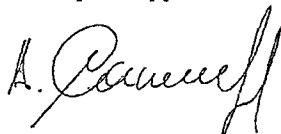


7  
K

На правах рукописи



**САПЕГИН**

**Александр Владимирович**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРИДОБЕНЗОКСА- И ПИРИДОБЕНЗОТИАЗЕПИНОНОВ  
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



00347654 1

Москва 2009

Работа выполнена в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор  
**Ивашенко Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор  
**Обухова Татьяна Александровна**

доктор химических наук, профессор  
**Кобраков Константин Иванович**

Ведущая организация:

**Институт физиологически активных веществ РАН**

Защита диссертации состоится "29" сентября 2009 г. в 12:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.200.12 при Российском государственном университете нефти и газа им. И.М. Губкина по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, д. 65.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского государственного университета нефти и газа им. И.М. Губкина

Автореферат разослан "25" августа 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат технических наук



Иванова Л.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Гетероциклические соединения, содержащие в своем составе оксазепиноновый и тиазепиноновый фрагменты, вызывают исключительный интерес как потенциальные биологически активные системы. Однако малое количество описанных и изученных производных пиридобензоксазепинона (далее ПБОАО) и пиридобензотиазепинона (далее ПБТАО), являющихся изостерными аналогами вышеуказанных систем, делает их интересными и актуальными объектами для исследований.

Данная работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского в период 2006-2009 годов по заказу ОАО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия” и в рамках Государственных контрактов № 02.527.11.9002 «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» и № 02.740.11.0092 «Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных средств» (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

**Цель работы.** Разработка методов синтеза новых производных ПБОАО и ПБТАО, удовлетворяющих современным требованиям к фармакологическим агентам, отличающихся большим химическим разнообразием молекулярных фрагментов и рассматривающихся в качестве объектов для дальнейших биомедицинских испытаний.

**Научная новизна.** Синтез новых производных ПБОАО и ПБТАО на основе реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения (реакции денитроциклизации) с использованием в качестве исходных субстратов о-нитрохлорпиридинов, в качестве реагентов – тиосалициловой кислоты или амидов салициловой кислоты. Установление структуры новых производных ПБОАО и ПБТАО и факта протекания перегруппировки Смайльса, предшествующей реакции денитроциклизации. Определение относительной реакционной способности субстратов и реагентов, а также предложение механизмов реакций. Разработка подходов к расширению структурного разнообразия производных ПБОАО и ПБТАО за счет трансформаций заместителей при пиридиновом ядре.

60

**Практическая значимость работы.** Показана возможность синтеза широкого структурного разнообразия производных ПБОАО и ПБТАО на основе реакции денитроциклизации. Синтезировано около 130 соединений - новых производных ПБОАО и ПБТАО.

**Апробация работы и публикации.** По материалам данной диссертации опубликовано 5 научных статей и 6 тезисов докладов научных конференций. Результаты работы были доложены на XV Международной конференции "Ломоносов-2008", Москва, 10-13 апреля 2008 г., XI Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов", Саратов, 22-26 сентября 2008 г., XI Молодежной научной школе-конференции по органической химии, Екатеринбург, 23-29 ноября 2008 г., XLV всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии, Москва, 20-24 апреля 2009 г., Международной конференции "Основные тенденции развития химии в начале XXI-го века", Санкт-Петербург, 21-24 апреля 2009 г., Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Синтез производных ПБОАО и ПБТАО, основанный на использовании в качестве исходных субстратов *o*-нитрохлорпиридинов, в качестве реагентов – тио-салициловой кислоты или амидов салициловой кислоты и применении реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения (реакции денитроциклизации) при формировании целевых трициклических систем.
- Доказательство факта протекания перегруппировки Смайлса, предшествующей реакции денитроциклизации и установление структуры новых производных ПБОАО и ПБТАО.
- Реакционная способность субстратов и лимитирующая стадия процесса денитроциклизации, включающего перегруппировку Смайлса.
- Синтез разнообразных производных ПБОАО и ПБТАО, имеющих широкие возможности формирования фрагментного пространства на периферии молекулы.

**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 140 страницах, включает 55 схем, 27 рисунков и 21 таблицу. Список литературы включает 122 источника.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и изучение закономерностей формирования молекулярной системы пиридобензоксазепинона

1.1. Разработка метода синтеза молекулярной системы пиридобензоксазепинона на основе замещённых *o*-нитрохлорпиридинов и амидов салициловой кислоты

Установлено, что взаимодействие *o*-нитрохлорпиридинов **1** и амидов салициловой кислоты **2** (Схема 1), протекающее при эквимольном соотношении исходных реагентов и температуре 25-75 °С в среде ДМФА в течение 1-4 ч (в зависимости от природы заместителя  $R_1$  в субстрате) приводит (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ) к образованию трициклической системы, строение которой может быть описано общими формулами **5** или **6** с выходом 65 – 85 %.

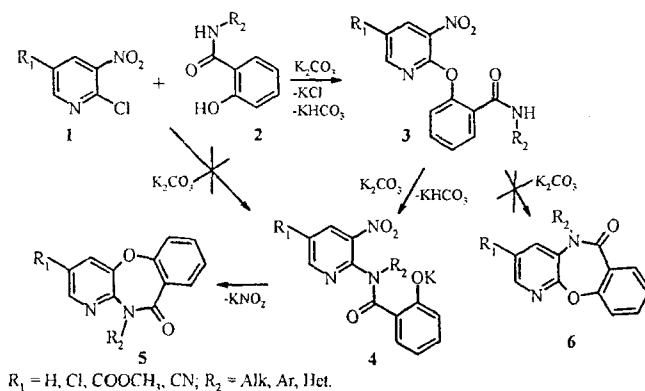


Схема 1

Для уточнения строения синтезированных соединений нами использовались данные двумерной спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY. Так на спектре продукта взаимодействия *N*-метилсалициламида с 2-хлор-3-нитропиридином (Рис. 1) не наблюдается кросс-пика, в области, характеризующей взаимодействие протонов группы  $\text{NCH}_3$  (3.56 м.д.) с ароматическим протоном пиридинового кольца (7.76 м.д.  $^4\text{C}$ ). Это означает, что конечным продуктом синтеза является структура **5a**, а не её изомерный аналог **6a**.

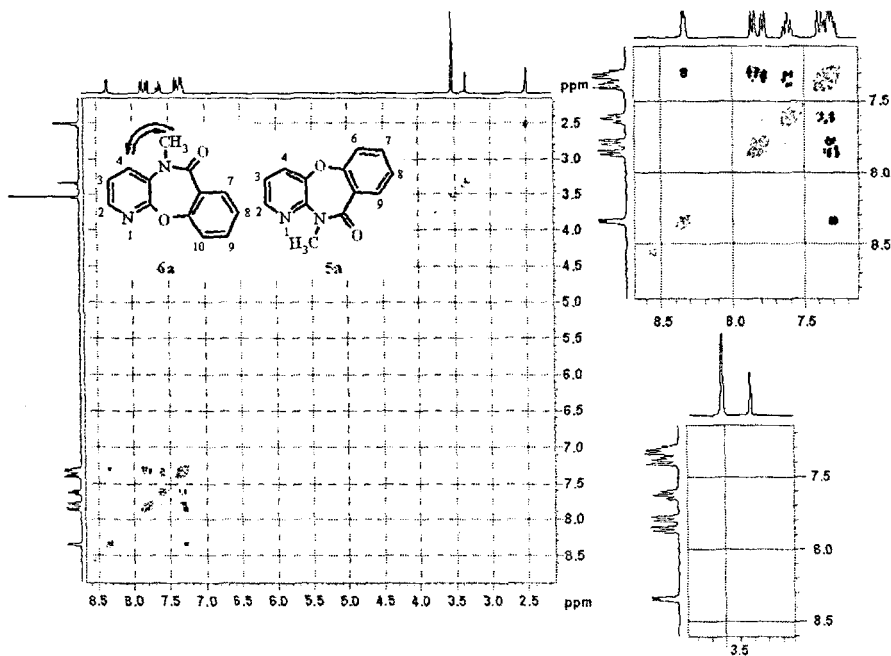


Рис. 1. Двумерный корреляционный спектр продукта реакции взаимодействия 2-хлор-3-нитропиридина **1** с *N*-метилсалициламидом **2**

В качестве депротонирующих агентов в первых экспериментах нами применялись сильные основания, такие как гидрид натрия, амид натрия и *трет*-бутоксид калия в среде осушенного ДМФА. С использованием данных оснований реакция проходила уже при температуре 20-30 °С. При использовании амида натрия наблюдались низкие выходы (20-40 %) целевых продуктов. Очевидно, это связано с протеканием побочной реакции аминирования по Чичибабину. При использовании гидрида натрия и *трет*-бутоксиде калия выход ПБОАО достигал 60 %.

В последующих экспериментах в качестве депротонирующего агента нами использовался карбонат калия, который брался в трехкратном мольном избытке по отношению к исходным реагентам. Использование карбоната калия оказалось более предпочтительным по сравнению с использованием *трет*-бутоксиде калия, гидрида и амида натрия в связи с более высокими выходами целевых продуктов, с отсутствием необходимости использования осушенного ДМФА, с большей доступностью и безопасностью карбоната калия.

Приимая во внимание установленный факт получения целевых производных ПБОАО общей формулы 5, следует подчеркнуть, что синтез промежуточных *N*-R<sub>2</sub>-2-гидрокси-*N*-(5-R<sub>1</sub>-3-нитро-2-пиридил)бензамидов 4 гипотетически может проходить либо через синтез бензамидов 3 с последующей перегруппировкой Смайлса, либо через нуклеофильное замещение атома хлора 1 амидным реакционным центром 2. Для уточнения пути синтеза нами были проведены модельные эксперименты (Схема 2).

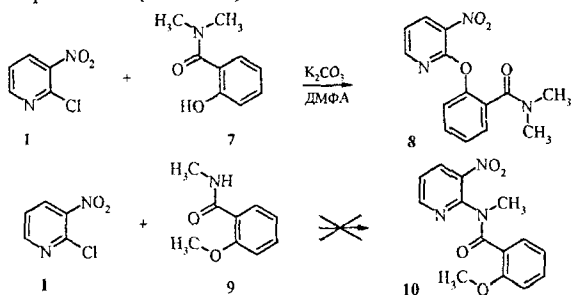
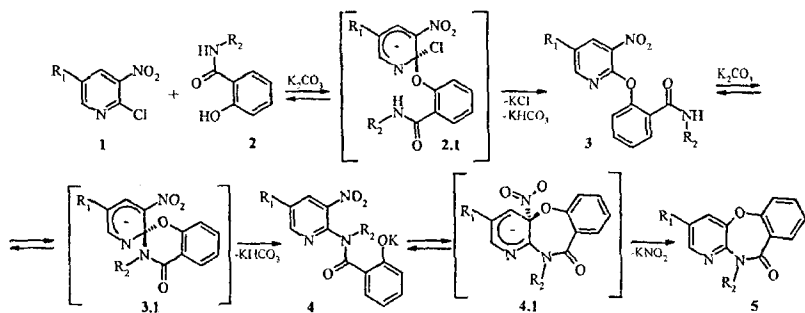


Схема 2

Взаимодействие 1 с 2-гидрокси-*N,N*-диметилбензамидом 7 в ДМФА в присутствии карбоната калия приводило к получению *N,N*-диметил-2-(3-нитропиридин-2-илокси)бензамида 8 с выходом 75 %. С другой стороны, нами не зарегистрировано взаимодействие 1 с 2-метокси-*N*-метилбензамидом 9 даже при 110 °С. Очевидно, что амидная группа в салициламидах 2 не может выступать в качестве нуклеофильного реакционного центра на первой стадии изучаемого процесса. Таким образом, на первой стадии изучаемого процесса в качестве нуклеофильного реакционного центра в салициламидах 2 выступает депротонированная феноксигруппа. При этом промежуточными продуктами на пути формирования целевых трициклических систем являются бензамиды 3 (Схема 1). Очевидно, что дальнейшее формирование производных ПБОАО может быть реализовано только по маршруту, включающему перегруппировку Смайлса с последующей реакцией денитроциклизации бензамидов 4.

1.2 Изучение кинетических закономерностей реакций формирования систем пиридобензоксазепинона

На основании полученных данных о строении исходных соединений и конечных продуктов нами были проведены исследования кинетических закономерностей формирования системы ПБОАО, которое, как можно предположить, протекает через последовательность реакций (Схема 3).



Кинетические исследования проводили в дейтерированном ДМСО при температуре 75 °С (348 К) для субстратов с  $R_1 = \text{H}$  и при температурах от 25 до 35 °С (от 298 до 308 К) для субстратов с  $R_1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{Cl}$  (в связи с более высокой скоростью реакции для этих субстратов).

Предварительными опытами (с использованием метода спектроскопии ЯМР-Н<sup>1</sup>) установлено, что в реакционной массе не удается зафиксировать сколько-нибудь значительного накопления промежуточных 3 и 4. Следовательно, можно предположить, что в данном случае лимитирующей стадией является реакция замещения атома хлора в субстрате 1 ( $\text{PyCl}$ , Схема 4) феноксигруппой реагента 2 ( $\text{ArOH}$ , Схема 4).

Очевидно, что при использовании карбонатов щелочных металлов в качестве депротонирующих агентов реакция протекает на их поверхности (Схема 4). При этом реагент  $\text{ArOH}$  координируется на поверхности карбоната (1) с образованием реакционноспособного комплекса (2), который и вступает в реакцию с субстратом  $\text{PyCl}$  (3):

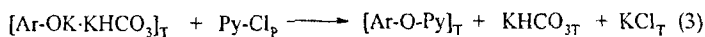
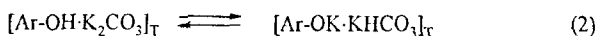
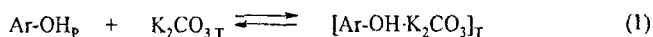


Схема 4

Экспериментально установлены зависимости начальной скорости реакции ( $W_0$ ) формирования системы 5 от относительной концентрации  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Рис. 2). Установлено, что при соотношении  $[\text{K}_2\text{CO}_3]_0/[\text{I}]_0 > 3$  скорость реакции определяется только концентрациями субстрата 1 и реагента 2. При этом равновесие (2) (Схема 4) полностью смещено в сторону депротонированной формы фенола.

Нами изучено влияние природы карбонатов щелочных металлов общей формулы  $\text{M}_2\text{CO}_3$  на скорость реакции формирования системы ПБОАО. Были оп-



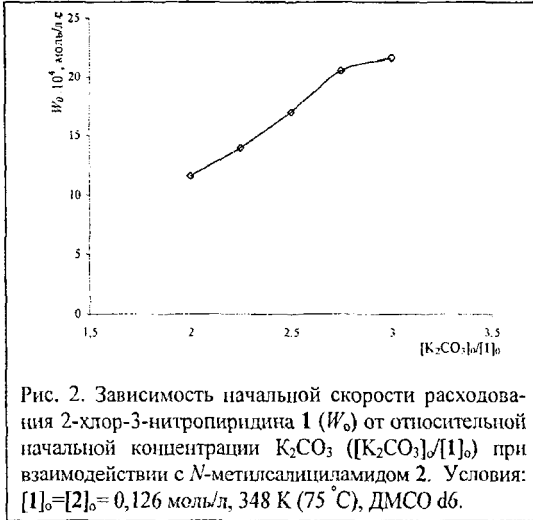


Рис. 2. Зависимость начальной скорости расходования 2-хлор-3-нитропиридина **1** ( $W_0$ ) от относительной начальной концентрации  $K_2CO_3$  ( $[K_2CO_3]_0/[1]_0$ ) при взаимодействии с *N*-метилсалициламидом **2**. Условия:  $[1]_0=[2]_0=0,126$  моль/л, 348 К (75 °С), ДМСО *db*.

кристаллической решетки карбоната приводит к незначительному возрастанию  $k_{эф}$  (при переходе от  $K_2CO_3$  к  $Cs_2CO_3$   $k_{эф}$  возрастает всего в 1,5 раза). Это означает, что кислотно-основное равновесие (2) (Схема 4) не оказывает существенного влияния на скорость взаимодействия **1** и **2**.

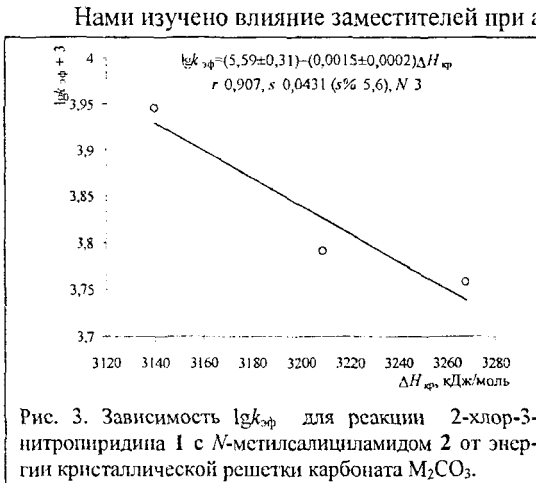


Рис. 3. Зависимость  $lgk_{эф}$  для реакции 2-хлор-3-нитропиридина **1** с *N*-метилсалициламидом **2** от энергии кристаллической решетки карбоната  $M_2CO_3$ .

стадии образования  $\sigma$ -комплекса **2.1** (Схема 3) так и с влиянием  $R_2$  на стабилизацию  $\sigma$ -комплекса, происходящую благодаря образованию водородной связи между амидным протоном карбоксамидной группы и атомом кислорода феноксипиридинового фрагмента.

ределены эффективные константы скорости реакции второго порядка ( $k_{эф}$ ) для взаимодействия 2-хлор-3-нитропиридина **1** с *N*-метилсалициламидом **2** (Табл. 1, Рис. 3) при использовании в качестве депротонирующих агентов  $Rb_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  и  $K_2CO_3$  (использование  $Na_2CO_3$  и  $Li_2CO_3$  не приводит к протеканию реакции). Полученные данные свидетельствуют о том, что понижение энергии

*N*- $R_2$ -салициламидах **2** при их взаимодействии с 2-хлор-3-нитропиридином **1** на реакцию денитроциклизации. Установлено, что увеличение объема линейного алифатического заместителя  $R_2$  приводит к уменьшению  $k_{эф}$  (Табл. 2). Снижение  $k_{эф}$  может быть связано как с, возрастающими стерическими препятствиями на

Таблица 1

Влияние природы  $M_2CO_3$  на  $k_{3ф}$  реакции взаимодействия 2-хлор-3-нитропиридина **1** с  $N$ - $R_2$ -салициламидами **2**.  
 $[[1]_0 = 0,126 \text{ моль/л}, [1]_0:[M_2CO_3]_0 = 1:2, 348 \text{ К} (75^\circ \text{C}), \text{DMCO d6}]$

№ опыта	1	2	3	4	5
$M_2CO_3$	$CS_2CO_3$	$Rb_2CO_3$	$K_2CO_3$	$Na_2CO_3$	$Li_2CO_3$
$\Delta H_{кр}$ , кДж/моль	3140	3209	3268	3439	3581
$k_{3ф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	$8,82 \pm 0,91$	$6,19 \pm 0,17$	$5,73 \pm 0,15$	-	-

Таблица 2

Влияние природы заместителя  $R_2$  на  $k_{3ф}$  реакции взаимодействия 2-хлор-3-нитропиридина **1** с  $N$ - $R_2$ -салициламидами **2**.  
 $[[1]_0 = 0,126 \text{ моль/л}, [1]_0:[2]_0:[K_2CO_3]_0 = 1:1:3, 348 \text{ К} (75^\circ \text{C}), \text{DMCO d6}]$

№ опыта	6	7	8	9	10
$R_2$	Me	Et	Pr	cyclo- $C_5H_9$	<i>i</i> -Pr
$k_{3ф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	$5,73 \pm 0,15$	$4,95 \pm 0,07$	$4,30 \pm 0,05$	$3,73 \pm 0,13$	$3,53 \pm 0,05$

Нами изучено влияние заместителей в субстратах **1** при их взаимодействии с  $N$ -метилсалициламидом **2** на скорость реакции денитроциклизации. Для субстратов **1** с  $R_1 = COOMe, COOEt, CN$  и  $Cl$  были определены  $k_{3ф}$  в интервале температур  $25-35^\circ \text{C}$  ( $298-308 \text{ К}$ ), а также параметры активации реакций (энергия активации  $E_a$  и предэкспоненциальный множитель  $A$ ). Полученные значения  $E_a$  и  $A$  представлены в таблице 3.

Таблица 3

Параметры активации реакции взаимодействия 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** с  $N$ -метилсалициламидом **2**  
 $[[1]_0 = 0,126 \text{ моль/л}, [1]_0:[2]_0:[K_2CO_3]_0 = 1:1:3, \text{DMCO d6}]$

№ опыта	11-15	16-20	21-25	26-30
$R_1$	Cl	COOMe	COOEt	CN
$\lg A$	11,79	8,91	9,88	7,45
$E_a$ , кДж/моль	77,01	60,13	58,18	48,75

Таблица 4

Влияние природы заместителя  $R_1$  на  $k_{3ф}$  реакции 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** с  $N$ -метилсалициламидом **2**  
 $[[1]_0 = 0,126 \text{ моль/л}, [1]_0:[2]_0:[K_2CO_3]_0 = 1:1:3, \text{DMCO d6}]$

№ опыта	6	11-15	16-20	21-25	26-30
$R_2$	H	Cl	COOMe	COOEt	CN
$k_{3ф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	$5,73 \pm 0,15$	41,58	76,17	81,12	133,56

На основании полученных данных экстраполяцией по уравнению Аррениуса были определены  $k_{3ф}$  при  $75^\circ \text{C}$  ( $348 \text{ К}$ ) (Рис. 4, Табл. 4).

Установлено, что в серии соединений с одинаковым заместителем  $R_2$  уве-

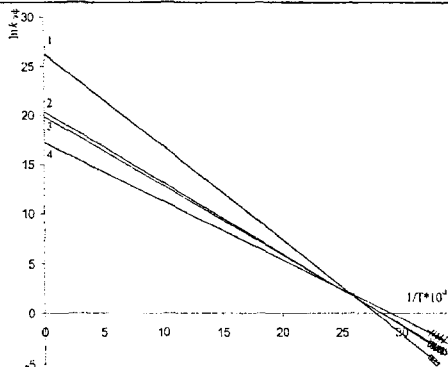


Рис. 4. График зависимости  $\ln k_{эф}$  от  $1/T$  для реакции взаимодействия 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** с *N*-метилсалициламидом **2**. Условия:  $[1]_0 = 0,126$  моль/л,  $[1]_0 : [2]_0 : [K_2CO_3]_0 = 1 : 1 : 3$ , ДМСО d6.  $R_1$ : (1) - CN, (2) - COOMe, (3) - COOEt, (4) - Cl.

личение акцепторных свойств заместителя  $R_1$  ведет к возрастанию  $k_{эф}$  (при переходе от  $R_1 = H$  к  $R_1 = CN$  в субстратах **1**  $k_{эф}$  возрастает в 23 раза). Данный факт позволяет считать, что стабилизация  $\sigma$ -комплекса **2.1** (Схема 3) оказывает очень сильное влияние на скорость исследуемой реакции. Это означает, что при формировании системы ПБАО лимитирующей стадией является стадия образования  $\sigma$ -комплекса **2.1**.

### 1.3 Квантово-химическое исследование реакции формирования системы пиридобензоксазепинона

На основе полученных кинетических данных проведено квантово-химическое исследование по влиянию заместителя  $R_1$  в субстратах **1** на лимитирующую стадию реакции формирования трициклической системы ПБАО.

Параметры электронной структуры исходных соединений (2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** и *N*-метилсалициламида **2**) рассчитывались методом AM1 в газофазном приближении. Результаты расчетов были перенесены на реакцию образования  $\sigma$ -комплекса **2.1** (Схема 3) в растворе ДМСО при допущении, что изменение энергии сольватации сравниваемых систем одинаковы на всем пути реакции.

На основании общего подхода к задаче взаимодействия двух реагирующих частиц в рамках теории возмущений (уравнение Клопмана) для исследуемых систем были рассчитаны индексы реакционной способности (ИРС) – орбитальный член в уравнении Клопмана ( $I$ ). На основании проведенных расчетов были получены корреляции ИРС с  $\lg k_{эф}$  (Рис. 5).

Исходя из предположения о том, что переходное состояние данной реакции по структуре и энергии близко к  $\sigma$ -комплексу **2.1** (Схемы 3,4), для исследуемой реакции были рассчитаны энергии локализации ( $\Delta\Delta H$ ). На основании проведенных расчетов были получены корреляции  $\Delta\Delta H$  с  $\lg k_{эф}$  (Рис. 6).

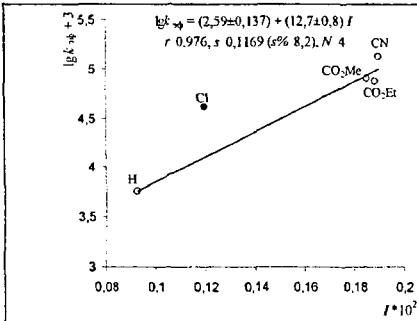


Рис. 5. Корреляция значений ИРС ( $I$ ) со значениями  $\lg k_{3ф}$  для реакционной серии на основе 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** и  $N$ -метилсалициламида **2**

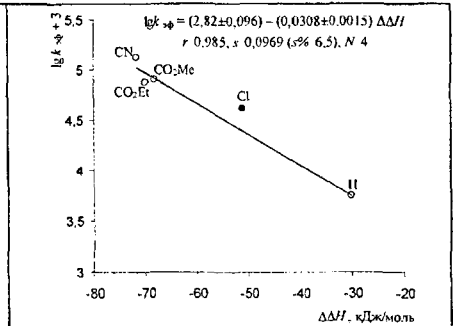


Рис. 6. Корреляция значений  $\Delta\Delta H$  образования  $\sigma$ -комплексов **2.1** на основе 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинов **1** и  $N$ -метилсалициламида **2** со значениями  $\lg k_{3ф}$

На основании представленных квантово-химических расчётов можно сделать заключение о том, что образование  $\sigma$ -комплекса **2.1** является орбитально-контролируемым процессом, протекающим путем взаимодействия граничных молекулярных орбиталей, локализованных на реакционных центрах в 2-хлор-3-нитро-5- $R_1$ -пиридинах **1** и  $N$ - $R_2$ -салициламидах **2**: на 2- $C$ -атоме субстрата ( $E_{H-CMO}$ ) и депротонированном  $O$ -атоме реагента ( $E_{B3MO}$ ). При этом влияние заместителей  $R_1$  проявляется на стадии образования связи  $C-O$  в переходном состоянии.

2. Синтез и изучение закономерностей формирования молекулярной системы пиридобензотиазепинона

2.1 Разработка методов синтеза молекулярной системы пиридобензотиазепинона на основе замещённых  $o$ -нитрохлорпиридинов и тиосалициловой кислоты

Установлено, что тиосалициловая кислота **11** легко вступает в реакцию с активированными ароматическими субстратами –  $o$ -нитрохлорпиридинами **1** (Схема 5). Получение соответствующих 2-(3-нитропиридинил-2-сульфанил)-бензойных кислот **12** проводили в среде изопропилового спирта в присутствии двукратного мольного избытка триэтиламина (акцептора хлороводорода) по отношению к эквимольному количественному соотношению исходных соединений. При температуре реакции 80 °С и времени синтеза 3 ч выход **12** составлял 75-85 %.

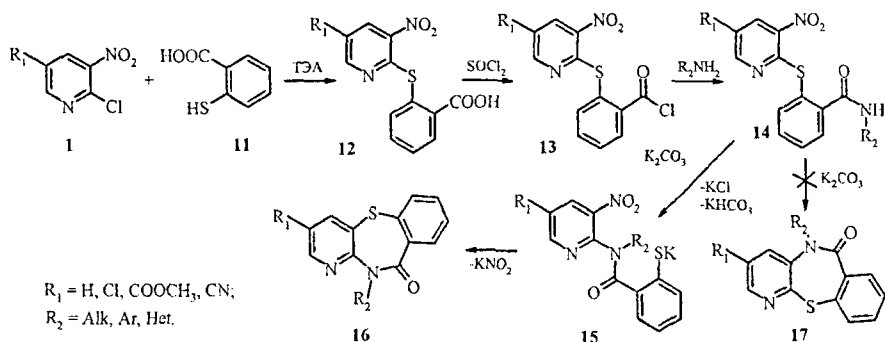


Схема 5

Кислоты **12** давали соответствующие хлорангидриды **13** при обработке эквивалентным количеством хлористого тионила в сухом диоксане. Далее хлорангидриды **13**, не выделяя из раствора диоксана, использовались для получения соответствующих бензамидов **14** при взаимодействии с первичными аминами. В качестве акцептора хлороводорода, выделяющего в ходе реакции, использовался триэтиламин. Синтез проводился при температуре реакции 25 °С и времени взаимодействия 2 ч выход **14** составлял 60-85 %.

Последней стадией данного синтетического маршрута является образование гетероциклической системы пиридобензотиазепинона (ПБТАО), которое происходит в результате реакции денитроциклизации в бензамидах **14**. При этом в качестве нуклеофильного центра выступает амидный фрагмент, который активируется путем депротонирования под действием основания – карбоната калия. Выходы конечных ПБТАО составил 65 – 85 %.

В результате исследования строения продукта денитроциклизации 2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]-*N*-метилбензида **14a** ( $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ) методом двумерной спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY нами установлено образование ПБТАО, отвечающего формуле **16a** (Рис. 7). Это подтверждает протекание перегруппировки Смайлса в бензамидах **14**, идущей через стадию формирования интермедиатов **15** и предшествующей реакции денитроциклизации. Так, на рисунке 7 представлен  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр соединения **16a**. В нем не наблюдается кросс-пика, в области, характеризующей взаимодействие протона группы  $\text{NCH}_3$  (3.57 м.д.) с ароматическим протоном пиридинового кольца (8.01 м.д.  $^4\text{C}$ ) (Схема 5). Это подтверждает получение в ходе синтеза структуры **16a**, а не изомерного аналога **17a**, образование которого следовало ожидать при протекании реакции без перегруппировки Смайлса.

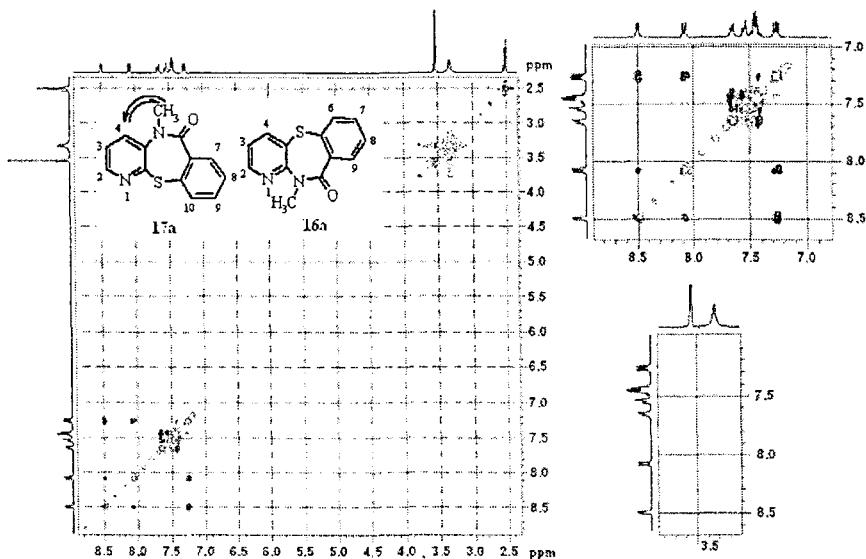


Рис. 7. Двумерный корреляционный спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY продукта циклизации 2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]-*N*-метилбензамида **14a**

## 2.2 Изучение кинетических закономерностей реакций формирования системы пиридобензотиазепинона

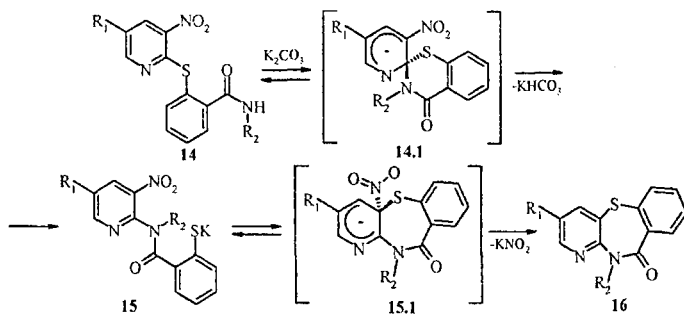


Схема 6

На основании полученных данных о строении исходных соединений и конечных продуктов и на сформулированных представлениях о механизме реакций, нами были проведены исследования кинетических закономерностей реакции формирования целевой трициклической системы ПБТАО, представленной на Схеме 6. Кинетические исследования проводили в дейтерированном ДМСО при температуре 75 °С (348 К) для субстратов с  $R_1 = \text{H, Cl}$  и при температурах от 25 до 35 °С (от

298 до 308 К) для субстратов с  $R_1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{COOEt}$  и  $\text{CN}$  (в связи с более высокой скоростью реакции для этих субстратов).

Предварительными опытами с использованием метода спектроскопии ЯМР- $\text{H}^1$  нами установлено в случае формирования систем ПБТАО (Схема 6) в реакционной массе не удается зафиксировать сколько-нибудь значительного накопления промежуточных бензамидов 15. Следовательно, можно предположить, что перегруппировка Смайlsa в данном случае является лимитирующей стадией процесса.

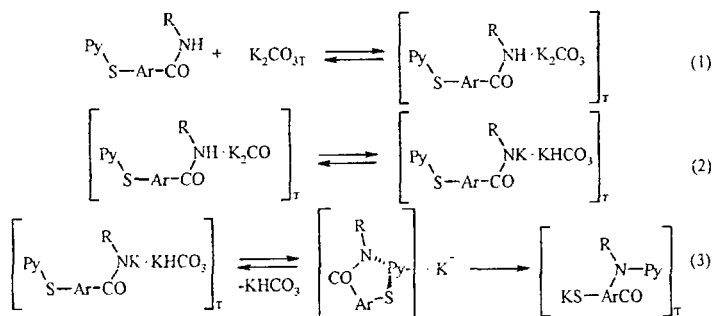


Схема 7

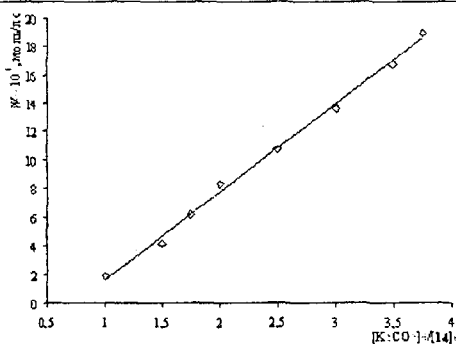


Рис. 8. 2-[(3-нитро-2-пириди-нил)тио]-*N*-метилбензамида 14 ( $W_0$ ) от относительной начальной концентрации  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $[K_2CO_3]_0/[14a]_0$ ). Условия:  $[14a]_0 = 0,126$  моль/л, 348 К (75 С), ДМСО *d*6.

Для исследования влияния концентрации основания на скорость реакции формирования систем ПБТАО нами были экспериментально установлены зависимости начальной скорости реакций ( $W_0$ ) от относительной концентрации  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Рис. 8). Установлено, что при циклизации бензамидов 14 происходит

Очевидно, перегруппировка Смайlsa (для бензамидов 14, представленных как структура  $\text{Py-S-Ar-CO-NH-R}$  на схеме 7) протекает на поверхности карбоната металла и включает стадии адсорбции бензамидов 14 на межфазной поверхности (1), их координацию на поверхности карбоната с образованием реакционноспособного комплекса (2) и непосредственно перегруппировку (3).

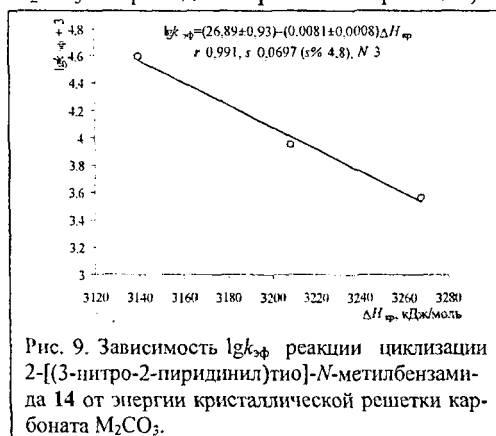
плавное возрастание начальной скорости реакции при увеличении концентрации карбоната калия. Однако, даже при четырехмольном избытке  $K_2CO_3$  по отношению к субстрату, не наблюдалось сколько-нибудь значимого замедления скорости реакции. Это свидетельствует о сильном смещении кислотно-основного равновесия (2) (Схема 7) в сторону протонированной формы амида, для смещения которого необходимо более значительное количество депротонирующего агента.

Таблица 5

Влияние природы  $M_2CO_3$  на  $k_{3ф}$  денитроциклизации  
2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]-*N*-метилбензамида **14**  
[[**14a**]<sub>0</sub> = 0,126 моль/л, [**14**]<sub>0</sub>: $[M_2CO_3]_0$  = 1:2, 348 К (75 °С), ДМСО d6]

№ опыта	31	32	33	34	35
$M_2CO_3$	$Cs_2CO_3$	$Rb_2CO_3$	$K_2CO_3$	$Na_2CO_3$	$Li_2CO_3$
$\Delta H_{кр}$ , кДж/моль	3140	3209	3268	3439	3581
$k_{3ф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	39,03±1,08	8,95±0,10	3,66±0,05	-	-

Нами изучено влияние природы карбонатов щелочных металлов общей формулы  $M_2CO_3$ , на скорость реакции формирования системы ПБТАО. В результате проведенных исследований были определены эффективные константы скорости реакции второго порядка ( $k_{3ф}$ ) для денитроциклизации 2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]-*N*-метилбензамида **14** (Табл. 5) при использовании в качестве депротонирующих агентов  $Cs_2CO_3$ ,  $Rb_2CO_3$  и  $K_2CO_3$  (использование  $Na_2CO_3$  и  $Li_2CO_3$  не приводит к протеканию реакции).



при денитроциклизации бензамидов **14** кислотно-основное равновесие (2) (Схема 7) вносит существенный вклад в скорость реакции формирования трициклической системы ПБТАО.

Установлено, что понижение энергии кристаллической решетки карбоната ( $\Delta H_{кр}$ ) приводит к значительному возрастанию  $k_{3ф}$  (при переходе от  $K_2CO_3$  к  $Cs_2CO_3$  наблюдается возрастание  $k_{3ф}$  в 11 раз). При этом получена превосходная корреляционная зависимость между  $\lg k_{3ф}$  и  $\Delta H_{кр}$   $M_2CO_3$  (Рис. 9). Основываясь на полученных данных можно заключить, что



Нами изучено влияние заместителей при амидном атоме азота на реакцию денитроциклизации бензамидов **14** (Табл. 6). Установлено, что в серии соединений с одинаковым заместителем  $R_1$  наблюдается уменьшение  $k_{эф}$  с увеличением объема линейного алифатического заместителя  $R_2$ . Это связано с уменьшением кислотности амидной группы в бензамидах **14**, а, следовательно, и со смещением кислотно-основного равновесия (2) (Схема 7) в сторону протонированной формы амида.

Таблица 6

Влияние природы заместителя  $R_2$  на  $k_{эф}$  денитроциклизации  
2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ - $R_2$ -бензамидов **14**  
[[**14**]<sub>0</sub> = 0,126 моль/л, [**14**]<sub>0</sub>: $[K_2CO_3]$ <sub>0</sub> = 1:2, 348 К (75 °С), ДМСО d6]

№ опыта	36	37	38	39	40
$R_2$	Me	Et	Pr	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	<i>i</i> -Pr
$k_{эф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	3,66±0,05	2,05±0,06	1,41±0,09	1,23±0,03	1,19±0,04

Нами изучено влияние заместителей при пиридиновом кольце в бензамидах **14** на скорость реакции денитроциклизации. Для субстратов с  $R_1 = COOMe$ ,  $COOEt$  и  $CN$  были определены  $k_{эф}$  в интервале температур 25-35 °С (298-308 К), а также параметры активации реакций (энергия активации  $E_a$  и предэкспоненциальный множитель  $A$ ), вошедшие в таблицу 7.

Таблица 7

Параметры активации реакции денитроциклизации  
2-[(5- $R_1$ -3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ -метилбензамидов **14**  
[[**14**]<sub>0</sub> = 0,126 моль/л, [**14**]<sub>0</sub>: $[K_2CO_3]$ <sub>0</sub> = 1:2, ДМСО d6]

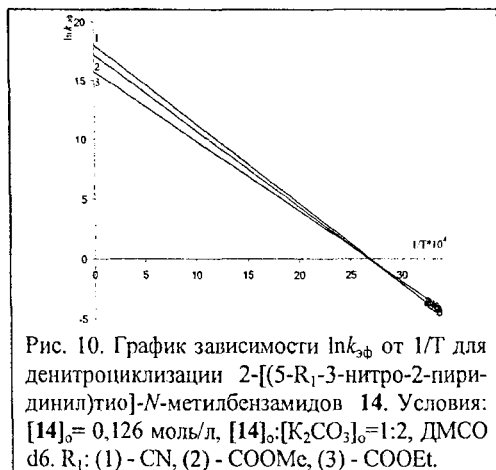
№ опыта	16-20	21-25	26-30
$R_1$	$COOMe$	$COOEt$	$CN$
$\lg A$	7,76	7,74	6,93
$E_a$ , кДж/моль	55,35	53,94	49,47

На основании полученных данных экстраполяцией по уравнению Аррениуса были определены  $k_{эф}$  исследуемой реакции при 75 °С (348 К) (Рис. 10, Табл. 8).

Таблица 8

Влияние природы заместителя  $R_1$  на  $k_{эф}$  денитроциклизации  
2-[(5- $R_1$ -3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ -метилбензамидов **14**  
[[**14**]<sub>0</sub> = 0,126 моль/л, [**14**]<sub>0</sub>: $[K_2CO_3]$ <sub>0</sub> = 1:2, 348 К (75 °С), ДМСО d6]

№ опыта	36	56	41-45	46-50	51-55
$R_1$	H	Cl	$COOMe$	$COOEt$	$CN$
$k_{эф} \cdot 10^2$ , л/(моль·с)	3,66±0,05	6,63±0,04	11,98	12,53	16,74



Установлено, что в серии соединений с одинаковым заместителем  $R_2$  с увеличением акцепторных свойств заместителя  $R_1$  (а, следовательно, и стабильности *спиро*- $\sigma$ -комплекса **14.1**, Схема 6),  $k_{эф}$  возрастает при переходе от  $R_1 = H$  к  $R_1 = CN$  всего в 4 раза. Причиной этого является смещение кислотно-основного равновесия (2) за счет увеличения скорости перегруппировки Смайlsa (3) (Схема 7).

### 2.3 Квантово-химическое исследование реакции формирования системы пиридобензотиазепинона

Несмотря на то, что основное влияние на скорость денитроциклизации вносит стадия депротонирования амидной группы (раздел 2.2), скорость перегруппировки Смайlsa также оказывает влияние на скорость реакции. По этой причине на основе полученных кинетических данных нами проведено квантово-химическое исследование реакции денитроциклизации, включающей перегруппировку Смайlsa.

Параметры электронной структуры исходных бензамидов **14** рассчитывались методом AM1 в газофазном приближении. Результаты расчетов были перенесены на реакцию образования *спиро*- $\sigma$ -комплекса **14.1** (Схема 6) в растворе ДМСО при допущении, что изменение энергии сольватации сравниваемых систем одинаковы на всем пути реакции.

На основании общего подхода к задаче взаимодействия двух реагирующих частиц в рамках теории возмущений (уравнение Клопмана) для исследуемых систем были рассчитаны индексы реакционной способности (ИРС) - орбитальный член в уравнении Клопмана ( $I$ ). На основании проведенных расчетов были получены корреляции ИРС с  $\lg k_{эф}$  для бензамидов **14** с различными заместителями  $R_1$  (Рис. 11) и  $R_2$  (Рис. 12).

Исходя из предположения о том, что переходное состояние данной реакции по структуре и энергии близко к *спиро*- $\sigma$ -комплексу **14.1** (Схема 6), для исследуемой реакции были рассчитаны энергии локализации ( $\Delta\Delta H$ ). На основании

проведённых расчётов были получены корреляции  $\Delta\Delta H$  с  $\lg k_{\text{эф}}$  для бензамидов **14** с различными заместителями  $R_1$  (Рис. 13) и  $R_2$  (Рис. 14).

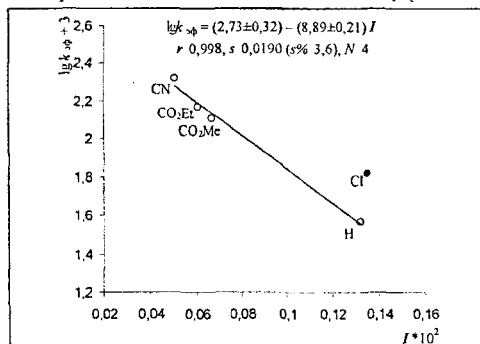


Рис. 11. Корреляции значений ИРС ( $I$ ) со значениями  $\lg k_{\text{эф}}$  для реакционной серии на основе 2-[(5- $R_1$ -3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ -метилбензамидов **14**.

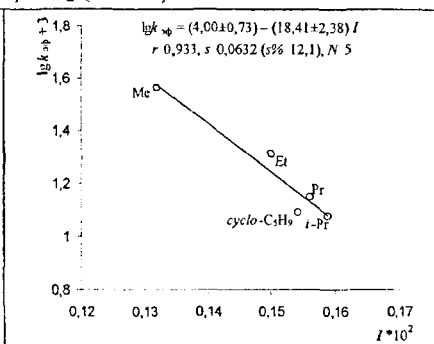


Рис. 12. Корреляции значений ИРС ( $I$ ) со значениями  $\lg k_{\text{эф}}$  для реакционной серии на основе 2-[(3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ - $R_2$ -бензамидов **14**.

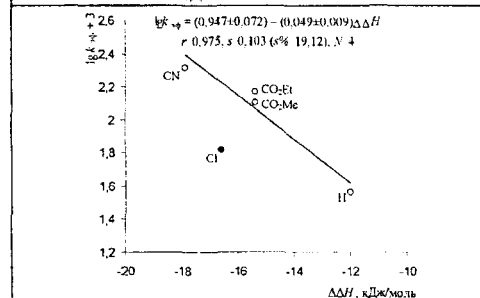


Рис. 13. Корреляция значений  $\Delta\Delta H$  образования *спиро*- $\sigma$ -комплексов **14.1** на основе 2-[(5- $R_1$ -3-нитро-2-пиридинил)тио]- $N$ -метилбензамидов **14** со значениями  $\lg k_{\text{эф}}$ .

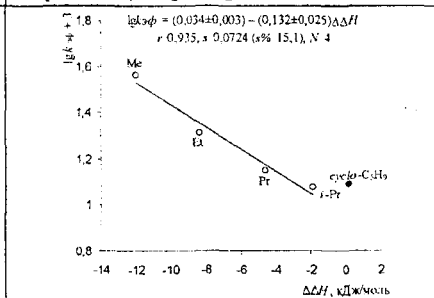


Рис. 14 значений  $\Delta\Delta H$  образования *спиро*- $\sigma$ -комплексов **14.1** на основе 2-[(3-нитро-2-пиридинил)nbj]- $N$ - $R_2$ -бензамидов **14** со значениями  $\lg k_{\text{эф}}$ .

На основании представленных квантово-химических расчётов реакции формирования трициклической системы ПБТАО можно сделать заключение, что образование *спиро*- $\sigma$ -комплекса **14.1** (Схема 6) является орбитально-контролируемым процессом, протекающим путем взаимодействия граничных молекулярных орбиталей, локализованных на реакционных центрах в бензамидах **14**: на 2- $C$ -атоме пиридинового кольца ( $E_{\text{НСМО}}$ ) и депротонированном  $N$ -атоме ( $E_{\text{ВЗМО}}$ ). При этом влияние заместителей  $R_1$  проявляется на стадии образования связи  $C-N$  в переходном состоянии, а влияние заместителя  $R_2$  может проявляться не только за счет его влияния на кислотность амидной группы в бенза-

мидах 14, но и за счет его влияния на стабилизацию *спиро*- $\sigma$ -комплекса 14.1, о чем свидетельствует наличие корреляции между значениями  $\lg k_{\text{эф}}$  с ИРС и  $\Delta\Delta H$ .

3. Синтез химического разнообразия производных пиридобензоксазепинона и пиридобензотиазепинона

В разделах 1.1 и 2.1 была показана возможность синтеза новых производных ПБОАО и ПБТАО на основе реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения (реакции денитроциклизации) с использованием в качестве исходных субстратов *o*-нитрохлорпиридинов, в качестве реагентов – амидов салициловой кислоты или тиосалициловой кислоты. На основе полученных результатов осуществлен синтез ряда производных ПБОАО и ПБТАО, строение которых определяется возможностями варьирования разнообразия заместителей в продуктах денитроциклизации 18 (Схема 8, X=O или S).

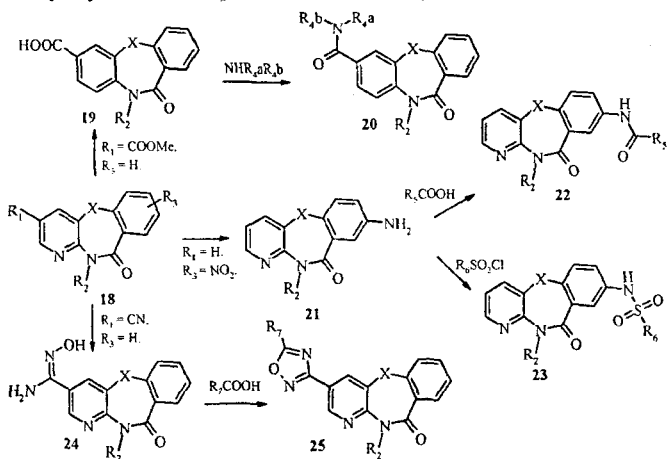


Схема 8

Разнообразие заместителя  $\text{R}_1$ , находящегося при пиридиновом ядре (положение 3-молекулярной системы) определяется природой заместителя в исходном в *o*-нитрогалогенпиридине. Системы ПБОАО и ПБТАО, содержащие в качестве  $\text{R}_1$  карбометокси- или нитрильную группы были подвергнуты превращениям, приводящим к образованию структур 19 и 24. Последующее ацилирование различных аминов кислотами 19 приводит к получению соответствующих амидов 20. Амидоксимы 24 использовались нами для получения 25 путем формирования 1,2,4-оксодиазольного гетероцикла на молекулярной периферии систем ПБОАО и ПБТАО.

Разнообразие заместителя  $R_2$ , находящегося при атоме азота гетероциклического фрагмента, определяется природой первичного амина общей формулы  $R_2NH_2$ . Было установлено, что практически любой первичный амин алифатического, ароматического, жирноароматического и гетероциклического рядов может быть успешно использован в разработанных синтетических подходах.

Разнообразие заместителя  $R_3$ , находящихся при ароматическом ядре определяется природой заместителя в исходных амидах салициловой кислоты **2** или в тиосалициловой кислоте **12** (Схемы 1,5). В торговых каталогах российских и зарубежных фирм – поставщиков органических соединений выбор салициловой и тиосалициловой кислот, имеющих различные заместители в ароматическом ядре, сильно ограничен, и их стоимость значительно превышает стоимость соответствующих незамещенных кислот. Доступными оказались лишь 5-нитрозамещенные салициловая и тиосалициловая кислоты. Использование данных реагентов позволили ввести в систему ПБОАО и ПБТАО нитрогруппу, каталитическое восстановление которой дает 8-амино-ПБОАО и ПБТАО **21** и, соответственно, её амидные **22** и сульфамидные **23** производные.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза новых производных молекулярных систем пиридобензоксазепинона и пиридобензотиазепинона на основе исходных субстратов – *o*-нитрохлорпиридинов и реагентов – тиосалициловой кислоты или амидов салициловой кислоты, с использованием реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (реакции денитроциклизации).
2. Показано, что карбонат калия является эффективным депротонирующим агентом в исследуемом варианте реакции денитроциклизации.
3. Установлено, что формирование молекулярной систем пиридобензоксазепинона и пиридобензотиазепинона реализуется на поверхности карбоната металла (депротонирующего агента) и включает последовательное протекание формирования двуйдерной системы, перегруппировку Смайлса с образованием промежуточного *спиро*- $\sigma$ -комплекса и реакцию денитроциклизации.
4. Установлено, что при формировании трициклической системы пиридобензоксазепинона лимитирующей стадией является стадия образования  $\sigma$ -комплекса при замещении атома хлора в *o*-нитрохлоропиридинах феноксигрупп-

пой салициламидов, а скорость реакции в первую очередь определяется строением субстрата и почти не зависит от строения амидного фрагмента салициламида.

5. Установлено, что при формировании трициклической системы пиридобензотиазепинона лимитирующей стадией является депротонирование амидной группы (кисотно-основное равновесие), а скорость реакции в первую очередь определяется выбором депротонирующего агента и кислотностью амидной группы. Показано, что перегруппировка Смайlsa также оказывает влияние на скорость образования трициклической системы.

6. Установлено, что целевые трициклические системы пиридобензоксазепинона и пиридобензотиазепинона, синтезируемые на основе реакции денитроциклизации, отличаются широкими возможностями структурной модификации за счёт превращений заместителей, имеющих в структурах исходных субстратов и варьирования заместителей в бензамидных фрагментах исходных реагентов и полупродуктов.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

1. Сапегин, А.В. Использование реакции денитроциклизации в синтезе *N*-замещённых пиридобензоксазепинов / А.В. Сапегин // Тезисы докладов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2008". Секция "Химия". Москва, 11-14 апреля 2008 г. – С. 507.
2. Сапегин, А.В. Синтез новых карбонилсодержащих производных класса пиридобензоксазепинона с использованием реакции / А.В. Сапегин, А.В. Иващенко, М.В. Дорогов // Тезисы докладов XI Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А.Пономарева. Саратов. 22-26 сентября 2008 г. – С. 138.
3. Сапегин, А.В. Использование реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения в синтезе бензоксазепиновых систем / А.В. Сапегин, А.В. Смирнов, А.В. Иващенко и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, (№ 10). – С. 62-64.
4. Sapegin, A.V. Synthesis of dibenzo[*d,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-one and pyrido[2,3-*b*][1,4]benzoxazepin-11(10*H*)-one compounds based on *o*-nitrochloro derivatives of benzene and pyridine / A.V. Sapegin, A.V. Ivachtchenko, V.V. Plachtinsky *et al.* // *Mendeleev Commun.* – 2008. – 5. – P. 281-283.

5. Сапегин, А.В. Новый подход к получению трициклических систем, содержащих бензоксазепиноновый или бензтиазепиноновый фрагменты на основе *o*-нитрохлорпроизводных бензола и пиридина / А.В. Сапегин, А.В. Иващенко, М.В. Дорогов *и др.* // Тезисы докладов XI Молодежной научной школы-конференции по органической химии посвященной 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. Екатеринбург. 23-29 октября 2008 г. – С. 496-499.
6. Сапегин, А.В. Синтез амидных производных пиридо[3,2-*b*][1,4]бензотиазепин-10(11*H*)-он-3-карбоновой кислоты / А.В. Сапегин, А.В. Иващенко, А.В. Смирнов *и др.* // Тезисы докладов Международной конференции "Основные тенденции развития химии в начале XXI-го века", посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева. Санкт-Петербург 21 - 24 апреля 2009 г. – С. 435-436.
7. Сапегин, А.В. Кинетические закономерности реакции денитроциклизации 2-[(5-*R*<sub>1</sub>-3-нитро-2-пиридинил)тио]-*N*-*R*<sub>2</sub>-бензамидов / А.В. Сапегин, А.В. Иващенко, М.В. Дорогов *и др.* // Тезисы докладов XLV Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. Секция химии. Москва, 20-24 апреля 2009 г. – С. 147-148.
8. Сапегин, А.В. Синтез пиридо[3,2-*b*][1,4]бенз-оксазепин-10(11*H*)-оновых систем содержащих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент / А.В. Сапегин, А.В. Иващенко, А.В. Смирнов *и др.* // Тезисы докладов Первой Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. – С. 431.
9. Сапегин, А.В. Разработка метода синтеза соединений класса бензоксазепинона с использованием реакции денитроциклизации / А.В. Сапегин, М.В. Дорогов, А.В. Иващенко *и др.* // Химическая технология. – 2009. Вып. 4. – С. 214-218.
10. Сапегин, А.В. Синтез и прогнозирование фармакологически значимых свойств новых полигетероциклических систем, содержащих фрагменты пиридо-бензоксазепинона и оксадиазола / А.В. Сапегин, А.В. Смирнов, А.В. Иващенко *и др.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – 52, (№ 7). – С. 14-20.
11. Сапегин, А.В. Синтез *N*-замещенных производных пиридо[3,2-*b*][1,4]бензотиазепин-10(11*H*)-она с использованием реакции денитроциклизации / А.В. Сапегин, М.В. Дорогов, А.В. Иващенко *и др.* // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 7. – С. 1497-1500.

122

Подписано в печать 11.08.2009

Формат 60x92/16 Объем 1,2 п. л.

Тираж 100 экз. Заказ № 494

ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический  
университет им. К.Д. Ушинского»

150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

Типография ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический  
университет им. К.Д. Ушинского»

150000, Ярославль, Которосльская наб., 44