

ФИО соискателя Вартанова Анна Евгеньевна

Название диссертации *“Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов (гетеро)ароматическими аминами. Подход к (гет)аренаннелированным азепинам”* 1,2,3-Дитиазолы и 1,2,3-тиаселеназолы: синтез и свойства

Шифр специальности –1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01ё

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/>

04 июля 2022 года

Дата приема к защите

08 июля 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

12 июля 2022 года

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Варганова Анна Евгеньевна

**Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов
(гетеро)ароматическими аминами.
Подход к (гет)арен-аннелированным азепинам**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва
2022

Работа выполнена в лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем № 33 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Научный руководитель:

Трушков Игорь Викторович

доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем ИОХ РАН

Официальные оппоненты:

Перекалин Дмитрий Сергеевич

доктор химических наук, заведующий лабораторией функционализированных элементоорганических соединений ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН

Хорошутин Андрей Васильевич

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

Ведущая организация:

Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова

Защита состоится «14» сентября 2022 года в 11-00 на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119334 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан « » июля 2022 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета 24.1.092.01

д.х.н.

Г. А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны в последние годы вызывают повышенный интерес специалистов в области органической и медицинской химии благодаря способности вступать в широкий круг реакций с реагентами, проявляющими реакционную способность самого разного типа (нуклеофилы, радикалы, электрофилы, диполярофилы, 1,3-диполи, 1,3-диены и пр.), в качестве необычных строительных блоков. Высокая активность ДА циклопропанов обусловлена, с одной стороны, возможностью снятия значительной энергии напряжения при раскрытии трехчленного цикла, что обеспечивает экзотермичность протекающих реакций, а с другой, – наличием в малом цикле сильно поляризованной С–С связи между атомами, несущими донорный и акцепторный заместители, благодаря чему реакции протекают не только быстро, но и с высокой селективностью. Такое поведение позволило использовать ДА циклопропаны для получения разнообразных интересных продуктов, от простых ациклических соединений до сложных карбо- и гетероциклических систем, в том числе природных биоактивных веществ и их синтетических аналогов.

Степень разработанности. В настоящее время химия ДА циклопропанов активно развивается в разных странах мира. Разработаны общие подходы к раскрытию этих соединений нуклеофильными реагентами, к их 1,3-функционализации действием пар «нуклеофил + электрофил», к осуществлению реакций циклоприсоединения и аннелирования с различными ненасыщенными соединениями, предложены подходы к фотоактивации их превращений и т.д. Однако огромные синтетические возможности, основанные на использовании ДА циклопропанов как полифункциональных многоцентровых реагентов до сих пор остаются исследованными лишь в незначительной степени. Это относится даже к относительно простым реакциям нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, причём изучению процессов, в которых ДА циклопропаны выступают как диэлектрофилы, посвящены лишь единичные публикации.

Цель работы. Целью данной работы явилась разработка методов формирования арен- и гетарен-аннелированного тетрагидроазепинового скелета на основе:

- 1) изучения реакции рециклизации ДА циклопропанов, содержащих арилкарбамоильную группу в качестве одного из акцепторных заместителей;
- 2) раскрытия ДА циклопропанов производными 6-аминоурацила с последующей циклизацией с использованием реакции лактамизации;
- 3) изучения реакции ДА циклопропанов с производными 5-аминопиразола и последующего образования пиразоло[3,4-*b*]азепинов.

Задачи работы. Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

- а) Разработать метод синтеза ДА циклопропанов с *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильной группой и изучить их превращения при действии кислот Льюиса с целью получения соот

ветствующих тетрагидробенз[*b*]азепинонов.

- б) Изучить реакционную способность гетероароматических аминов, проявляющих амбидентные свойства, по отношению к ДА циклопропанам на примере производных 6-аминоурацила и 1,3-диметил-5-аминопиразола.
- в) Разработать синтетические подходы для циклизации полученных продуктов нуклеофильного раскрытия в тетрагидропиримидо[4,5-*b*]азепины и тетрагидропиразоло[4,3-*b*]азепины.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в следующем:

1. Разработан оригинальный метод синтеза ДА циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу.
2. Предложен процесс расширения цикла таких циклопропанов с получением тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов. Показано, что эта реакция является первым примером 6-*эндо-тет* циклизации, ставшей возможной благодаря особенностям электронного строения и геометрии ДА циклопропанов.
3. Продемонстрировано, что диастереоселективностью этого процесса расширения цикла можно управлять, варьируя время проведения реакции.
4. Разработаны новые методы синтеза (гет)арен-аннелированных азепинов, основанные на алкилировании производных 6-аминоурацила и 5-аминопиразола, соответственно, ДА циклопропанами с последующей циклизацией продукта *C*-алкилирования.
5. Продемонстрированы амбидентные нуклеофильные свойства 1,3-диметил-5-аминопиразола при взаимодействии с ДА циклопропанами.

Теоретическая значимость работы. Продемонстрирована возможность протекания 6-*эндо-тет* циклизации ДА циклопропанов с *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильной группой; процесса, при котором образование нового цикла протекает синхронно с раскрытием циклопропанового кольца, содержащего донорный и акцепторный заместители. Это показывает, что необычные стереоэлектронные свойства малых циклов могут значительно расширить диапазон *эндо-тет* процессов, ранее считавшихся разрешенными только для процессов, в переходном состоянии которых цикл содержит не менее 8 атомов.

Положения, вносимые на защиту:

1. Разработаны два новых метода синтеза (гет)арен-аннелированных азепинов, структурных аналогов лекарственных препаратов, из ДА циклопропанов.
2. На примере перегруппировки ДА циклопропанов, содержащих *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, в тетрагидробенз[*b*]азепин-2-оны осуществлен первый пример 6-*эндо-тет* циклизации. Продуктом реакции оказался семичленный цикл за счет включения в него атома малого цикла, формально в перегруппировке не участвующего.
3. Продемонстрирована возможность изменения диастереоселективности расширения цикла ДА циклопропанов, содержащих *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, варьи

рованием времени реакции.

4. Катализируемая кислотами Льюиса изомеризация ДА циклопропанов, содержащих *NH-N*-арилкарбамоильную группу, приводит к образованию *N*-арилпирролидонов.
5. Разработана стратегия получения труднодоступных тетрагидроазепино[3,2,1-*hi*]индол-4(1*H*)-онов и тетрагидро-1*H*-азепино[3,2,1-*ij*]хинолин-5(6*H*)-онов, открывающая доступ к синтезу ряда алкалоидов кораллового дерева и их структурных аналогов.
6. Разработан метод синтеза 6,7-дигидропиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов и 1,4,5,6-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7-онов из ДА циклопропанов и 6-аминоурацилов и 5-аминопиразолов соответственно.

Достоверность полученных данных. Строение всех новых соединений определено с помощью разнообразных физико-химических методов исследований: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , HSQC, HMBC, COSY, NOESY; масс-спектрометрии высокого разрешения; рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа. Оптическую чистоту полученных соединений определяли методом хиральной хроматографии.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на российских и международных конференциях: «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2018); The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Moscow, 2019); «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме исследования. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Автор принимал участие в подготовке публикаций результатов в журналах и их представлении на научных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 156 страницах, состоит из введения, трех глав (литературного обзора, посвященного реакциям расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов с участием акцепторной группы; обсуждения результатов, экспериментальной части), а также выводов и списка литературы. Работа содержит 86 схем, 4 таблицы и 26 рисунков. Библиографический список литературы включает в себя 144 наименования.

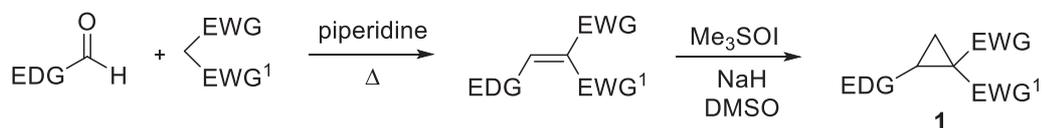
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа посвящена разработке новых превращений ДА циклопропанов, направленных на получение арен- и гетарен-аннелированных азепинов, структурных аналогов лекарственных средств и веществ с доказанной физиологической активностью. В ходе данной работы наряду с целевыми азепинами были получены и другие типы соединений, а также изучены факторы, влияющие на селективность изучаемых реакций.

Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

Для осуществления запланированных исследований нами была синтезирована широкая серия описанных ранее ДА циклопропанов **1**. Из (гетеро)ароматических альдегидов и диметилмалоната по реакции Кневенагеля были получены соответствующие алкены, которые далее циклопропанировали метилидом диметилсульфоксония по реакции Кори–Чайковского.

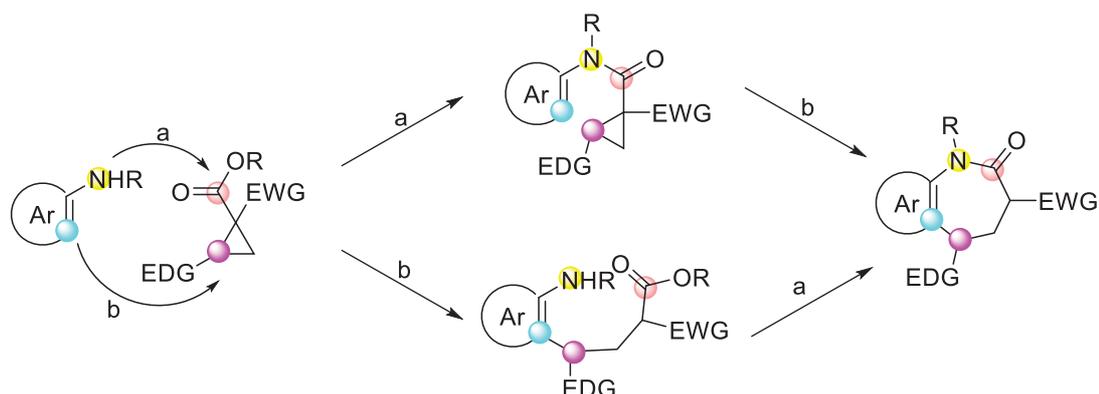
Схема 1.



Синтез 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов и изучение их перегруппировки при действии кислот Льюиса

Мы использовали два метода получения (гет)арен-аннелированных азепинов из ДА циклопропанов и (гетеро)ароматических аминов, отличающиеся последовательностью образования связей C–N и C–C (Схема 2).

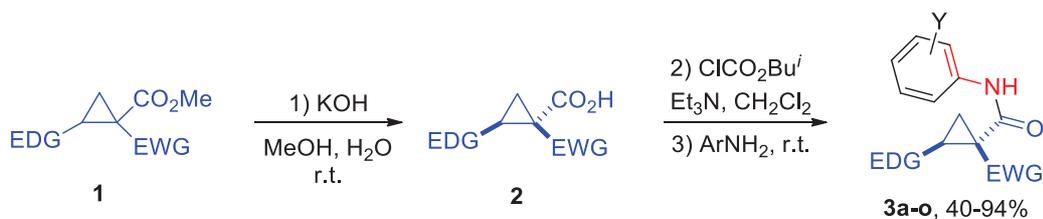
Схема 2.



Синтез 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов

Подход, включающий первоначальное образование связи C–N, до нашей работы известен не был, поэтому мы решили начать именно с него. Для его реализации мы разработали метод синтеза 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов **3**, основанный на селективном омылении *транс*-сложноэфирной группы соответствующих циклопропандикарбоксилатов **1** с последующим превращением моноэфиров **2** в соответствующие анилиды (Схема 3).

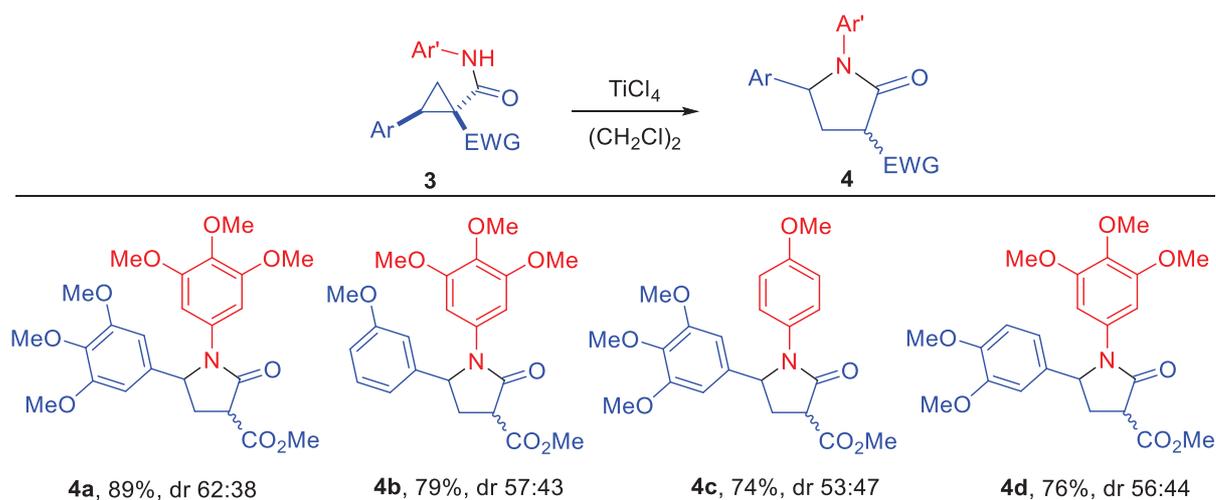
Схема 3.



Изучение превращения 2,N-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в 1,5-диарилпирролидин-2-оны

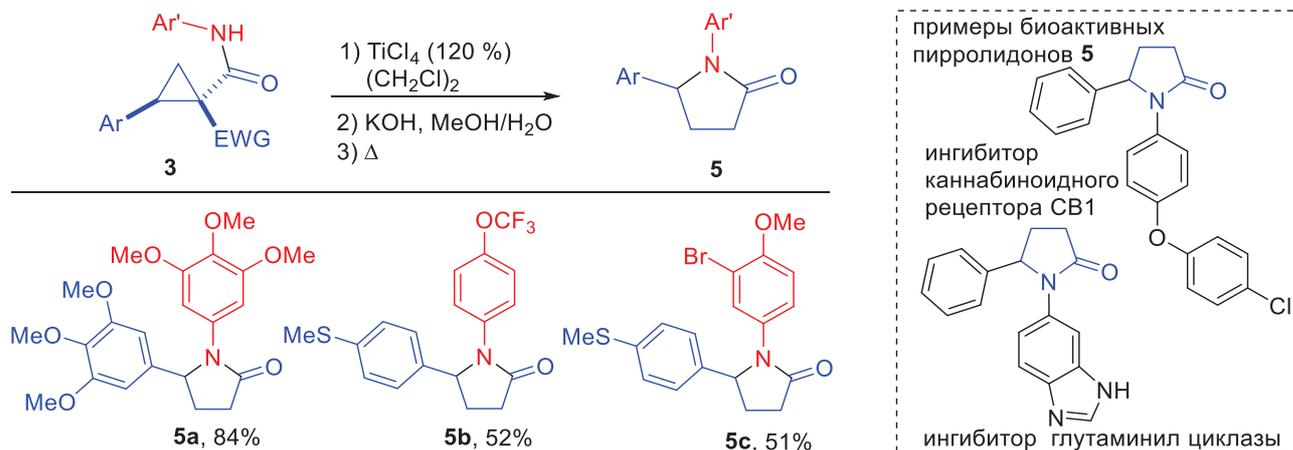
Мы нашли, что *NH*-амиды **3** при обработке различными кислотами Льюиса (TiCl₄, BF₃·Et₂O, Sn(OTf)₂, MgBr₂·Et₂O), а также трифторметансульфоновой кислотой (TfOH) превращаются в 1,5-диарил-2-оксопирролидин-3-карбоксилаты **4**, которые были выделены в виде неразделяемой смеси двух диастереомеров в соотношении ~1:1 (Схема 4). Удаление сложноэфирной группы, используя последовательность «гидролиз – декарбоксилирование», позволило превратить продукты **4a** и **4d** в соответствующие 1,5-диарилпирролидин-2-оны **5**.

Схема 4.



Мы показали также, что соединения **5**, представляющие интерес для медицинской химии и фармакологии, можно синтезировать без выделения интермедиатов **4** (Схема 5).

Схема 5.

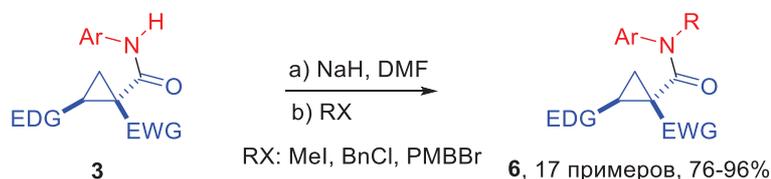


Перегруппировка соединений **3** протекала хемоселективно, в качестве нуклеофила в карбоксамидах **3** выступал исключительно атом азота, а в целом анилины типа ArNH₂ участвовали в этих процессах как 1,1-динуклеофилы.

Изучение превращения 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в тетрагидробенз[*b*]азепин-2-оны

Мы предположили, что образования пирролидонов можно избежать при использовании *N,N*-дизамещенных карбоксамидов. К сожалению, разработанная методика синтеза карбоксамидов оказалась неэффективной при использовании вторичных аминов. Мы решили данную проблему, проведя алкилирование *NH*-амидов **3** после их депротонирования гидридом натрия в *N,N*-диметилформамиде (DMF), что позволило получить широкую серию *N*-алкил-*N*-арилциклопропанкарбоксамидов **6** (Схема 6).

Схема 6.



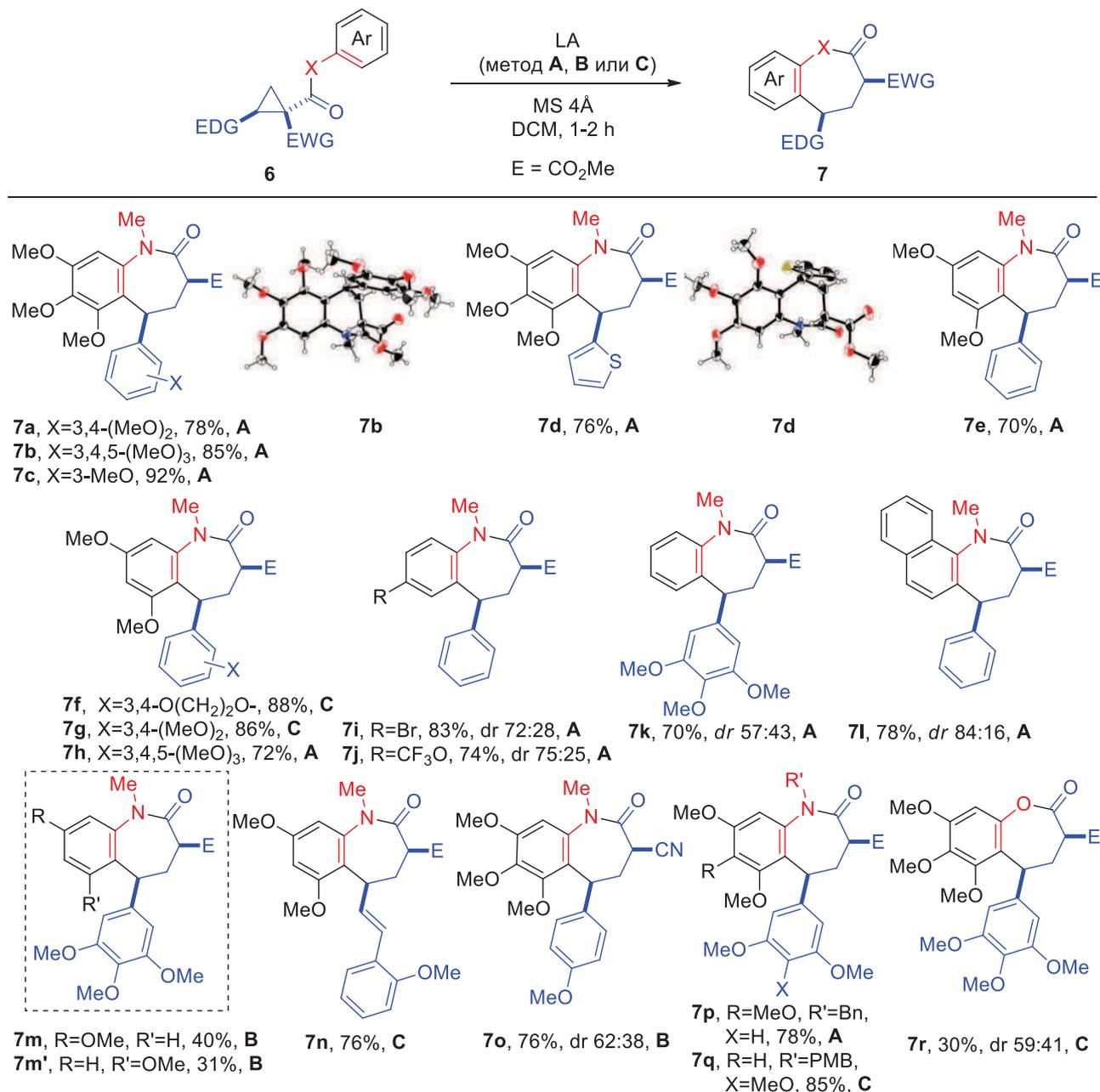
Для оптимизации условий циклизации в качестве модельного субстрата мы выбрали циклопропан **6a**, в котором атом азота связан с 3,4,5-триметоксифенильной и метильной группами, а в качестве донора выступает 3,4-диметоксифенильный заместитель. В результате варьирования кислот Льюиса, растворителя, температуры и времени проведения реакции мы нашли, что тетрагидробенз[*b*]азепинон **7a** с *цис*-расположением заместителей при атомах C(3) и C(5) образуется с хорошим выходом в качестве единственного диастереомера при перемешивании с 10 % трифлата скандия или с 1.2 эквивалента хлорида титана(IV) при комнатной температуре в дихлорметане (ДХМ), либо при кипячении с гидратом перхлората никеля(II) в дихлорэтане (ДХЭ) (Табл. 1).

Таблица 1. Оптимизация условий циклизации циклопропана **6a** в тетрагидробенз[*b*]азепин-2-он **7a**.

Номер	Кислота Льюиса (мол. %)	Растворитель	T, [°C]	t, [ч]	Выход (<i>цис:транс</i>)
1	Yb(OTf) ₃ (10)	ДХМ	20	5	–
2	Sn(OTf) ₂ (10)	ДХМ	20	48	70 (85:15)
3	Sn(OTf) ₂ (10)	ДХМ	кипячение	5.5	73 (69:31)
4	Sc(OTf) ₃ (10)	ДХМ	20	5	77 (100:0)
5	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10)	ДХМ	кипячение	24	–
6	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	ДХЭ	кипячение	6	72 (100:0)
7	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	ДМЭ	кипячение	2	70 (82:18)
8	TiCl ₄ (120)	ДХМ	20	2	78 (100:0)
9	TiCl ₄ (120)	ДХМ	20	4	77 (85:15)
10	BF ₃ ·OEt ₂ (120)	ДХМ	20	2	74 (44:56)

Чтобы показать общий характер данной реакции, в нее был введен широкий круг амидов **6**, которые при обработке кислотами Льюиса в оптимизированных условиях были превращены в соответствующие тетрагидробенз[*b*]азепин-2-оны **7** (Схема 7). Относительная конфигурация заместителей в азепиновом цикле была определена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера в спектре ^1H - ^1H NOESY. Так, для соединения **7b** найдено, что ароматический заместитель при атоме C(5) и сложноэфирная группа при атоме C(3) находятся в *цис*-расположении относительно друг друга.

Схема 7.



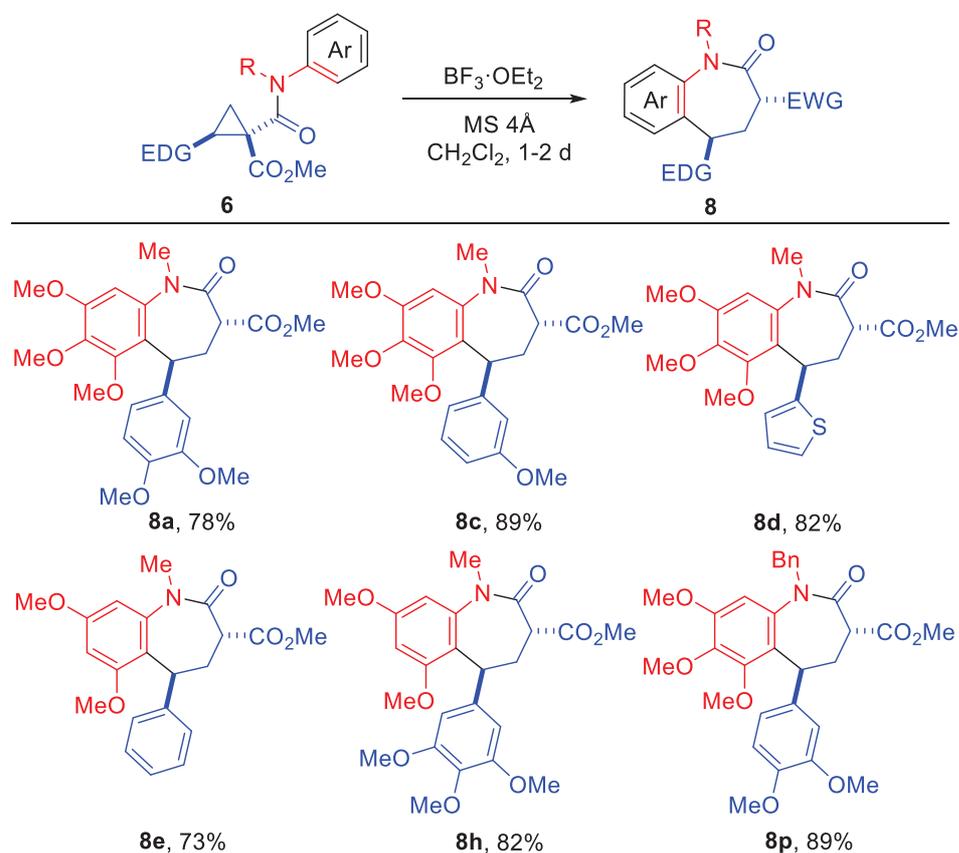
Условия реакции: 0.06 М раствор циклопропана **6** в ДХМ, молекулярные сита 4Å, комнатная температура. Метод **A**: TiCl₄ (1.2 экв.); Метод **B**: BF₃·E₂O (1.2 экв.); Метод **C**: Sc(OTf)₃ (10 мол.%).

Реакция имеет широкую сферу применимости, в неё вступают циклопропанкарбоксамиды **6**, имеющие разные стерические и электронные требования заместителей как в

ароматическом фрагменте анилина, так и в донорной группе исходного циклопропана, а также разные электроноакцепторные заместители. Почти во всех случаях соответствующие тетрагидробенз[*b*]азепиноны были получены с хорошими выходами, обычно в виде единственного *цис*-диастереомера.

Результаты оптимизации условий проведения реакции показали, что с увеличением времени реакции соотношение изомеров *цис*-/*транс*- изменяется от 100:0 до 85:15 (Табл. 1, опыты 8 и 9). Тот же эффект имеет увеличение температура реакции (Табл. 1, опыты 2 и 3). Мы изучили влияние этих факторов более тщательно и нашли, что диастереоселективность изучаемого процесса контролируется временем реакции: при его увеличении до 24–36 ч вместо *цис*-изомеров **7** были получены исключительно *транс*-изомеры **8** (Схема 8). Контрольные опыты показали, что в условиях реакции *цис*-изомеры **7** количественно превращаются в *транс*-изомеры **8**.

Схема 8.

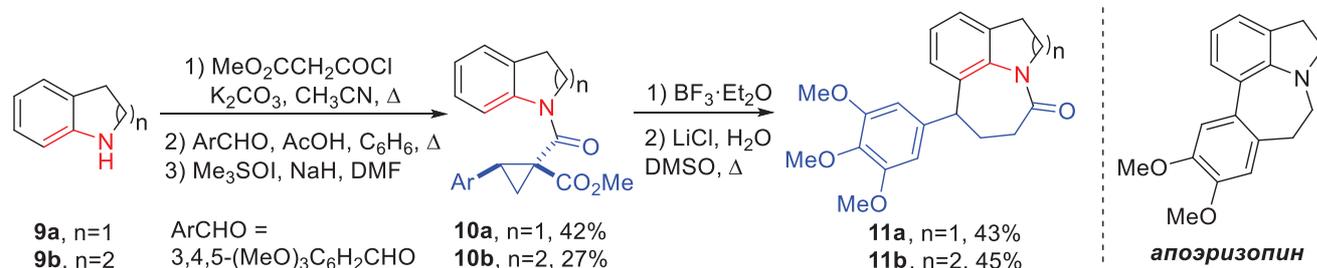


Сигналы в спектрах ЯМР ^1H соединений **8** в целом близки соответствующим сигналам в спектрах *цис*-изомеров **7**; *транс*-конфигурация в соединениях **8** подтверждается иной картиной характеристичных откликов в спектрах ^1H - ^1H NOESY.

Мы решили применить разработанный метод синтеза производных азепина для получения соединений, являющихся структурными аналогами ряда алкалоидов, таких как апоэризопин. Однако получение карбоксамидов из индолина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина описанным выше способом оказалось неэффективным. Поэтому субстраты **10** были

получены другим способом, основанным на взаимодействии циклического амина **9** с метилмалонилхлоридом и последующей реакции Кневенагеля (Схема 9). При действии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и деалкоксикарбонилировании продукта по методу Крапчо соединения **10** были превращены в трициклические соединения **11**.

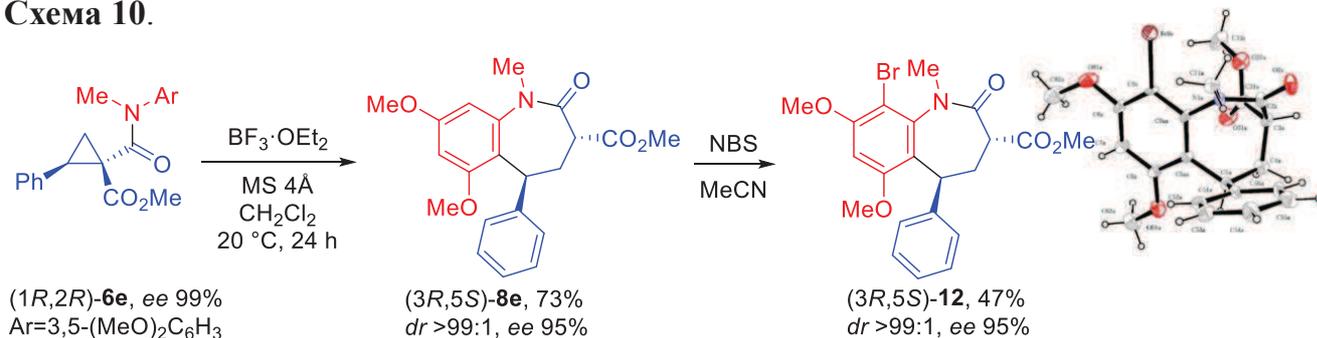
Схема 9.



Изучение механизма перегруппировки 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропан-карбоксилатов **6** в тетрагидробензазепиноны **7** и **8**

Для прояснения механизма разработанной реакции рециклизации, мы получили оптически чистый циклопропан (*2R*)-**1e** и превратили его в циклопропан (*1R,2R*)-**6e**. Мы нашли, что обработка этого субстрата эфиром трехфтористого бора в течение 24 ч приводит к образованию (*3R,5S*)-**8e** с энантиомерной чистотой 95% (Схема 10).

Схема 10.



Абсолютная конфигурация стереоцентров в полученном продукте была определена методом PCA для бромированного производного **12**, полученного обработкой **8e** *N*-бромосукцинимидом (NBS), с использованием параметра Флэка.

Эти данные позволяют сделать вывод о согласованном механизме превращения (внутримолекулярном варианте реакции S_N2), при котором нуклеофильный атом атакует атом C(2) циклопропана «с тыла». При этом изменение старшинства заместителей при реагирующем атоме углерода приводит к формальному сохранению абсолютной конфигурации. Незначительная потеря оптической чистоты объясняется, в согласии с литературными данными, частичной рацемизацией циклопропана (*1R,2R*)-**6e** в ходе реакции.

Нужно отметить, что согласованный процесс такого типа соответствует *6-эндо-тет* циклизации, которая согласно правилам Болдуина рассматривается как запрещенный процесс в отличие от *n-экзо-тет*- (для любого значения n) и *n-эндо-триг*- (для $n \geq 6$) циклизаций (Рис. 1). Кроме того, из-за разрыва связи с уходящей группой *n-эндо-тет*

циклизации не должны приводить к образованию циклических соединений, а лишь характеризуются циклическим переходным состоянием (ПС), которое должно содержать в цикле не менее 8 атомов из-за ограничений для подхода нуклеофила к атакуемому тетраэдрическому атому углерода (угол атаки должен быть близок к 180°).

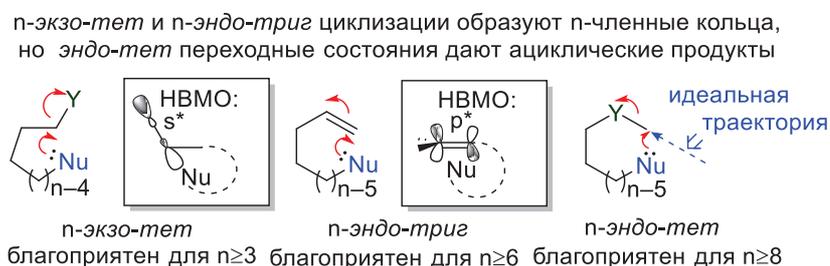


Рисунок 1. Примеры правил Болдуина для нуклеофильных циклизаций.

Наши результаты показывают, что эти правила должны быть модифицированы при использовании в качестве субстратов ДА циклопропанов. Во-первых, специфика НСМО циклопропана приводит к тому, что нуклеофильная атака на одну долю «банановой» орбитали может привести к разрыву разных связей трехчленного цикла. При этом из четырех возможных направлений реакции три являются *экзо-тет* процессами, и лишь один – *эндо-тет* процессом: при атаке нуклеофила на ближний атом трехчленного цикла с образованием спироциклического ПС разрыв и связи Z–X, и связи Z–C будет давать продукты *экзо-тет* циклизации; более того, в случае атаки на удаленный атом углерода разрыв связи C–X также будет *экзо-тет* циклизацией. *Эндо-тет* процесс, когда разрывающаяся связь является частью циклического ПС, будет проходить только при разрыве связи C–Z. При этом ПС этого процесса формально включает 6 атомов, но продуктом является 7-членный цикл, так как атом X остается в образовавшемся цикле (Рис. 2).

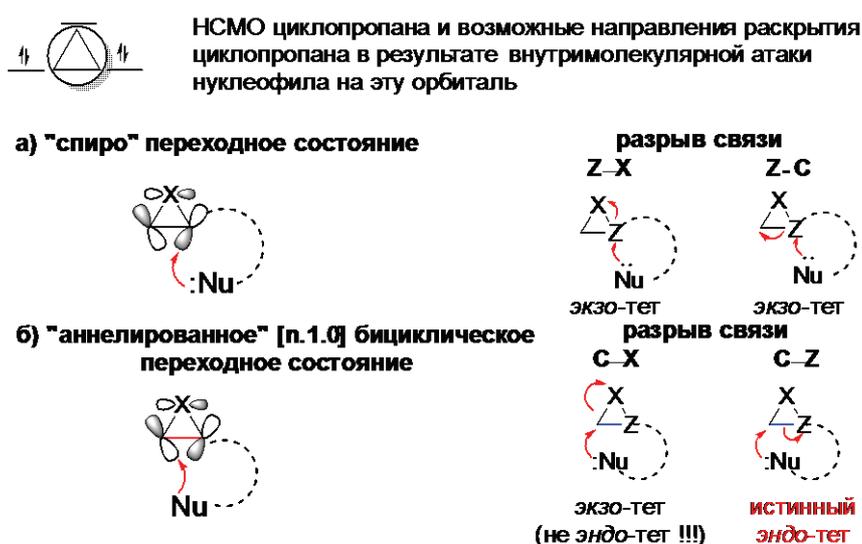


Рисунок 2. НСМО циклопропана и возможные ПС для циклизаций с ее участием.

Во-вторых, свойства НСМО циклопропана позволяют ей эффективно взаимодействовать с атакующим нуклеофилом при угле атаки, существенно меньшем, чем 180° , что

было показано в литературе для межмолекулярных процессов, где этот угол был между 131° и 148° , то есть промежуточным между углом атаки на тетраэдрический и на тригональный атом углерода. Следствием этого факта является возможность осуществить внутримолекулярную циклизацию при меньшем числе атомов в циклическом ПС.

Для подтверждения предложенного механизма рециклизации циклопропанов **6** в азепины **7** мы провели квантово-химические расчеты методом теории функционала плотности на уровне B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH₂Cl₂) (Рис. 3). Результаты расчетов¹ подтверждают выводы, сделанные на основе экспериментального изучения реакции.

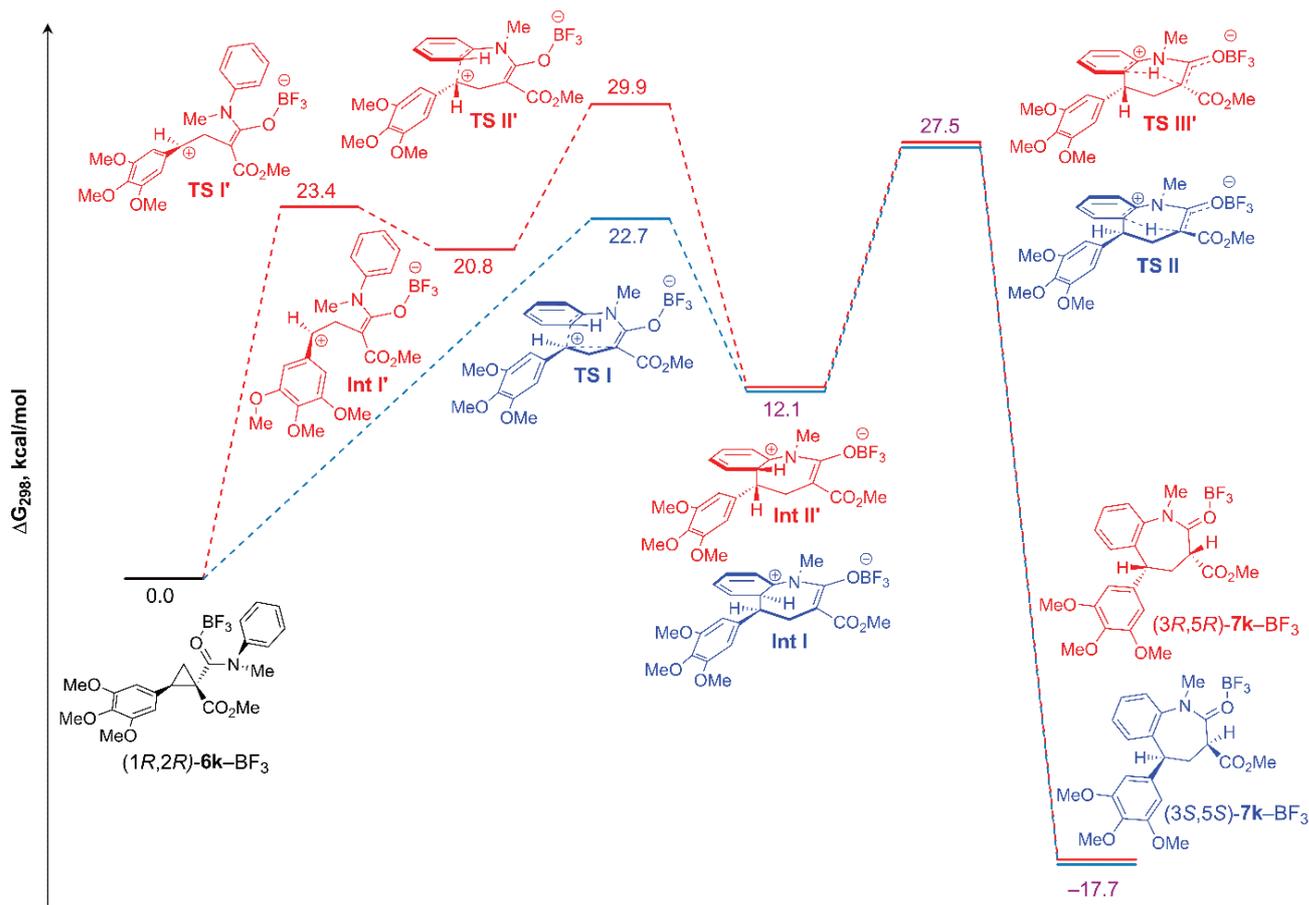


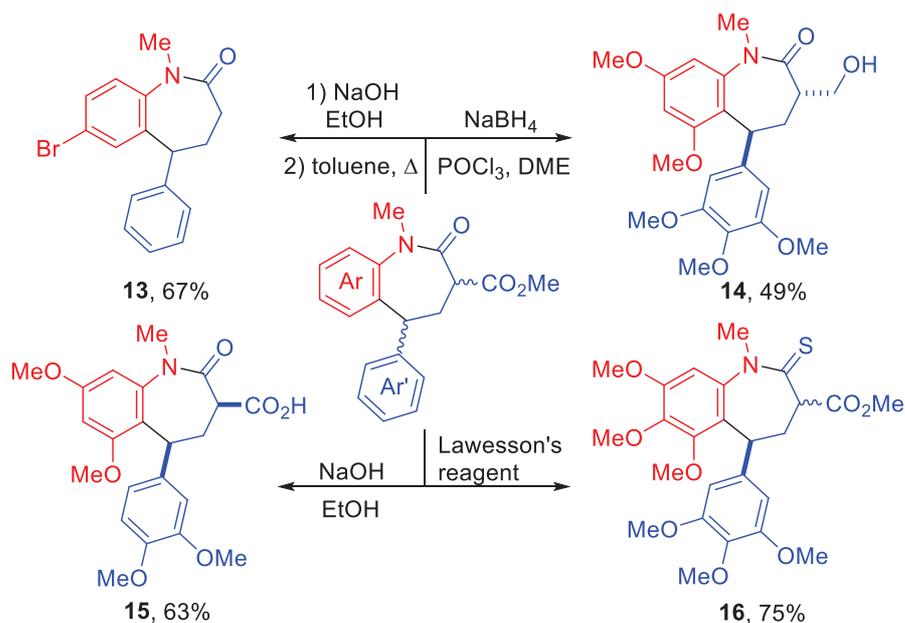
Рисунок 3. Результаты расчета поверхности потенциальной энергии для превращения циклопропанов **6** в бензазепины **7** на примере модельного субстрата **6к**.

Пост-модификации синтезированных тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов

Кроме того, мы расширили круг продуктов, которые можно получить с помощью найденной реакции, проведя гидролиз, восстановление и деалкоксикарбоксилирование сложноэфирной группы с образованием продуктов **13**, **14**, **16** (схема 11). Использование реагента Лавессона позволило также получить бензазепин-2-тион **15**.

¹ Квантово-химические расчеты были выполнены к.х.н. Н.К. Ратмановой. Подробности расчетов приведены во вспомогательной информации к статье *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13952.

Схема 11.



Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов производными 6-аминоурацила. Синтез пиримида[4,5-*b*]азепинов

В отличие от анилинов некоторые гетероциклические амины ведут себя как *S*-нуклеофилы, что типично скорее для енаминов. Это позволяет получать гетарен-аннелированные азепиноны в результате последовательности превращений, включающей обратный порядок образования связей семичленного цикла – сначала формирование связи C–S между *S*-нуклеофилом и электрофильным атомом ДА циклопропана, а затем – образование амидной связи. На основе анализа литературных данных в качестве субстратов для подтверждения этой гипотезы мы выбрали производные 6-аминоурацила.

Мы начали это исследование с оптимизации условий реакции раскрытия цикла модельного циклопропана **1a** с 6-амино-1,3-диметилурацилом **17a**. Обработка **1a** кислотами Льюиса разной силы в CH₂Cl₂ не даёт продукт раскрытия цикла, а в нитроэтанообразовывались сложные смеси (Табл. 2, опыты 1–4).

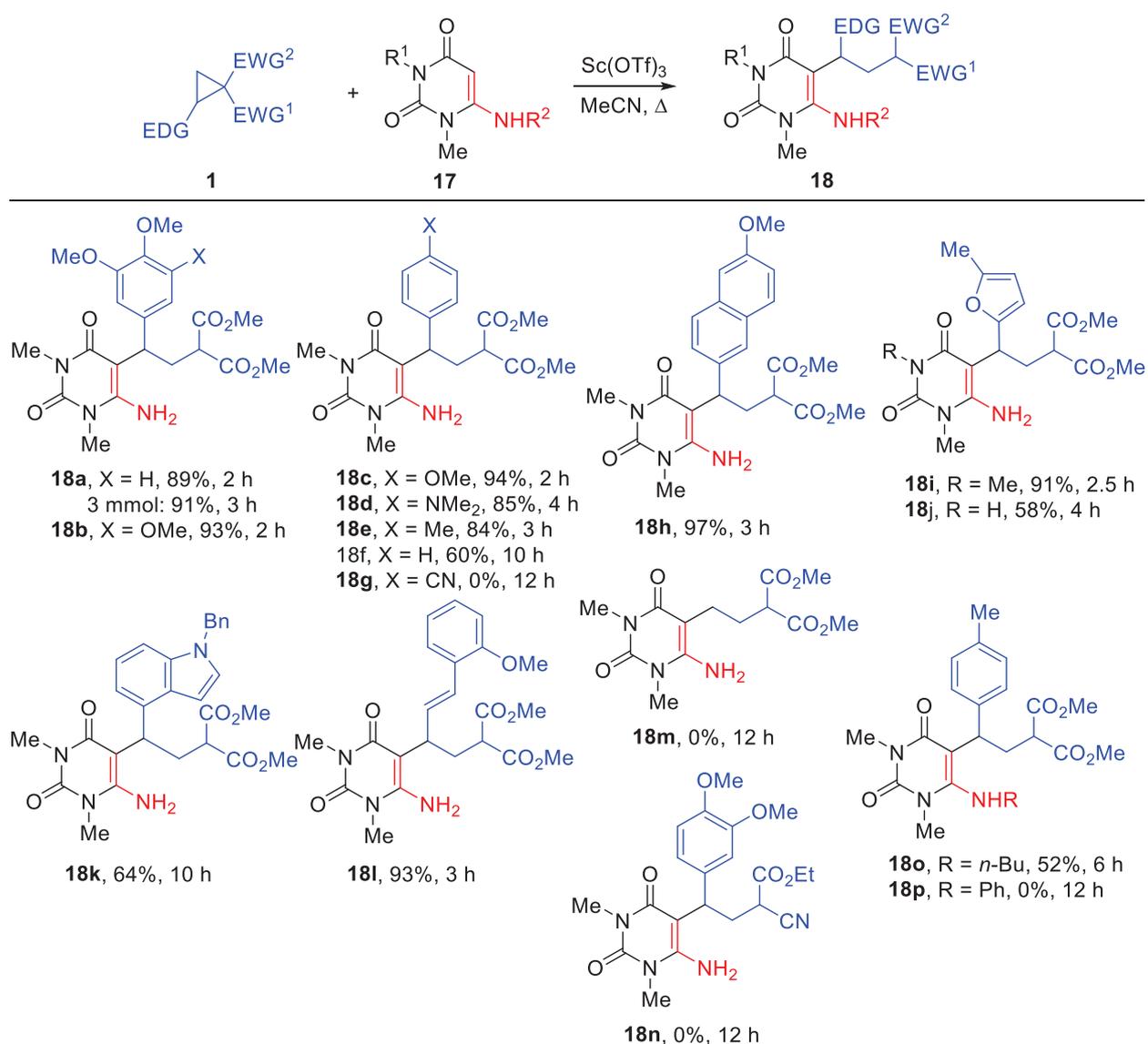
Таблица 2. Оптимизация условия для реакции циклопропана **1a** с урацилом **17a**.

№	Катализатор (мол %)	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход 18a , %
1	SnCl ₄ (110)	CH ₂ Cl ₂	20	8	–
2	Yb(OTf) ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	40	24	–
3	SnCl ₄ (110)	EtNO ₂	20	1	–
4	Yb(OTf) ₃ (10)	EtNO ₂	кипячение	8	–
5	Yb(OTf) ₃ (10)	MeCN	кипячение	3	82
6	Sc(OTf)₃ (10)	MeCN	кипячение	2	93
7	Sn(OTf) ₂ (10)	MeCN	кипячение	3	86
8	ZnCl ₂ (20)	MeCN	кипячение	4	–

Однако Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃ и Sn(OTf)₂ эффективно катализировали изучаемую реакцию, когда ее проводили в ацетонитриле (табл. 2, опыты 5–7), при этом наилучший выход был достигнут при использовании Sc(OTf)₃. Напротив, ZnCl₂ оказался в этих условиях неэффективен (табл. 2, опыт 8).

Оптимизированные условия были использованы для получения широкой серии продуктов раскрытия трёхчленного цикла ДА циклопропанов атомом С(5) урацильного фрагмента (Схема 12). Варьирование заместителей в ДА циклопропанах показало, что субстраты, содержащие электронообогащенную донорную группу, реагируют с 6-аминоурацилами быстро и с высокой эффективностью. 2-Фенилциклопропан-1,1-диэфир реагировал с **17a** с более низким выходом и существенно медленнее, в то время как циклопропан с 4-цианофенильной группой в качестве донора, и циклопропан-1,1-диэфир, не содержащий донорного заместителя, были устойчивы к действию аминоурацила.

Схема 12.



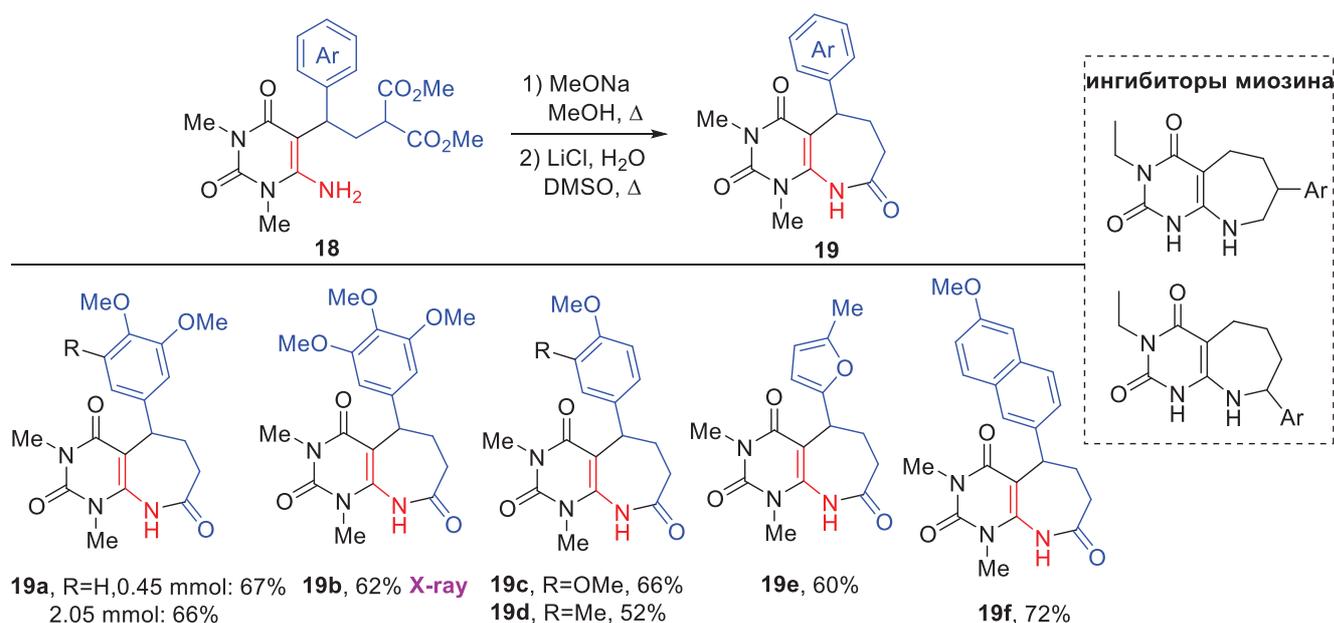
Кроме того, циклопропан, в котором одна сложноэфирная группа была заменена на нитрильную, также оказался инертен, видимо, из-за неспособности трифлата скандия ак-

тивировать его за счет координации с цианогруппой. 6-(Бутиламино)урацил **17c** реагировал с ДА циклопропаном с образованием продукта **18o** с умеренным выходом; для этой реакции требовался нагрев при 150 °С в условиях микроволнового облучения. Снижение реакционной способности связано со стерическими требованиями объемной алкильной группы. 6-Фениламино-замещенный урацил **17d** в реакцию не вступил. Видимо, к стерическим требованиям здесь добавляются электронные эффекты, что подавляет активность такого аминорауцила по отношению к исследованному ДА циклопропану.

Полученные продукты **18** содержат нуклеофильную аминогруппу и электрофильные сложноэфирные группы. Их конденсация с образованием амидной связи была использована для получения семичленных циклов, аннелированных с урацильным фрагментом. Эти соединения практически не были изучены из-за отсутствия эффективных методов их получения. Поэтому на ряде примеров мы изучили возможность указанной циклизации с образованием производных 1,3-диметил-5-арилпиримидоурацила **19**.

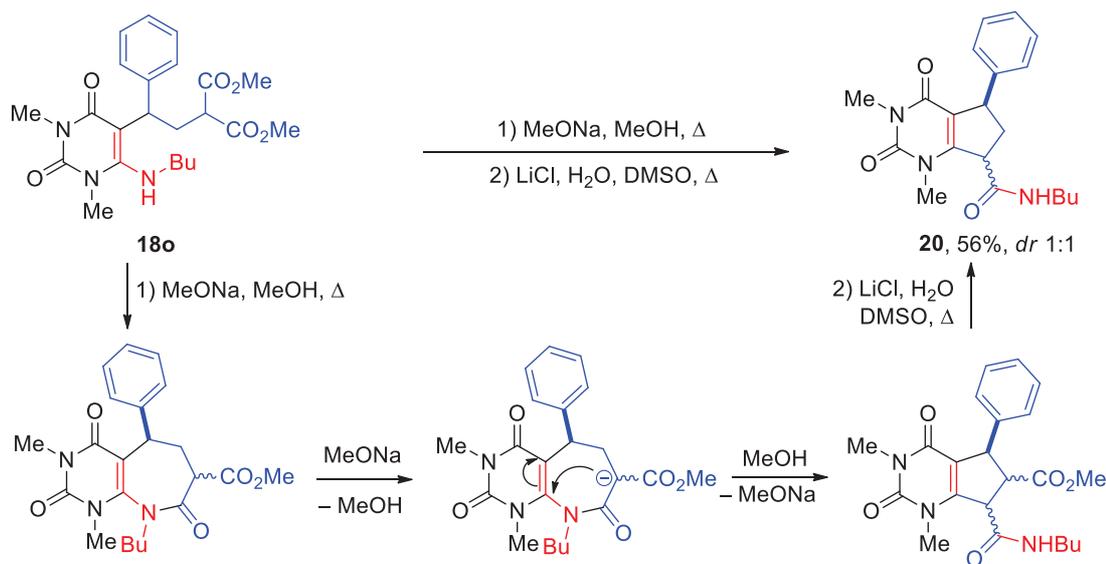
Нагревание соединений **18** в метанольном растворе метилата натрия с последующим деалкоксихарбонилированием позволяет получать бициклические соединения **19** с выходами от 52 до 72%, что продемонстрировано на избранных примерах (Схема 13).

Схема 13.



При попытке осуществить аналогичную циклизацию для производного 6-(алкиламино)урацила **18o** мы получили циклопента[*d*]урацил **20** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 с суммарным выходом 56% (Схема 14). Оба диастереомера были выделены в индивидуально чистом виде и полностью охарактеризованы.

Схема 14



Мы полагаем, что образование **20** протекает через первоначальную лактамизацию с образованием соответствующего тетрагидропиримидо[4,5-*b*]азепина, последующее депротонирование СН-кислотного фрагмента и внутримолекулярное нуклеофильное замещение амидной группы СН-кислотой.

Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с производными 5-аминопиразола.

Подход к пиразоло[3,4-*b*]азепинам

Развивая изложенный выше подход, мы решили изучить поведение 1,3-диметил-5-аминопиразола и его производных, которые также могут выступать и как *N*-, и как *C*-нуклеофилы по отношению к ДА циклопропанам. Эту часть нашей работы мы начали с оптимизации условий реакции между 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-диэфиром **1j**, выбрав его в качестве модельного субстрата, и 1,3-диметил-5-аминопиразолом **21a**, для чего варьировали растворитель, температуру, кислоту Льюиса, концентрацию и соотношение реагентов. Некоторые примеры данной оптимизации приведены в таблице 3. Мы нашли, что перемешивание реагирующих субстратов в хлористом метиле с 1.2 экв. GaCl₃ при комнатной температуре в течение 1 ч позволяет селективно получить продукт *N*-алкилирования **22a** с выходом 58% (табл. 3, опыт 4). Увеличение времени или температуры реакции приводило к снижению выхода **22a** из-за его частичной деструкции. Продукт *C*-алкилирования **23a** не образовывался при указанных условиях. Напротив, он был получен в виде единственного продукта, когда смесь **1j** и **21a** в ацетонитриле нагревали в присутствии 10 мол.% Sc(OTf)₃ при 40 °С в течение 24 ч или при кипячении в течение 6 ч (табл. 3, опыты 5, 6). Увеличение времени реакции приводило к некоторому уменьшению выхода **23a** (табл. 3, опыт 7), а увеличение температуры реакции до 100 °С – к образованию смеси **22a** и **23a** в соотношении примерно 1:1 с суммарным выходом 67% (табл. 3, опыт 8). Дальнейшее варьирование условий не привело к селективному образованию **22a** или **23a** (табл. 3, опыты 9–13).

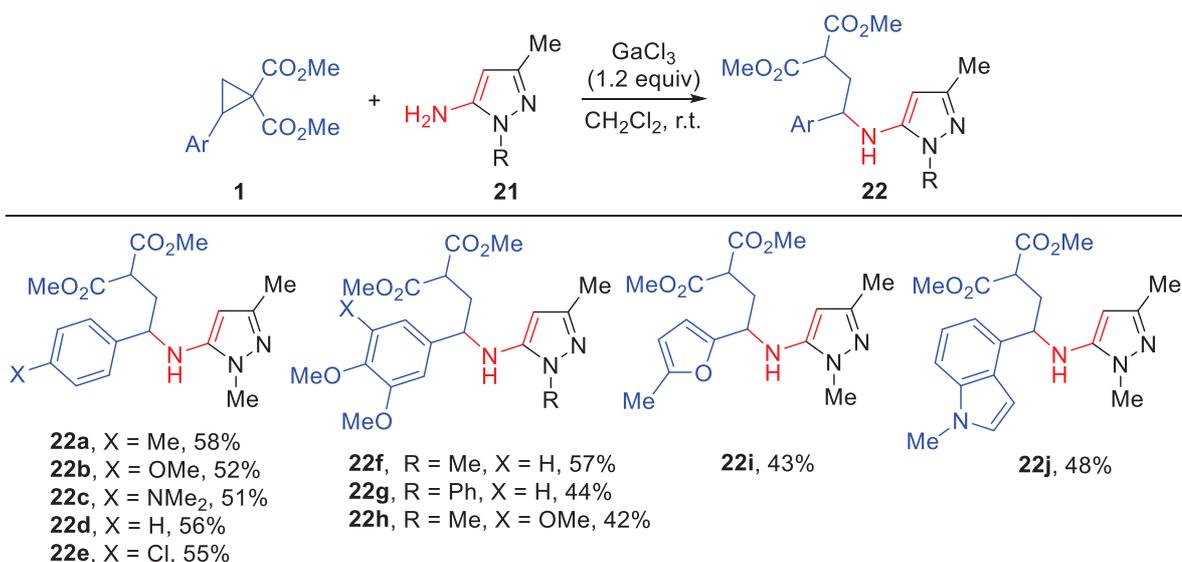
Таблица 3. Оптимизация условий проведения реакции между ДА циклопропаном **1** и 1,3-диметил-5-аминопиразолом **21a**.

№	Катализатор (мол.%)	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход	
					22a (%)	23a (%)
1	ZnCl ₂ (10)	MeCN	100 ^a	1.5	-	-
2	BF ₃ ·Et ₂ O (110)	MeCN	100 ^a	1.5	-	-
3	Ga(OTf) ₃ (10)	MeCN	кипячение	6	-	-
4	GaCl₃ (120)	CH₂Cl₂	20	1	58	-
5	Sc(OTf) ₃ (10)	MeCN	40	24	-	43
6	Sc(OTf)₃ (10)	MeCN	кипячение	6	-	52
7	Sc(OTf) ₃ (10)	MeCN	кипячение	10	-	49
8	Sc(OTf) ₃ (10)	MeCN	100 ^a	1.5	30	37
9	Sc(OTf) ₃ (20)	MeCN	кипячение	5.5	24	32
10	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	кипячение	8	30	22
11	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₃ NO ₂	кипячение	4.5	15	30
12	Sc(OTf) ₃ (10)	CF ₃ CH ₂ OH	100 ^a	1.33	29	47
13	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10)	MeCN	кипячение	6	17	25
14	TfOH (10)	CH ₂ Cl ₂	кипячение	7.5	-	-
15	TfOH (10)	(CF ₃) ₂ CHOH	кипячение	6	-	-

^a Реакцию проводили при микроволновом облучении в закрытой ампуле.

В условиях, оптимизированных для *N*-алкилирования 5-аминопиразолов, мы синтезировали серию 1,3-дизамещенных 5-(алкиламино)пиразолов **22**. Для всех исследованных циклопропанов **1** и пиразолов **21** соединения **22** были получены с выходами в интервале от 42 до 58% (схема 15).

Схема 15.



С другой стороны, использование Sc(OTf)₃ в качестве инициатора реакции приводило к образованию продукта *C*-алкилирования **23a**. После нагревания в течение 3 ч при 55 °C

высокорреакционноспособные 4-(диметиламино)фенил- и 5-метил-2-фурилзамещенные циклопропаны **1i** и **1m** превращались исключительно в C(4)-алкилированные пиразолы **23b** и **23i** (табл. 4, опыты 2, 11). В то же время в низкокипящем дихлорметане оба субстрата давали смеси продуктов *N*- и *C*-алкилирования (табл. 4, опыты 3, 12). Смесь продуктов *N*- и *C*-алкилирования **22b** и **23b** с выходами 25% и 36%, соответственно, образовывалась в реакции менее активного 4-метоксифенил-замещенного циклопропана **1h** даже при нагревании в ацетонитриле (табл. 4, опыт 4). Аналогичное поведение было найдено для 3,4-диметоксифенил-замещенного циклопропана **1a** в реакциях как с 1,3-диметил-, так и с 3-метил-1-фенил-5-аминопиразолами **21a,b** (табл. 4, опыты 5, 6). Напротив, 3,4,5-триметоксифенилзамещенный циклопропан **1b** при кипячении в ацетонитриле в течение 5 ч дает только продукт *N*-алкилирования **22f** с выходом 52% (табл. 4, опыт 7). Как и в случае 4-(диметиламино)фенил-замещенного циклопропана замена ацетонитрила дихлорметаном привела к увеличению выхода продукта *N*-алкилирования, который в данном случае составил 66% (табл. 4, опыт 8).

Таблица 4. Синтез продуктов *C*, *N*-алкилирования **22**, **23** 5-аминопиразолов **21** донорно-акцепторными циклопропанами **1**.

№	Ar	R	R'	Растворитель	Время, ч	22 , 23	Выход 22 , %	Выход 23 , %
1	4-MeC ₆ H ₄	Me	H	MeCN	6	a	-	52
2	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ ^a	Me	H	MeCN	3	b	-	49
3	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	H	ДХМ	6	b	28	42
4	4-MeOC ₆ H ₄	Me	H	MeCN	4	c	25	36
5	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	H	MeCN	6	d	25	42
6	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Ph	H	MeCN	6	e	7	55
7	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	H	MeCN	5	f	52	-
8	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	H	ДХМ	6	f	66	-
9	Ph	Me	H	MeCN	8	g	-	-
10	4-ClC ₆ H ₄	Me	H	MeCN	8	h	-	-
11	5-Me-2-Fu ^a	Me	H	MeCN	3	i	-	57
12	5-Me-2-Fu	Me	H	ДХМ	6	i	23	30
13	1-Me-4-Ind	Me	H	MeCN	5	j	43	-
14	1-Me-4-Ind	Me	H	ДХМ	6	j	62	-
15	4-MeOC ₆ H ₄	Me	Ac	MeCN	8	k	-	-

^a Реакцию проводили при 55 °С. ^b Реакцию проводили при микроволновом облучении в закрытой ампуле.

Аналогичные результаты были получены для реакции пиразола **21a** с 1-метил-4-индолилзамещенным циклопропаном **1o** (табл. 4, опыты 13, 14). Наконец, в изученных условиях реакции менее реакционноспособные фенил- и 4-хлорофенил-замещенные

циклопропаны **1e, f** не алкилировали аминопиразол **21a** (табл. 4, опыты 9, 10). Аналогично, 5-ацетиламино-1,3-диметилпиразол **21c** не реагировал с ДА-циклопропаном **1h**.

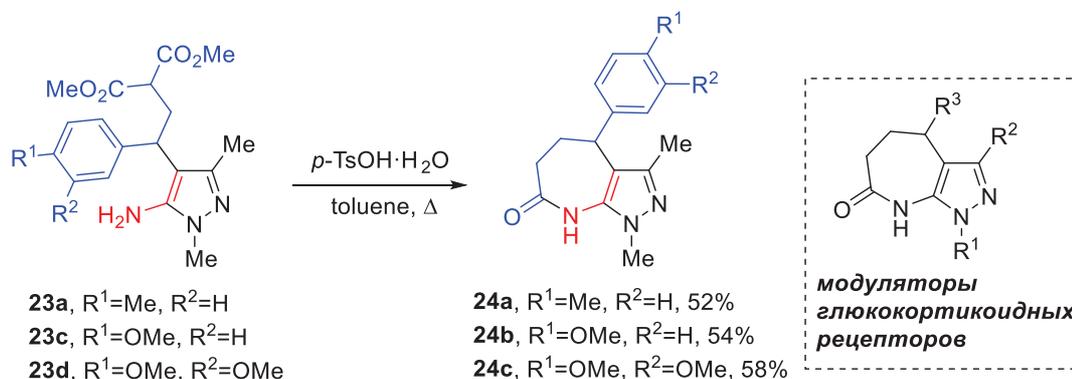
Учитывая литературные данные по изучению реакций ДА циклопропанов, полученные результаты можно объяснить разными механизмами образования продуктов при использовании разных катализаторов. При действии хлорида галлия, сильно активирующей кислоты Льюиса, ДА циклопропан подвергается раскрытию с первоначальным образованием 1,3-диполя, в котором катионный центр локализован на атоме углерода бензильного типа, а нуклеофильный – на СН-кислотном атоме углерода; образование прочного комплекса с галлием(III) обеспечивает высокую стабильность этого центра. Реакции этого высокоактивного диполя с амбидентными нуклеофилами подвергаются зарядовому контролю, то есть диполь атакуется атомом азота 5-амино-1,3-дизамещенного пиразола, поскольку этот атом несет большую электронную плотность, чем атом С(4) пиразольного цикла. Напротив, этот атом углерода вносит больший вклад в ВЗМО нуклеофила, поэтому именно он вступает в реакции при орбитальном контроле, который должен реализовываться в реакциях алкилирования комплексом циклопропана с трифлатом скандия – слабо активирующей кислотой Льюиса – по механизму типа S_N2 .

В то же время для процессов, катализируемых трифлатом скандия, наблюдается достаточно сложная зависимость селективности реакции от реакционной способности соответствующего циклопропан-1,1-диэфира. Наиболее активные субстраты вступают в реакцию алкилирования по Фриделю-Крафтсу, протекающую с потерей ароматичности пиразольного цикла, когда реакция проводится при достаточно высокой температуре. Но при более низкой температуре они образуют смеси продуктов С-алкилирования **23** и N-алкилирования **22**. Менее активные субстраты образуют такие смеси даже при кипячении в ацетонитриле. Еще менее реакционноспособные циклопропаны недостаточно активны для преодоления барьера, включающего потерю ароматичности пиразола при атаке по атому С(4), поэтому атакуют исключительно экзоциклическую аминогруппу.

Нужно отметить, что при проведении реакции в более мягких условиях (кипячение в дихлорметане) выходы продуктов **22** оказываются выше, чем при кипячении в ацетонитриле, что может быть объяснено частичным разложением продуктов N-алкилирования **22** при нагревании с кислотой Льюиса. Действительно, при кипячении раствора пиразола **22c** в ацетонитриле в присутствии $Sc(OTf)_3$ происходит его постепенное разложение, приводящее к образованию сложной смеси продуктов, основным компонентом которой, по данным GC-MS, является диметиловый эфир 4-метоксистирилмалоновой кислоты, образующийся в результате E2 элиминирования пиразола **21a** из соединения **22c**. Соединения **23** в этих условиях были стабильны. Таким образом, умеренные выходы продуктов в изученных реакциях можно объяснить частичным разложением образующихся соединений **22** в условиях проведения реакции.

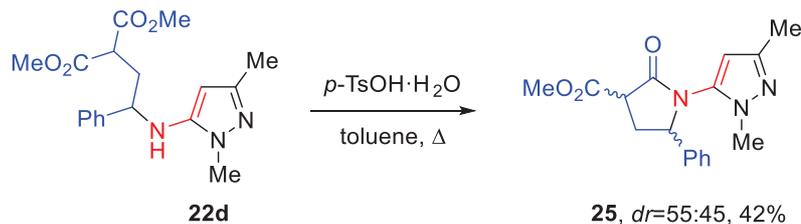
Синтетический потенциал продуктов *C*- и *N*-алкилирования был продемонстрирован нами на примере кислото-катализируемых реакций циклизации. К сожалению, высокая чувствительность производных аминопиразола как к кислотным, так и к сильноосновным условиям плохо сказывается на выходе не только продуктов алкилирования, но и соответствующих тетрагидропиразоло[4,3-*b*]азепинов **24** (схема 16).

Схема 16.



Продукт *N*-алкилирования **22d** в этих условиях превращался в пирролидон **25**, который был выделен в виде смеси диастереоизомеров в соотношении 55:45 (схема 17).

Схема 17

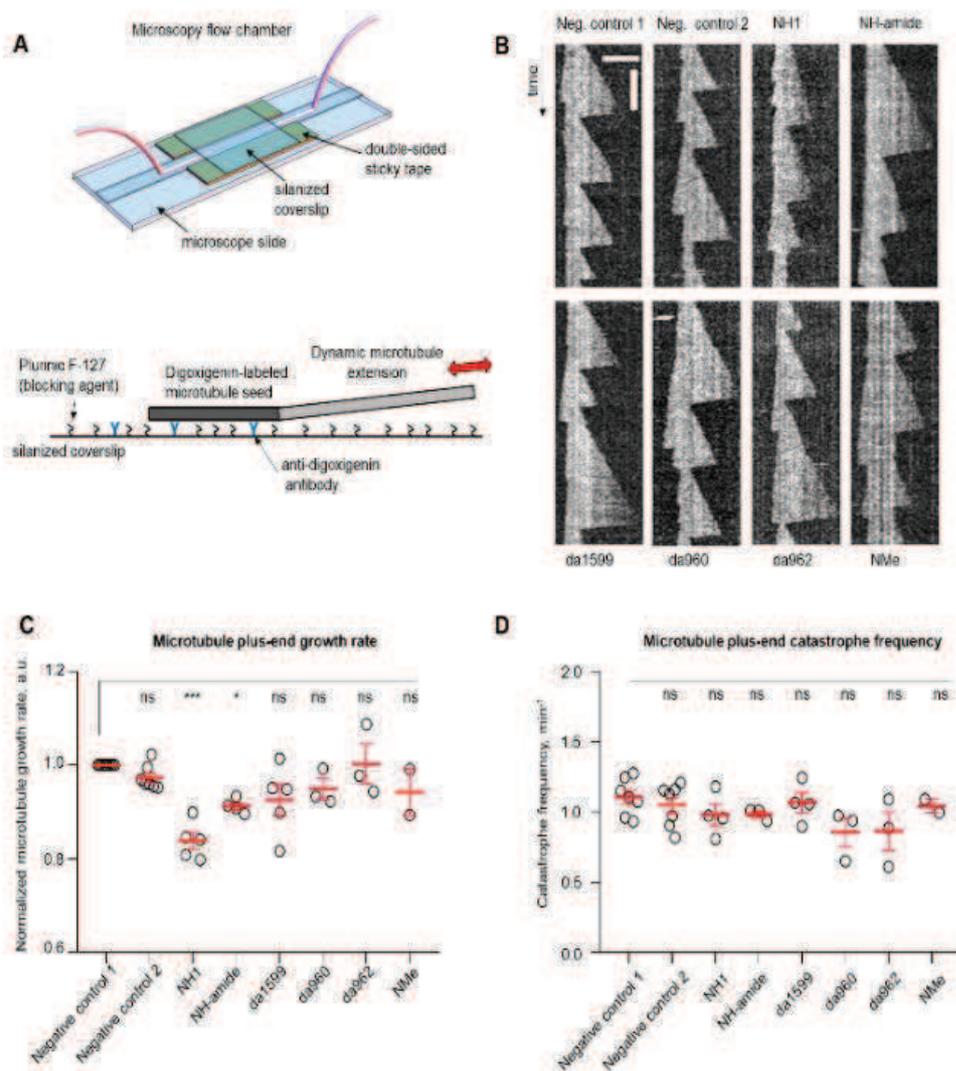


Биологическая активность тетрагидробенз[*b*]азепинов и исходных циклопропанов

Производные тетрагидробенз[*b*]азепинов являются структурными аналогами аллоколхицина и родственных полициклических структур, несущих два полиоксигенированных ароматических кольца. Такие соединения активно связываются с тубулином, благодаря чему влияют на процесс роста микротрубочек, а потому могут быть использованы для лечения подагры, болезни Бехчета и некоторых других заболеваний. Поэтому мы изучили способность некоторых синтезированных тетрагидробенз[*b*]азепинов и циклопропанов, из которых они были получены, ингибировать процессы полимеризации и деполимеризации тубулина.²

Кимографический анализ выявил статистически значимое снижение скорости роста микротрубочек в присутствии соединений **6k** и **6b** при концентрации 100 мкМ (рис. 25B-D). Остальные исследованные вещества не влияли на скорость роста микротрубочек.

² Это исследование было выполнено к.ф.-м.н. Н.Б. Гудимчуком и М.Н. Анисимовым (Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН).



ВЫВОДЫ

1. В ходе выполнения данной работы разработаны новые методы формирования арен- и гетарен-аннелированного тетрагидроазепинового скелета. Первый подход основан на получении донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, и их циклизации в результате нуклеофильной атаки *орто*-атомом углерода арилкарбамоильной функции на электрофильный атом малого цикла. Исследование механизма циклизации показало, что это – первый пример запрещенного по правилам Болдуина процесса 6-эндо-тет циклизации, причем приводящий к образованию семичленного цикла. Продемонстрировано, что диастереоселективностью данного процесса можно управлять, варьируя время проведения реакции.
2. Показано, что катализируемая кислотами Льюиса перегруппировка родственных донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих *NH-N*-арилкарбамоильную группу, приводит к образованию 1,5-диарилпирролидин-2-онов.
3. Другой разработанный метод синтеза аннелированных тетрагидроазепинов основан на реакции алкилирования производных 6-аминоурацила и 1,3-диметил-5-аминопиразола

донорно-акцепторными циклопропанами по атому углерода амбидентной енаминовой системы с последующей лактамизацией полученных продуктов в кислой или основной среде. Этот метод позволяет с хорошими выходами получать производные пиримидо[4,5-*b*]азепина и пиразоло[3,4-*b*]азепина.

4. Изучение биологической активности ряда полученных соединений показало, что некоторые из них способны ингибировать процесс полимеризации/деполимеризации тубулина, играющий важную роль в росте и делении клеток, хотя и с невысокой активностью.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Vartanova A. E. Expanding Stereoelectronic Limits of *endo-tet* Cyclizations: Synthesis of Benz[*b*]azepines from Donor-Acceptor Cyclopropanes / **A. E. Vartanova**, A. Yu. Plodukhin, N. K. Ratmanova, I. A. Andreev, M. N. Anisimov, N. B. Gudimchuk, V. B. Rybakov, I. I. Levina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, I. V. Alabugin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – vol. 143. – № 34. – p. 13952–13961.
2. Vartanova A. E. Donor–Acceptor Cyclopropane Ring Opening with 6-Amino-1,3-dimethyluracil and Its Use in Pyrimido[4,5-*b*]azepines Synthesis / **A. E. Vartanova**, I. I. Levina, V. B. Rybakov, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // *J. Org. Chem.* – 2021. – vol. 86. – № 17. – p. 12300–12308.

Тезисы докладов и материалы конференций

1. Плодухин А. Ю. Синтез пирролидонов и тетрагидробенз[*b*]азепинонов на основе рециклизаций донорно-акцепторных циклопропанов / А. Ю. Плодухин, **А. Е. Вартанова**, И. В. Трушков, О. А. Иванова // Молодежная научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Красновидово, 18–21 января 2019. – с. 75.
2. Vartanova A. E. Dichotomy in Lewis acid-induced transformations of donor-acceptor cyclopropanes bearing *N*-arylcabamoyl group: pyrrolidones vs benz[1]azepinones / **A. E. Vartanova**, A. Yu. Plodukhin, I. V. Trushkov, O. A. Ivanova // Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”, Moscow, April 22–26, 2019. – V. 1. – p. 74.
3. Trushkov I. V. Benz- and hetarene-annulated azepines from donor-acceptor cyclopropanes / I. V. Trushkov, **A. E. Vartanova**, A. Yu. Plodukhin, O. A. Ivanova // 3th International Conference «Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials» (MOSM 2019), Ekaterinburg, November 13–16, 2019. – p. 19.
4. Трушков И. В. Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе гетероциклических соединений / И. В. Трушков, О. А. Иванова, А. О. Чагаровский, И. А. Андреев, **А. Е. Вартанова** // VI Всероссийская конференция с международным участием "Техническая химия. От теории к практике», Пермь. – 21–24 мая 2019. – с. 184.

5. Варганова А. Е. Синтез (гет)арен-аннелированных азепинов из донорно-акцепторных циклопропанов / **А. Е. Варганова**, А. Ю. Плодучин, И. В. Трушков, О. А. Иванова // Молодежная научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». – Красновидово, 17–20 января 2020. – МГУ. – с. 43.
6. Плодучин А. Ю. Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с аминами: синтез производных карбамоилциклопропанов, 2-аминофуранов, γ -пирролидонов, γ -аминомасляной кислоты и тетрагидробенз[b]азепинов / А. Ю. Плодучин, **А. Е. Варганова**, И. В. Трушков, О. А. Иванова // XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2021", секция химии. Москва, 12–23 апреля 2021. – ООО «МаксПресс». – с. 682.
7. Трушков И. В. Реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами в синтезе гетероциклов / И. В. Трушков, О. А. Иванова, И. А. Андреев, Н. К. Ратманова, **А. Е. Варганова**, М. А. Бойченко, А. О. Чагаровский // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2021» – Сочи, 12–16 октября 2021. – с. 66.
8. Trushkov I. V. Donor-acceptor cyclopropane opening with nitrogen-containing nucleophiles as an approach to the synthesis of azaheterocycles / I. V. Trushkov, O. A. Ivanova, I. A. Andreev, N. K. Ratmanova, **A. E. Vartanova**, A. O. Chagarovskiy, M. A. Boichenko, A. Yu. Plodukhin, K. V. Anisovich // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium, Stavropol, April 18-22, 2022. – p. 53.
9. Ivanova O. A. Donor-acceptor cyclopropanes in the synthesis of carbo- and heterocycles: isomerizations, dimerizations, and ring expansions / O. A. Ivanova, **A. E. Vartanova**, A. Yu. Plodukhin, N. K. Ratmanova, I. A. Andreev, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium, Stavropol, April 18-22, 2022. – p. 170.

Благодарности. Автор выражает благодарность Ивановой О.А., Трушкову И.В., Ратмановой Н.К., Андрееву И.А. Данная работа была выполнена в рамках грантов РФФ № 18-13-00449 «Донорно-акцепторные алкены и циклопропаны в синтезе биоактивных гетероциклических соединений» и 21-13-00395 «Новые реакции донорно-акцепторных циклопропанов – новые подходы к синтезу потенциальных фармпрепаратов».