

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



4852562

v

Петровский Петр Петрович

СИНТЕЗ АЗИРИНОДИБЕНЗАЗЕПИНОВ И ОКСАЗЕПИНОВ И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКОВ  
АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

1 1 СЕН 2011

Санкт-Петербург - 2011

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Научный руководитель:

доктор химических наук,  
профессор  
Хлебников Александр Феодосиевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
профессор  
Москвин Андрей Вадимович,  
ГОУ ВПО СПХФА

доктор химических наук,  
профессор  
Трифонов Ростислав Евгеньевич,  
СПбГТИ (ТУ)

Ведущая организация:

Институт органической химии им.  
Н.Д. Зелинского РАН (Москва)

Защита состоится 15 сентября 2011 г. в 15 часов на заседании совета Д 212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, химический факультет (БХА).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А. М. Горького, СПбГУ, Университетская наб., д. 7/9.

Автореферат разослан "4" августа 2011 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета



/А. Ф. Хлебников/

## 1. Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Соединения, содержащие в своей структуре дибензазепиновый и дибензоксазепиновый фрагменты, обладают разнообразной биологической активностью. Среди них имеются ингибиторы обратной транскриптазы HIV-1, антидепрессанты и антагонисты кальция, анальгетики и агонисты H4 рецепторов гистамина. Особый интерес представляют соединения, содержащие пятичленные гетероциклы, конденсированные с дибенз[b,f][1,4]оксазепиновым или дибенз[b,e]азепиновым фрагментами, в частности запатентованны производные дибензо[b,f]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепина и дибензо[c,f]пирроло[1,2-a]азепина, проявляющие антигистаминные, седативные и антидепрессивные и др. свойства. Известные методы синтеза представителей указанных классов гетероциклов применимы для получения весьма ограниченного круга функциональных производных, что делает актуальной разработку более универсальных синтетических подходов.

Один из важнейших методов синтеза пятичленных азотсодержащих гетероциклов основан на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов. Этот процесс, являясь периферическим, происходит стереоспецифически, что при условии отсутствия изомеризации диполя может обеспечить стереоселективный синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов. Такой подход достаточно хорошо разработан для неконденсированных азиридинов, но практически не изучен для конденсированных аналогов ввиду отсутствия гибких методов синтеза азириноконденсированных соединений заданного строения, которые могли бы служить источниками азометин-илидов - синтетических блоков для конструирования целевых полигетероциклов.

**Цель диссертационной работы** заключалась в разработке эффективного подхода к полигетероциклам, содержащим дибензазепиновую и дибензоксазепиновую системы на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов. Для достижения поставленной цели в работе были решены следующие задачи:

- разработан подход к азиринодобенз(окс)азепинам на основе реакций карбенов, илидов, напряженных циклов, с использованием домино реакций;
- исследованы химические свойства новых азириноконденсированных систем и найдены условия их эффективного использования в качестве источников азометин-илидов;
- экспериментально и теоретически исследованы регио- и стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения новых азометин-илидов к диполярофилам с кратными связями углерод-углерод и углерод азот;
- найдены пути модификации первичных продуктов циклоприсоединения, ведущие к новым гетероциклическим системам.

### **Научная новизна.**

- Предложен метод синтеза ранее неизвестных 1-арил-1,11b-дигидроазирино[1,2-d]добенз[b,f][1,4]оксазепинов и 1-арил-7,11b-дигидро-1H-азирино[1,2-a]добенз[c,f]азепинов на основе домино последовательнос-

ти: изомеризация *гем*-дихлоразиридинов – внутримолекулярное ацилирование по Фриделло-Крафтсу и последующей восстановительной циклизации.

- Впервые изучена регио- и стереохимия реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов из 1-арилдигидроазиринодобенз(окс)азепинов к диполярофилам с кратной связью углерод-углерод и углерод-азот. Селективность превращений азиридинов, азометин-илидов, реакций циклоприсоединения и конформационное поведение аддуктов интерпретированы на основе результатов квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-31G(d).
- Впервые обнаружено, что при нагревании производных 13,13а-диарил-13,13а-дигидро-1*H*,2*aH*-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-*d*]добензо[*b,f*][1,4]оксазепина и 13,13а-дифенил-2*a*,7,13,13а-тетрагидро-1*H*-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-*a*]добензо[*c,f*]азепина со свободнорадикальными инициаторами реализуется ранее неизвестный каскад реакций: азациклопропилкарбинил-гомоаллильная радикальная перегруппировка с последующей радикальной циклизацией, который приводит к новым гетерополициклическим системам.

**Практическая ценность работы.** На основе реакций гетероциклических азометин-илидов из 1-арилдигидроазиринодобенз(окс)азепинов разработан удобный подход к потенциально биологически активным производным добензо[*b,f*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазепина, добензо[*c,f*]пирроло[1,2-*a*]азепина, азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-*d*]добензо[*b,f*][1,4]оксазепина, азирино[1',2':3,4]имидазо[1,5-*d*]добензо[*b,f*][1,4]оксазепина, добензо[*b,f*]индено[2',1':4,5]имидазо[1,2-*d*][1,4]оксазепина.

**Положения, выносимые на защиту.**

- Синтез 1-арил-1,11*b*-дигидроазирино[1,2-*d*]добенз[*b,f*][1,4]оксазепинов и 1-арил-7,11*b*-дигидро-1*H*-азирино[1,2-*a*]добенз[*c,f*]азепинов и их использование в качестве источников азометин-илидов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.
- Стереохимия реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов из азиринодобенз(окс)азепинов к диполярофилам с кратной связью углерод-углерод и углерод-азот. Интерпретация экспериментальной селективности реакций на основе квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-31G(d).
- Новый радикальный каскад: азациклопропилкарбинил-гомоаллильная радикальная перегруппировка с последующей радикальной циклизацией.

**Апробация работы.** Материал диссертации был представлен на 8 международных конференциях. По теме диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 8 докладов.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 156 страницах. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы из 153 наименований и приложения.

В литературном обзоре рассмотрены основные методы синтеза азириноконденсированных гетероциклических систем и их реакции. В следующей части работы обсуждаются синтез 1-арил-1,11*b*-дигидроазирино[1,2-

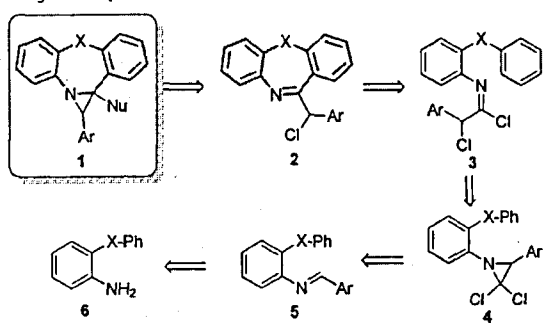
*d*]дибенз[*b,f*][1,4]оксазепинов и 1-арил-7,11*b*-дигидро-1*H*-азирино[1,2-*a*]дибенз[*c,f*]азепинов, регио- и стереохимия 1,3-диполярного циклоприсоединения генерированных из них азометин-илидов, новые методы синтеза полициклических азотсодержащих гетероциклов. В третьей части работы представлены методики синтезов, физические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

## 2. Основные результаты и их обсуждение

Строение соединений, синтезированных в работе, устанавливалось на основании анализа данных ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а их состав подтвержден элементным анализом. Строение 25 соединений подтверждено данными РСА.

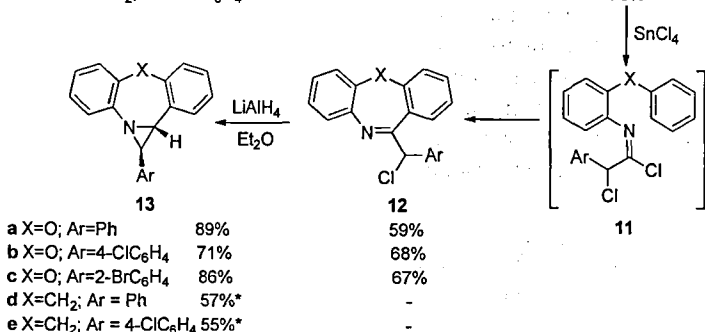
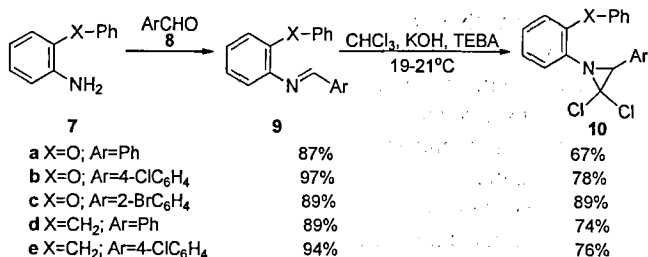
### 2.1. Синтез азиринодибенз(окс)азепинов

Предлагаемый подход включает формирование гетероциклов **2**, с арилхлорметильной группой у атома углерода  $\text{C}=\text{N}$  связи, используя домино последовательность: изомеризация *гем*-дихлоразиридина **4** – внутримолекулярное ацилирование по Фриделло-Крафтсу, с последующей циклизацией, инициируемой нуклеофилом.



Удобство использования *гем*-дихлоразиридинов в качестве предшественников для последующих превращений заключается в легкости их синтеза и доступности исходных соединений. Реакцией замещенных иминов **5** с дихлоркарбеном можно с хорошими выходами получать широкий круг замещенных *гем*-дихлоразиридинов. Для синтеза соединений **10a-e** была выбрана методика, включающая генерирование дихлоркарбена действием твердой щелочи на хлороформ в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония в качестве катализатора межфазного переноса.

Поскольку изомеризация *гем*-дихлоразиридинов в имидоилхлориды может происходить при действии кислот Льюиса, которые в тоже время являются катализаторами ацилирования по Фриделло-Крафтсу, раскрытие азиридинового цикла и дальнейшее внутримолекулярное ацилирование было реализовано как домино процесс.



\* выход приведен из расчета на исходный дихлоразиридин 10

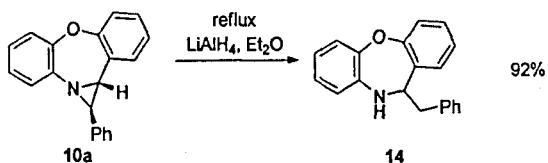
В качестве катализаторов домино-реакции были испытаны эфират трехфтористого бора, четыреххлористый титан, четыреххлористое олово и безводный хлористый алюминий. Реакции проводились в нитрометане. При использовании эфирата трехфтористого бора или четыреххлористого титана реакция при 50 °С протекает крайне медленно и требуется длительное нагревание, а выходы целевых соединений не превышают 10%. Наилучшие результаты были получены при использовании в качестве катализатора безводного хлористого алюминия и четыреххлористого олова, дающих сопоставимые выходы целевых дибензоксазепинов 12 (59-68%).

При синтезе дибензазепиновых производных применение хлористого алюминия в качестве катализатора оказалось неприемлемым. При использовании этого катализатора реакция приводит к сложной смеси продуктов, среди которых был идентифицирован трифенилметан, который может являться продуктом диспропорционирования, характерного для алкилбензолов в присутствии сильных кислот Льюиса, из-за обратимости реакции алкилирования Фриделя-Крафтса. Поэтому, для проведения целевой реакции в качестве катализаторов следует применять более мягкие кислоты Льюиса. Наилучшие выходы были получены при использовании в качестве катализатора четыреххлористого олова.

Полученные α-хлоркетимины 12 оказались крайне неустойчивыми соединениями, даже на холоду легко гидролизующимися во влажных растворителях, а также при контакте с воздухом, поэтому сразу после выделения их вводили в следующую реакцию. Для проведения циклизации α-хлоркетиминов в азиринодобенз(окс)азепины 13а-е была использована реакция восстановления алюмогидридом лития в диэтиловом эфире. Присоединение

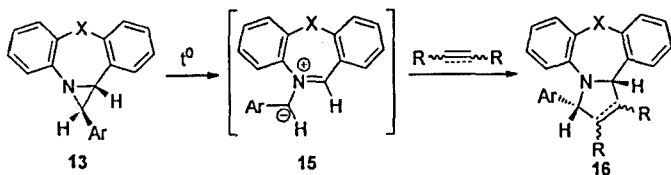
гидрид-иона по связи C=N  $\alpha$ -хлоркетимина **12** приводит к образованию аниона, который в результате реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения, дает целевой азиридин **13**. В литературе имеются примеры реакций  $\alpha$ -хлоркетиминов с нуклеофильными реагентами, приводящим к образованию азиридинов, однако, для синтеза азириноконденсированных соединений они ранее не использовались.

Восстановление  $\alpha$ -хлоркетиминов протекает с высокими выходами, 71-89%. Продолжительное кипячение азиринодibenз(окс)азепинов в присутствии большого избытка алюмогидрида приводит к дальнейшему восстановлению с раскрытием азиридинового цикла и образованию соответствующего амина **14**, который может стать основным продуктом при восстановлении  $\alpha$ -хлоркетиминов алюмогидридом лития в присутствии даже незначительных количеств кислот Льюиса. Поэтому необходима тщательная очистка  $\alpha$ -хлоркетиминов от кислот Льюиса перед их восстановительной циклизацией.



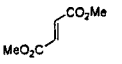
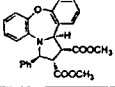
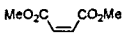
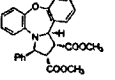
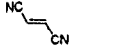
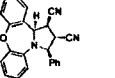
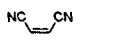
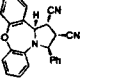
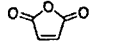
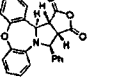
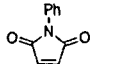
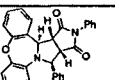
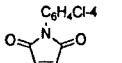
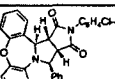
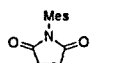
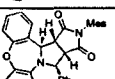
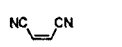
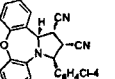
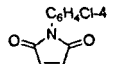
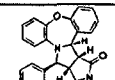
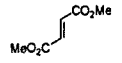
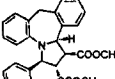
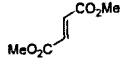
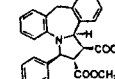
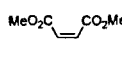
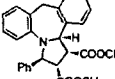
## 2.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к диполярофилам с кратной связью углерод-углерод

Новые азириноконденсированные гетероциклы **13** являются потенциальными источниками азометин-илидов, которые могут быть использованы в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения новых полигетероциклических систем. На следующем этапе работы было проведено систематическое изучение термоллиза азириноконденсированных систем **13** в присутствии диполярофилов различных типов.


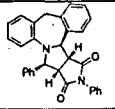

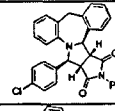

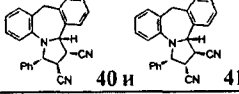

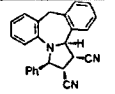


При нагревании азиридинов **13** в безводном толуоле при 90 °С (в случае азиринодibenз(окс)азепинов) или 105 °С (в случае азиринодibenзазепинов) в присутствии диполярофилов с активированными двойными связями углерод-углерод, с высокими выходами были получены продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих азометин-илидов, соединения **29-46**. Было установлено, что та же реакция без растворителя, в расплаве, проходит в десятки раз быстрее с образованием тех же продуктов без существенного изменения препаративных выходов (таблица 1).

Таблица 1. Реакции соединений 13a,b,d,e с C=C диполярфилами 17-24

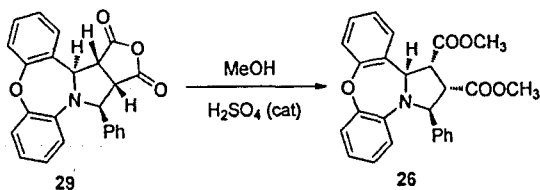
Исходный азиридины	Диполярофил	Продукт	Метод*	Время реакции	Выход (%)
13a	 17	 25	A	7 ч	94
13a	 18	 26	A	8 ч	93
13a	 19	 27	A	7 ч	88
13a	 20	 28	A	7 ч	94
13a	 21	 29	A	8 ч	94
13a	 22	 30	A	12 ч	97
13a	 23	 31	A	10 ч	96
13a	 24	 32	A	8 ч	89
13b	 20	 33	A	6 ч	94
			B	10 мин	95
13b	 23	 34	A	8 ч	75
			B	15 мин	78
13d	 17	 35	A	16 ч	70
			B	4,5 ч	70
13e	 17	 36	A	16 ч	68
13d	 18	 37	A	16 ч	67



13d	 22	 38	A	17 ч	74
13e	 22	 39	A	18 ч	80
13d	 19	 40 и 41	B	3.5 ч	72
13d	 20	 42	B	5 ч	89

\* А – реакция в толуоле при 90 °С;  
В – реакция в расплаве при 140 °С.

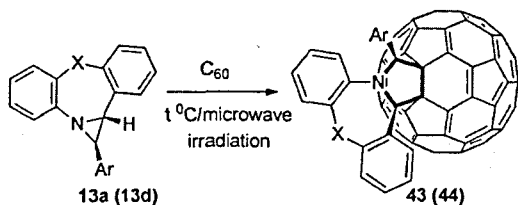
Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения илидов из азириноконденсированных соединений **13** к циклическим производным малеиновой кислоты приводят к жестким структурам **29-32**, **34**, **38** и **39**, что упрощает установление их строения. Ключевые параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$  этих циклоаддуктов изменяются в очень узких пределах, что позволяет сделать заключение о том, что они имеют одинаковую конфигурацию хиральных центров. Строение этих продуктов следует из данных РСТА соединения **39**, 2D  $^1\text{H}$ -NOESY спектра соединения **32**, и химической корреляции, связывающей соединения **29** и соединение **26**, строение которого установлено методом РСТА. Метанолиз ангидрида **29**, катализируемый серной кислотой, приводит к образованию соединения, которое по спектральным характеристикам идентично соединению **26**.



Поскольку при сольволизе ангидрида в кислых условиях конфигурация рассматриваемых стереоцентров не должна изменяться, можно сделать однозначное заключение о том, что конфигурация атомов углерода пирролидинового фрагмента соединений **29** и **26** одинакова.

Циклоприсоединение азометин-илидов из азиридинов **13a** и **13d** было успешно осуществлено и к фуллерену  $\text{C}_{60}$ . Реакции проводили как при обычном нагревании в кипящем толуоле и дихлорбензоле при 100 °С, так и в условиях микроволнового облучения в растворах толуола и хлорбензола. Оба метода дают соизмеримые выходы с той лишь разницей, что во втором случае время протекания реакции существенно ниже. Состав продуктов **43**, **44** был подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения и согласуется с результатами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии и экспериментов 2D  $^1\text{H}$ -NOESY. В

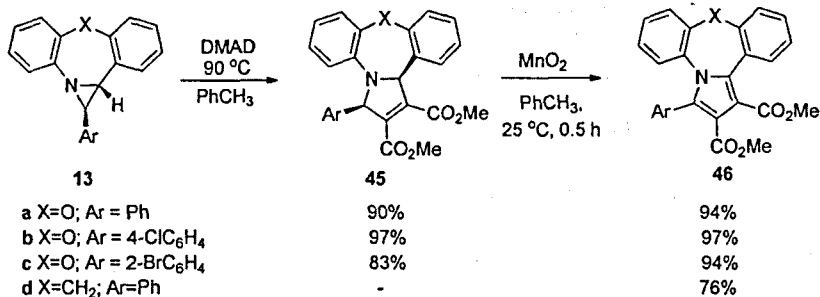
2D  $^1\text{H}$ -NOESY спектрах присутствуют соответствующие кросс-пики, подтверждающие *цис*-расположение пирролиновых протонов.



Условия реакции		Выход, %
43	Толуол, кипячение, 12 ч	25
43	Толуол, мв, 8 ч	10
43	Хлорбензол, мв, 3 ч	29
43	<i>o</i> -дихлорбензол, мв, 2 ч	28
44	Толуол, кипячение, 12 ч	22

13a, 43 Ar = Ph; X = O  
13d, 44 Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4Cl; X = CH<sub>2</sub>

Кипячение в толуоле азиридинов **13a-d** с диметилацетилендикарбосилатом (DMAD) в течение 8-10 часов приводит к образованию пирролинов **45** с высокими выходами 83-90%, которые в мягких условиях количественно дегидрируются при действии активного диоксида марганца в соответствующие пирролы **46**. Аддукт из азиринодобензазепина в растворе самопроизвольно претерпевает дегидрирование, вследствие чего соединение **45d** в чистом виде выделить не удалось.



a X=O; Ar = Ph	90%	94%
b X=O; Ar = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97%	97%
c X=O; Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83%	94%
d X=CH <sub>2</sub> ; Ar=Ph	-	76%

Для *орто*-бромарил-замещенных производных пирролина в растворах и твердой фазе при комнатной температуре наблюдалась атропоизмерия. Согласно данным рентгеноструктурного анализа и спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  пирролин **45c** в растворе и в кристалле существует в виде единственного конформационного изомера, в то время как дегидрированный аналог **46c** наблюдали в виде смеси атропоизомеров (при 25 °C в CDCl<sub>3</sub> 0.6 : 0.4, в DMSO-d<sub>6</sub> 0.7 : 0.3, в кристалле 0.8 : 0.2). Обнаружение только одного набора сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  *орто*-бромфенил-замещенного пирролина может быть обусловлено либо низким барьером вращения арильной группы, либо большим различием в свободной энергии между изомерами. Согласно расчетам методом DFT B3LYP/6-31G(d) барьер вращения фенильного кольца в пирролине **45a** составляет 7.7 ккал/моль. При замене атома водорода в *орто*-положении на атом брома барьер вращения возрастает до 15.2 ккал/моль, что недостаточно для того,

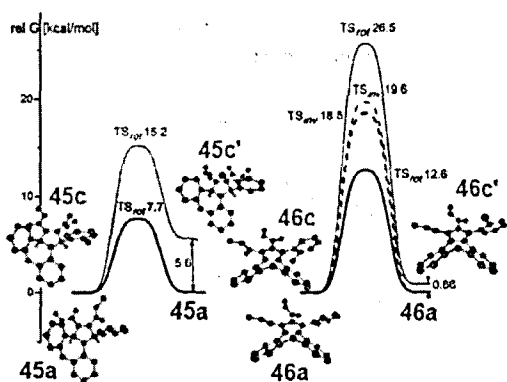
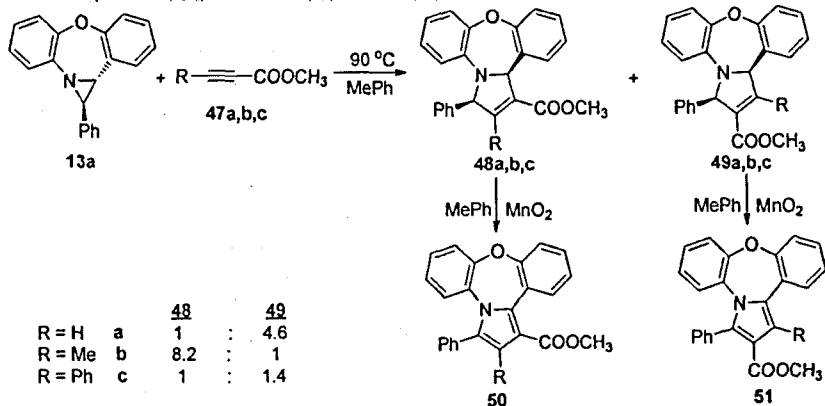


Рис. 1. Энергетические профили конформационных превращений аддуктов 45а,с и 46а,с. DFT B3LYP/6-31G(d). Черные линии – для фенилзамещенных, а серые – для *орто*-бромфенилзамещенных производных (атомы водорода у ароматических колец не показаны).

46а, в отличие от пирролина 45а, может происходить другой тип топомеризации – инверсия оксазепинового кольца. Введение в *орто*-положении атома брома вызывает сильное увеличение барьера вращения арильной группы (от 12.6 (46а) до 26.5 (46с') ккал/моль), тогда как барьер инверсии оксазепинового кольца возрастает незначительно (от 18.5 до 19.6 ккал/моль). Различие в свободной энергии атропоизомеров 46с и 46с' составляет всего 0.86 ккал/моль, вследствие чего возможно наблюдение обоих изомеров в растворе и в кристаллическом состоянии.

Нагревание азиридина 13а в присутствии метиловых эфиров пропиоловой 47а, тетроловой 47б и фенилпропиоловой 47с кислот приводит к смеси региоизомерных аддуктов 48а,б,с и 49а,б,с с выходами 73-93%.



Пирролиновые производные легко дегидрируются при действии активного диоксида марганца до соответствующих пирролов с количественными выходами. Строение соединений 48б, 49а,с, 50б подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

### 2.3. Реакции циклоприсоединения к 3-арил-2*H*-азиринам

Нагревание азиридинов **13a,c** и **13d** в присутствии 3-арил-2*H*-азиринов приводит к смеси изомерных гетероциклов **52** и **53**, продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих азометин-илидов **15** по связи C=N азиринов.

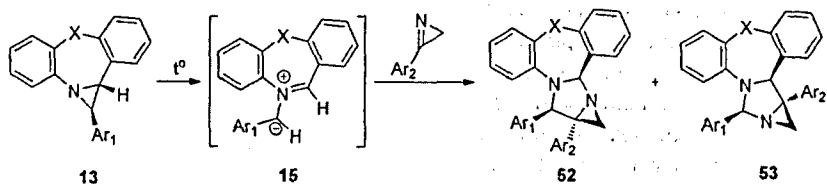


Таблица 2. Реакции азиридинов **13a,c** и **13d** с арилзиринами

X	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	Растворитель/ t (°C) / время (ч)	Соотношение <b>52</b> : <b>53</b> <sup>a</sup>	Выход <b>52</b> (%) <sup>b</sup>	Выход <b>53</b> (%) <sup>b</sup>
O	Ph	Ph	Нет / 90 / 3	<i>trans</i> - <b>52a</b> / <i>trans</i> - <b>53a</b> 1:1:1	40	44
O	Ph	Ph	Нет / 120 / 0.67	<i>trans</i> - <b>52a</b> / <i>trans</i> - <b>53a</b> 1:1	39	39
O	Ph	Ph	Нет / 140 / 0.25	<i>trans</i> - <b>52a</b> / <i>trans</i> - <b>53a</b> 1:1	39	39
O	Ph	Ph	Толуол / 90 / 8	<i>trans</i> - <b>52a</b> / <i>trans</i> - <b>53a</b> 1:1	44	43
O	Ph	Ph	Толуол / 110 / 6	<i>trans</i> - <b>52a</b> / <i>trans</i> - <b>53a</b> 1:1:1	44	43
O	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Нет / 90 / 3	<i>trans</i> - <b>52b</b> / <i>trans</i> - <b>53b</b> 1:1:1	34	41 <sup>c</sup>
O	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Толуол / 90 / 10	<i>trans</i> - <b>52c</b> / <i>trans</i> - <b>53c</b> 1:1:1	46	50
O	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Нет / 90 / 3	<i>trans</i> - <b>52d</b> / <i>trans</i> - <b>53d</b> 1:1	38	49
O	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Нет / 90 / 3	<i>trans</i> - <b>52e</b> / <i>trans</i> - <b>53e</b> 1:1	29	33
CH <sub>2</sub>	Ph	Ph	Нет / 90 / 4	<i>trans</i> - <b>52f</b> / <i>cis</i> - <b>52f</b> 4:1	52	21

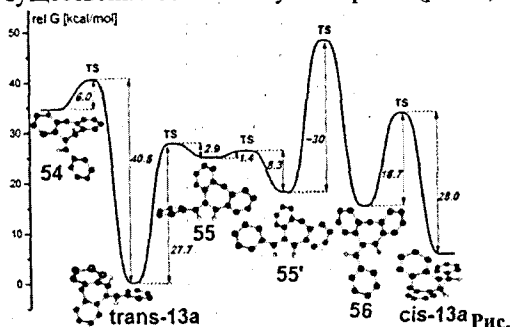
<sup>a</sup> По данным спектра <sup>1</sup>H NMR реакционной смеси; <sup>b</sup> Preparативный выход; <sup>c</sup> В смеси с изомером **52**.

Специальными экспериментами было установлено, что проведение реакции без растворителя, в расплаве исходных соединений позволяет существенно сократить время реакции. Повышение температуры до 140 °C не сказывается на региоселективности реакции, но приводит к незначительному снижению выходов циклоаддуктов. Строение азиридинов **52a** и **53a** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Стереохимия соединений **52a-d** и **53a-d** свидетельствует о том, что циклоприсоединение азометин-илидов из азиринодобензоксазепинов к 3-арил-2*H*-азиринам протекает стереоселективно, но не региоселективно. В отличие от циклоприсоединения к циклическим диполярофилам с кратной связью углерод-углерод, структура которых соответствует *экзо*-подходу азометин-илида к диполярофилу, строение циклоаддуктов азиринодобензоксазепинов к азиринам соответствует *эндо*-подходу. В отличие от оксазепиновых производных, азепиновые аналоги в реакции циклоприсоединения к арилзиринам приводят к образованию продуктов, соответствующих *эндо*- (в случае *trans*-**52f**) и *экзо*-подходу (для *cis*-**52f**) азометин-илида к диполярофилу, то есть данном случае реакция протекает региоселективно, но не стереоселективно.

## 2.4. Стереохимия реакций циклоприсоединения с участием азотин-илидов из азириноконденсированных гетероциклов

На основе анализа полученного экспериментального материала можно сделать заключение о том, что в результате реакции азиринодобенз(окс)азепинов и диполярофилов с активированными кратными связями образуются аддукты, в которых "илидные" атомы водорода всегда оказываются *цис*-ориентированными. Разрешенное термическое раскрытие азиридинового цикла в рассматриваемых азириноконденсированных системах должно происходить ротораторно. Согласно квантово-химическим расчетам, проведенным методом DFT B3LYP/6-31G(d) для азиридина **13a**, раскрытие трехчленного цикла должно происходить с образованием илида W-типа, имеющего неплоскую структуру **55**, что обусловлено меньшим барьером его образования и большей стабильностью (на 12.8 ккал/моль по сравнению с илидом U-типа **54**). Илид **55**, путем поворота фенильного кольца с низким барьером активации ~1.4 ккал/моль, может превратиться в практически плоский конформер - W-илид **55'**, имеющий существенно более низкую энергию (рис. 2).



2. Структура, относительные энергии илидов **54-56** и энергетический профиль превращений азиринодобенз(окс)азепина **13a** и соответствующих илидов DFT B3LYP/6-31G(d) (атомы водорода у ароматических ядер не показаны).

Путем поворота группы PhCH относительно илидной связи C-N илид **55'** может изомеризоваться в еще более стабильный илид S-типа **56**. Барьер *E,Z*-изомеризации был оценен путем расчета упрощенных аналогов:  $\text{CH}_2\text{-N}^+\text{H}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}^+\text{Ph}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CHPh-N}^+\text{H}=\text{CH}_2$  и 1,4-оксазепинийметанида, который позволяет оценить барьер превращения илидов **55'**→**56** по крайней мере в 30 ккал/моль. Экспериментально наблюдаемая стереохимия циклоприсоединения

илидов и рассчитанные энергетические параметры их образования и изомеризации свидетельствуют о том, что отсутствие продуктов присоединения S-илида, обусловлено меньшим барьером активации циклоприсоединения W-илида **55'** к C=C диполярофилам, по сравнению с барьером его изомеризации в S-илид. Подобные расчетные результаты были получены и для термической трансформации азиринодобензазепина **13d**.

Расчеты переходных состояний реакции илида **55'** из азиридина **13d** с малениновым ангидридом, малеодинитрилом, диметилмалеатом и *N*-фенилмалеимидом методом DFT B3LYP/6-31G(d) показывают, что циклоприсоединение к 1,2-дизамещенным C=C диполярофилам *цис*-конфигурации должно протекать через экзо-переходное состояние, которое является стерически наименее затрудненным, что и наблюдалось экспериментально. Барьер для экзо-подхода для указанных диполярофилов оказывается меньше чем для эндо-подхода на 2.0, 2.2, 1.0, и 4.1 ккал/моль, соответственно.

Для циклоприсоединения W-ирида **55'** к ацетилендикарбоновой кислоте было найдено восемь переходных состояний, из которых наименьшему барьеру соответствует *анти*-подход ацетилендикарбоновой кислоты относительно кислорода оксазепинового кольца. Рассчитанные барьеры для циклоприсоединения ирида **55'** к метилпропиолату и тетролату оказываются больше в сравнении с ацетилендикарбоновой кислотой, но меньше барьера *E,Z*-изомеризации ирида. Эти результаты хорошо согласуются со стереохимией аддуктов присоединения ирида из азиридина **13a** к C≡C диполярфилам. Региоселективность реакций циклоприсоединения к метилпропиолату, наблюдаемая экспериментально (1:4.6 для **48a** и **49a** соответственно), не противоречит вычисленным значениям барьера (16.5 для **48a** и 15.9 ккал/моль для **49a**). Результаты же расчета присоединения к метилтетролату для региоизомеров **48b** и **49b** таковы, что барьеры для обоих получающихся региоизомеров практически одинаковы (23.1 для **48b** и 23.0 ккал/моль для **49b**). Таким образом, расчеты в данном случае предсказывают изменение региоселективности, но не согласуются с экспериментально найденным соотношением региоизомеров (8.2:1 для **48b** и **49b** соответственно).

Строение циклоаддуктов дибензоксазепиниевых илидов к 3-арил-2*H*-азиринам в отличие от других исследованных циклических диполярфилов соответствует *эндо*-подходу W-ирида к диполярфилу.

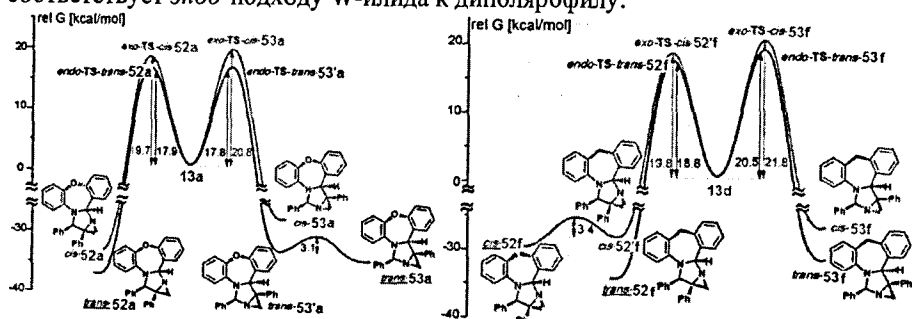


Рис. 3. Энергетические профили реакции циклоприсоединения ирида из **13a** и **13d** к 3-фенил-2*H*-азирину. DFT B3LYP/6-31G(d).

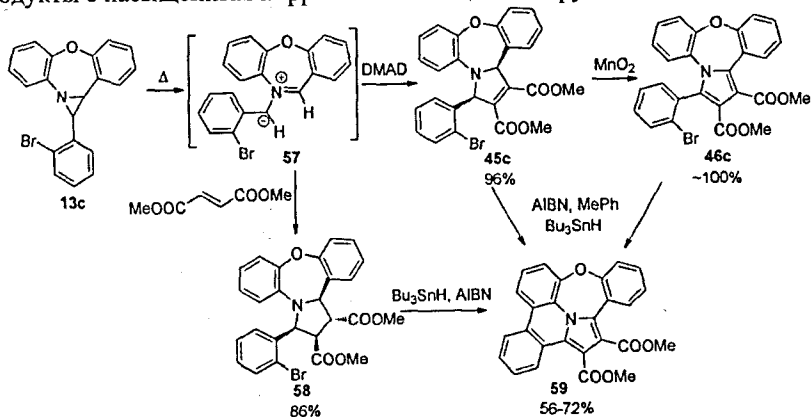
Согласно расчету в случае оксазепиниевых илидов барьер для *экзо*-подхода ирида к фенилазирину на 1.8 и 3.0 ккал/моль выше, чем для *эндо*-подхода (для региоизомеров **52** и **53** соответственно, рис. 3). По этой причине в реакциях циклоприсоединения этих илидов образуются только продукты, соответствующие *эндо*-подходу – а именно, *trans*-**52** и *trans*-**53**. Практически равные энергии переходных состояний ведущих к *trans*-**52** и *trans*-**53** объясняют наблюдаемое соотношение региоизомеров в реакционной смеси (~ 1: 1). При переходе к дибензазепиниевым илидам селективность циклоприсоединения меняется. Преобладающим продуктом становится *trans*-**52f**, которому соответствует наиболее низкий барьер циклоприсоединения ирида (рис. 3). Образование минорного продукта *cis*-**52f** идет через переходное состояние с большей энергией. При этом путь реакции включающий *экзо*-подход ирида и ведущий к образованию аддукта *cis*-**52** оказывается энергетически выгоднее, чем

образование региоизомерного *эндо*-аддукта *trans*-53, наблюдаемого в случае оксазепиниевых илидов. Поэтому в реакции циклоприсоединения илида из азиринодобензазепина наблюдается образование как *эндо*-, так и *экзо*-аддукта. Одной из вероятных причин, объясняющих невыгодность *экзо*-подхода в случае дбензоксазепиниевых илидов, является отталкивание электронных пар атомов азота азирина и кислорода оксазепина, сближенных в соответствующих переходных состояниях.

## 2.5. Внутримолекулярное арилирование *о*-бромпроизводных

Дополнительные превращения, ведущие к направленному усложнению структуры полигетероциклов, можно реализовать, используя доступные с помощью разработанного подхода *орто*-бромфенил-замещенные производные. Наличие этого структурного фрагмента совместно с другими ароматическими ядрами может позволить осуществить реакции внутримолекулярного арилирования, ведущие к новым поликонденсированным гетероциклам.

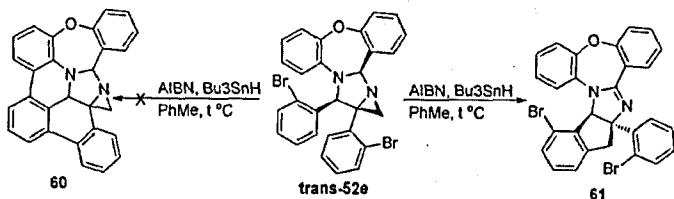
Ввиду структурных особенностей полученных гетероциклических систем 45с, 46с и 58, для осуществления реакций внутримолекулярного арилирования была выбрана методика радикального арилирования с использованием трибутилостанового гидроксида в присутствии азодиизобутиронитрила. Пирролин 45с и пирролидин 58 проявляют различную склонность к реакциям окисления, приводящим к образованию соответствующего пиррола 46с. Так если пирролин 45с в растворе способен самопроизвольно претерпевать дегидрирование в присутствии кислорода воздуха, то для пирролидина требуется продолжительное нагревание с диоксидом марганца. Несмотря на это, реакция радикального внутримолекулярного арилирования, независимо от насыщенности пятичленного кольца, приводит к соответствующему дегидрированному продукту 59. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных смесей продукты с насыщенным пиррольным кольцом обнаружены не были.



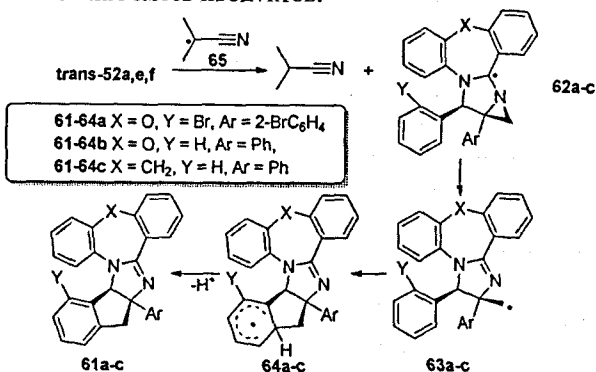
Более высокие выходы 68-72% были получены в реакциях арилирования пиррола 46с и пирролина 45с. Реакция с пирролидином протекает медленнее и приводит к продукту 59 лишь с выходом 56%.

## 2.6. Внутримолекулярная радикальная перегруппировка новых азириноконденсированных систем

На следующем этапе работы была предпринята попытка реализовать внутримолекулярное арилирование в *ortho*-бромфенил-замещенных азириноконденсированных соединениях. Однако, при нагревании раствора соединения *trans*-52e в безводном толуоле с трибутилоловогидридом в присутствии AIBN в качестве инициатора вместо ожидаемого продукта внутримолекулярного арилирования 60 был выделен продукт 61. В тех же условиях, но при более продолжительном нагревании, азиридин *trans*-57e дает сложную смесь неидентифицируемых продуктов.



Дальнейшие эксперименты показали, что соединение 61 может быть получено и без добавления трибутилоловогидрида в реакционную смесь. Так нагревание азиридина *trans*-52e с избытком AIBN в толуоле дает продукт 61 с выходом 64%. Другие замещенные азириноконденсированные соединения *trans*-52a,f также были протестированы в этих условиях. Их нагревание с избытком AIBN в толуоле дало продукты нового каскада радикальных реакций с выходами 74 и 59%, соответственно. Изомерные соединения *trans*-53a,f в тех же условиях оказались намного менее реакционноспособными и в каждом случае образовывалась сложная смесь продуктов.



Наиболее вероятная схема образования продуктов 61 включает отрыв изобутиронитрильным радикалом 65 атома водорода H<sup>2</sup> от имидазолидинового кольца с образованием радикала 62, который перегруппировывается в имидазолиниметильный радикал 63 с раскрытием азиридинового кольца. Дальнейшая циклизация этого радикала по *ortho*-положению вицинальной *cis*-арильной группы приводит к конечному продукту. То есть, обнаруженное превращение является новым каскадом реакций, состоящим из азациклопропилкарбинил - гомааллильной радикальной перегруппировки и



последующей радикальной циклизации. Образование радикала **62b** в реакции радикала **65** с *trans*-**52a** протекает через намного более низкий барьер (на 5 ккал/моль ниже), чем в реакции с *trans*-**53a**, что вероятно обусловлено большими стерическими препятствиями подходу радикала **65** во втором случае. Это объясняет меньшую реакционную способность азиридинов *trans*-**53** по отношению к изобутиронитрильному радикалу.

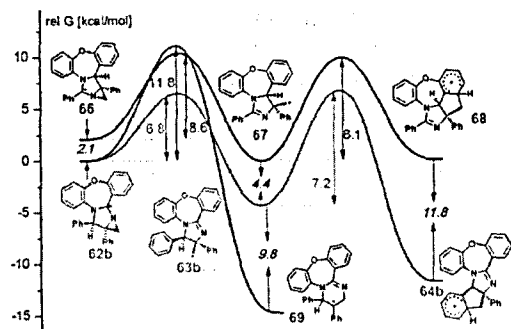
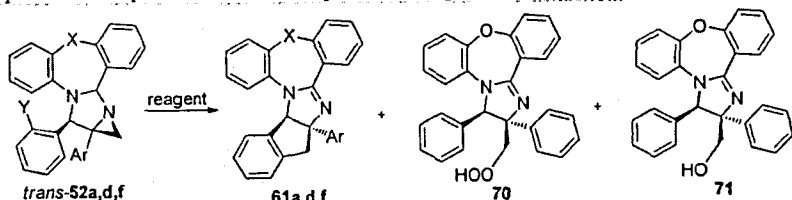


Рис. 4. Энергетические профили для превращений радикалов. DFT UB3LYP/6-31G(d) level.

Превращение радикала **62** в **63** протекает через очень низкий барьер активации, что связано с выгодностью раскрытия напряженного азиридинового цикла (рис. 4). Последующая циклизация по *орто*-положению вицинального фенильного кольца проходит через барьер в 12.2 ккал/моль, приводя к образованию еще более стабильного радикала **64**, который является предшественником конечного продукта **61**. Согласно расчету, подобная трансформация радикала **66** в **67** протекает через более высокий барьер активации, а циклизация радикала **67** по конденсированному бензольному кольцу ведет к радикалу **68**, который менее стабилен, чем исходный радикал **67**, в силу напряжения образующейся полициклической системы. Все это, вероятно, является причиной неселективной реакции соединения *trans*-**53a** с радикальными инициаторами и отсутствия продукта соответствующей циклизации.

С целью исследования синтетической полезности найденного радикального раскрытия азиридинового цикла были проведены реакции азиридина *trans*-**52a** в различных условиях с использованием других инициаторов свободно-радикальных реакций. Было обнаружено, что в окислительных условиях (таблица 3) наряду с продуктом циклизации **61a** образуются продукты окисления промежуточного имидазолиниметильного радикала – **70** и **71**, строение которых подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.



Использование ди-*трет*-бутилпероксида (DTBP) вместо AIBN приводит к образованию соединения **61a** с выходом 67% и спирта **71** с выходом 19%. Использование *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) дает другие результаты. В этих условиях соединение **61a** было выделено лишь с выходом 17%, а спирт **71** – 5%, в то время как основным продуктом становится гидропероксид **70** (53%).

Образованию гидропероксида в качестве основного продукта (в результате реакции радикала **62a** с кислородом, источником которого в данном случае является ТВНР) способствует проведение реакции при более низкой температуре. Похожие результаты были получены при УФ-облучении азиридина *trans*-**52a** в ацетонитриле в присутствии кислорода воздуха.

Таблица 3. Выходы продуктов перегруппировки с различными реагентами.

<i>trans</i> -56	Реагент	Растворитель	t, °C	Выход <b>61</b> <sup>a</sup>	Выход <b>70</b> <sup>a</sup>	Выход <b>71</b> <sup>a</sup>
a	AIBN, Ar	Толуол	100	74	0	0
a	AIBN, Ar	Толуол	80	69	0	0
a	DTBP	Толуол	110	67	0	19
a	ТВНР	Бензол	60	17	53	5
a	hν, O <sub>2</sub>	Ацетонитрил	25	5	67	25
a	Mn(OAc) <sub>3</sub>	Толуол	110	31	0	53
a	Mn(OAc) <sub>3</sub>	AcOH	50	13	0	68
e	AIBN, Ar	Толуол	80-90	64	0	0
f	AIBN, Ar	Толуол	80-90	59	0	0

<sup>a</sup>Препаративный выход, %.

С целью увеличения выхода гидроксиметильных производных новой дибенз[*b,f*]имидазо[1,2-*d*][1,4]оксазепиновой гетероциклической системы в качестве медиатора свободнорадикальных реакций и окисляющего агента был опробован триацетат марганца. После кипячения азиридина *trans*-**52a** в толуоле с двукратным мольным избытком триацетата марганца в течение 16 часов из реакционной смеси было выделено соединение **61** с выходом 31% наряду со спиртом **71** (53%). В ледяной уксусной кислоте при 50 °C та же реакция протекает всего за 30 минут, приводя к тем же продуктам **61** и **71** с выходами 13 и 68%, соответственно.

### 3. Выводы

1. Предложен простой метод синтеза 1-арил-1,11b-дигидроазирино[1,2-*d*]дибенз[*b,f*][1,4]оксазепинов и 1-арил-7,11b-дигидро-1*H*-азирино[1,2-*a*]дибенз[*c,f*]азепинов на основе домино последовательности: изомеризация 3-арил-1-(2-фенилоксифенил)- и 1-(2-бензилфенил)-2,2-дихлоразиридинов – внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу и последующей восстановительной циклизации.

2. 1-Арилдигидроазиринодибенз(окс)азепины в термических условиях являются эффективными источниками гетероциклических азометин-илидов, которые легко претерпевают стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение к диполярофилам с кратной связью углерод-углерод и углерод-азот. Реакции циклоприсоединения можно проводить как в растворе, так и без растворителя, причем последний вариант обеспечивает более быстрое получение аддуктов. Селективность превращений азиридинов, азометин-илидов, реакций циклоприсоединения и конформационное поведение аддуктов интерпретированы на основе результатов квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-31G(d).

3. Нагревание 1-арил-1,1b-дигидроазирино[1,2-d]добенз[b,f][1,4]оксазепинов и 1-арил-7,11b-дигидро-1H-азирино[1,2-a]добенз[c,f]азепинов с ациклическими и циклическими дипольярофилами с кратной связью углерод-углерод, включая фуллерен C<sub>60</sub>, приводит к производным добензо[b,f]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепина и добензо[c,f]пирроло[1,2-a]азепина с *цис*-конфигурацией  $\alpha$ -пирролидиновых атомов водорода с высокими выходами. Полностью стереоселективный процесс включает образование и циклоприсоединения азометин-илидов только W-типа, которые не претерпевают в условиях реакции E,Z-изомеризацию. Присоединение илидов к циклическим производным малеиновой кислоты происходит *экзо*-стереоселективно. Реакция с ацетиленкарбосилатами приводит к соответствующим *цис*-пирролиновым производным, которые в мягких условиях количественно дегидрогенизируются в производные пиррола.

4. Обнаружено, что 1,2,3,13b-тетрагидродобензо[b,f]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепиновые и 2,3,9,13b-тетрагидро-1H-добензо[c,f]пирроло[1,2-a]азепиновые системы могут существовать в конформациях двух типов в зависимости от заместителей у  $\beta$ -пирролидиновых атомов углерода. Изменение геометрии пятизвенного кольца при дегидрировании аддуктов азометин-илидов с ацетиленами влияет на конформационное поведение исследованных молекул: *орто*-бромфенил-замещенные пиррольные производные в отличие от пирролиновых демонстрируют атропоизомерию.

5. Реакции циклоприсоединения добензоксазепиновых W-илидов, генерированных из соответствующих азиридинов, к C=N связи 3-арил-2H-азиринов протекают *эндо*-стереоселективно, в отличие от реакций циклических C=C дипольярофилов, и приводят к смеси (~1:1) региоизомерных аддуктов, (2aRS,13SR,13aRS)-13,13a-диарил-13,13a-дигидро-1H,2aH-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-d]добензо[b,f][1,4]оксазепинов и (1aRS,1bSR,12RS)-1a,12-диарил-1a,1b-дигидро-1H-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,5-d]добензо[b,f][1,4]оксазепинов с хорошими выходами. В противоположность этому, реакции добензазепиновых W-илидов протекают региоселективно, но без *эндо-экзо*-стереоселективности с образованием (2aRS,13SR,13aRS)- и (2aRS,13SR,13aSR)-13,13a-дифенил-2a,7,13,13a-тетрагидро-1H-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-a]добензо[c,f]азепинов.

6. На примере циклоаддуктов азометин-илидов из *орто*-бромфенил-замещенных дигидроазиринодобенз[b,f][1,4]оксазепинов продемонстрирована возможность синтеза новых гетерогексациклических систем, производных 8-окса-12b<sup>1</sup>-азабензо[b]циклопента[p,q]плендена, с помощью реакций внутримолекулярного радикального арилирования при действии системы Bu<sub>3</sub>SnH-AIBN.

7. При нагревании производных (2aRS,13SR,13aRS)-13,13a-диарил-13,13a-дигидро-1H,2aH-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-d]добензо[b,f][1,4]оксазепина и (2aRS,13SR,13aRS)-13,13a-дифенил-2a,7,13,13a-тетрагидро-1H-азирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-a]добензо[c,f]азепина со свободнорадикальными инициаторами реализуется ранее неизвестный каскад реакций: азацicloпропилкарбинил – гомоаллильная радикальная перегруппировка с последующей радикальной циклизацией, который приводит к новым гетерополициклическим системам. Промежуточный имидазолинилметильный радикал может быть перехвачен в виде соответствующей перекиси или спирта путем использования окислительных радикальных инициаторов.

*Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:*

1. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Magull, J.; Ringe A. Dibenzoazepinium ylides: Facile access and 1,3-dipolar cycloaddition reactions // Org. Lett. 2009 Vol. 11 P. 979-982.
2. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Konev, A. S.; Yufit, D. S.; Selivanov, S. I.; Frauendorf, H. Stereoselective cycloaddition of dibenzoazepinium ylides to acetylenes and fullerene C<sub>60</sub> // J. Org. Chem. 2010 Vol. 75 P. 5211-5215.
3. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Golovkina, M. V.; Petrovskii, P. P.; Konev, A. S.; Yufit, D. S.; Stoeckli-Evans, H. An efficient approach to azirino and pyrrolo-fused dibenzazepines. Conformations of substituted dibenzo[*c,f*]pyrrolo[1,2-*a*]azepines // Org. Biomol. Chem. 2011 Vol. 9 P. 3886-3895.
4. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Stoeckli-Evans, H. An aza cyclopropylcarbinyl-homoallyl radical rearrangement–radical cyclization cascade // J. Org. Chem. 2011 Vol. 76 P. 5384–5391.
5. Петровский, П. П.; Хлебников, А. Ф.; Новиков, М. С. Азириноконденсированные оксазепины как источники азометин-илидов в синтезе гетероциклов // Тез. докл. Междунар. конф. “Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds”, Санкт-Петербург 2007 С.210.
6. Петровский, П. П.; Конеv, А. С.; Хлебников, А. Ф.; Новиков, М. С. Азометин-илиды из азириноксазепинов в синтезе поликонденсированных гетероциклов // Тез. докл. XII Молодежной конф. по органической химии, Суздаль 2009 С.340-342.
7. Petrovskii, P. P.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Tandem 3+2-cycloaddition approach to polyfused heterocycles // Тез. докл. V Междунар. конф. “Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress”, Санкт-Петербург 2009 С.252.
8. Петровский, П. П.; Хлебников, А. Ф.; Новиков, М. С. Цикломиниевые илиды из азириноксазепинов в синтезе поликонденсированных гетероциклов // Тез. докл. Всеросс. конф. по органической химии ИОХ РАН, Москва 2009 С.434.
9. Петровский, П. П.; Хлебников, А. Ф.; Новиков, М. С. 1,3-Дипольное циклоприсоединение азометин-илидов из азириноконденсированных оксазепинов к тройной связи // Тез. докл. Междунар. конф. по химии “Main Trends of Chemistry at the Beginning of XXI Century”, Санкт-Петербург 2009 С. 418.
10. Головкина, М. В.; Петровский, П. П.; Хлебников, А. Ф.; Новиков, М. С. 1,3-Дипольное циклоприсоединение азометин-илидов из азириноконденсированных дибензазепинов // Тез. докл. Всеросс. конференция-школы «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», Санкт-Петербург 2010 С.123.
11. Konev, A. S.; Khlebnikov, A. F.; Petrovsky, P. P. Stereoselective synthesis of pyrrolo[3',4':1,9](C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]fullerene derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine-ylides generated by the ring-opening of aziridines // Тез. докл. 18-ой Междунар. конф. по органической химии ICOS-18, Берген, Норвегия 2010 С.70.
12. Головкина, М. В.; Петровский, П. П.; Новиков, М. С.; Хлебников, А. Ф. Новый подход к синтезу азапиноконденсированных гетероциклов // Тез. докл. III Междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений», Москва 2010 С. 61.

Подписано к печати 28.06.2011 г.

Формат бумаги 60×84 1/16. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. Печ. л. 1, 00. Тираж 100 экз. Заказ 5207.

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии Химического факультета СПбГУ.

198504, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Университетский пр. 26.

Тел.: (812) 428-40-43, 428-69-19,