

Научный отчет о выполнении исследования по гранту

Ученый – к.х.н., доцент Бакулина Ольга Юрьевна

Тема «Дизайн новых семичленных ангидридов с повышенной реакционной способностью в реакции Кастаньоли-Кушмана для получения 2-азепинонов»

Полученные за отчетный период научные (научно-технические) результаты (кратко)

Изучены различные типы активации ангидридов для реакции Кастаньоли-Кушмана. Успешный дизайн, синтез и апробация нового альфа-цианозамещенного семичленного ангидрида открыли доступ к новому типу 2-азепинонов. Результаты опубликованы в виде 2х статей (индексируются WoS/Scopus) и тезисов конференции.

Полученные за отчетный период научные (научно-технические) результаты (развернуто)

1. Полученные за отчетный период научные (научно-технические) результаты.

В соответствии с тематикой проекта исследования были сосредоточены на разработке подходов к синтезу новых семичленных циклических ангидридов дикарбоновых кислот с повышенной реакционной способностью и получении на их основе 2-азепинонов по реакции Кастаньоли-Кушмана с имидами (РКК). Во-первых нами были завершены работы изучению реакционной способности сульфам-замещенных дикарбоновых кислот 1 (рис.1). За первый год работ был отработан метод синтеза таких соединений и

были проведены первые опыты по изучению их реакций с иминами 2. За отчетный период нам удалось значительно расширить число полученных продуктов - лактамных кислот 3.

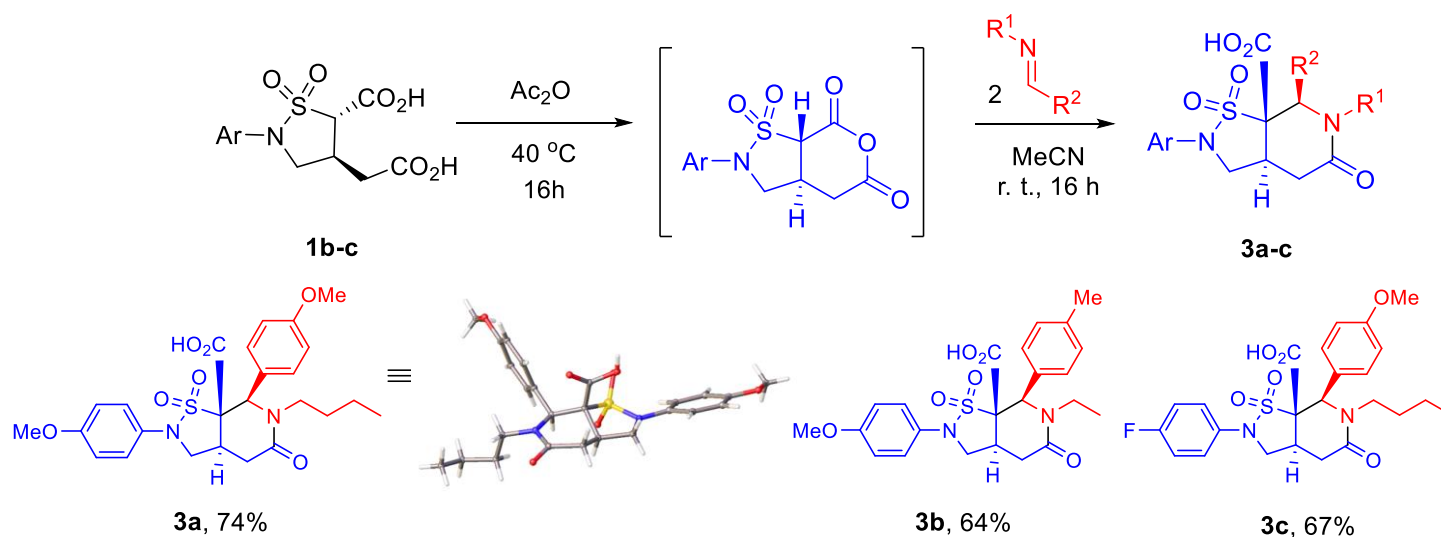


Рис.1

Было обнаружено, что они являются термически нестойкими соединениями и легко подвергаются декарбоксилированию. Поэтому мы модифицировали исходную процедуру (заменяли перемешивание в ацетонитриле при комнатной температуре на кипячение), чтобы выделять стабильные продукты декарбоксилирования **4** (рис.2). Всего с помощью хроматографической очистки было получено и полностью охарактеризовано 13 новых соединений этого вида. Было установлено, что в отличие от первой стадии РКК, декарбоксилирование протекает нестереоселективно с образованием двух диастереомеров. Одна из таких смесей была разделена с помощью препаративной ВЭЖК и для основного изомера нам удалось вырастить монокристаллы и провести рентгеноструктурный анализ, что позволило однозначно установить относительную конфигурацию этого соединения (продукт **b**, рис.2)

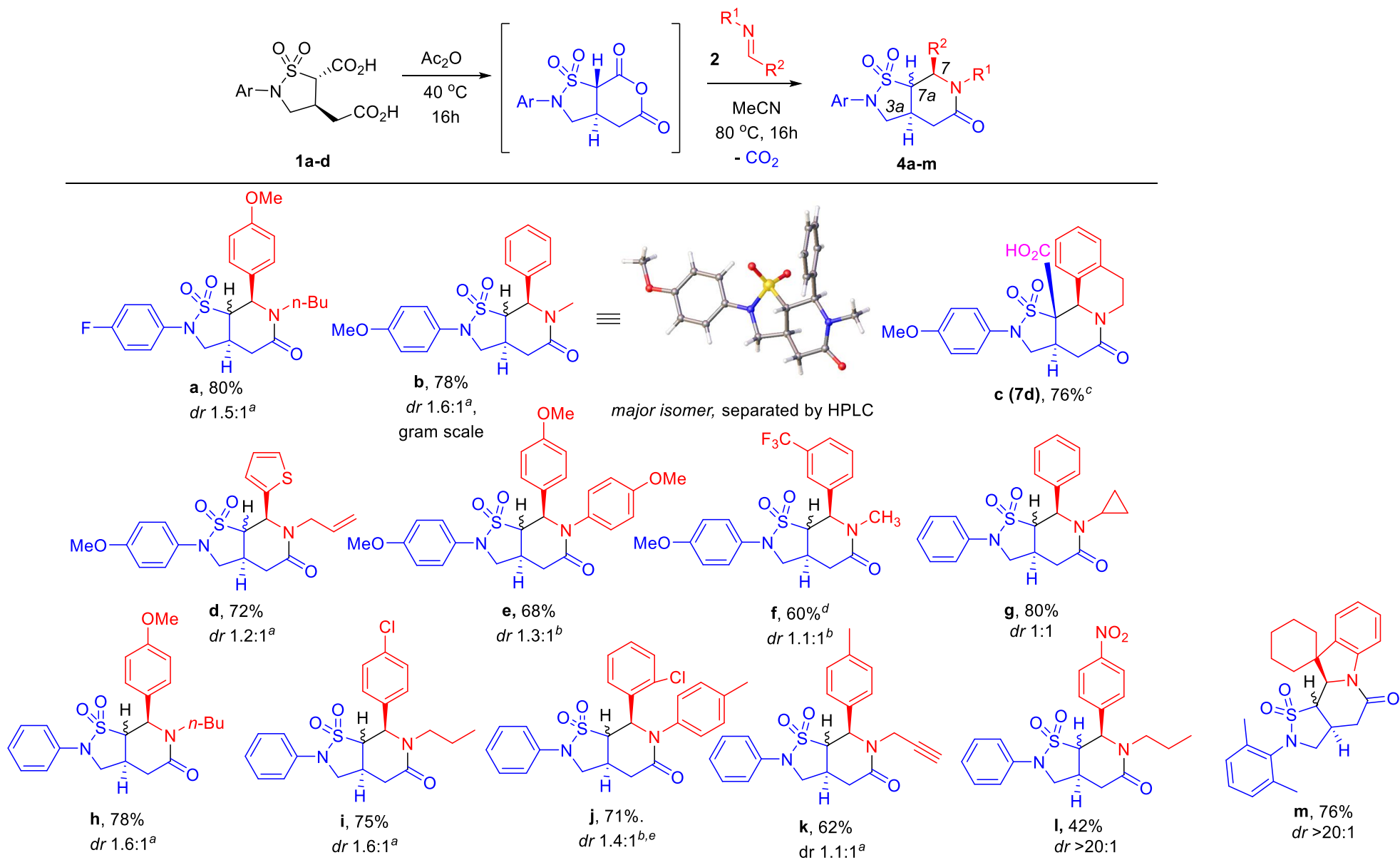


Рис.2

В ходе выполнения этого этапа работы нами был установлен очень важный факт активации ангидридных субстратов

для РКК с помощью введения фрагмента сульфонамида в альфа-положении – удалось понизить температуру синтеза с 130-150 градусов Цельсия для незамещенного глутарового ангидрида до комнатной для субстратов 1 с рис.1-2. Поскольку целью данного проекта является дизайн реакционно способных семичленных ангидридов, мы решили перенести этот положительный опыт на субстраты с большим размером цикла. Для этого мы запранировали три синтетические ветки (рис.3), которые приводят к субстратам 5, 6 и 7. Они различаются типом заместителей при сульфонамидном атоме азота. В случае соединения – это комбинация алкил-алкил, а в случае соединений 6 и 7– алкил/арил. Соединение 7 так же отличается тем, что представляет собой бициклическое соединение. Реализация этих направлений потребовала довольно серьезных ресурсов, т.к. все превращения являются ранее неизученными и проведения каждой реакции потребовало поиска условий.

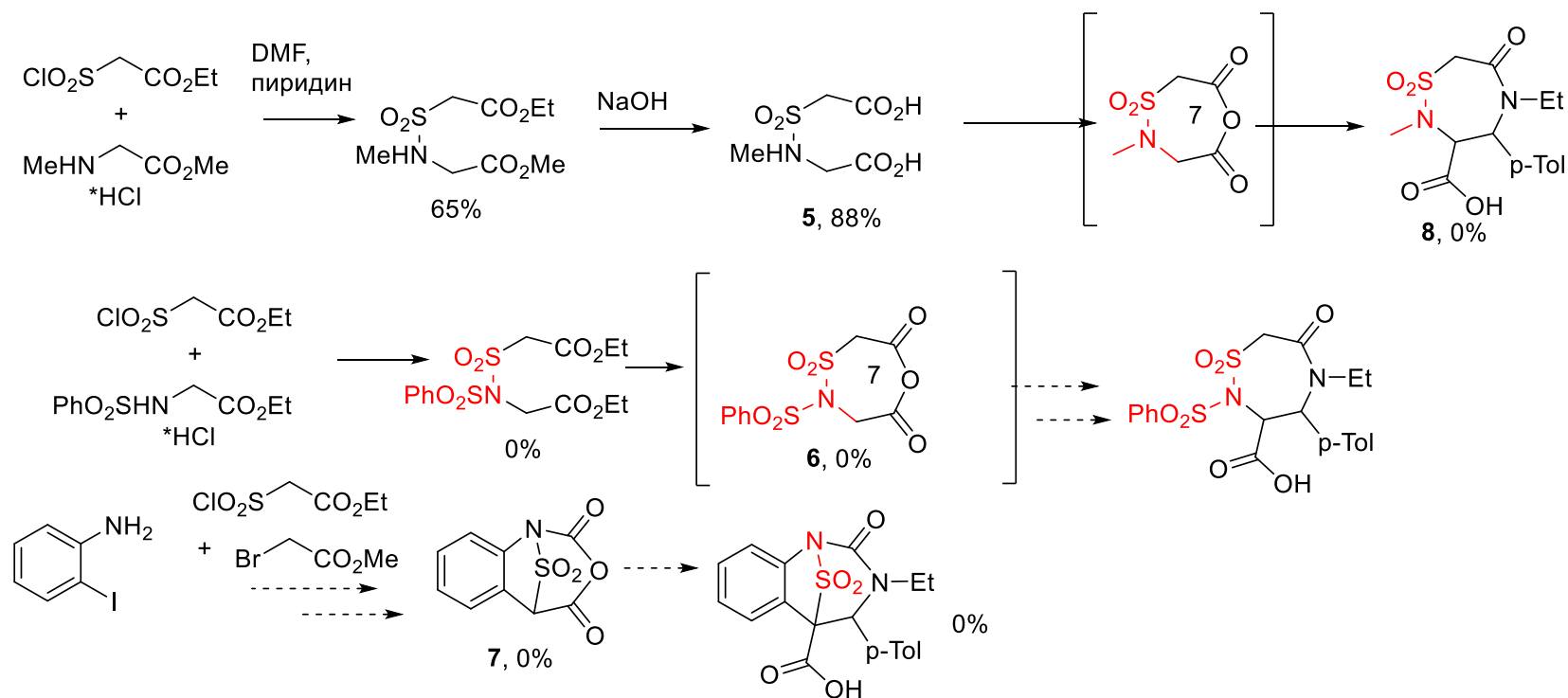


Рис.3

Не все из запланированных реакций удалось осуществить, поэтому в РКК с имидами нам удалось протестировать только соединение **5**. Мы варьировали различные условия проведения этой реакции (реагент – Ac_2O /TFAA/CDI, температуру, растворитель, добавку (основание/к-та Льюиса)) для получения азепинонов типа **8**, однако направить реакцию по нужному пути не удалось. Были получены сложные смеси продуктов неустановленного строения. По-видимому данная молекула получилась слишком гибкой и реакция образования семичленного цикла не происходила из-за неблагоприятных энтропийных факторов.

По материалам этого этапа работы были опубликованы тезисы “Synthesis of anhydrides of 1,1-dioxide 4-(carboxymethyl)-2-arylthiazolidine-5-

Carboxylic acids and study of their activity in the castagnoli-cushman reaction ” в сборнике международной конференции молодых ученых по химии Mendeleev 2021 (индексируется РИНЦ), а так же подготовлена статья «Synthesis of γ -sultam-annelated δ -lactams via the Castagnoli-Cushman reaction of sultam-based dicarboxylic acids», которая была опубликована в журнале Journal of Organic Chemistry (WoS/Scopus, первый квартиль по импакт-факторам Q1, издательство ACS), doi 10.1021/acs.joc.1c02456 (принята к печати 27.12.21, опубликована на сайте 10.11.22).

Еще один вариант активации ангидридов, который мы изучили в плане применимости для дизайна реакционноспособных ангидридов – это введение акцептора электронов в β -положение (предыдущая рассмотренная и примененная группа методов относилась к α -активации). Ранее в нашей группе был установлен факт активации глутарового ангидрида с помощью введения гетероатомов в β -положение (рис.4), в рамках данного проекта было решено попробовать введение арильной группы. Проверку гипотезы осуществляли на примере того же остова – глутарового ангидрида, чтобы можно было скоррелировать результаты с ранее полученными данными.

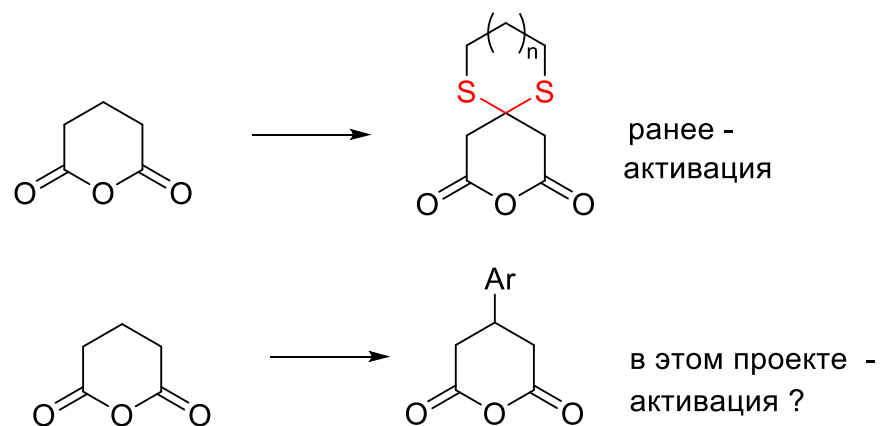


Рис.4

Чтобы получить серию 3-арилглутаровых дикислот (предшественников соответствующих ангидридов) мы использовали реакцию конденсации ацетоуксусного эфира с ароматическими альдегидами с последующим щелочным гидролизом или восстановление арилглутаконовых кислот.

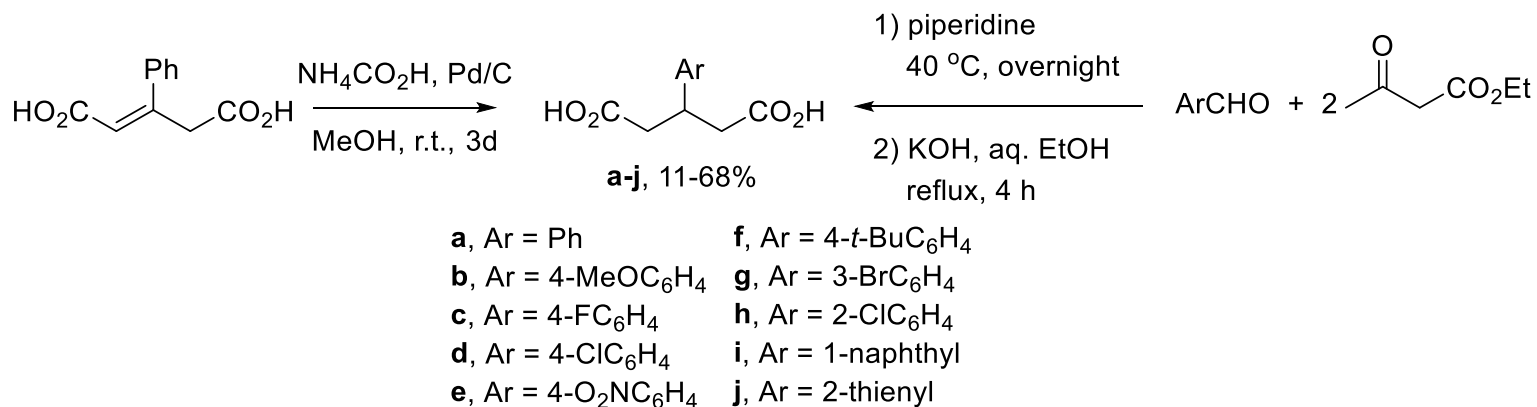
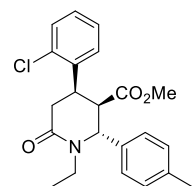
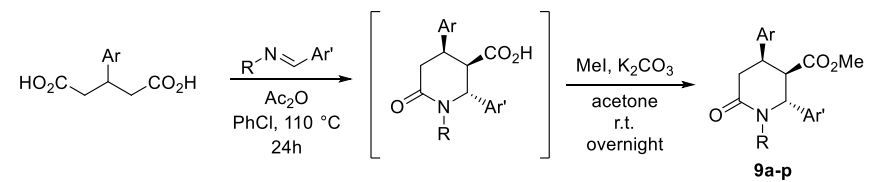


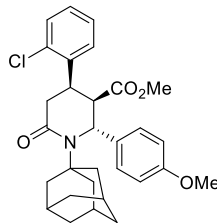
Рис.5

Полученные дикислоты вводили в реакцию с имидами в присутствии дегидратирующего агента, что привело к получению серии новых полифункционализированных лактамов **9** (Рис.6). Примечательно, что несмотря на наличие трех асимметрических атомов углерода в молекуле продукта, образовывался преимущественно один из 4х возможных диастереомеров, что было

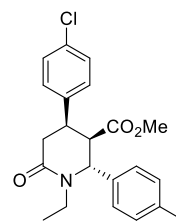
подтверждено данными РСА. Подробный скрининг условий реакции показал, что эта реакция может протекать успешно только при достаточно высокой температуре – 110 °С и она несовместима с малоактивными имидами, такими как алифатические, циклические, электрондефицитные. Из этого можно сделать вывод о том, что в данном случае наблюдалась активация по сравнению с незамещенным аналогом, глутаровым ангидридом, но она недостаточно выражена в количественном отношении, чтобы переносить эти результаты на труднодоступные семичленные субстраты.



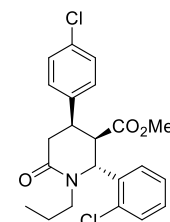
a, 73%
dr > 95:5



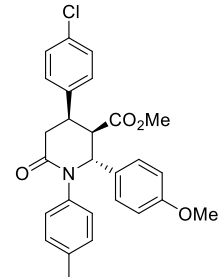
b, 54%
dr > 95:5



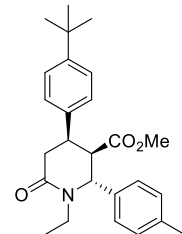
c, 68%
dr > 95:5



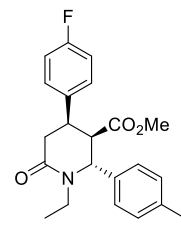
d, 61%
dr 92:8



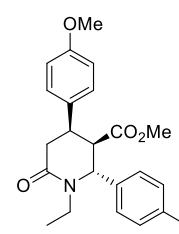
e, 54%
dr 88:6:6



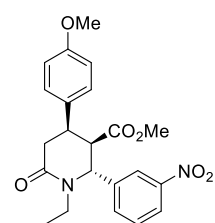
f, 64%
dr > 95:5



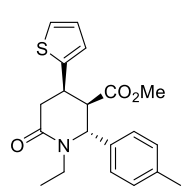
g, 61%
dr > 95:5



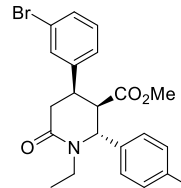
h, 57%
dr 90:10



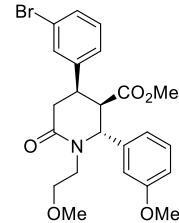
i, 32%
dr 94:6



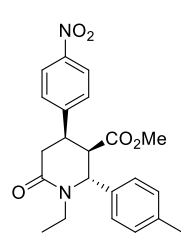
j, 56%
dr > 95:5



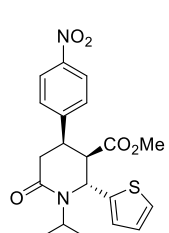
k, 52%
dr > 95:5



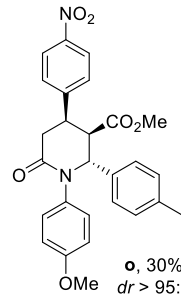
l, 50%
dr 90:10



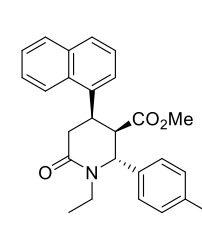
m, 40%
dr 86:14



n, 36%
dr > 95:5



o, 30%
dr > 95:5



p, 35%
dr > 95:5

Рис.6

По материалам этой части работ по проекту была подготовлена статья «The Castagnoli-Cushman reaction of 3-aryl glutaric acids: a convenient, diastereoselective entry into medicinally important 6-oxo-2,4-diarylpiperidine-3-carboxylic acid scaffold», которая была принята к публикации 28.12.21 в журнале ChemistrySelect (WoS/Scopus), номер статьи в системе издательства: slct.202104011 (письмо-подтверждение от редакции прилагается).

Последнее направление для дизайна реакционно способных семичленных ангидридов дало наибольшие успехи. Нами были впервые разработаны подходы к синтезу двух семейств замещенных бензоадипиновых ангидридов, которые различаются положением акцепторной группы, относительно карбонильной – т.е. α - или β -соответственно (рис.7). В качестве акцепторов нами были запланированы следующие группы: арил, сульфонил, циано и нитро. До конечного субстрата довести цепочки превращений удалось только в случае циано и арил производных. В случае сульфонил и нитропроизводных невозможным оказалось осуществление реакций С-алкилирования или гидролиза. Мы тщательно изучили условия вступления полученных субстратов **10** и **11** в РКК с имидами. Было установлено, что β -производное **11** обладает такой же активностью, что и соответствующий незамещенный аналог (который был ранее изучен в нашей группе) и реагирует только в очень жестких условиях, а именно при 150 °С. Напротив, α -цианозамещенный субстрат **10** реагировал уже при 40 °С, давая полную конверсию и соответствующий продукт выделен с препаративным выходом 51% (впоследствии его можно будет улучшить за счет масштабирования синтеза, с данным случае он может быть занижен из-за малой загрузки исходного соединения – 40мг). Стоит отметить, что кислота **10** является термически нестойким соединением, что существенно затруднило и замедлило работу с ней. Тем не менее, нам удалось оптимизировать методику ее получения и хранения, что позволило повысить ее выход с 38 до 58% по сравнению с первоначальными результатами, полученными за прошлый год.

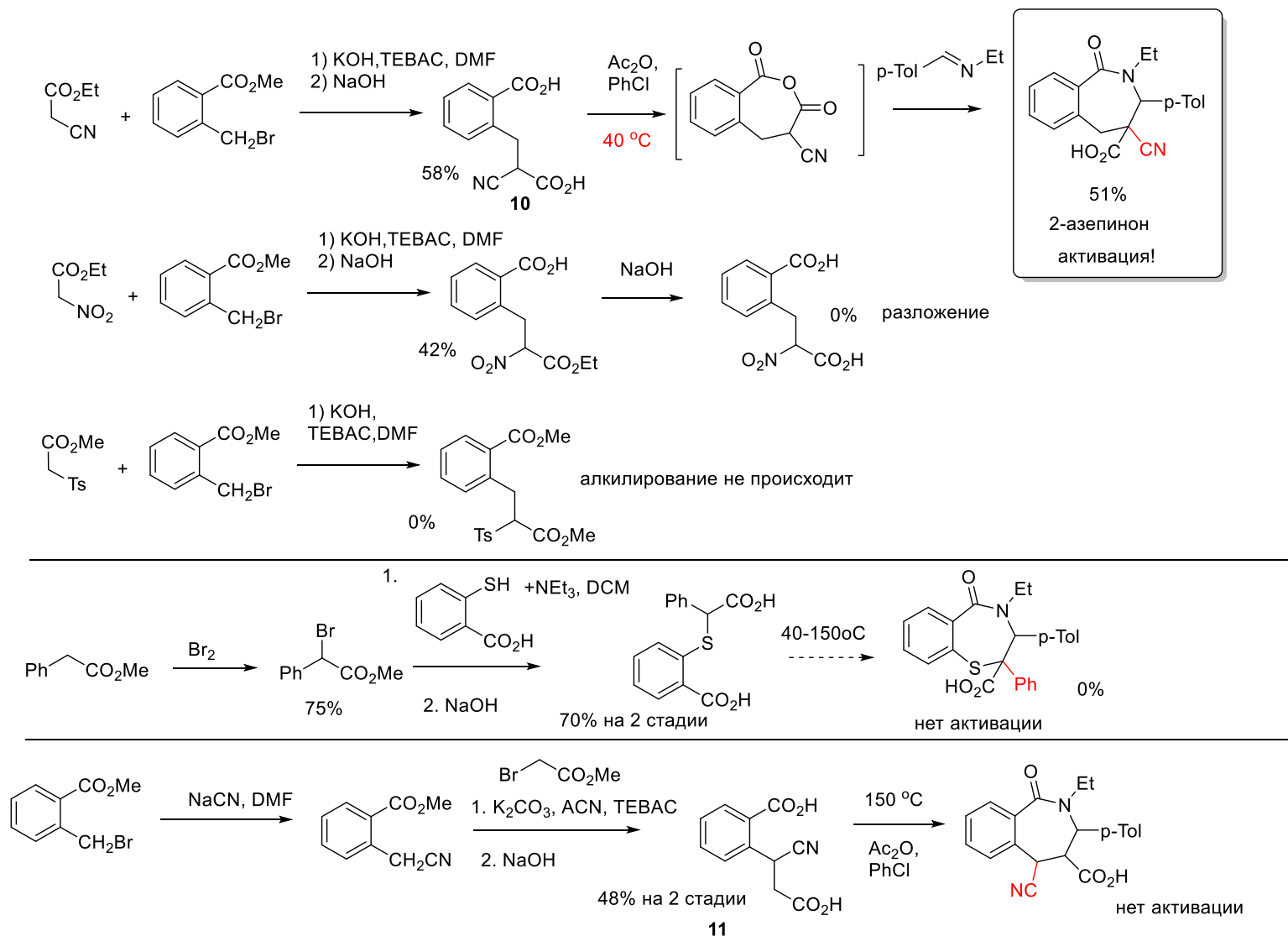


Рис.7

Таким образом, цель настоящего проекта была достигнута – среди многих принципов активации семичленных ангидридных субстратов нами был найден и успешно применен тот, который позволил увеличить реакционную

способность ангидрида, позволив проводить реакции при 40 °С вместо 150 °С. Этот факт открывает не только перспективы вовлечения в синтез 2-азепинонов по РКК малоактивных иминов, но и возможность выделения термически нестойких продуктов, что часто наблюдается для четвертичных и третичных карбоновых кислот, к которым относятся продукты РКК.

2. Ожидаемые направления дальнейшего использования полученных за отчетный период результатов.

В ходе выполнения работ по проекту был получен очень перспективный класс субстратов для синтеза 2-азепинонов по реакции Кастаньоли-Кушмана, которые способны реагировать при низких температурах. Полученные результаты по реакционной способности этих ангидридов будут распространены на большее количество примеров для синтеза библиотеки 2-азепинонов с ацепторными заместителями в ангидридной части. Стоит отметить, что в этих лактамах присутствует четвертичный асимметрический атом углерода, что делает их перспективными объектами медицинской химии и отличными кандидатами для разработки энантиоселективной версии реакции Кастаньоли-Кушмана (нет возможности для рацемизации + синтез протекает при невысокой температуре), что также входит в наши планы относительно дальнейшего развития этой тематики. Кроме того, на основе методологии разработанной за второй год проекта для получения сультам-аннелированных δ -лактамов нами будет получена библиотека соединений со свободным NH-фрагментом в сультаме для исследования их биологической активности и способности выступать в качестве ингибиторов карбоангидразы человека (потенциальные противораковые и противоглаукомные препараты).