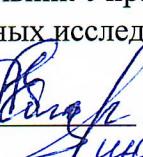


Правительство Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
(СПбГУ)

Индекс УДК 547.7/.8  
Рег. № НИОКР АААА-А18-118020690223-6



УТВЕРЖДАЮ  
Начальник Управления  
научных исследований СПбГУ  
  
Е.В. Лебедева  
2025 г.

ОТЧЁТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ РАСКРЫТИЕ ИМИДАЗОЛИНОВОГО ФРАГМЕНТА В  
АННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМАХ - НОВЫЙ ПУТЬ ФОРМИРОВАНИЯ  
ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОВ СРЕДНИХ РАЗМЕРОВ  
(заключительный)

Руководитель НИР,  
доцент,  
кандидат химических наук

  
подпись

А.В. Сапегин

Санкт-Петербург 2025

## РЕФЕРАТ

Отчет 30 с., 1 кн, 6 рис., 4 табл.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** циклы средних размеров, *N*-арил-2-имидазолины, гидролитическое раскрытие имидазолинового цикла, антимикробная активность

В данном проекте получила развитие оригинальная методология формирования циклов среднего размера, впервые предложенная в нашей научной группе и основанная на реакции раскрытия гидратированного имидазолинового фрагмента в конденсированных системах (реакции HIRE). В частности, нами продемонстрирована возможность вовлечения в методологию HIRE конденсированных полициклических систем, содержащих диазепиновый или гетероазиновый фрагменты и разработана удобная двухстадийная методика синтеза неописанных ранее производных 1,4,7-триазецина, 1,4,7-окса-/тиадиазонана и 1,4,7-триазонана, позволяющая с хорошими выходами получать целевые циклы среднего размера.

Также мы показали возможность формирования циклов среднего размера исходя из *N*-алкиламинопроизводных диарилокс- и ти-азепинонов циклов. Нами были подобраны оптимальные условия для данного превращения и получен большой ряд интересных и неописанных ранее систем, содержащих 10-ти, 11-ти и 12-тичленные гетероциклические фрагменты.

Кроме того, нами был разработан простой синтетический протокол формирования циклов средних размеров исходя из доступных прекурсоров - циклических лактамов, конденсированных с ароматическим фрагментом, а также *N*-алкилзамещенных аминоэтанолов. В ходе проведения исследования мы изучили влияние структуры арильного фрагмента, конденсированного с имидазолиновым циклом, на протекание реакции HIRE. Было установлено, что наличие в ароматическом кольце электроноакцепторной группы, находящейся в сопряжении с *N*-атомом имидазолинового фрагмента, является обязательным требованием, направляющим процесс раскрытия кватернизированного имидазолина по пути расширение конденсированной системы, а не на выброс аминоэтильного фрагмента.

Также мы установили, что из 19 соединений, полученных в ходе выполнения проекта, несколько производных циклов среднего размера, содержащих нитрогруппу в арильном или гетероарильном фрагменте, проявляют умеренные бактериостатические

свойства в отношении чувствительных штаммов бактерий *E. coli* (C600) и *S. aureus* (ATCC-25923).

По итогам выполнения проекта нами опубликовано 3 статьи в журналах, индексируемых аналитическими базами данных Web of Science и Scopus.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

Введение.....	5
Основная часть отчета о НИР.....	6
Заключение.....	29

## **ВВЕДЕНИЕ**

В данном проекте получила развитие оригинальная методология формирования циклов среднего размера, впервые предложенная в нашей научной группе и основанная на реакции раскрытия гидратированного имидазолинового фрагмента в конденсированных системах (реакции HIRE). В частности, нами продемонстрирована возможность вовлечения в методологию HIRE конденсированных полициклических систем, содержащих диазепиновый или гетероазиновый фрагменты и разработана удобная двухстадийная методика синтеза неописанных ранее производных 1,4,7-триазецина, 1,4,7-окса-/тиадиазонана и 1,4,7-триазонана, позволяющая с хорошими выходами получать целевые циклы среднего размера.

Также мы показали возможность формирования циклов среднего размера исходя из N-алкиламинопроизводных диарилокс- и ти-азепинонов циклов. Нами были подобраны оптимальные условия для данного превращения и получен большой ряд интересных и неописанных ранее систем, содержащих 10-ти, 11-ти и 12-тичленные гетероциклические фрагменты.

Кроме того, нами был разработан простой синтетический протокол формирования циклов средних размеров исходя из доступных прекурсоров - циклических лактамов, конденсированных с ароматическим фрагментом, а также N-алкилзамещенных аминоэтанолов. В ходе проведения исследования мы изучили влияние структуры арильного фрагмента, конденсированного с имидазолиновым циклом, на протекание реакции HIRE. Было установлено, что наличие в ароматическом кольце электроноакцепторной группы, находящейся в сопряжении с N-атомом имидазолинового фрагмента, является обязательным требованием, направляющим процесс раскрытия кватернизированного имидазолина по пути расширение конденсированной системы, а не на выброс аминоэтильного фрагмента.

Также мы установили, что из 30 соединений, полученных в ходе выполнения проекта, несколько производных циклов среднего размера, содержащих нитрогруппу в арильном или гетероарильном фрагменте, проявляют умеренные бактериостатические свойства в отношении чувствительных штаммов бактерий *E. coli* (C600) и *S. aureus* (ATCC-25923).

По итогам выполнения проекта нами опубликовано 3 статьи в журналах, индексируемых аналитическими базами данных Web of Science и Scopus.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ОТЧЕТА О НИР

### 1. Использование противовирусного препарата Невирапин в стратегии HIRE: удобный путь получения конденсированных систем, содержащих 1,4,7-триазециновой цикл.

Для расширения разнообразия циклов среднего размера, доступных с помощью изучаемой методологии HIRE, мы обратили наше внимание на *N*-алкилированные диарил[1,4]диазепины, конденсированные с имидазолиновым фрагментом **1** (Схема 1). Данные прекурсоры открывают путь к получению молекулярных систем, содержащих 1,4,7-триазециновый цикл **2**. Описание подобных структур практически отсутствует в современной литературе, что делает их интересными объектами для исследования.

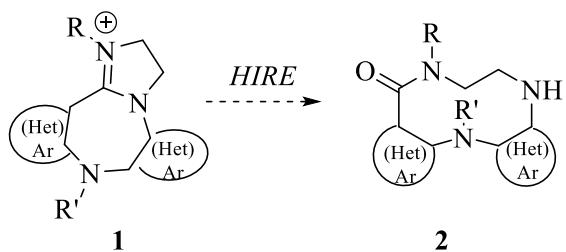


Схема 1

Исходным субстратом в нашей работе был использован один из немногих коммерчески-доступных производных 1,4-диазепина - 4-метил-11-циклогексил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]диазепин-6-он, являющийся противовирусным препаратом Невирапин.



Для формирования конденсированного имидазолинового фрагмента по положению 1,2 диазепина мы прибегли к двухстадийной синтетической схеме, представленной на Схеме 4. Так, на первой стадии обработкой Невирапина **3**  $\text{POCl}_3$  было получено хлорпроизводное **4** с выходом 80%. Дальнейшее замещение хлора в **4** при взаимодействии с аминоэтанолом проводилось в микроволновом реакторе, что позволило существенно сократить время синтеза и повысить выход продукта. Полупродукт **5** без выделения обрабатывался  $\text{SOCl}_2$ , что приводило к замещению спиртовой группы на атом хлора и последующей реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с

формированием имидазолинового цикла. Выход имидазо[1,2-*d*]дипиридо[2,3-*b*:3',2'-*f*][1,4]диазепина **6** составил 69%.

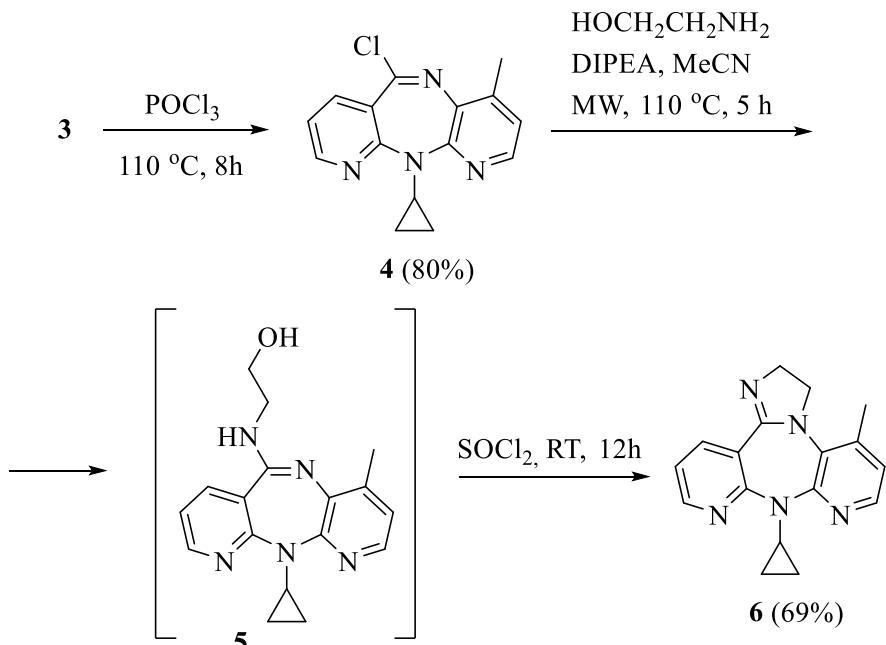
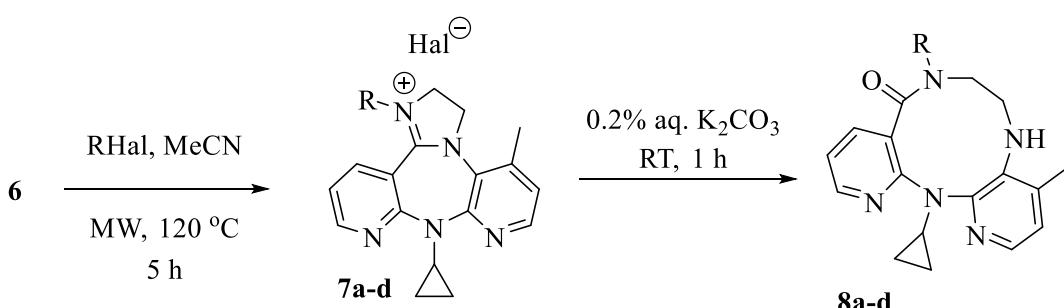


Схема 2

Далее имидазодиазепин **6** мы подвергли алкилированию с целью активации имидазолинового фрагмента для последующего гидролитического раскрытия (Схема 3). К нашему удивлению, несмотря на присутствие в молекуле **6** нескольких нуклеофильных центров, данная реакция проходила селективно по атому азота именно имидазолинового цикла. Дальнейшее раскрытие имидазолина мы проводили по уже отработанной ранее методике, заключающейся в обработке полуупродуктов **7** водно-метанольным раствором  $K_2CO_3$ . Выходы целевых производных 1,4,7-триазецинов за 2-ой стадии составили 22-75%.



a: R = Me (75%); b: R = Et (63%); c: R = *i*-Pr (22%); d: R = Bn (72%).

Схема 3

Таким образом, мы продемонстрировали возможность превращения имидазо[1,4]диазепинов в циклы среднего размера, содержащие 1,4,7-триазециновый фрагмент посредством стратегии расширения гидратированного имидазолинового кольца на примере

использования в качестве субстрата коммерчески-доступной активной фармацевтической субстанции - противовирусного препарата Невирапин.

## 2. Аминоалкильные производные циклических лактамов – новые прекурсоры в методологии HIRE

Как было ранее показано в наших работах, имидазолиновый цикл в конденсированных системах представляет собой крайне устойчивую систему, не подвергающуюся гидролитическому раскрытию даже в очень жестких условиях. В то же время, кватернизированный имидазолиновый фрагмент в системах **9** подвергается гидролитическому раскрытию в очень мягких условиях (водно-метанольный раствор  $K_2CO_3$ , комнатная температура). Данная реакция, приводящая к формированию циклов средних размеров **10**, протекает через стадию образования гидратированного имидазолина **11**.

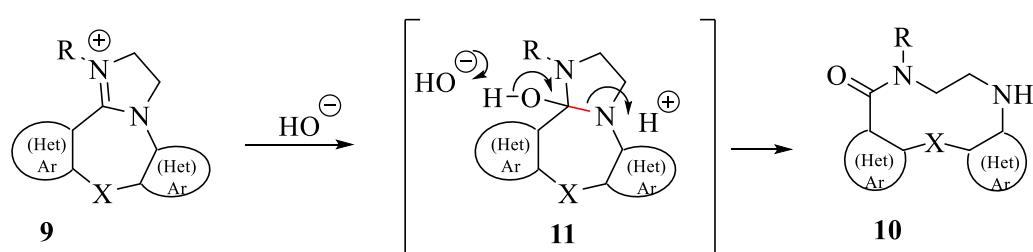


Схема 4

Из литературы известно, что имидазолиновый цикл **14** может быть получен из аминоэтильных производных амидов **12** путем их дегидратации (термической, либо под действием дегидратирующих реагентов). При этом есть все основания утверждать, что данная реакция также идет через стадию образования гидратированного имидазолина **13** (Схема 5).

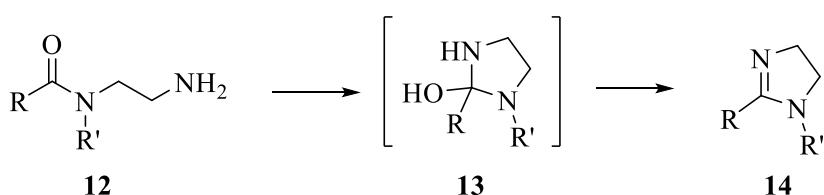


Схема 5

Исходя из этого мы сделали предположение, что аминоэтильные производные окса- и тиа-зепинонов **15** могут выступать “источниками” гидратированных имидазолинов **11**, а значит в определенных условиях из них возможно сформировать циклы среднего размера **10** (Схема 6).

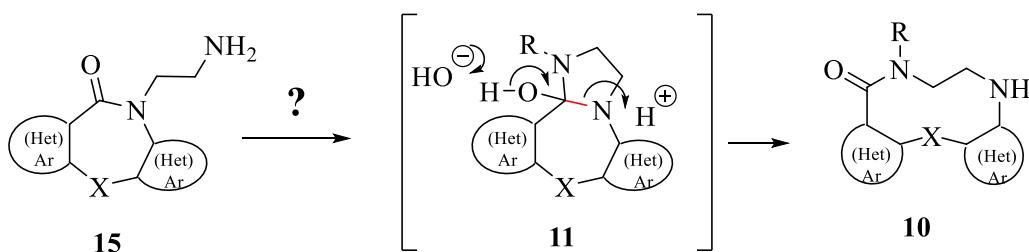


Схема 6

Для проверки этого предположения нами был осуществлен синтез целого ряда аминоалкильных производных окса- и тиа-зепинонов **20** и **21** по Схеме 9. Исходными прекурсорами в этой синтетической цепочке выступали салициловая, тиосалициловая, а также 2-меркаптоникотиновая кислоты **16a-e**. На первой стадии, путем активации карбонильной группы посредством *N,N*-карбонилилимида (CDI) из кислот **16a-e** и монобоксированных диаминоалканов **17a-d** были получены соответствующие амиды **18a-j**. Затем соединения **18a-j** вводились в tandemную реакцию ароматического нуклеофильного замещения с бис-электрофильными ароматическими субстратами **19**. Данная реакция, протекающая в растворе ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ , сопровождается перегруппировкой Смайлса и стереоселективно приводит к формированию трициклических систем, содержащих окса- либо тиа-зепиновый фрагменты **20a-l** и **21a-h** соответственно. Выходы **20a-l** и **21a-h** и условия проведения последней стадии представлены в Таблице 1.

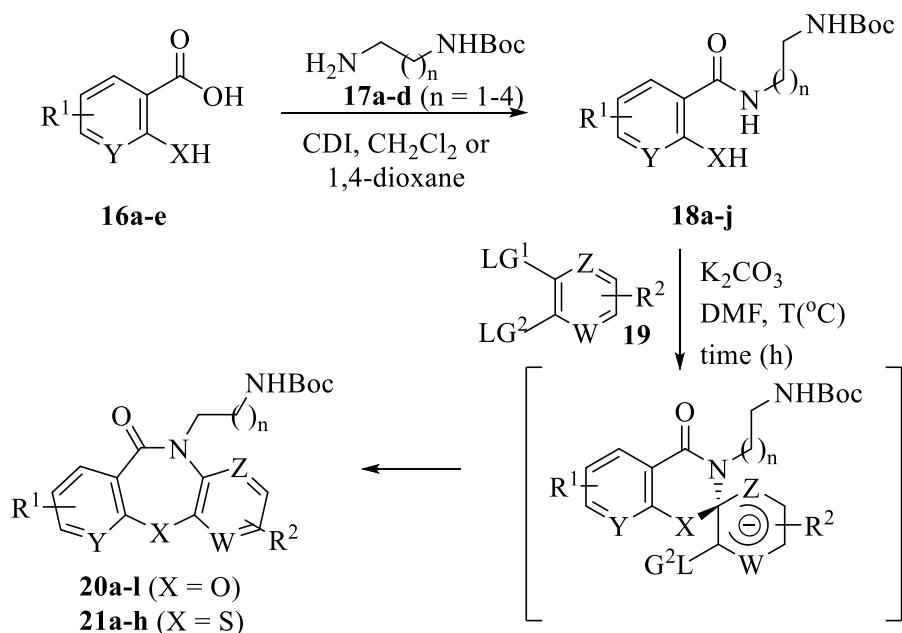
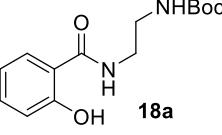
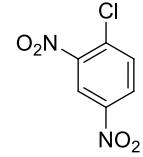
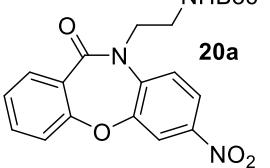
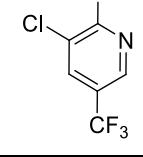
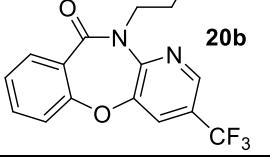
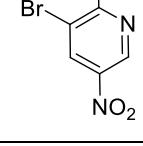
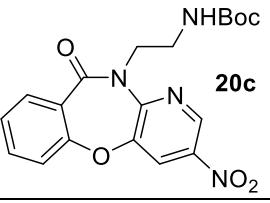
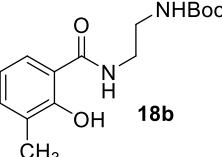
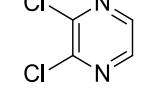
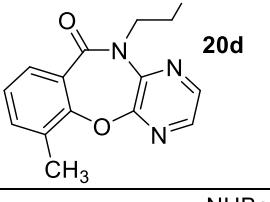
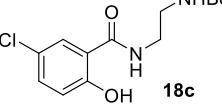
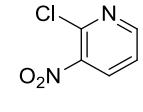
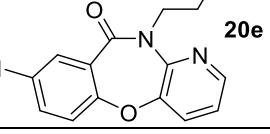
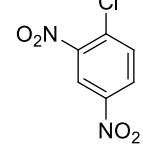
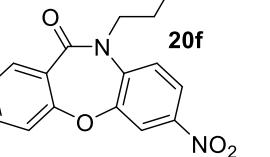
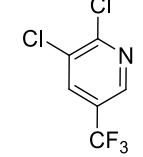
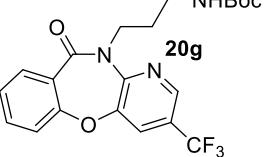
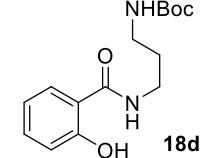
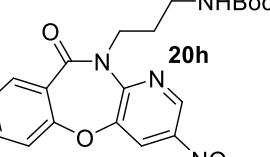
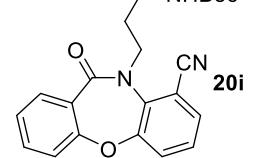
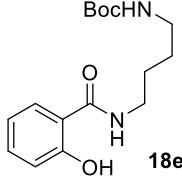
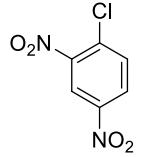
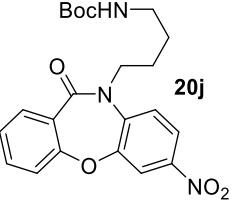
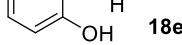
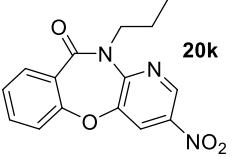
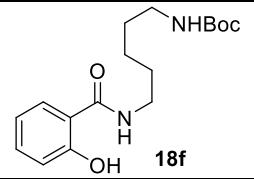
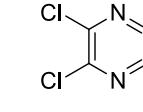
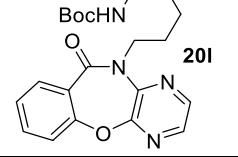
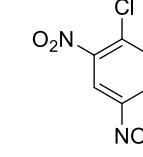
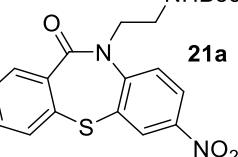
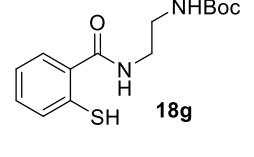
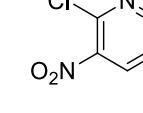
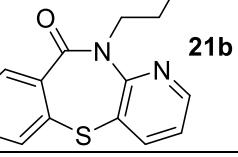
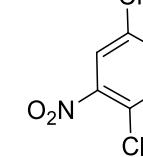
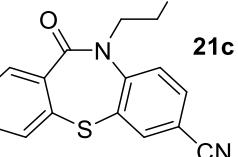
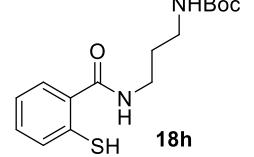
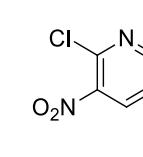
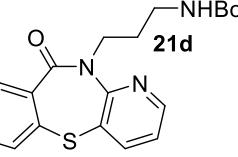
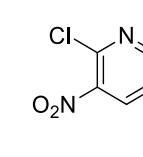
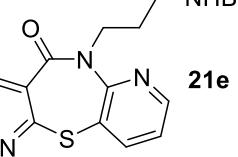
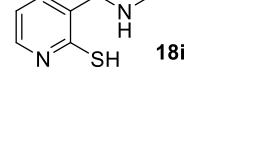
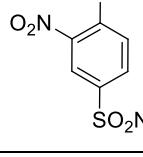
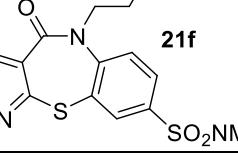


Схема 7

Таблица 1. – Выходы и условия получения диарил-конденсированных [1.4]оксазепинов **20a–l** и [1.4]тиазепинов **21a–h**.

№	Реагент <b>18</b>	Субстрат <b>19</b>	Продукты <b>20</b> или <b>21</b>	Время (ч)	T (°C)	Выход (%)	
1				12	RT	89	
2				12	RT	82	
3				12	50	98	
4					16	80	49
5					12	RT	54
6				12	RT	87	
7				12	50	84	
8					12	50	97
9				18	50	60	

10				12	RT	86
11				12	50	92
12				16	80	81
13				5	RT	83
14				18	50	39
15				3	RT	86
16				12	50	64
17				24	RT	40
18				8	RT	89

19				12	RT	70
20				18	50	49

Далее мы исследовали возможность протекания перегруппировки Смайлса в системе аминолкильных производных окса- и тиазепинонов на примере модельного эксперимента (Схема 8). В качестве исходного субстрата для проведения модельного эксперимента мы выбрали соединение **20a**. В начале с аминогруппы в соединении **20a** была удалена *трет*-бутилоксикарбонильная (ВОС) защита, путем обработки раствора вещества в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4М раствором HCl в диоксане. Гидрохлорид **22a** выделялся с количественным выходом посредством простой фильтрации. Затем **22a** вводился в реакцию с водным раствором основания, что, как мы и предполагали в начале исследования, приводило к образованию оксадиазиновой системы **24a**.

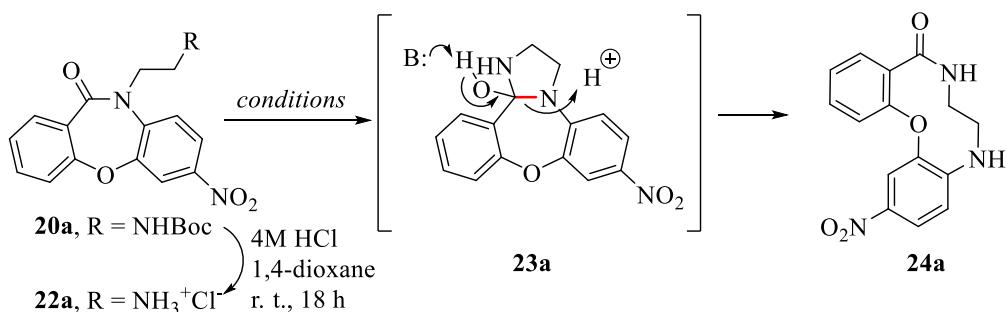


Схема 8

Далее мы оптимизировали условия проведения данной реакции, полученные при этом результаты представлены в Таблице 2. Как следует из полученных данных перегруппировка **22a** в **24a** запускается снятием гидрохлорида с аминогруппы (при использовании, к примеру, 1 экв. NaOH в опыте №9), при этом она протекает как в присутствии слабых (Et<sub>3</sub>N), так сильных (NaOH, LiOH) оснований, при этом выходы продукта при использовании последних значительно выше (опыты №1-4). На время протекания реакции оказывает существенное влияние количество эквивалентов основания. Так, проведение синтеза в присутствии 3 эквивалентов NaOH приводит к существенному

ускорению реакции (уменьшается время реакции с 24 ч до 2 ч), при этом выход продукта повышается, но не существенно (с 62 до 68%). Таким образом, наиболее оптимальными условиями проведения реакции HIRE в изучаемых системах является использование в качестве основания 3 эквивалентов NaOH и проведение синтеза в смеси Вода/Метанол (1/1).

Таблица 2. – Подбор оптимальных условий превращения **22a** в **24a**.

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

Основываясь на полученных результатах, из аминоэтилных производных 7-членных лактамов **20a-e** и **21a-c** мы осуществили синтез целого ряда конденсированных систем, содержащих в своем составе циклы среднего размера **24a-h** (Схема 9).

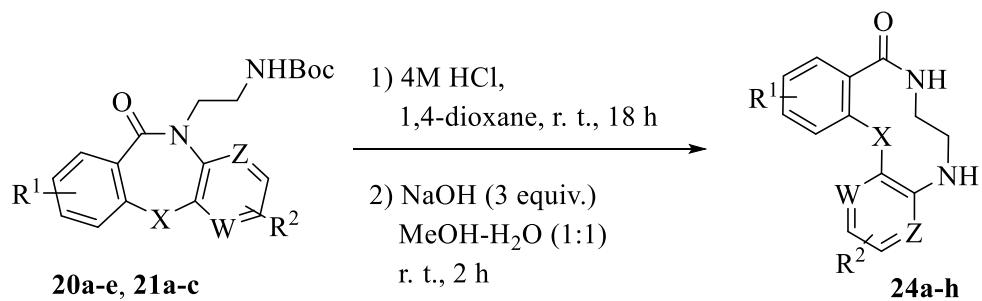


Схема 9

Выходы полученных соединений **24a-h** представлены на Рисунке 1. При этом для ряда из синтезированных молекул нами были выращены монокристаллы, что позволило

проводить их рентгеноструктурный анализ, подтвердивший образование в ходе изучаемой реакции циклов средних размеров. Результаты PCA также представлены на Рисунке 1.

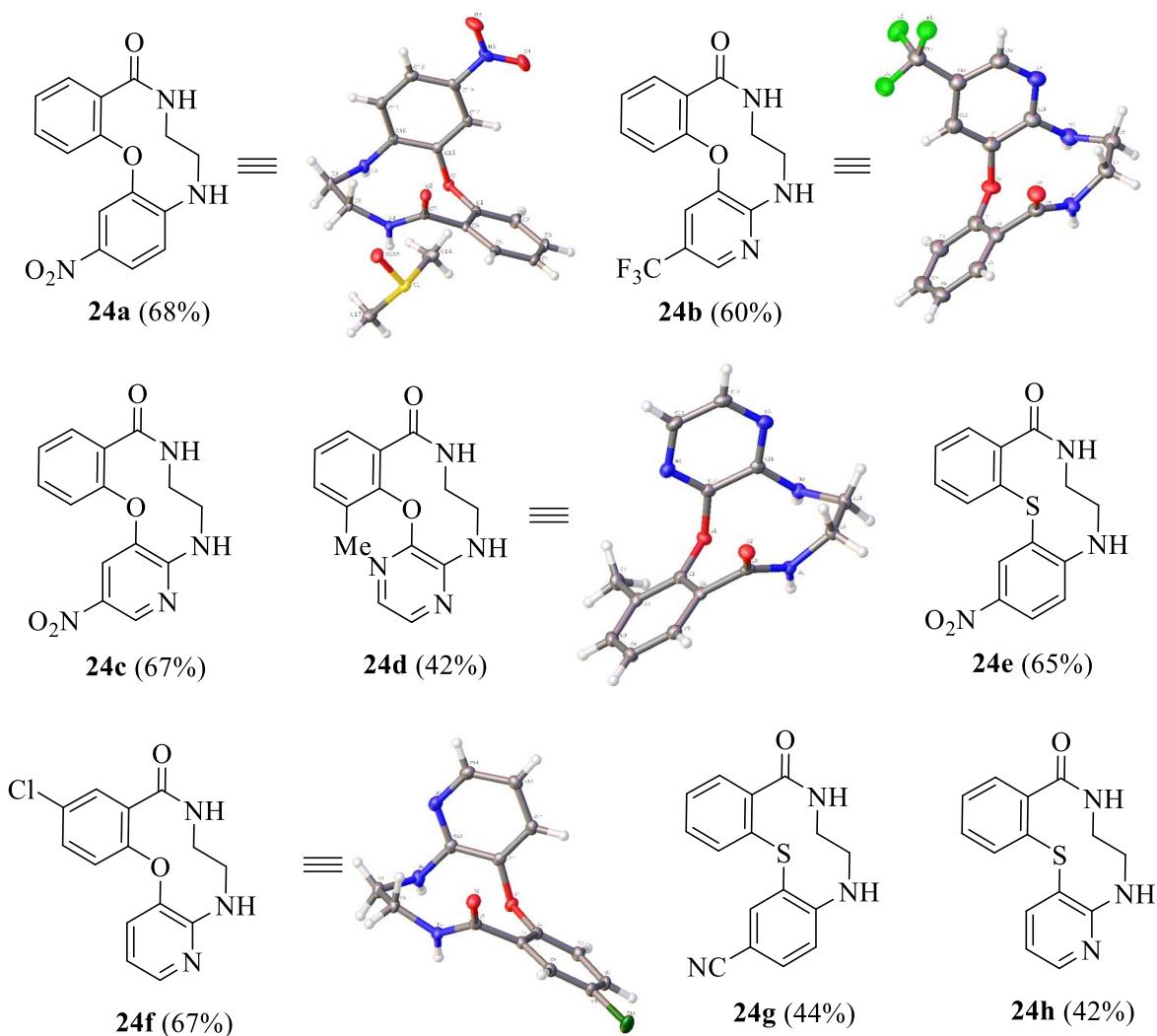


Рисунок 1. – Структуры и выходы полученных соединений **24a-h**.

Вдохновившись полученными результатами, мы решили исследовать возможность вовлечения в разработанную нами стратегию формирования циклов средних размеров 7-мичленных лактамов с более длинной аминоалкильной цепью. Оказалось, что аминопропильные- и аминобутильные-производные **20f-l** и **21d-h** также претерпевают перегруппировку, приводящую к циклическим системам **24k-u**, однако при этом существенно увеличивается время реакции (с 2 ч для аминоэтильных производных до 24 ч для аминобутильных производных) и падает выход целевых соединений (что может быть связано с повышением гидрофильности продуктов реакции).

Неудачным оказался эксперимент с аминопентильным производным оксазепиона **20f**. Все попытки провести перегруппировку **20f** в **24v** не увенчались успехом.

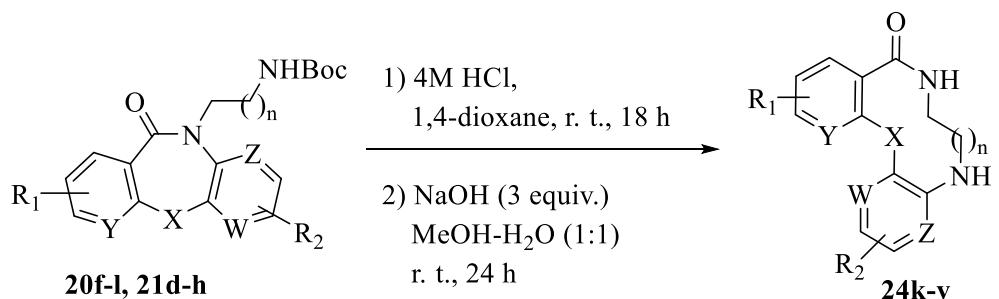
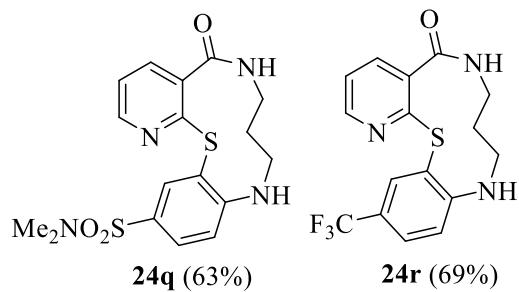
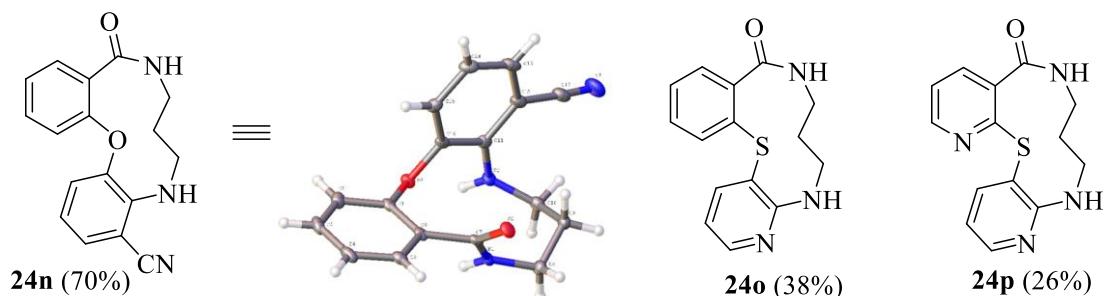
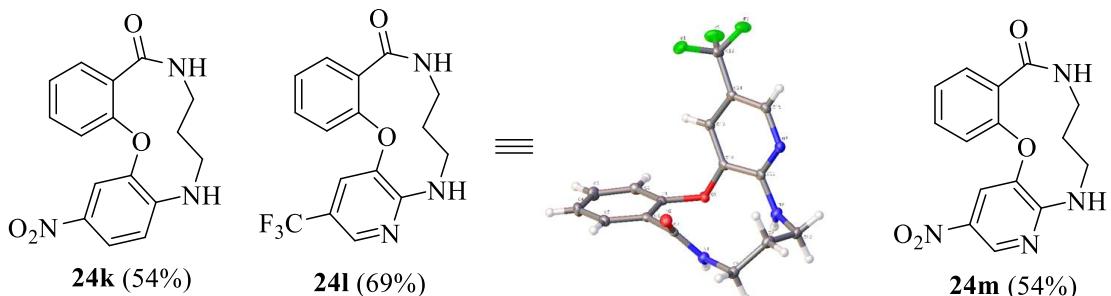


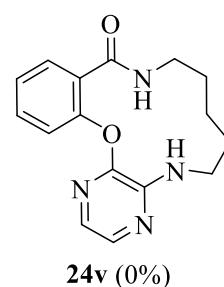
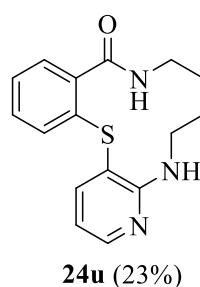
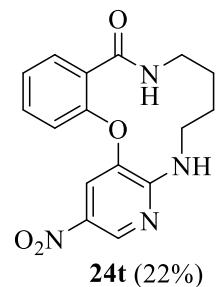
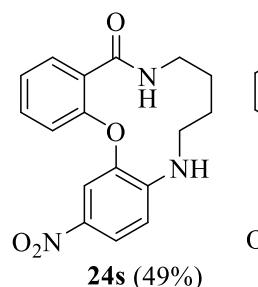
Схема 10

На Рисунке 2 представлены выходы полученных соединений **24k-v**, а также данные PCA выращенных монокристаллов.

*homo-HIRE:*



*homo<sup>2</sup>-HIRE:*



*homo<sup>3</sup>-HIRE:*

Рисунок 2. – Структуры и выходы полученных соединений **24k-v**.

Также мы разработали процедуру восстановительного аминирования альдегидов с участием аминов, получаемых из ВОС-защищенных производных **20b**, **20g**, **20i** и **21d**, с последующим превращением полученных интермедиатов в циклы среднего размера **25a-f** (Схема 11).

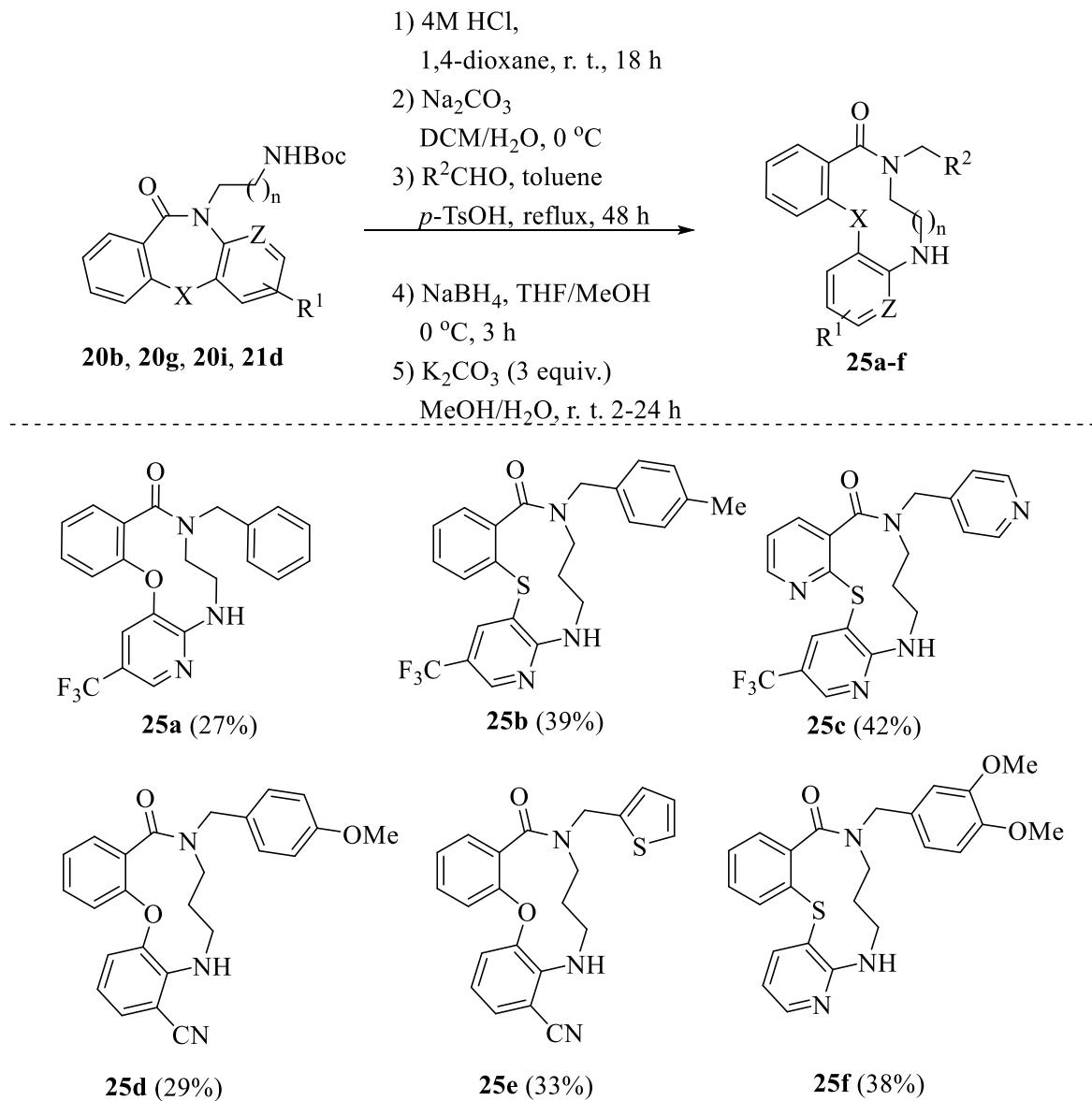
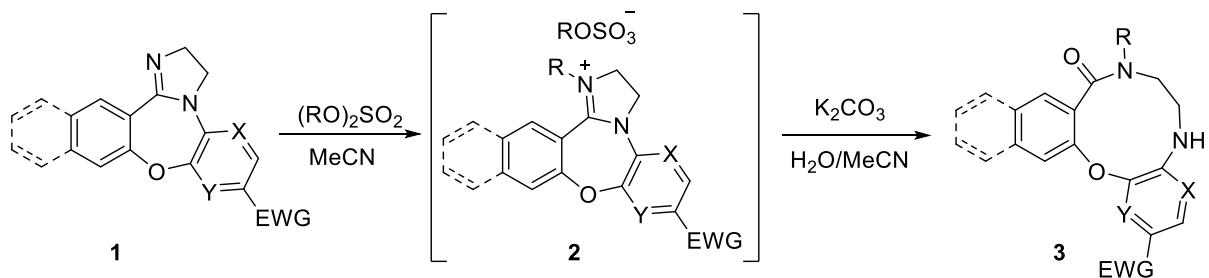


Схема 11.

### 3. Изучение возможности синтеза ЦСР исходя из хлорпроизводных азепинов и N-замещённых аминоэтанолов

В 2017 году в нашей научной группе был предложен метод формирования производных [1,4,7]оксадиазецин-9-онов **3**, в основу которого легла тандемная реакция, включающая стадии кватернизации имидазолинового фрагмента в ди(гетеро)аренимидазо[1,4]оксазепинах **1** и последующей гидролитической

трансформации промежуточных **2**, приводящей к образованию целевых циклов среднего размера (далее ЦСР) **3** (Схема 12).

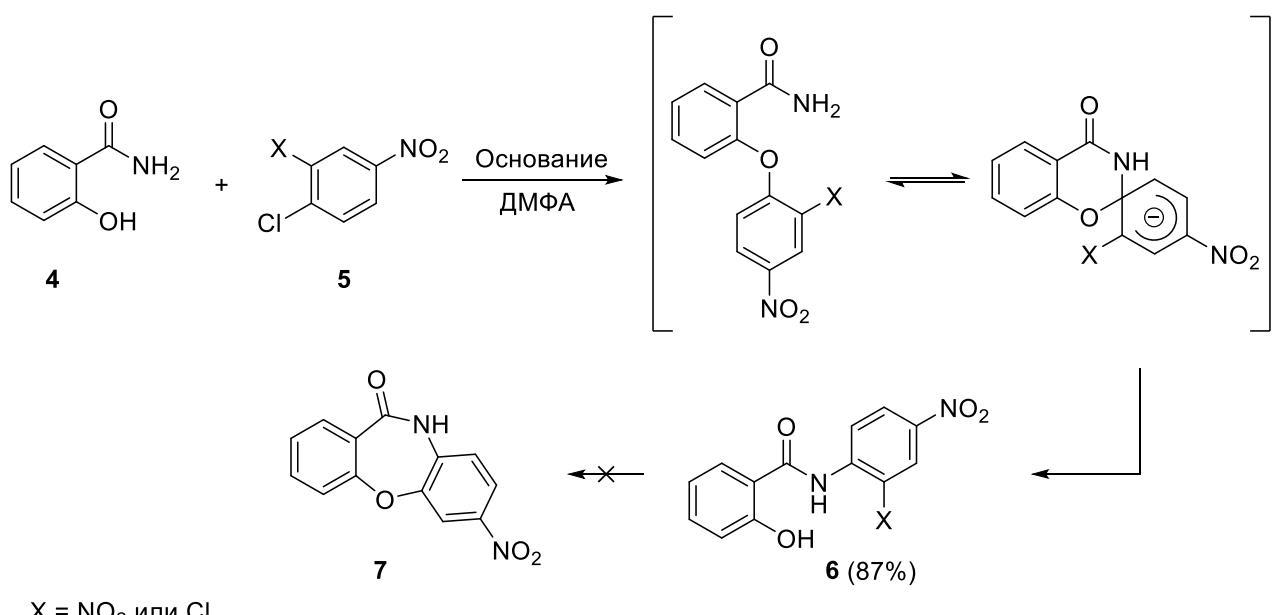


X и Y = CH или N; EWG = CF<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>;  
R = CH<sub>3</sub> или C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Схема 12

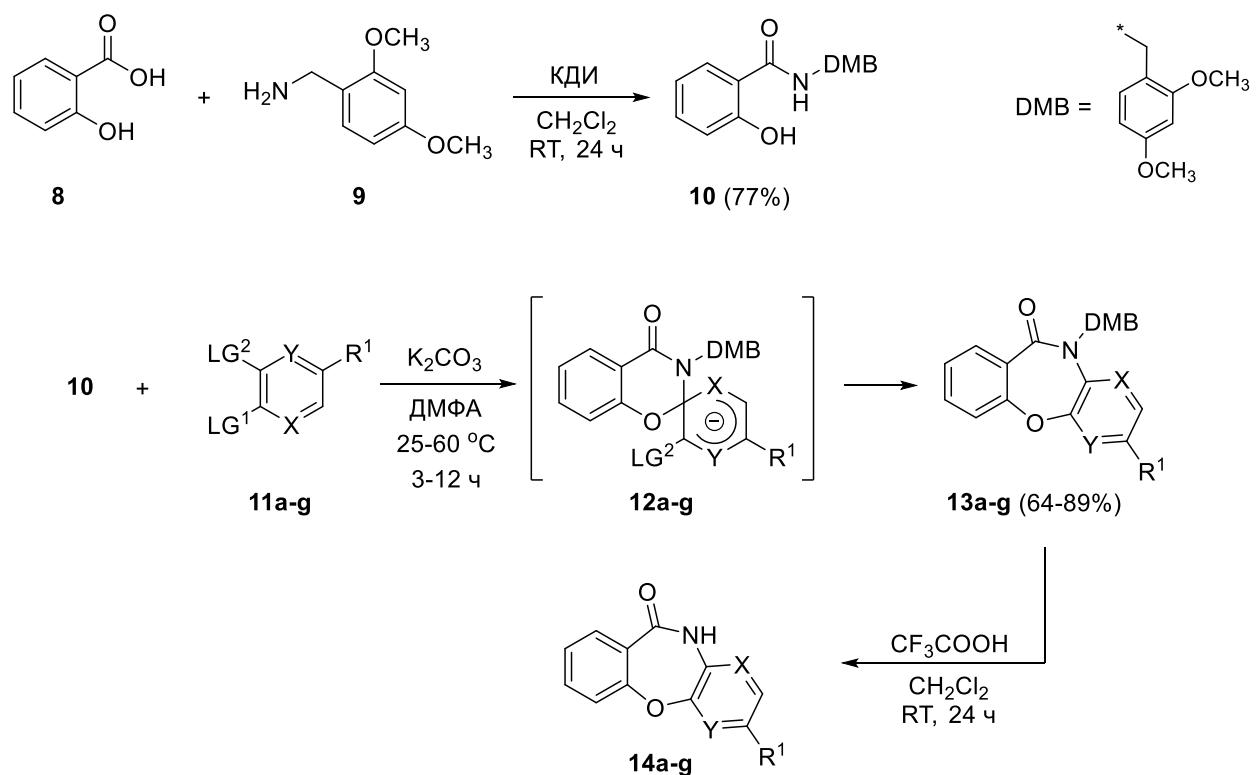
Однако, мы столкнулись с сильными ограничениями разработанного протокола в возможности использования алкилирующих агентов – оказалось, что в реакцию способны вступать лишь сильные электрофильные реагенты, такие как диметил- и диэтилсульфат. Причина этого лежит в крайне низкой нуклеофильности атома N имидазолинового цикла, конденсированного с оксазепиновым фрагментом **1**. Поэтому именно оксазепиноны мы выбрали в качестве модельные системы для изучения возможности формирования ЦСР исходя из хлорпроизводных азепинов и *N*-алкил и арилзамещённых аминоэтанолов.

Для получения диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов мы использовали хорошо зарекомендовавший себя синтетический протокол, основанный на тандемной реакции ароматического нуклеофильного замещения между амидами салициловой кислоты и бисэлектрофильными ароматическими субстратами. К сожалению, осуществить синтез целевых трициклических систем по одностадийному протоколу нам не удалось. Оказалось, что реакция салициламида **4** с *o*-дигало или *o*-нитрогалоаренами **5** заканчивается на стадии образования производных 2-гидрокси-*N*-фенилбензамида **6**, при этом последующей денитро- или дегалоциклизации, благодаря которой и должен образовываться оксазепиновый цикл **7**, не протекает (Схема 13).



### Схема 13

Очевидным выходом из сложившейся ситуации стало использование на стадии получения оксазепинов вторичного амида салициловой кислоты, содержащего при атоме N защитную диметоксибензильную группу (DMB), легко снимающуюся в кислых условиях. Исходный *N*-(2,4-диметоксибензил)салициламид **10** был получен нами с выходом 77% исходя из салициловой кислоты **8** и 2,4-диметоксибензиламина **9** и использовании в качестве активатора карбонильной группы *N,N*-карбонилдиimidазола (КДИ) (Схема 14).



### Схема 14

Затем амид **10** вводился в tandemную реакцию  $S_NAr$  с различными бисэлектрофильными ароматическими субстратами **11a-g**. Реакция протекала в растворе ДМФА в присутствии трёхкратного мольного избытка  $K_2CO_3$  и с хорошим выходом приводила к производным оксазепина **13a-g**.

Последующее снятие DMB-защиты осуществлялось по стандартной методике, заключающейся в действии на раствор исходного субстрата **13a-g** в  $CH_2Cl_2$  избытка трифтормукусной кислоты. Таким образом нами был осуществлен синтез широкого круга диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов **14a-g**, представленный на Рисунке 3 (выходы продуктов даны за 2 стадии, исходя из салициламида **10**).

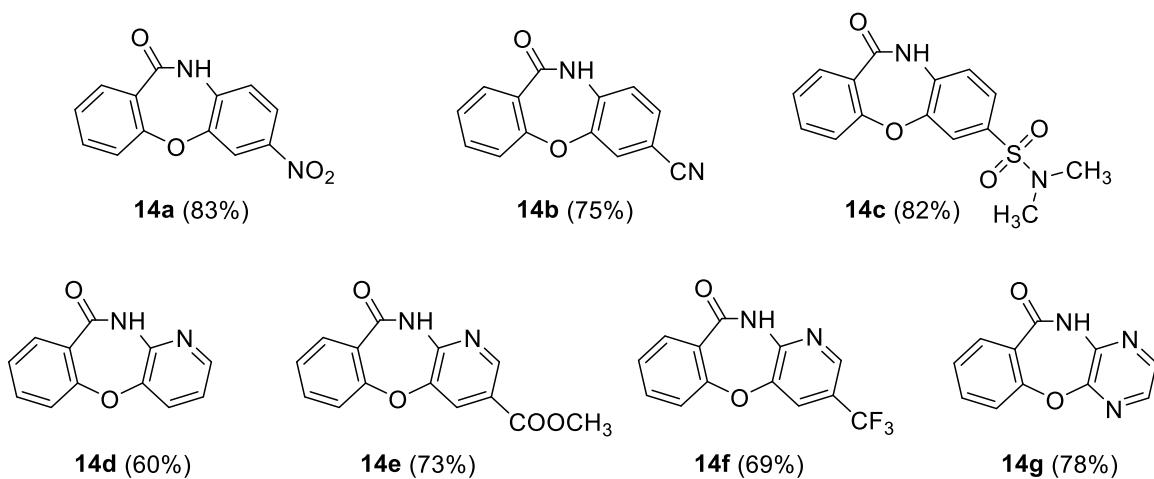


Рисунок 3. – Структуры и выходы полученных диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов **14a-g**

Для проведения дальнейших исследований мы выбрали 7-нитробензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он **14a** в качестве модельной системы. В начале нами была отработана стадия получения 7-нитро-11-хлордибензо[*b,f*][1,4]оксазепина **15** (Схема 15). Оказалось, что протокол получения хлорпроизводных оксазепинов, используемый нами ранее для синтеза хлордиазепинов, дает крайне низкий выход целевого продукта **15** (Таблица 3, эксперимент 1). Наилучший выход хлорпроизводного **15** достигается при действии на суспензию оксазепиона **14a** в  $POCl_3$  1,5 эквивалентов  $PCl_5$  при температуре 110 °C. При этом выход соединения **15** составляет 63%.

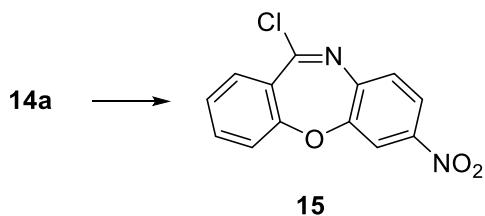


Схема 15

Таблица 3. – Отработка условий получения 7-нитро-11-хлордibenzo[*b,f*][1,4]оксазепина **15**.

№ эксперимента	Условия проведения синтеза	Выход <b>15</b> , %
1	POCl <sub>3</sub> , PhNMe <sub>2</sub> (5 мол.%)	32
2	1,5 экв. PCl <sub>5</sub> , CHCl <sub>3</sub> , 50 °C, 12 ч	реакция не идёт
3	3 экв. PCl <sub>5</sub> , CHCl <sub>3</sub> , 110 °C, 12 ч	17%
4	1,5 экв. PCl <sub>5</sub> , POCl <sub>3</sub> , PhNMe <sub>2</sub> (5 мол.%), 110 °C, 12 ч	48%
5	1,5 eq. PCl <sub>5</sub> , POCl <sub>3</sub> , 110 °C, 12 ч	63%

Хлорпроизводное **15** оказалось крайне реакционноспособным электрофильным реагентом. Уже при комнатной температуре оно вступало в реакцию с *N*-бензиламноэтанолом **16** в растворе MeCN в присутствии в качестве основания *N,N,N*-дизопропилэтиламина, при этом с выходом 57% образовывался 2-(бензил(7-нитробенzo[*b,f*][1,4]оксазепин-11-ил)амино)этан-1-ола **17** (Схема 16).

Последующее формирование кватернизированного имидазолинового фрагмента мы осуществляли в мягких условиях путем обработки раствора **17** в MeCN 2 эквивалентами SOCl<sub>2</sub>, при этом выход 1-бензил-7-нитро-2,3-дигидробенzo[*b,f*]имидаzo[1,2-*d*][1,4]оксазепин-1-иум хлорида **18** составил 86%.

Гидролитическое раскрытие кватернизированного имидазолинового фрагмента в **18** проводилось по уже отработанной ранее нами методике путем взаимодействия **18** с водно-ацетонитрильным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [1]. Образующийся при этом с выходом 79% 8-бензил-2-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-9*H*-дibenzo[*b,i*][1,4,7]оксадиазацин-9-он **19a** не требовал дополнительной очистки. Суммарный выход целевого продукта **19a** за 4 стадии, исходя из оксазепиона **14a**, составил 24%.

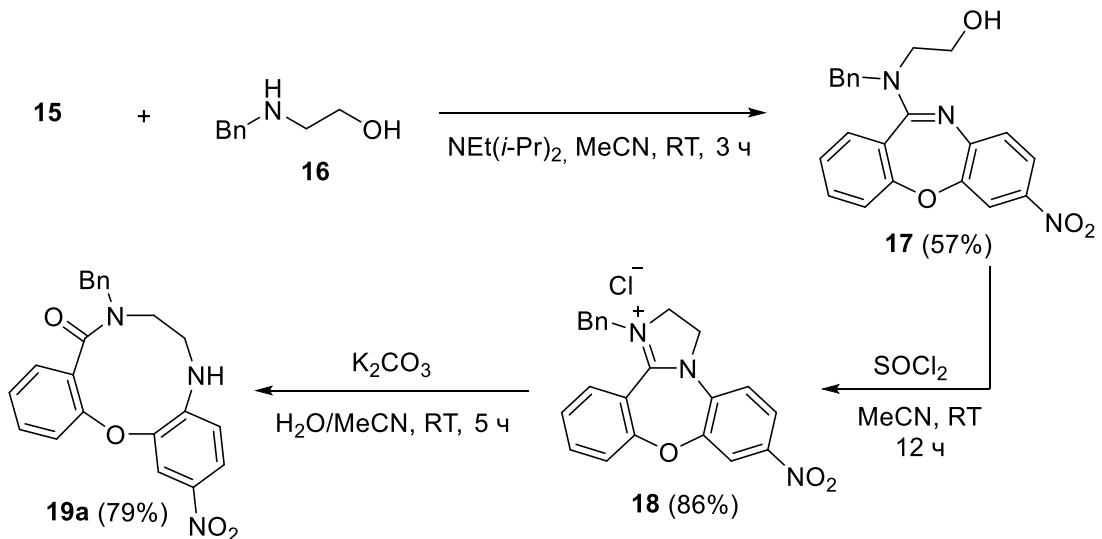


Схема 16

Нами так же был опробован однореакторный протокол получения ЦСР **19a** исходя из оксазепина **14a**. Показано, что проведение синтеза без выделения и очистки промежуточных продуктов **15**, **17** и **18** позволяет повысить выход целевого диазацинона **19a** до 47%.

Основываясь на разработанном однореакторном протоколе и исходя из полученных оксазепинонов **14a-g** и широкого круга *N*-алкиламиноэтанолов нам удалось осуществить синтез новых производных ЦСР, содержащих диазациновый фрагмент **19a-r** (Схема 17).

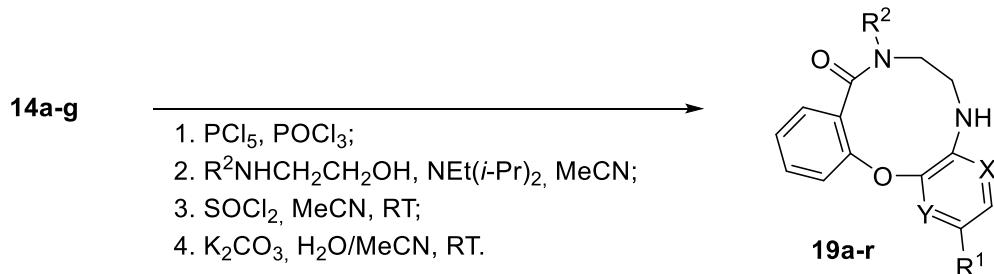


Схема 17

Структуры и выходы полученных систем **19a-r** представлены на Рисунке 2. Для ряда из синтезированных молекул нами были выращены монокристаллы, что позволило провести их рентгеноструктурный анализ, подтвердивший образование в ходе изучаемой реакции ЦСР. Результаты РСА также представлены на Рисунке 4.

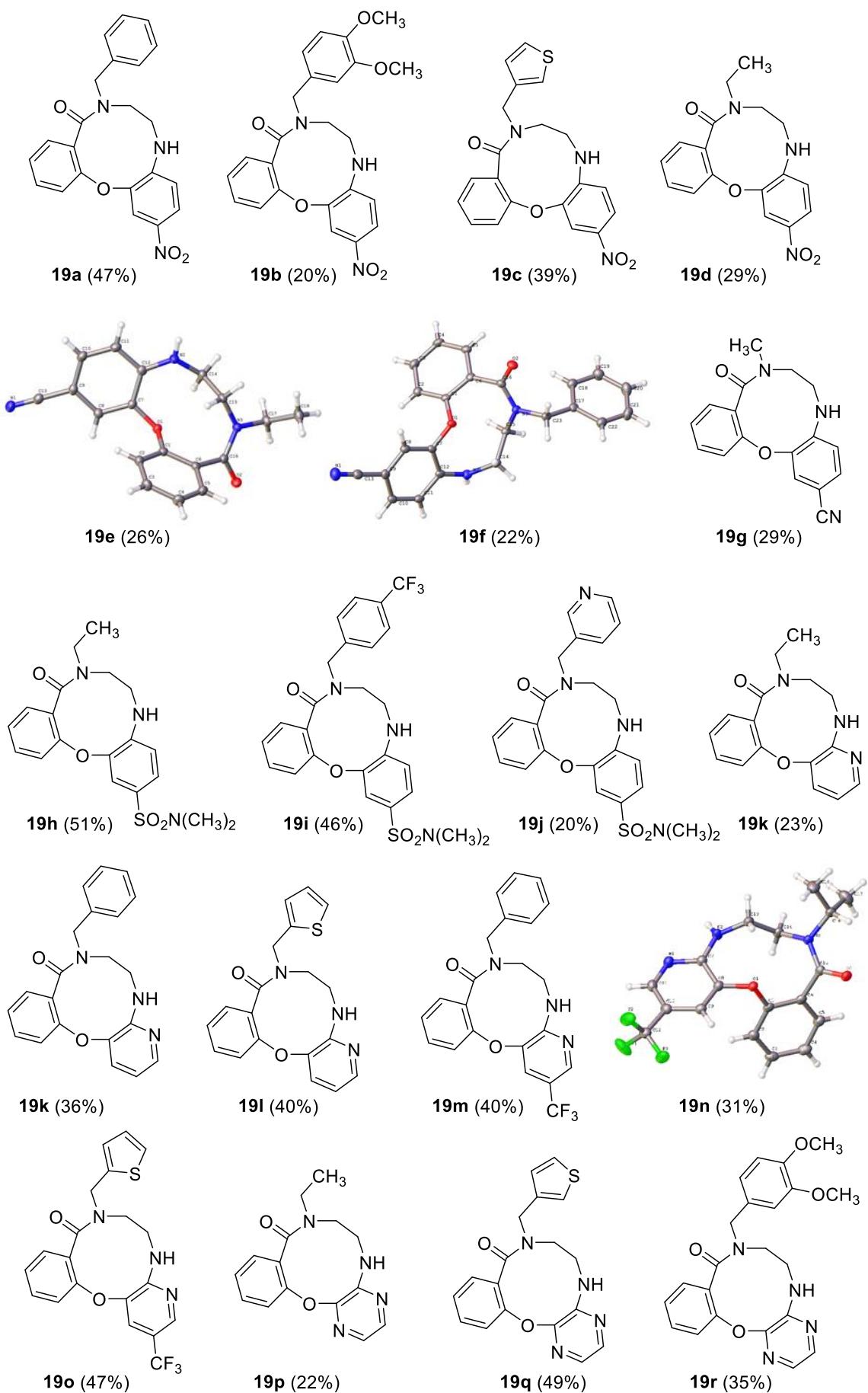


Рисунок 4. - Структуры и выходы полученных соединений 19a-r.

#### 4. Изучение возможности вовлечения в исследуемую реакцию гомологов аминоэтанола

В продолжении данной работы мы изучили возможность вовлечения в реакцию с хлорпроизводным оксазепина **15** гомологов *N*-бензиламиноэтанола. В частности, использование 3-(*N*-бензиламино)бутан-1-ола **20** дало возможность получить нам с суммарным выходом 23% неописанный ранее 9-бензил-2-нитро-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b,j*][1]окса[4,8]диазациклоундекин-10(5*H*)-он **21a** (Схема 18).

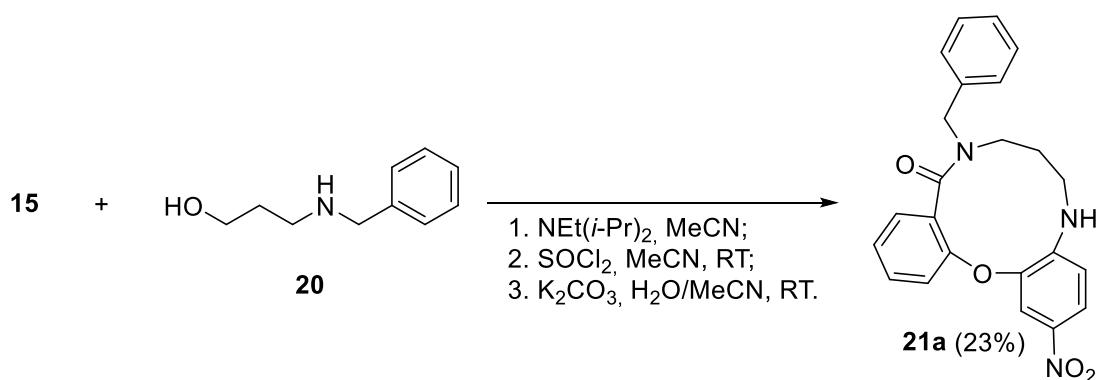


Схема 18

По данной методике нами были получены и другие новые производные диазациклоундекин-10(5*H*)-онов **21b-d**, представленные на Рисунке 5. Для одной из синтезированной молекулы нами был выращен моноокристалл и проведен PCA, результат которого также показан на Рисунке 3.

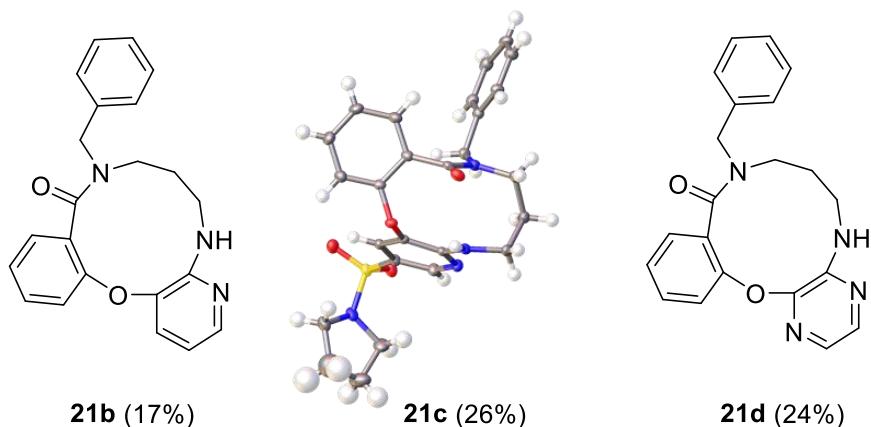


Рисунок 5. – Структуры и выходы полученных соединений **21b-d**.

Введение в реакцию с **15** 4-(*N*-бензиламино)пропан-1-ола **22** привело к образованию *N*-бензил-*N*-(4-хлорбутил)-7-нитробензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11-амина. При этом, попытки сформировать на его основе кватернизированное производное 4,5,6,7-тетрагидро-1,3-диазепина **24** не увенчались успехом (Схема 19).

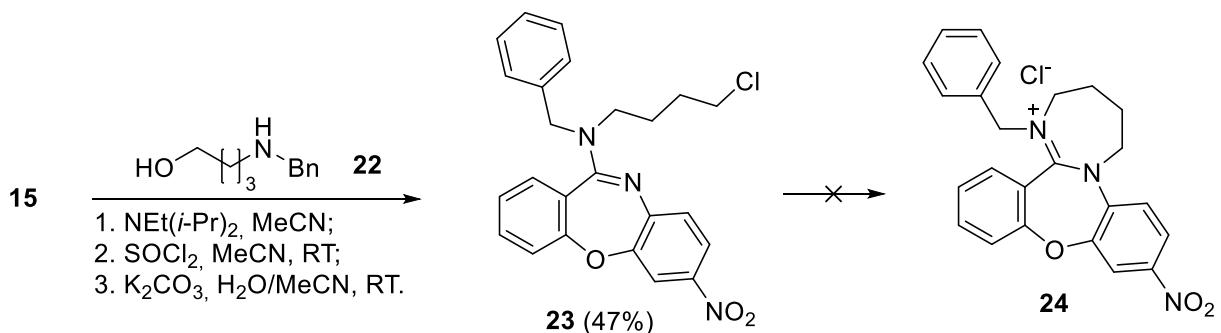


Схема 19

### 5. Изучение влияние на протекание реакции структуры азепиновых субстратов

Во всех наших экспериментах мы использовали субстраты, содержащие либо электроноакцепторные группы ( $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-\text{NO}_2$  и др.) в кольце  $\text{Ar}^2$ , находящиеся в сопряжении с атомом N имидазолинового фрагмента, либо электронодефицитное гетероциклическое кольцо (пиридиновое, пиридазиновое или пиразиновое) (Схема 20). С одной стороны, это обусловлено синтетической доступностью данного соединений, с другой – нашим предположением о том, что именно электроноакцепторные свойства кольца  $\text{Ar}^2$  приводят к стабилизации отрицательного заряда на атоме N в интермедиате 27, уменьшая таким образом его энергию, благодаря чему и протекает процесс расширения азепинового фрагмента в изучаемой реакции.

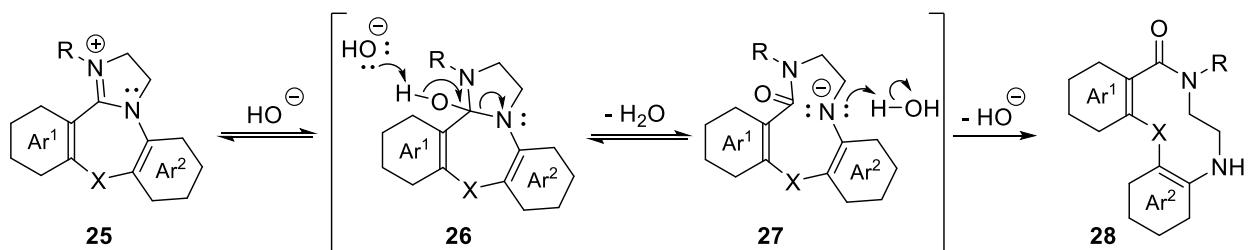


Схема 20

Для подтверждения нашего предположения мы осуществили синтез ряда замещенных дibenзоазепинов **28a-e** (Схема 21). Первая стадия данной синтетической схемы – реакция арилирования. Для синтеза окса- и тиапроизводных **31** ( $X = \text{S}$  или  $\text{O}$ ) реакцию между метиловым эфиром салициловой или тиосалициловой кислот **29a,b** и *o*-нитрофторбензолами **30** ( $\text{Hal} = \text{F}$ ) мы проводили в растворе ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при 110 °C. Для синтеза аминопроизводных **31** ( $X = \text{NCH}_3$ ) реакция арилирования проводилась по синтетическому протоколу Бухвальда-Хартвига: в качестве реагентов были использованы метиловый эфир *N*-метилантраниловской кислоты **29c** и *o*-иоднитробензол **30** ( $\text{Hal} = \text{I}$ ), основание –  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , каталитическая система –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ . Реакция

проводилась в растворе толуола при 110 °C. Последующая восстановительная циклизация **31** осуществлялась в нагретой до 100 °C уксусной кислоте под действием порошка Fe.

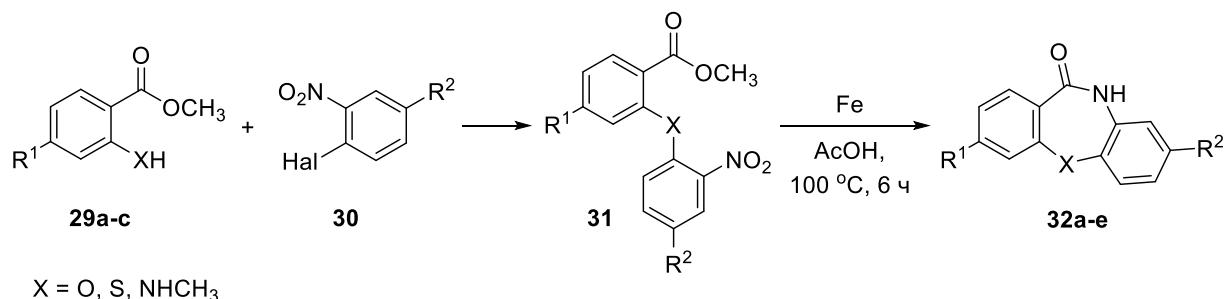


Схема 21

На Рисунке 4 представлены структуры и выходы (суммарные в расчете на 2 стадии) полученных производных **32a-e**.

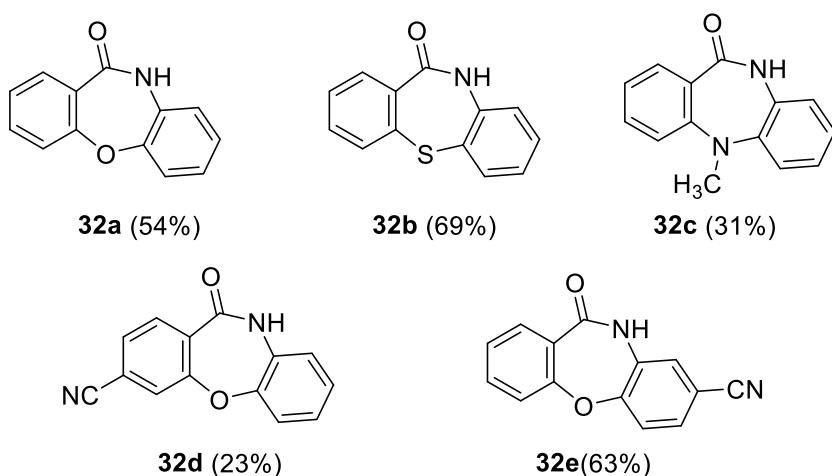


Рисунок 6. – Структуры и выходы полученных производных **32a-e**.

Все соединения **32a-e** были превращены в соответствующие хлорпроизводные, после чего введены в реакцию с *N*-бензиламиноэтанолом. На основе полученных таким образом амидинов с гидроксиэтильным фрагментом был сформирован кватернизированный имидазолиновый цикл **33a-e** (Схема 22). Оказалось, что действие на **33a-e** водно-ацетонитрильного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит не к системам, содержащим ЦСР **34a-e**, а к дibenзоазепинам, содержащим аминоэтильный фрагмент при лактамном атоме N **35a-e**. При этом, все попытки перевести соединения **35a-e** в ЦСР **34a-e** не привели к успеху.

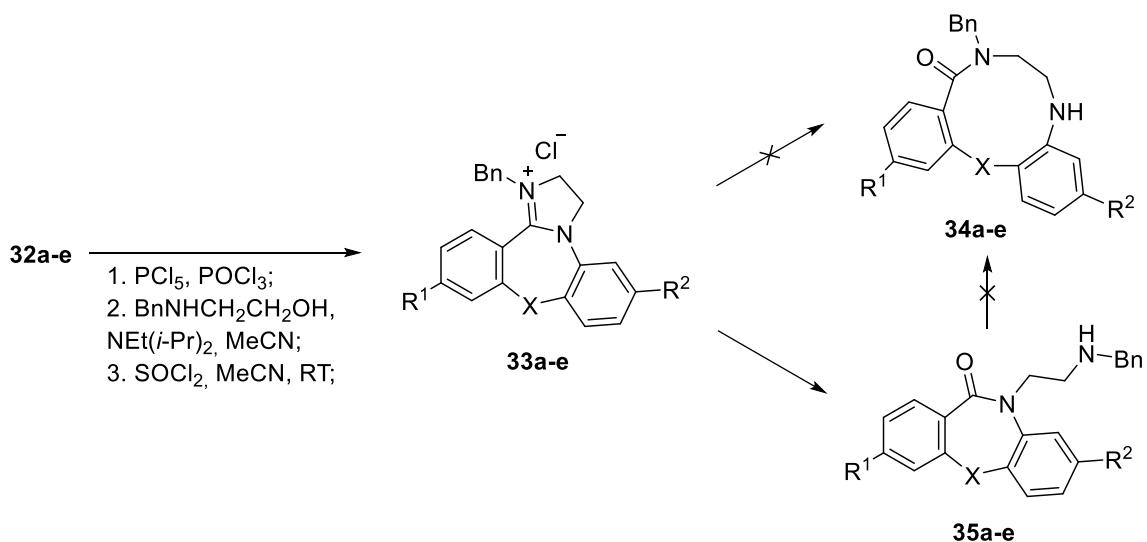


Схема 22

Таким образом, образование азепинов с аминоэтильным фрагментом **35a-e** в случае систем **32a-e** подтверждает наше предположение о важности наличия электроноакцепторной группы в прямом сопряжении с атомом N имидазолинового фрагмента. Именно природой и положением заместителей в кольце  $\text{Ar}^2$  определяется направление раскрытие кватернизированного имидазолина, которое может протекать с выбросом аминоэтильной цепи (путь **B** на Схеме 23), либо приводить к расширению конденсированной циклической системы (путь **A** на Схеме 23).

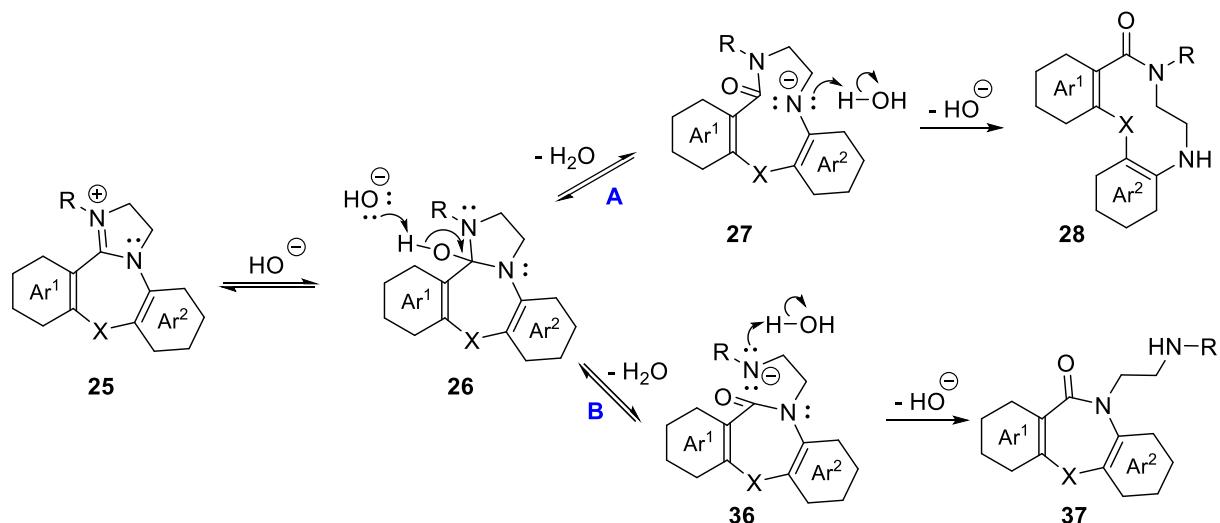


Схема 23

## 6. Результаты исследования противомикробной активности полученных в первый год выполнения проекта соединений

19 соединений, полученных в ходе выполнения проекта в 2018 году, были протестираны на наличие антимикробной активности в отношении чувствительных штаммов грамотрицательных бактерий: *E. coli* (C600), грамположительных бактерий: *S.*

*aureus* (ATCC-25923), и грибов рода *Candida albicans* (ВКПГУ-401/885-653) методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического метода контроля роста микроорганизмов. В качестве отрицательного контроля использовались растворы антибиотика фторхинолонового ряда пефлоксацина и противогрибкового средства – миконазола. Результаты оценки антимикробной активности представлены в Таблице 4.

Таблица 4. – Результаты оценки антимикробной активности серии соединений, полученных в ходе реализации проекта в 2018 г.

№ соединения	МПК ( <i>E coli C600</i> ), мкг / мл	МПК ( <i>S.aur ATCC-25923</i> ), мкг / мл	МПК ( <i>Candida albicans ВКПГУ-401/885-653</i> ), мкг / мл
<b>24a</b>	49	71	>250
<b>24b</b>	>250	>250	>250
<b>24c</b>	25	57	>250
<b>24d</b>	>250	>250	>250
<b>24e</b>	11	20	>250
<b>24f</b>	>250	>250	>250
<b>24g</b>	200	>250	>250
<b>24h</b>	>250	>250	>250
<b>24k</b>	108	123	>250
<b>24l</b>	>250	>250	>250
<b>24m</b>	132	170	>250
<b>24n</b>	>250	>250	>250
<b>24o</b>	>250	>250	>250
<b>24p</b>	>250	>250	>250
<b>24q</b>	>250	>250	>250
<b>24r</b>	>250	>250	>250
<b>24s</b>	164	210	>250
<b>24t</b>	110	129	>250
<b>24u</b>	>250	>250	>250
Pefloxacin	0,008	0,008	-
Miconazole	-	-	1

Из приведенных данных следует, что ряд соединений, содержащих нитрогруппу в арильном или гетарильном фрагменте, конденсированном с ЦСР проявляют умеренные бактериостатические свойства в отношении чувствительных штаммов бактерий *E. coli* (C600) и *S. aureus* (ATCC-25923).

По результатам проведенных исследований за 3 года выполнения проекта было опубликовано 3 статьи в изданиях, индексируемых базами данных WoS/Scopus:

1. Grintsevich, S.; Sapegin, A.; Reutskaya, E.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 20.
2. Reutskaya, E.; Osipyan, A.; Sapegin, A.; Novikov, A.; Krasavin, M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1693.
3. Sapegin, A.; Krasavin, M. Chapter Four - Ring-opening reactions of 2-imidazolines and their applications. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **2020**. Vol. 130. 195.

В ходе реализации проекта полученные результаты были представлены в виде докладов на конференциях:

1. Реуцкая Е.Ю. "Синтез 10-12 членных лактамов, основанный на перегруппировке аминоалкильных производных окс-(ти-)азепинонов". Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018) Екатеринбург, 2018 г. Стендовый доклад.
2. Reutskaya E. "Synthesis of medium-sized rings by ox(thi)azepinone-fused hydrated imidazoline ring expansion (HIRE)". International Student Conference "Science and Progress - 2018" St. Petersburg – Peterhof, 2018. Oral report.
3. Реуцкая Е.Ю. "Перегруппировка гидратированного имидазолинового фрагмента как новая стратегия синтеза циклов среднего размера". Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», секция «Химия». Москва, 8-12 апреля 2019 г. Устный доклад.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе выполнения проекта нами было показано, что N-алкилированные дипиридо[1,4]диазепины, конденсированные с имидазолиновым фрагментом, полученные из коммерчески доступного прекурсора - противовирусного препарата Невирапин, способны превращаться в ЦСР, содержащие в своем составе 1,4,7-триазециновый цикл 3a-d, с выходом 22-75%. Кроме того, мы показали, что аминоэтильные производные диарен[1,4]окс- и ти-азепинона могут выступать прекурсорами в методологии HIRE и в водно-спиртовом растворе в присутствии основания формировать ЦСР. Данный подход к получению ЦСР позволил нам осуществить синтез неописанные ранее производные окса- и тиадиазецинонов с широким разнообразием молекулярной периферии и выходом целевых соединений в пределах 42-68%. Также мы расширили границы применимости разработанного подхода к получению ЦСР за счет вовлечения в него аминопропильных и аминобутильных производных диарен[1,4]окс- и ти-азепинона. Однако оказалось, что данные прекурсоры существенно менее реакционноспособны, по сравнению с аминоэтильными аналогами. Нами был осуществлен синтез 11 неописанных ранее ЦСР, содержащих в своем составе 11-ти и 12-тичленный лактамный фрагмент 8 с выходом 22-70%. Также мы разработали процедуру восстановительного аминирования аминов, получаемых из бок-защищенных производных диарен[1,4]окс- и ти-азепинона 9, с последующим превращением плаченных интермедиатов в ЦСР.

Важным этапом выполнения данного проекта стала демонстрация возможности формирования ЦСР исходя из синтетически доступных производных диареноксазепинонов путем превращения их в хлорпроизводные и введение последних в реакцию с N-алкиламиноэтанолам. На основе разработанного однореакторного протокола превращения диарен(гетероарен)оксазепинонов 11 в ЦСР нами был получен ряд неописанных ранее в литературе целевых молекулярных систем. Также нами было показано, что в зависимости от электронной структуры арильного фрагмента в прекурсорах путь фрагментации имидазолинового цикла может меняться. Полученные данные подтверждают наше предположение о важности наличия электроноакцепторной группы в прямом сопряжении с N-атомом имидазолинового фрагмента.

Результаты исследования противомикробной активности полученных соединений 19 соединений, полученных в ходе выполнения проекта, были протестированы на наличие антимикробной активности в отношении чувствительных штаммов грамотрицательных бактерий: *E. coli* (C600), грамположительных бактерий: *S. aureus* (ATCC-25923), и грибов рода *Candida albicans* (ВКПГУ-401/885-653) методом двойных серийных разведений с

использованием турбидиметрического метода контроля роста микроорганизмов. В качестве отрицательного контроля использовались растворы антибиотика фторхинолонового ряда пефлоксацина и противогрибкового средства – миكونазола. В результате проведения исследования было установлено, что ряд соединений, содержащих нитрогруппу в арильном или гетероарильном фрагменте, конденсированном с ЦСР проявляют умеренные бактериостатические свойства в отношении чувствительных штаммов бактерий *E. coli* (C600) и *S. aureus* (ATCC-25923).

По результатам проведенных исследований было опубликовано 3 статьи в изданиях, индексируемых базами данных *WOS/Scopus*, кроме того, полученные результаты были представлены в виде 3-х докладов на конференциях.