение реакции 4-метилоксиметилпиримидина **109e** с DBU (C = 0.069 моль/л) в ДМСО-*d*₆ дало похожие результаты, но скорость реакции была выше по сравнению с **110c**.

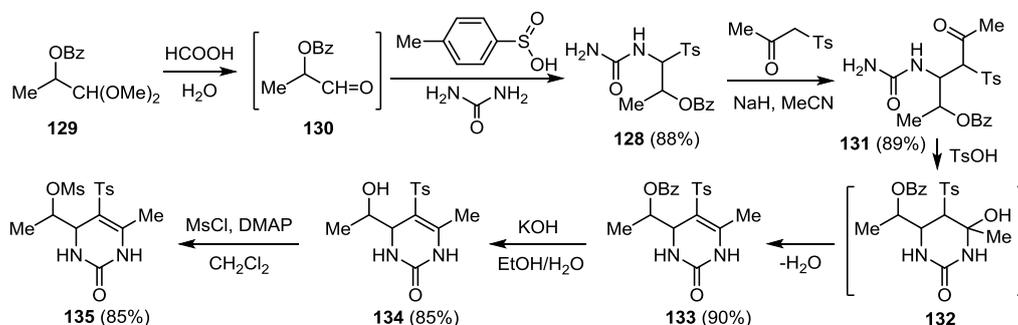
Аналогично проводили мониторинг реакции 4-метилоксиметилпиримидинов **109n,o** (FG = SPh) с DBU (2.5-4 эквив) в ДМСО-*d*₆. Реакция **109o** (R = Ph) протекала очень быстро, через 9 мин после начала количество исходного пиримидина составляло 8 мол%.

реакционной массы наблюдались сигналы дигидродиазепина **120b** (65%), его сопряженного основания (13%) и бициклического интермедиата (14%). Характеристическим сигналом бициклического интермедиата, 5-фенил-6-(фенилтио)-2,4-дизабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-3-она, является сигнал 1-Н протона при 5.53 м.д. (дд, $J = 11.2$ и 2.8 Гц). Через 2 дня в спектре присутствовали только сигналы соединения **120b**.

6.3.1.4. Диастереоселективность реакции расширения пиримидинового цикла

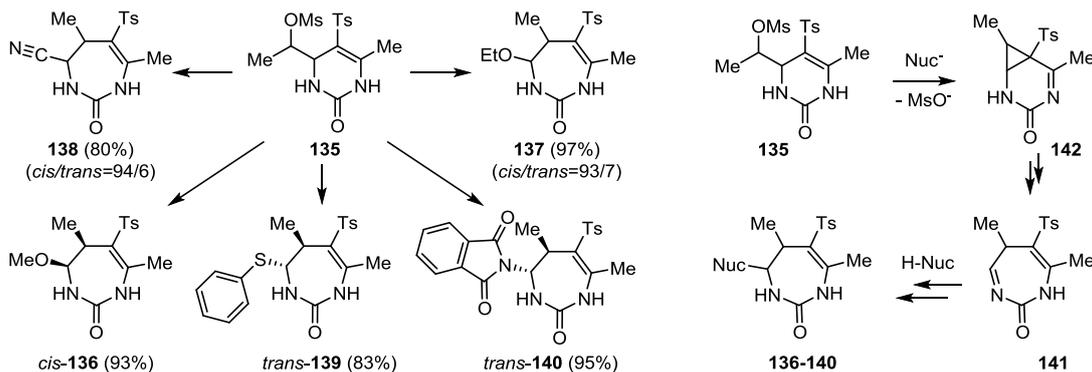
Создание второго стереоцентра в 4-(1-мезилоксиалк-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онах позволяет получить представление о диастереоселективности реакции расширения пиримидинового цикла под действием нуклеофильных реагентов.

Амидоалкилирующий реагент, сульфон **128**, синтезировали добавлением к раствору альдегида **130**, образовавшемуся после гидролиза ацетала **129** (80% водная HCOOH, 40 °C, 4 ч), *m*-толуолсульфиновой кислоты (1 эквив), мочевины (5 эквив) и воды. Конденсация завершается в течение 21 ч при комнатной температуре. Сульфон **128** был выделен с выходом 88% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 94:6.



Реакцией сульфона **128** с енолятом тозилацетона в MeCN (20°C, 8 ч) была получена оксоалкилмочевина **131** с выходом 89%. Гетероциклизация-дегидратация соединения **131** протекает в MeCN (кипячение, 2 ч) в присутствии TsOH (0.5 эквив) с образованием тетрагидропиримидина **133**. Гидролиз сложноэфирной защитной группы в **133** идет при действии водно-спиртового раствора KOH (20 °C, 4 ч) с образованием **134** (выход 85%). Реакцией **134** с MsCl (2 эквив) в присутствии DMAP (3 эквив) в CH₂Cl₂ (20°C, 2 ч) был получен пиримидин **135** (*dr* 55:45) с выходом 85%. Технический продукт использовался для проведения реакции расширения цикла.

При взаимодействии смеси диастереоизомеров **135** (55:45) с MeONa в MeOH (20 °C, 2.5 ч) был получен 4-метоксидиазепин **136** (выход 93%) в виде единственного *цис*-диастереомера.

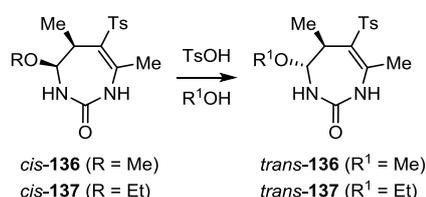


Аналогично синтезировали 4-этоксидиазепин **137** (выход 97%) из **135** при действии EtONa в EtOH (20 °С, 2 ч) с высокой *цис*-диастереоселективностью (*цис/транс* = 93/7).

Реакция соединения **135** с NaCN (2.88 эквив) в ДМСО (20 °С, 6 ч) дает Diazepin **138** (выход 80%) в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров в соотношении 94:6. Пиримидин **135** реагирует с PhSNa (1.14 эквив), полученным при взаимодействии PhSH с NaN, в ТГФ (20 °С, 2 ч) с образованием *транс*-изомера 4-фенилтиодиазепина **139**, который был выделен с выходом 83% с использованием колоночной хроматографии. Полная *транс*-диастереоселективность наблюдается также при взаимодействии пиримидина **135** с фталимидом калия (1.29 эквив) в MeCN (кипячение, 1.5 ч) или в ДМСО (20°С, 6 ч), в результате которого был получен *транс*-фталимидодиазепин **140** с выходами 95 или 82%, соответственно.

Структура соединений **136-140** была подтверждена данными 1D и 2D ЯМР (¹H, ¹H-COSY, ¹H, ¹³C-HSQC, ¹H, ¹³C-NMBC) спектров. Структура метоксидиазепина *цис*-**136** также доказана рентгеноструктурным анализом монокристалла.

Все описанные выше реакции расширения цикла протекают с полной (для **136**, **139** и **140**) или с высокой диастереоселективностью (для **137**, **138**). Поэтому образование Diazepin **136-140** из смеси изомеров (55:45) исходного пиримидина **135** протекает через один и тот же интермедиат с одним стереогенным центром. Мы предполагаем, что этим интермедиатом может быть дигидродиазепин **141**, возникающий при разрыве нулевого мостика в бициклическом соединении **142**. Таким образом, стереоселективность реакции расширения цикла зависит от присоединения нуклеофила к C=N двойной связи интермедиата **141**. Природа нуклеофила сильно влияет на диастереоселективность расширения цикла, которая изменяется от *цис*-процесса (для MeONa, EtONa и NaCN) до *транс*-процесса (для PhSNa и фталимида калия). Это объясняется реакциями интермедиата **141** с нуклеофилами в условиях кинетического контроля. Объемные арилсодержащие нуклеофилы атакуют атом C₍₄₎ в **141** исключительно со стороны, противоположной 5-Me группе с образованием *транс*-Diazepin **139** и **140**, в то время как атака небольших нуклеофилов со стороны 5-Me группы приводит к образованию *цис*-Diazepin **136-138**. Мы предполагаем, что одной из причин, вызывающих *цис*-селективность, могут быть стереоэлектронные эффекты.

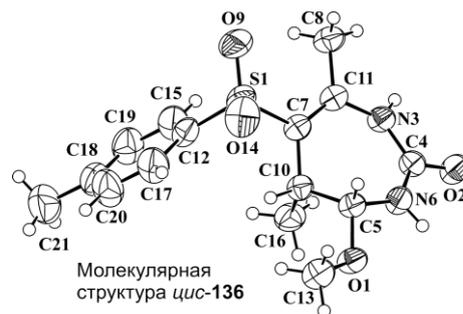


Протекание реакции **135** с MeONa или EtONa в условиях кинетического контроля подтверждается изомеризацией получающихся *цис*-**136** и *цис*-**137** в соответствующие *транс*-изомеры. В присутствии TsOH (0.1 эквив) из *цис*-**136** в MeOH (20 °С, 30 мин) был получен *транс*-**136** (87%), а из *цис*-**137** или *цис*-**136** в EtOH (кипячение, 30 мин) – *транс*-**137** (76-97%).

Мы предполагаем, что эта изомеризация протекает по механизму S_N1 через образование ацилиминиевого катиона, к которому далее присоединяется нуклеофил. Полученные данные свидетельствуют о том, что *цис*-**136** и *цис*-**137**, образующиеся в ходе расширения пиримидинового цикла в **135** являются термодинамически менее устойчивыми, чем соответствующие *транс*-изомеры, что также подтверждается DFT расчетами, проведенными для различных конформеров *цис*-**136** и *транс*-**136**.

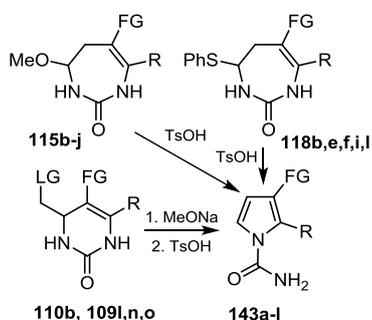
Структура Diazepin **136-140** подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии. Величина KCCB между протонами N₍₃₎H и 4-H для *цис*-**136**, *цис*-**137** (1.3-1.4 Гц) в растворе ДМСО-*d*₆

свидетельствует о том, что эти соединения существуют в конформации с псевдоэкваториальной ориентацией алкоксигруппы, а *транс*-**136**, *транс*-**137** (6.2 Гц) – с псевдоаксиальной. Группа 5-Me в *цис*-**136**, *цис*-**137** и *транс*-**136**, *транс*-**137** имеет псевдоаксиальную ориентацию, что следует из отсутствия дальней КССВ между протонами 5-H и 7-CH₃ и наличия в *цис*-**136**, *цис*-**137** дальней КССВ между протонами N₍₃₎H и 5-H (1.5 Гц). Стереохимия метоксидиазепина *цис*-**136** была установлена с использованием РСА для его монокристалла.



6.3.2. Синтез 1-карбамоилпирролов реакцией сужения цикла тетрагидро-1,3-диазепинов

Метокси- и фенилтиодиазепины **115** и **118** под действием TsOH превращаются в труднодоступные 1-карбамоилпирролы. При кипячении в EtOH или в MeCN сужение цикла в метоксидиазепине **115e** завершается в течение 30 мин с образованием 3-бензоилпиррола **143g** с

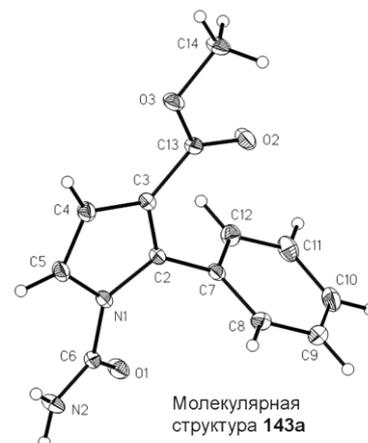


- 143a** R = Ph, FG = CO₂Me;
b R = Ph, FG = CO₂Et;
c R = Bu, FG = CO₂Et;
d R = Bu, FG = CO₂Me;
e R = FG = CO₂Me;
f R = Me, FG = C(O)Me;
g R = Me, FG = C(O)Ph;
h R = Ph, FG = C(O)Ph;
i R = Me, FG = Ts;
j R = Ph, FG = Ts;
k R = Me, FG = SPh;
l R = Ph, FG = SPh.

выходами 92 или 96%. Поскольку природа растворителя практически не влияет на выход и чистоту продукта, то реакции с остальными диазепинами проводили в MeCN. В описанных условиях соединение **143h** образовывалось с высоким выходом как из метоксидиазепина **115f** так и из фенилтиодиазепина **118i**. Аналогично были получены пиррол-3-карбоксилаты **143a-c**

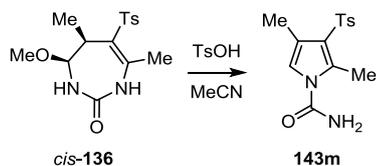
из фенилтиодиазепинов **118b,e,f** и **143d,e** из метоксидиазепинов **115b,c** и 3-ацетилпиррол **143f** из **115d** с хорошими выходами. Структуры карбамоилпирролов **143a,f** подтверждены в том числе данными РСА для монокристаллов.

Пиррол **143k** был получен из диазепина **115i** при кипячении в MeOH (30 мин) в присутствии TsOH (0.1 эквив) с выходом 89%. В этих условиях диазепины **115g,h,j** реагируют медленнее и с образованием побочных продуктов. Из **115j** под действием TsOH (0.1 эквив) в кипящем MeOH (3 ч) образовывалась смесь, состоящая из исходного диазепина, **143l** и дигидродиазепина **120b** в соотношении 14:61:25. Использование EtOH (95%) вместо MeOH привело к улучшению селективности реакции. Пирролы **143i,j,l** (78-96%) были синтезированы из диазепинов **115g,h,j** при кипячении в EtOH в присутствии TsOH (0.05-0.1 эквив).



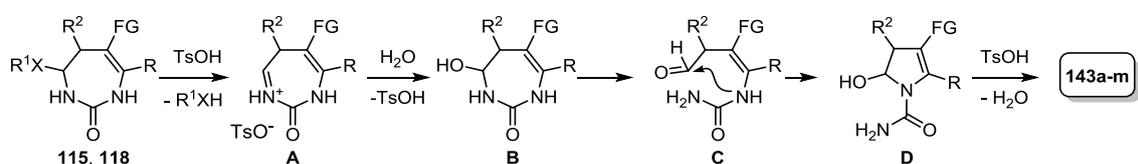
Аналогично из фенилтиодиазепина **118m** получен пиррол **143k** (выход 84%). Увеличение селективности реакции при использовании EtOH вместо MeOH может быть связано с наличием воды в EtOH, так как диазепин **115j** гладко превращался в пиррол **143l** в 95% водном MeOH (кипячение, 50 мин) в присутствии TsOH (0.10 эквив). Пирролы **143i-l** были получены из пиримидинов **109l,n,o** и **110b** без выделения промежуточно образующихся метоксидиазепинов **115g-j** каскадной реакцией расширения-сужения цикла. Пиррол **143k** (выход 89%) синтезировали кипячением реакционной массы, образовавшейся после завершения реакции

109n с MeONa в MeOH, в присутствии TsOH в течение 25 мин. Во всех остальных случаях, после завершения реакции между пиримидинами **109l,o** и **110b** и MeONa в MeOH растворитель упаривали, а реакцию сужения цикла проводили в EtOH в присутствии TsOH и получали пирролы **143i,j,l**.



Пиррол **143m** был получен с выходом 98% из *cis*-**136** и TsOH (0.3 эквив) в MeCN (кипячение, 30 мин); при проведении реакции в EtOH (кипячение, 1 ч) образовывалась смесь 1-карбамоил-1*H*-пиррола **143m** и *транс*-**137** в соотношении 16:84. Существенный эффект, который оказывает 5-Ме группа в **136** и **137** на ход реакции сужения цикла, можно объяснить в контексте приведенного ниже механизма тем, что диазепиновая система в промежуточно образующемся 4-гидрокси-5-метилдiazепин-2-оне обладает большей устойчивостью, по сравнению с 5-незамещенными аналогами.

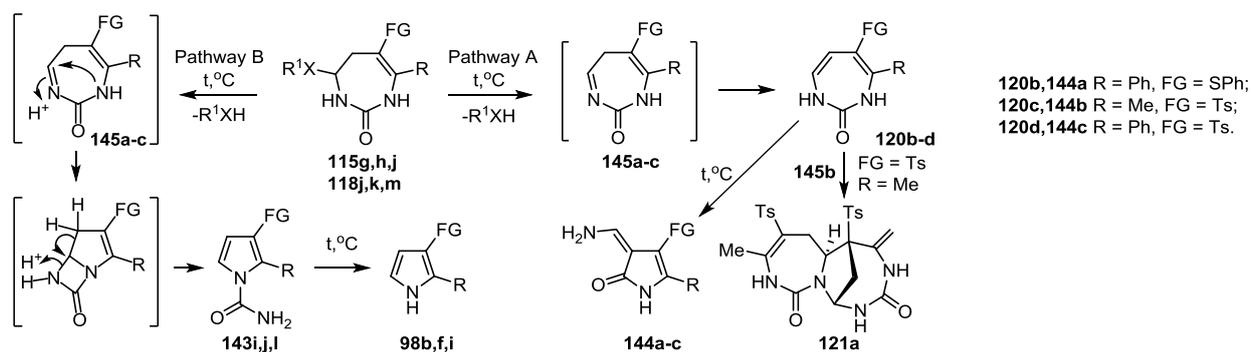
Механизм образования пирролов **143i-l** включает кислотно-катализируемое элиминирование MeOH (или PhSH), за которым следует присоединение воды к получающимся ацилиминиевым ионам **A**, приводящее к 4-гидроксидазепинам **B**. Раскрытие цикла с последующей рециклизацией мочевины **C** дает пирролины **D**, дегидратация которых под действием TsOH приводит к образованию конечных продуктов. Участие воды в этом процессе хорошо согласуется с экспериментальными данными.



Механизм образования пирролов **143i-l** включает кислотно-катализируемое элиминирование MeOH (или PhSH), за которым следует присоединение воды к получающимся ацилиминиевым ионам **A**, приводящее к 4-гидроксидазепинам **B**. Раскрытие цикла с последующей рециклизацией мочевины **C** дает пирролины **D**, дегидратация которых под действием TsOH приводит к образованию конечных продуктов. Участие воды в этом процессе хорошо согласуется с экспериментальными данными.

6.3.3. Синтез дигидро-1,3-дiazепинов и их превращение в пирролоны

Изучена термическая стабильность растворов 4-метокси- **115g,h,j** и 4-фенилтиодiazепинов **118j,k,m**. Показано, что в интервале температур 90-100°C в этих соединениях протекает элиминирование MeOH или PhSH с образованием 2,3-дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов **120b-d**.

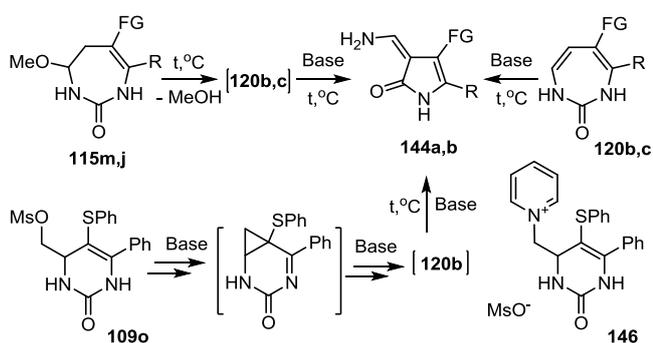


Предварительно термолитиз соединений **115g,h,j** и **118j,k,m** был изучен с использованием ¹H ЯМР спектроскопии. Растворы соединений **115g,h,j** и **118j,k,m** в ДМСО-*d*₆ в ампулах ЯМР нагревали при различных температурах и в течение различного времени, а затем определяли состав образовавшихся реакционных смесей. Из полученных данных следует, что основными продуктами термолитиза **115g,h,j** и **118j,k,m** являются дигидродiazепины **120b-d**, при этом степень конверсии исходных соединений сильно зависит от заместителя при C₍₄₎. Скорость

реакции фенилтиодиазепинов **118j,k,m** ниже, чем метоксиадиазепинов **115g,h,j**. Вместе с **120b-d** всегда образовывалось некоторое количество 1-карбамоил-1*H*-пирролов **143i,j,l**, 1*H*-пирролов **98b,f,i**, 3-(аминометил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-онов **144a-c** и бис-дiazепинон **121a** (в случае **115g**). Количество этих продуктов зависело от структуры исходного соединения, температуры и времени реакции. В основном, увеличение температуры и уменьшение времени реакции приводило к увеличению количества **120b-d** в смеси. В оптимальных условиях выходы соединений **120b-d** из **115g,h,j**, определенные методом ^1H ЯМР спектроскопии составили 71-91%. В этих условиях (ДМСО, 135°C, 30 мин) из **115g,h,j** препаративно были получены соединения **120b-d**, выходы которых после хроматографического выделения составили 53-73%.

Дополнительные эксперименты показали, что длительное нагревание дигидродиазепинов **120b-d** в ДМСО- d_6 приводит к их медленному превращению, в основном, в пирролоны **144a-c**. Термолиз соединений **115g,h,j** и **118j,k,m** протекает по двум независимым направлениям. Согласно первому направлению образуются diaзепины **120b-d**, которые далее медленно превращаются в пирролоны **144a-c**; согласно второму – образуются карбамоилпирролы **143i,j,l**, из которых получают пирролы **98i,b,f**. По-видимому, термическое элиминирование MeOH из **115j,g,h** протекает с образованием иминовых интермедиатов **145a-c**, таутомерный сдвиг водорода в которых дает более стабильные енамины **120b-d**.

Существует несколько возможных путей превращения **115g,h,j** и **118j,k,m** в пирролы **143i,j,l**. Один из них может включать гидролиз **115g,h,j** и **118j,k,m** с участием следов остаточной воды в ДМСО с образованием гидросидиазепинов **115** ($\text{R}^1\text{X} = \text{OH}$), за которым следует раскрытие семичленного цикла с последующим замыканием ациклической формы в пятичленный цикл. Однако термолиз diaзепинов **115j,h** и **118k** при кипячении в толуоле или ксилоле, где количество воды крайне мало, также привел к образованию значительного количества (до 30%) пирролов **143l,j** вместе с diaзепинами **120b,d** и другими продуктами. Поэтому мы предполагаем, что соединения **143i,j,l** получают в результате трансаннулярной атаки атома азота $\text{N}_{(1)}$ на атом углерода $\text{C}_{(4)}$ иминовых интермедиатов **145a-c** с образованием производных 1,6-дiazабипило[3.2.0]гепт-2-ен-7-она с последующим разрывом связи $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(6)}$.

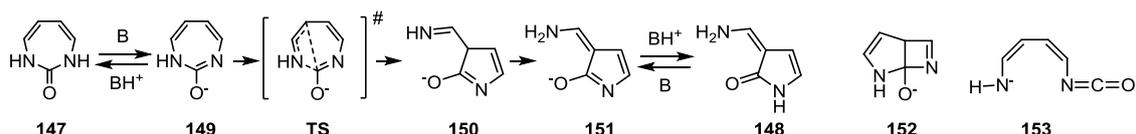


Образование пирролонов **144a-c** из дигидродиазепинов **120b-d** в условиях термолиза является новой необычной реакцией моноциклических 1,3-diazепинов. Для того чтобы понять механизм этой реакции и разработать препаративный способ получения пирролонов **144**, мы изучили реакционную способность соединений **120b,c**

и их предшественников **115j,g** и **109o**. Как правило, перегруппировка diaзепинов **120b,c** в пирролоны **144a,b** значительно ускорялась в присутствии оснований и при увеличении температуры реакции. При кипячении соединений **120b,c** в пиридине в течение 7-10 ч пирролоны **144a,b** образовывались с выходом 93-95%. В описанных условиях соединение **144a** (выход 77%) также было получено из diaзепина **115j**, а **144b** (выход 92%) из **115g**. При кипячении пиридина **109o** в пиридине в течение 6 ч в присутствии DBU (0.25 эквив) была

получена смесь пирролов **143i**, **98i** и **144a** и пиридиниевой соли **146** в соотношении 1:13:78:8, соответственно. Пирролон **144a** был выделен из этой смеси с использованием колоночной хроматографии с выходом 37%. Основным продуктом, образовавшимся при кипячении пириимидина **109o** в пиридине (2 ч) без добавления DBU, является соль **146** (**143i:98i:144a:146** = 4:5:39:52).

Перегруппировка diaзепинонов **120b,c** в пирролоны **144a,b** представляет собой ранее неизвестный тип органических реакций. С целью выяснения ее механизма мы провели DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) для простейшей модельной перегруппировки diaзепинона **147** в пирролон **148**.



Расчеты структуры **147** и его сопряженного основания **149**, с образования которого начинается перегруппировка, показали, что эти соединения являются наиболее стабильными из всех возможных таутомеров (семь для **147** и три для **149**) в газовой фазе и в растворе в ДМСО или в пиридине. Величины не зависящего от ядра химического сдвига (NICS) в **147** и **149** в оптимизированной и в плоской конформациях были использованы как магнитные критерии ароматичности. Рассчитанные величины NICS(0) в газовой фазе (2.55 и 1.29 м.д. для оптимизированной конформаций **147** и **149**; 5.45 и 11.85 м.д. для плоской конформации **147** и **149**, соответственно) показали, что молекулы **147** и **149** в плоской конформации являются 8π-электронными антиароматичными системами. Чтобы избавиться от антиароматичности эти соединения принимают конформацию лодки с атомом азота NH группы и атомами углерода противоположной двойной связи, выходящими из плоскости. Расчеты, включающие анализ внутренней координаты реакции (IRC), показали, что плоская конформация **147** и **149** является переходным состоянием. Анион **149** имеет необычно длинную связь C₍₂₎-NH (1.490 Å в газовой фазе) и относительно короткую связь C₍₂₎-N (1.331 Å в газовой фазе) по сравнению с длиной связи C₍₂₎-N (1.386 Å) в **147**. Поэтому, разрыв связи C₍₂₎-NH в **149** является наиболее вероятной первой стадией перегруппировки. Согласно расчетным данным наиболее предпочтительным путем перегруппировки, после депротонирования NH группы в **147**, является синхронный одностадийный процесс, включающий разрыв связи C₍₂₎-NH в **149** с самопроизвольным вращением вокруг одинарной связи C₍₄₎-C₍₅₎, протекающий через анионное переходное состояние (TS). Энергетические барьеры (от **149** до TS) равны 30.27 (в газовой фазе), 34.01 (в ДМСО) и 33.70 ккал/моль (в пиридине). Продукт этой реакции, иминопроизводное **150**, после имин-енаминового таутомерного сдвига с образованием **151** и его протонирования дает конечное соединение **148**.

Перегруппировка аниона дигидродиазепинона **149** в анион пирролона **150** может также протекать через промежуточное образование 2,7-диазабицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-1-олата (**152**) или через сопряженное основание (4-изоцианатобут-1,3-диен-1-ил)амина (**153**). Однако расчеты показали, что соответствующие энергетические барьеры намного выше, чем барьер синхронного процесса.

Мы предполагаем, что катализируемая основанием перегруппировка дигидродиазепинов **120b,c** в пирролоны **144a,b** протекает по описанному одностадийному механизму. Рассчитанные структуры соединений **120b,c** и их сопряженных оснований (в газовой фазе, в растворе в ДМСО или в пиридине) схожи со структурами, рассчитанными для **147** и **149**. В частности, $N_{(3)}H$ депротонированные формы **120b,c** принимают конформации лодки с необычно длинными связями $C_{(2)}-NH$ (1.480-1.490 Å). Высокая региоселективность, благодаря которой реакция протекает исключительно через $N_{(3)}H$ депротонированные формы **120b,c**, объясняется более высокой кислотностью $N_{(3)}H$ группы по сравнению с $N_{(1)}H$ (0.54-2.32 ккал/моль). Согласно расчетам пирролоны **144a,b** являются намного более устойчивыми (13.56-14.72 ккал/моль) по сравнению с дигидродиазепинами **120b,c**.

На примере соединения **120b** было показано, что 2,3-дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны под действием кислот превращаются в 1-карбамоил-1*H*-пирролы. Однако эта реакция идет намного медленнее, чем образование пирролов **143i,j,l** из diaзепинов **115j,g,h**. При действии TsOH (1.0 эквив) на **120b** в EtOH (кипячение, 7 ч) был получен **143l** с выходом 98%. Предположительно, эта реакция начинается с присоединения воды или EtOH к двойной связи $C_{(6)}=C_{(7)}$ в **120b** и далее протекает согласно механизму, описанному для карбамоилпирролов **143**.

Выводы

1. Предложена и экспериментально подтверждена новая общая методология синтеза разнообразных азотсодержащих гетероциклов (5-, 6-, 7- и 14-членных; с одним-, двумя, тремя- и шестью гетероатомами; моноциклических и бициклических; ароматических и гидрированных), основанная на реакции *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты с енолями функционализированных кетонов с последующими трансформациями полученных продуктов амидоалкилирования.
2. Разработан новый общий метод синтеза *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты конденсацией соответствующих амидов (мочевин, тиомочевин, карбаматов, циангуанидина, семикарбазонов) с *n*-толуолсульфиновой кислотой и различными альдегидами или их ацетальми.
3. Впервые показано, что реакция *N*-(тозилметил)замещенных амидов с енолями α -функционально замещенных кетонов приводит к образованию соответствующих (γ -оксоалкил)амидов, которые, в зависимости от их строения, превращаются в следующие типы гетероциклических соединений:
 - а) 5-функционально замещенные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны(тионы, имины) путем самопроизвольной циклизации (γ -оксоалкил)мочевин, -тиомочевин или -гуанидинов, а также реакцией (γ -оксоалкил)карбаматов с аммиаком;
 - б) 5-функционально замещенные тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны путем восстановления карбонильной группы в (γ -оксоалкил)карбаматах с последующей гетероциклизацией;
 - в) 5-уреидо-4,5-дигидрофураны путем самопроизвольной циклизации α -галогенметил- γ -оксоалкилмочевин;
 - г) тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-оны и 14-членные циклические бис-семикарбазоны с использованием кислотно-катализируемой гетероциклизации гидразонов (γ -оксоалкил)-

семикарбазидов, полученных из продуктов амидоалкилирования енолятов 1,3-дикетонов этил *N*-(тозилметил)карбаматами с последующей ретро-конденсацией Кляйзена и реакцией с гидразином;

- д) 5-функционально замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны(тионы, имины) дегидратацией соответствующих 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) или циклизацией/дегидратацией их ациклических форм;
 - е) 5-функционализованные 1,2-дигидропиримидин-2-оны путем промотируемого основаниями элиминирования хлороформа от 4-трихлорометил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов;
 - ж) функционализованные 1,2,3,4-тетрагидропиридины, а также пиперидины и пиридины на основе реакции Штаудингера/аза-Виттига 6-(азидоэтил)замещенных 4-гидроксигекса-гидропиримидин-2-онов или их ациклических форм;
 - з) функционализованные пирролины и пирролы на основе реакции Штаудингера/аза-Виттига 6-(1-азидоалкил)замещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов или их ациклических форм;
 - и) пиридо[4,3-*d*]пиримидины и пирроло[3,4-*d*]пиримидины с использованием реакции Штаудингера/аза-Виттига 4-(2-азидоалкил)- или 4-(1-азидоалкил)замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов.
4. Разработан новый общий пятистадийный метод синтеза функционально замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов, основанный на расширении пиримидинового цикла 4-(мезилоксиметил)-, 4-(тозилоксиметил)- или 4-хлорометил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов под действием нуклеофильных реагентов. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложен механизм реакции расширения, включающий образование бициклических циклопропановых интермедиатов.
5. Впервые показано, что термическое элиминирование метанола или тиофенола из 4-метокси- и 4-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов является эффективным способом синтеза дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов.
6. Впервые установлено, что под действием кислот функционализованные дигидро- и тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны претерпевают сужение цикла с образованием соответствующих 1-карбамоилпирролов. Последние образуются также в результате кислотно катализируемой трансформации 5-уреидо-4,5-дигидрофуранов.
7. Обнаружена новая реакция сужения diaзепинового цикла в пиррольный цикл, протекающая при действии оснований на дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны или их синтетические предшественники. На основании квантово-химических расчетов предложен механизм этой синхронной перегруппировки, включающий депротонирование NH группы с последующим разрывом связи C-N и одновременным вращением вокруг простой связи C5-C6.
8. Разработано два метода синтеза труднодоступных β-изотиоцианатокетонов. Первый метод основан на реакции непредельных кетонов с азидоводородной кислотой с последующей обработкой полученных β-азидокетонов трифенилфосфином и сероуглеродом. Второй метод включает взаимодействие непредельных кетонов или β-алкоксикетонов с тиоциановой кислотой.

9. На основе реакции β -изотиоцианатокетонов с гидразином осуществлен синтез новых 4-(γ -оксоалкил)-тиосемикарбазидов, их гидразонов и 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов, которые были использованы для получения тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-тионов(онов) и 1,2,4-триазепан-2-тионов(онов). Обнаружена и всесторонне изучена новая катализируемая основаниями реакция расширения цикла 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов с образованием тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-тионов.

Основные публикации по теме диссертации

Обзор

1. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Synthesis of Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds by Ring Enlargement Reactions through Bicyclic Cyclopropane Intermediates (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No 6, 827-848.

Статьи

2. Fesenko A. A., Grigoriev M. S., Shutalev A. D. Nucleophile-Mediated Ring Expansion of 5-Acyl-substituted 4-Mesyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones in the Synthesis of 7-Membered Analogues of Biginelli Compounds and Related Heterocycles // *Journal of Organic Chemistry*, 2017, Vol. 82, No. 15, 8085-8110.
3. Shutalev A. D., Fesenko A. A., Yankov A. N., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V. 14-Membered cyclic bis-semicarbazones: stereoselective synthesis and structural features // *Journal of Molecular Structure*, 2017, Vol. 1150, 349-357.
4. Fesenko A. A., Yankov A. N., Shutalev A. D. An efficient and stereoselective approach to 14-membered hexaaza macrocycles using novel semicarbazone-based amidoalkylation reagents // *Tetrahedron Letters*, 2016, Vol. 57, No. 51, 5784-5787.
5. Fesenko A. A., Grigoriev M. S., Shutalev A. D. Synthesis of aryl substituted 2,4,5,6-tetrahydro-3H-1,2,4-triazepine-3-thiones/ones starting from chalcone-derived β -isothiocyanato ketones // *Tetrahedron*, 2016, Vol. 72, No. 49, 7952-7967.
6. Fesenko A. A., Solovyev P. A., Shutalev A. D. Practical synthesis of β -isothiocyanato ketones from chalcones // *Synthetic Communications*, 2016, Vol. 46, No. 8, 678-684.
7. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Base-promoted ring expansion of 3-aminopyrimidine-2-thiones into 1,2,4-triazepine-3-thiones // *Tetrahedron*, 2016, Vol. 72, No. 20, 2560-2573.
8. Solovyev P. A., Fesenko A. A., Shutalev A. D. A new synthesis of 4- or/and 6-CF₃-containing hexahydro- and 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *Journal of Fluorine Chemistry*, 2016, Vol. 182, 28-33.
9. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Different modes of acid-catalyzed cyclization of 4-(γ -oxoalkyl)semicarbazide hydrazones: 7-membered versus 14-membered cyclic semicarbazones formation // *Tetrahedron*, 2015, Vol. 71, No. 51, 9528-9543.
10. Fesenko A. A., Trafimova L. A., Albov D. V., Shutalev A. D. Nucleophile-dependent diastereoselectivity in the ring expansion of pyrimidines to give 1,3-diazepines // *Tetrahedron Letters*, 2015, Vol. 56, No. 11, 1317-1321.
11. Shutalev A. D., Fesenko A. A., Kuzmina O. M., Volov A. N., Albov D. V., Chernyshev V. V., Zamilatskov I. A. Synthesis of novel 14-membered cyclic bis-semicarbazones // *Tetrahedron Letters*, 2014, Vol. 55, No. 40, 5481-5485.

12. Fesenko A. A., Shutalev A. D. A novel access to pyrido[4,3-d]pyrimidine scaffold via Staudinger/intramolecular aza-Wittig reaction of 5-acyl-4-(β -azidoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, No. 35, 5398-5414.
13. Fesenko A. A., Shutalev A. D. 2,3-Dihydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones: synthesis and novel rearrangements into pyrrole derivatives // *Tetrahedron Letters*, 2014, Vol. 55, No. 8, 1416-1420.
14. Fesenko A. A., Shutalev A. D. A new synthesis of pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No 6, 949-951.
15. Fesenko A. A., Dem'yachenko E. A., Fedorova G. A., Shutalev A. D. A novel selective synthesis of β -isothiocyanato ketones through a Staudinger/aza-Wittig reaction of β -azido ketones // *Monatshefte für Chemie*, 2013, Vol. 144, No. 3, 351-359.
16. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Synthesis of γ -Azido- β -Ureido Ketones and their Transformation into Functionalized Pyrrolines and Pyrroles via Staudinger/aza-Wittig Reaction // *Journal of Organic Chemistry*, 2013, Vol. 78, No. 3, 1190-1207.
17. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Synthesis of functionalized pyridine derivatives by an amidoalkylation/Staudinger/aza-Wittig sequence // *Tetrahedron Letters*, 2012, Vol. 53, No. 46, 6261-6264.
18. Fesenko A. A., Trafimova A. A., Shutalev A. D. Synthesis of functionalized tetrahydro-1,3-diazepin-2-ones and 1-carbamoyl-1*H*-pyrroles via ring expansion and ring expansion/ring contraction of tetrahydropyrimidines // *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2012, Vol. 10, No. 2, 447-462.
19. Shutalev A. D., Fesenko A. A. 4-Hydroxy-4-methyl-5-tosylhexahydropyrimidin-2-imines: synthesis and different dehydration pathways // *Tetrahedron*, 2011, Vol. 67, No. 36, 6883-6888.
20. Fesenko A. A., Shutalev A. D. Nucleophile-mediated ring expansion of 4-chloromethyl- and 4-mesyloxymethyl-5-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones to 6-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones: effect of the leaving group and the substituent at C6 // *Tetrahedron*, 2011, Vol. 67, No. 36, 6876-6882.
21. Kurochkin N. N., Fesenko A. A., Cheshkov D. A., Davudi M. M., Shutalev A. D. "Unexpected pathway of the reaction of *N*-[(β -halogeno- α -tosyl)alkyl]ureas with β -oxoester enolates. Synthesis of ethyl 5-ureido-4,5-dihydrofuran-3-carboxylates and *N*-carbamoylpyrrole-3-carboxylates // *Tetrahedron Letters*, 2011, Vol. 52, No. 1, 88-91.
22. Fesenko A. A., Trafimova L. A., Cheshkov D. A., Shutalev A.D. The dramatic effect of thiophenol on pathway of reaction of ethyl 4-chloromethyl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate with thiophenolates: ring expansion versus nucleophilic substitution // *Tetrahedron Letters*, 2010, Vol. 51, No. 38, 5056-5059.
23. Fesenko A.A., Shutalev A.D. New general approach to 5-arylsulfonyl-substituted 1,2-dihydropyrimidin-2-ones via base-induced chloroform elimination from 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *Tetrahedron*, 2010, Vol. 66, No. 35, 7219-7226.
24. Dem'yachenko E. A., Fesenko A. A., Dobretsova E. K., Fedorova G. A., Shutalev A. D. Novel regioselective synthesis of 4-isothiocyanatobutan-2-one by a Staudinger reaction. Preparation of 6-unsubstituted 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No 5, 631-633.

25. Fesenko A.A., Solovyev P.A., Shutalev A.D. A novel convenient synthesis of 5-acyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones via 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *Tetrahedron*, 2010, Vol. 66, No. 4, 940-946.
26. Fesenko A.A., Tullberg M.L., Shutalev A.D. General approach to 6-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-ones via nucleophile-mediated ring expansion of tetrahydropyrimidines // *Tetrahedron*, 2009, Vol. 65, No. 11, 2344-2350.
27. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Cheshkov D.A., Goliguzov D.V. Unprecedented base-promoted cascade transformation of a pyrimidinone derivative into a novel tricyclic bis-diazepinone // *Tetrahedron Letters*, 2008, Vol. 49, No. 26, 4099-4101.
28. Fesenko A.A., Cheshkov D.A., Shutalev A.D. Synthesis of diethyl 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- and hexahydropyrimidine-5-phosphonates // *Mendeleev Communications*, 2008, Vol. 18, No 1, 51-53.
29. Fesenko A.A., Shutalev A.D. Diastereoselective synthesis of 5-benzylthio- and 5-mercaptohexahydropyrimidin-2-ones // *Tetrahedron Letters*, 2007, Vol. 48, No 48, 8420-8423.

Сборники тезисов докладов и трудов научных конференций

1. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Lonina N.N. Synthesis of 5-R-thio, 5-R-sulfinyl, 5-R-sulfonyl and 5-di(R-oxy)phosphoryl substituted hydrogenated pyrimidine-2-thiones/ones. Proceedings of the 8th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., Paper A009, November 1-30, 2004; ISBN 3-906980-15-4.
2. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Soloviev P.A. Synthesis of 5-arylsulfonyl substituted pyrimidine-2-thiones(ones, imines). Book of Abstracts of 11th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, PO-23 (Brno, Czech Republic, August 28 - September 1, 2005).
3. Шуталев А.Д., Фесенко А.А. Неожиданная миграция тозилной группы при дегидратации 4-гидрокси-4-метил-5-тозилгексагидропиримидин-2-иминов. Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, С. 371 (Москва, 17-21 октября 2005 г.).
4. Shutalev A.D., Fesenko A.A. Unexpected tosyl migration in acid catalyzed dehydration of 4-hydroxy-4-methyl-5-tosyl-2-cyanimino-hexahydropyrimidines. Proceedings of the 9th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., Paper A040, November 1-30, 2005; CD-ROM edition, ISBN 3-906980-16-2.
5. Шуталев А.Д., Фесенко А.А., Соловьев П.А., Курочкин Н.Н. Полифункционализованные циклические мочевины, тиомочевины и гуанидины: синтез и реакционная способность. Тезисы докладов Международной конференции "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности", (Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006 г.).
6. Soloviev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of functionalized hydrogenated pyrimidin-2-imines. Book of Abstracts of 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 1-PO35, P. 197-198 (Thessaloniki, Greece, August 27-31, 2006).
7. Шуталев А.Д., Фесенко А.А., Степанова И.В., Жукова Н.С. Новые технологические методы синтеза радиозащитных препаратов ряда 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионов. Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии - 2006", Т. 1, С. 125-126 (Самара, 16-20 октября 2006 г.).

8. Шуталев А.Д., Фесенко А.А., Степанова И.В., Жукова Н.С. Синтез радиозащитных препаратов ряда 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Тезисы докладов Юбилейных научных чтений, посвященных 110-летию со дня рождения проф. Н.А.Преображенского, С. 56 (Москва, 26-27 октября 2006 г.).
9. Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of 5-(diethoxyphosphoryl)substituted hydrogenated pyrimidine-2-thiones. Proceedings of the 11th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., Paper A031, November 1-30, 2007; CD-ROM edition, ISBN 3-906980-19-7.
10. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of 5-functionalised 4-trichloromethyl- and 4-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones. Book of Abstracts of XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, P. 192 (Antwerp, Belgium, September 9-13, 2008).
11. Фесенко А.А., Соловьев П.А., Шуталев А.Д. Новый общий подход к синтезу 5-ацил- и 5-арилсульфонилзамещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов. Сборник научных трудов "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов", под ред. Кривенько А.П., "Научная книга", Саратов, 2008, С. 280-283. Материалы XI Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 22-26 сентября 2008).
12. Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Реакции расширения цикла в синтезе функционализированных 1,3-дiazепин-2-онов. Материалы Первой Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", С. 181-182 (Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.).
13. Фесенко А.А., Демьяченко Е.А., Краснова К.Ю., Шуталев А.Д. β -Азидоальдегиды в синтезе 5-функционально замещенных 4-уреидо- и 4-тиоуреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов. Материалы 1 Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", С. 465 (Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.).
14. Trafimova L.M., Fesenko A.A., Shutalev A.D. General approach to 7-membered homoanalogs of Biginelli compounds via nucleophile-mediated ring expansion of tetrahydropyrimidines. Abstracts of Papers of 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, P. 135 (Slovenia, Bled, September 20-23, 2009)
15. Демьяченко Е.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. β -Азидоальдегиды в синтезе функционализированных пиридинов, пиперидинов и тетрагидропиридинов. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии, С. 162 (Москва, 25-30 октября 2009 г.)
16. Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Общая стратегия синтеза 5-функционально замещенных 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии, С. 424 (Москва, 25-30 октября 2009 г.)
17. Шуталев А.Д., Фесенко А.А. *N*-Тозилметилзамещенные (тио)мочевины, (тио)карбаматы и гуанидины - многоцелевые реагенты в органическом синтезе. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии, С. 73 (Москва, 25-30 октября 2009 г.)
18. Демьяченко Е.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Новый региоселективный метод получения изотиоцианатокетонов реакцией Штаудингера. Эффективный синтез 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Материалы Всероссийской молодежной конференции-школы "Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века", С. 149 (Санкт-Петербург, 23-26 марта 2010 г.).

19. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Общий метод синтеза функционализированных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,3-дiazепин-2-онов. Материалы Всероссийской молодежной конференции-школы "Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века", С. 162 (Санкт-Петербург, 23–26 марта 2010 г.).
20. Фесенко А.А., Курочкин Н.Н., Шуталев А.Д. N-[(2-Галоген-1-тозил)алкил]мочевинны в синтезе 4-функционализированных 2,3-дигидрофуранов. Сборник научных трудов VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", С. 129-130 (Саратов, июнь 2010 г.).
21. Демьяченко Е.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Синтез 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Сборник тезисов докладов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", У-69 (Москва, 18-21 октября, 2010).
22. Фесенко А.А., Трафимова Л.А., Шуталев А.Д. Реакции расширения цикла в синтезе 6-функционально замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,3-дiazепин-2-онов. Сборник тезисов докладов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", С-200 (Москва, 18-21 октября, 2010 г.).
23. Соловьев П.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Новый метод синтеза 5-ацил- и 5-арилсульфонилзамещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов. Сборник тезисов докладов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", С-227 (Москва, 18-21 октября, 2010 г.).
24. Fesenko A.A., Trafimova L.A., Shutalev A.D. Two Pathways for the Reaction of Ethyl 4-Chloromethyl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate with Thiophenolates: Ring Expansion versus Nucleophilic Substitution. Proceedings of the 14th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., November 1-30, 2010.
25. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Cheshkov D.A. Base-Promoted Cascade Transformation of Tetrahydropyrimidinones into Novel Tricyclic bis-Diazepinones. Proceedings of the 14th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., November 1-30, 2010.
26. Фесенко А.А., Трафимова Л.А., Соловьев П.А., Шуталев А.Д. Последние достижения в синтезе тетрагидро- и дигидро-1,3-дiazепин-2-онов. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования", С. 50 (Москва, 18-22 апреля, 2011).
27. Демьяченко Е.А., Фесенко А.А., Морошкина Л.П., Шуталев А.Д. Азидоальдегиды в синтезе функционализированных производных пиридина и пиррола. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования", С. 73 (Москва, 18-22 апреля, 2011).
28. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Два различных направления реакции этилового эфира 6-метил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты с тиофенолятами. Материалы XIV Молодежной конференции по органической химии, С. 234-236 (Екатеринбург, 10-14 мая, 2011 г.)
29. Демьяченко Е.А., Фесенко А.А., Малина Е.В., Шуталев А. Д. Новый региоселективный метод получения β-изотиоцианатокетонов. Сборник научных трудов VIII Всероссийской

интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", С. 86-88 (Саратов, июнь 2011 г.).

30. Trafimova L.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Ring Expansion in the Synthesis of Seven-Membered Analogs of Biginelli Compounds. The 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry, P. 332 (Scotland, Glasgow, 31 July - 4 August, 2011).
31. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Kurochkin N.N., Shutalev A.D. β -Halogenated *N*-(1-acethoxyethyl)- and *N*-(1-tosylethyl)ureas in heterocyclic syntheses. Proceedings of XIVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry, SL1 (Czech Republic, Brno, September 4-8, 2011).
32. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of 5-functionalized 4-trihalomethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones. Books of Abstracts of International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds, P. 189 (Russia, Kazan, September 18-23, 2011).
33. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Trafimova L.A. Recent advances in the synthesis of tetrahydro- and dihydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones. Books of Abstracts of International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds, P. 119 (Russia, Kazan, September 18-23, 2011).
34. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Универсальный подход к синтезу антигипертензивных препаратов ряда тетрагидро-1*H*-1,3-дiazepин-2-онов. Тезисы докладов IV Молодежной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии", С. 70 (Москва, 9-10 ноября, 2011 г.)
35. Соловьев П.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Гуанидиноалкилирование в синтезе гидрированных пиримидин-2-иминов. Сборник тезисов докладов V молодежной конференция ИОХ РАН, С. 36-37 (Москва, 28-29 марта, 2012 г.)
36. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Реакция расширения цикла 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов в синтезе семичленных аналогов соединений Биджинелли. Сборник тезисов докладов V молодежной конференция ИОХ РАН, С. 185-186 (Москва, 28-29 марта, 2012 г.)
37. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Guanidinoalkylation in the synthesis of 5-acyl-4-hydroxyhexahydropyrimidin-2-imines and 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-imines. Тезисы докладов второй Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования", Часть 1, С. 87 (Москва, 23-27 апреля, 2012 г.).
38. Fesenko A.A., Trafimova L.A., Shutalev A.D. Synthesis of 1-carbamoylpyrroles via ring contraction of tetrahydro-1,3-1*H*-diazepin-2-ones. Тезисы докладов второй Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования", Часть 1, С. 301 (Москва, 23-27 апреля, 2012 г.).
39. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of CF₃-substituted 5-functionalized hexahydro- and tetrahydropyrimidin-2-ones. Proceedings of the 16th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., November 1-30, 2012. CD-ROM edition, ISBN 3-906980-26-X.
40. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Trafimova L.A. Ring Expansion and Ring Contraction Reactions in the Synthesis of Functionalized 1,3-Diazepine and Pyrrole Derivatives. Book of Abstracts of

the 6th International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", L-14 (Ukraine, Kharkiv, 12-16 November, 2012).

41. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. γ -Azido- β -ureido Ketones as Versatile Reagents for the Synthesis of Functionalized Pyrrolines and Pyrroles by Staudinger/aza-Wittig Reaction. Books of Abstracts of XIV European Symposium on Organic Reactivity, P. 170 (Prague, Czech Republic, September 1-6, 2013).
42. Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Новый метод синтеза функционализированных производных пиррола. Материалы 3 Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", С. 297 (Пятигорск, 17-21 сентября 2013 г.).
43. Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Синтез функционально замещенных пирролинов и пирролов. IX Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", С. 68-69 (Саратов, сентябрь 2013 г.)
44. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Dem'yachenko E.A., Shutalev A.D. A novel selective synthesis of β -isothiocyanato ketones. Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, 2013, a017; doi:10.3390/ecsoc-17-a017.
45. Фесенко А.А., Соловьев П.А., Шуталев А.Д. Новый метод синтеза функционализированных пирролинов и пирролов с использованием последовательности реакций Штаудингера и аза-Виттига. Сборник тезисов докладов VI молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН, С. 54-55 (Москва, 16-17 апреля 2014 г.).
46. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. 2,3-Дигидро-1*H*-1,3-дiazepin-2-оны: синтез и новые перегруппировки в производные пиррола. Сборник тезисов докладов VI молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН, С. 18-19 (Москва, 16-17 апреля 2014 г.).
47. Shutalev A.D., Fesenko A.A. *N*-Tosylmethyl-substituted amides as versatile reagents in heterocyclic syntheses. Сборник тезисов докладов IV Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике", С. 86 (Пермь, 20-24 октября 2014 г.).
48. Trafimova L.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones and their rearrangements into pyrrole derivatives. Сборник тезисов докладов IV Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике", С. 156 (Пермь, 20-24 октября 2014 г.).
49. Shutalev A.D., Fesenko A.A., Albov D.V., Chernyshev V.V., Zamilatskov I.A. Novel 14-Membered Hexaaza Macrocycles. Proceedings of the 18th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2014; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 18, 2014, a042; doi:10.3390/ecsoc-18-a042.
50. Fesenko A.A., Shutalev A.D. Base-Promoted Ring Contraction of Dihydrodiazepinones to Pyrrolinones. Proceedings of the 18th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2014; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 18, 2014, a024; doi:10.3390/ecsoc-18-a024.
51. Соловьев П.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Последние достижения в синтезе β -изотиоцианатокетонов. Сборник статей материалов II Научно-технической конференции

- магистрантов, аспирантов и молодых ученых "Химия в федеральных университетах", С. 237-240 (Екатеринбург, 4-8 ноября 2014 г.).
52. Трафимова Л.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Синтез моноциклических 1,3-дiazепин-2-онов и их перегруппировки в производные пиррола. Сборник тезисов докладов 2 междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии – МедОргБиоХим-2015, С. 65 (Крым, Новый Свет, 27-30 сентября 2015 г.)
 53. Фесенко А.А., Яньков А.Н., Добрецова Е.К., Шуталев А.Д. Синтез 14-членных бис-семикарбазонов. Сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", С. 22-23 (Саратов, 26 сентября - 4 октября 2015 г.).
 54. Shutalev A.D., Fesenko A.A. Synthesis of rare heterocyclic scaffolds: 7-membered and 14-membered monocyclic semicarbazones. Books of Abstracts of International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", P. 123 (Moscow, Russian Federation, October 18-23, 2015).
 55. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. β -Isothiocyanato ketones in the synthesis of 1,2,4-triazepine-3-thiones. Books of Abstracts of International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", P. 345 (Moscow, Russian Federation, October 18-23, 2015).
 56. Fesenko A.A.; Shutalev A.D. A Novel Access to Pyrido[4,3-d]pyrimidine Scaffold. Proceedings of the 19th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2015; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 19, 2015, a029; doi:10.3390/ecsoc-19-a029
 57. Fesenko A.A.; Shutalev A.D. Diastereoselectivity in the Ring Expansion of Tetrahydropyrimidin-2-ones into Tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones. Proceedings of the 19th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2015; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 19, 2015, a034; doi:10.3390/ecsoc-19-a034
 58. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Macrocyclic bis-semicarbazones. Books of Abstracts of the VIIIth Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH VIII), P. 72 (Antalya, Turkey, November 11-15, 2015).
 59. Shutalev A.D., Fesenko A.A. *N*-tosylmethyl-substituted carbonic acid amides as versatile reagents for heterocyclic synthesis. Books of Abstracts of the VIIIth Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry, P. 44 (Antalya, Turkey, November 11-15, 2015).
 60. Шуталев А.Д., Фесенко А.А., Трафимова Л.А. Реакция расширения пиримидинового цикла в синтезе функционализированных 1,3-дiazепин-2-онов. Сборник тезисов IV Всероссийской конференции по органической химии, С. 52 (Институт органической химии, Москва, 22-27 ноября 2015 г.).
 61. Соловьев П.А., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Новые 14-членные гексаазамакроциклы. Сборник тезисов IV Всероссийской конференции по органической химии, С. 243 (Институт органической химии, Москва, 22-27 ноября 2015 г.).
 62. Яньков А.Н., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Новый подход к 14-членным циклическим бис-семикарбазонам. Тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции "Успехи синтеза и комплексообразования", С. 77 (Москва, Российский университет дружбы народов, 25-28 апреля 2016 г.).

63. Яньков А.Н., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. Семикарбазоны в синтезе новых гексаазамакроциклов. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «Оргхим-2016», конференция "Успехи химии гетероциклических соединений", С. 513 (Репино, Санкт-Петербург, 27 июня - 1 июля 2016 г.).
64. Shutalev A.D., Fesenko A.A. 7- and 14-Membered cyclic semicarbazones and thiosemicarbazones. Сборник тезисов докладов V Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике", С. 64 (Пермь, 19-23 сентября 2016 г.).
65. Fesenko A.A., Solovyev P.A., Shutalev A.D. Addition of Thiocyanic Acid to Chalcones: Practical Synthesis of 1,3-Diaryl-3-isothiocyanatopropan-1-ones. Proceedings of the 20th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2016; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 20, 2016, a017; doi:10.3390/ecsoc-20-a017
66. Fesenko A.A., Shutalev A.D. A Novel Ring Expansion of Pyrimidines to 1,2,4-Triazepines. In Proceedings of the 20th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2016; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 20, 2016, a018; doi:10.3390/ecsoc-20-a018.
67. Fesenko A.A., Yankov A.N., Shutalev A.D. An efficient and stereoselective approach to 14-membered hexaaza macrocycles using novel semicarbazone-based amidoalkylation reagents. Book of Abstracts of the 4th International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Moscow, April 24-28, 2017).
68. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. Chalcone-based synthesis of 1,3-diaryl-3-isothiocyanatopropan-1-ones. Book of Abstracts of the 4th International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Moscow, April 24-28, 2017).
69. Фесенко А.А., Яньков А.Н., Шуталев А.Д. Новый подход к 14-членным гексааза макроциклам. Тезисы докладов VII Молодежной конференции ИОХ РАН, С. 41 (Москва, 17-18 мая 2017 г.).
70. Соловьев П. А., Фесенко А. А., Шуталев А. Д. Синтез 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-онов из халконов. Тезисы докладов VII Молодежной конференции ИОХ РАН, С. 157 (Москва, 17-18 мая 2017 г.).
71. Shutalev A. D., Fesenko A. A. Recent advances in the chemistry of heterocyclic enamides. Сборник тезисов докладов V Всероссийской конференции "Енамины в органическом синтезе", С. 18 (Пермь, 23-26 октября, 2017 г.).

Автор выражает благодарность своему научному консультанту д.х.н., проф. Шуталеву А. Д., а также заведующей лабораториями кафедры органической химии к.х.н. Добрецовоу Е. К. за всестороннюю помощь и поддержку, к.х.н. Чешкову Д. А. и к.х.н. Соловьеву П. А. за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Ивановой А. И. за проведение элементных анализов соединений, асп. Янькову А. Н., к.х.н. Соловьеву П. А., к.х.н. Курочкину Н. Н., к.х.н. Кузьминой О. М. за сотрудничество в области синтеза, д.х.н. Григорьеву М. Г., д.х.н. Чернышеву В. В. и к.х.н. Альбову Д. В. за проведение РСА монокристаллов и порошков.