

На правах рукописи



Жуковский Даниил Дмитриевич

**Новые подходы к синтезу производных пирролидина
на основе превращений α -диазо- γ -лактамов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2020

Диссертация выполнена в Лаборатории химической фармакологии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель:

Красавин Михаил Юрьевич

доктор химических наук, профессор РАН, заведующий Лабораторией химической фармакологии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Официальные оппоненты:

Султанова Римма Марсельевна

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Сухоруков Алексей Юрьевич

доктор химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской Академии Наук»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

Защита состоится 20 октября 2020 года в 15 часов 30 минут на заседании Диссертационного совета Д 002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1, зал Ученого совета. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИФАВ РАН по адресу: http://www.ipac.ac.ru/diss_sovet/

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.102.02
кандидат химических наук



Афанасьева С.В.

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Скаффолды на основе лактамных циклов можно с уверенностью отнести к классу привилегированных структур для медицинской химии. Большое количество публикаций в высокорейтинговых журналах указывает на интерес научного сообщества к лактамам с различным размером цикла, в том числе к γ -лактамам. Фрагменты таких лактамов входят в состав многих биологически активных и природных соединений. Вместе с тем методы синтеза и функционализации γ -лактамов не обладают универсальностью, а многие производные удается получить только путем сложных многостадийных превращений.

Таким образом, остро стоит необходимость в разработке новых удобных методологий синтеза замещенных пятичленных лактамов путем введения и модификации различных функциональных группировок в периферии γ -лактамного фрагмента. Одной из таких методологий может стать функционализация лактамов через соответствующие α -диазопроизводные, важным достоинством которой является возможность получения широкого разнообразия замещенных лактамов из одного исходного диазосоединения при варьировании реагентов и условий проведения реакций. Именно поэтому разработка общих методов синтеза и исследование превращений α -диазо- γ -лактамов является несомненно актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему моменту химия α -диазо- γ -лактамов представлена в литературе лишь фрагментарно. Был осуществлен синтез четырех различных α -диазо- γ -лактамов методом нитрозирования соответствующих α -аминопроизводных, предварительно полученных из аминокислот. Многостадийность синтеза и ограниченный набор исходных соединений не позволяют рассматривать данный метод как удобный и общий способ получения пятичленных α -диазолактамов. Кроме того, был описан синтез единственного α -диазо- γ -лактама, полученного из соответствующего пирролидона путем трифторацетилирования с последующей реакцией переноса диазофункции. Следует отметить, что выход целевого продукта был не очень высок, а само соединение содержало значительное количество примесей.

Превращения α -диазо- γ -лактамов были также изучены. На примере единственного диазолактама были апробированы реакции циклопропанирования и ОН-внедрения. Кроме того, на примере четырех диазосоединений было описано 1,3-диполярное циклоприсоединение к ацетиленам, сопровождающееся перегруппировкой с образованием конденсированных пиразолов.

Незначительное количество опубликованных научных работ свидетельствует о том, что химия α -диазо- γ -лактамов к настоящему моменту представлена в литературе лишь фрагментарно и нуждается в более планомерном и глубоком исследовании.

Цель и задачи работы. Главной целью диссертационной работы является разработка нового удобного универсального метода получения α -диазо- γ -лактамов и последующее изучение широкого круга их химических превращений.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

- Предложить простой и универсальный метод активации α -положения γ -лактамов, позволяющий получать α -диазо- γ -лактамы методом непосредственного переноса диазофункции. Синтезировать ряд α -диазо- γ -лактамов, содержащих заместители различной природы на амидном атоме азота. Исследовать стабильность полученных диазосоединений и пути их разложения.
- Предложить эффективный способ каталитического разложения α -диазо- γ -лактамов, приводящий к продуктам формального внедрения карбеноида по связи X-H, где X = N, O, S. Синтезировать серию функционализированных таким образом лактамов.
- Апробировать методы получения спироциклических соединений на примере реакций каталитического разложения α -диазо- γ -лактамов в присутствии циклических кетонов, синтезировать ряд соответствующих спироциклических лактамов.
- Исследовать биологическую активность некоторых представителей полученных пирролидинов и 2-пирролидонов.

Научная новизна работы. Впервые был предложен общий метод синтеза α -диазо- γ -лактамов и установлены границы их стабильности. Был раскрыт потенциал полученных диазосоединений в качестве прекурсоров широкого круга α -функционализированных γ -лактамов. Кроме того, по реакции Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека из синтезированных диазосоединений была получена серия спироциклических лактамов.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе превращений α -диазо- γ -лактамов были предложены методы синтеза нескольких групп не описанных ранее соединений, представляющих собой насыщенные гетероциклические соединения с разнообразной и легко изменяемой периферией. Такие структуры в высокой степени востребованы в области медицинской химии ввиду их потенциальной биологической активности, что было подтверждено ингибиторной активностью некоторых из полученных лактамов относительно металло- β -лактамаз.

Методология и методы. При выполнении диссертационного исследования применялись физико-химические методы идентификации и анализа чистоты полученных соединений, в частности спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , методы масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Для разделения и очистки полученных соединений использовались методы высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной и препаративной колоночной хроматографий.

Степень достоверности и апробация научных результатов. Достоверность положений, выносимых на защиту, и выводов диссертации подтверждена выполнением экспериментов в контролируемых воспроизводимых условиях, а также применением современных методов установления структуры полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту.

- Разработка подходов к синтезу α -диазо- γ -лактамов
- Исследование стабильности полученных диазосоединений

- Разработка методов функционализации полученных α -диазо- γ -лактамов с помощью реакций X-H внедрения ($X = N, O, S$)
- Исследование возможности получения спироциклических соединений в результате взаимодействия α -диазо- γ -лактамов с циклическими кетонами в присутствии кислот Льюиса (реакция Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека)
- Исследование биологической активности полученных пирролидинов и 2-пирролидонов

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия – согласно пунктам 1, 3, 7, 10

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ и 1 тезисы доклада на конференции

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке целей и задач исследования, самостоятельно выполнил синтез соединений и интерпретировал полученные результаты. Кроме того, автор участвовал в написании статей по материалам работы.

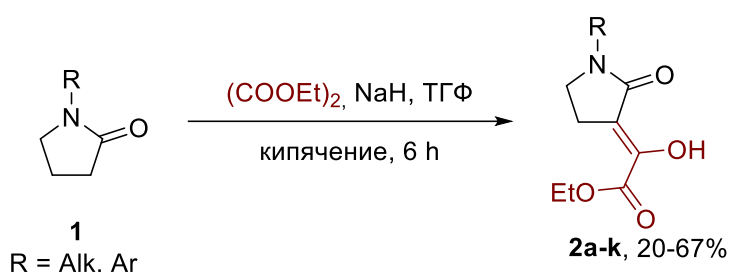
Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Материалы диссертации изложены на 190 страницах машинописного текста, содержат 17 рисунков, 134 схемы, 7 таблиц и 227 ссылок.

Результаты и обсуждение

2.1. Синтез исходных α -диазо- γ -лактамов и исследование их стабильности

Как показано в литературном обзоре диссертационной работы, к настоящему моменту не существует общего метода синтеза α -диазо- γ -лактамов. В качестве такого метода было предложено использовать реакцию диазопереноса по Дангейзеру, включающую предварительную активацию карбонильного субстрата ацилированием. Классическую активацию формилированием использовать не удалось, так как С-Н кислотность γ -лактамов оказалась недостаточной для реакции с этилформиатом. В свете этого было предложено активировать исходные лактамы этоксилированием, что и было реализовано: в результате реакции *N*-замещенных γ -лактамов **1** с избытком диэтилоксалата в присутствии гидрида натрия были получены соответствующие активированные субстраты **2** (схема 1).

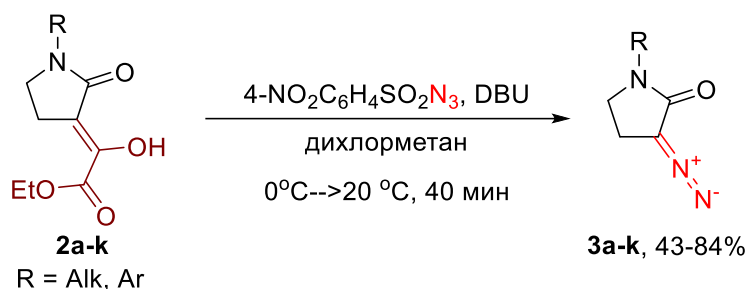
Схема 1



Выходы продуктов реакции в большинстве случаев были умеренными и хорошими, за исключением реакций с *N*-алкилзамещенными лактамами (46% для R = Me и 20% для R = *i*Pr). Снижение выхода при переходе от арильного замещения к алкильному может быть легко объяснено снижением С-Н кислотности α -метиленовой группы.

Диазоперенос с участием полученных активированных лактамов **2** был проведен в стандартных условиях (схема 2). Так как образующиеся α -диазо- γ -лактамы оказались недостаточно стабильными для проведения хроматографии на силикагеле, нами использовался нейтральный оксид алюминия.

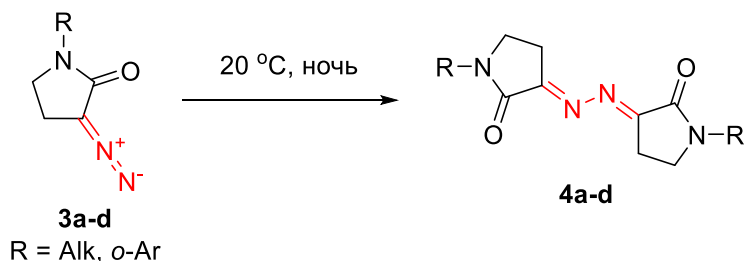
Схема 2



α -Диазо- γ -лактамы **3a-d** с алкильным и *o*-арильным замещением на атоме азота оказались нестабильными. При хранении они достаточно быстро димеризовались с образованием соответствующих бис-гидразонов **4**, два из которых были выделены и охарактеризованы

(схема 3). Столь существенное различие в стабильности α -дiazо- γ -лактамов может быть объяснено увеличением стабилизации diaзогруппы при переходе от алкильного замещения к арильному. В случае *o*-метоксифенильного заместителя по стерическим причинам не происходит повышения степени стабилизации.

Схема 3



Выше была отмечена нестабильность α -дiazолактамов на силикагеле. Основной продукт распада был идентифицирован как 3-пирролин-2-он, предположительно образующийся в результате разложения diaзогруппы с последующей 1,2-миграцией. Был произведен подбор катализатора данного превращения, в ходе которого лучшие результаты показало использование трифторметансульфоната серебра (I), обладающего свойствами кислоты Льюиса, с которым соответствующие пирролиноны **5** были получены с практически количественными выходами (схема 4).

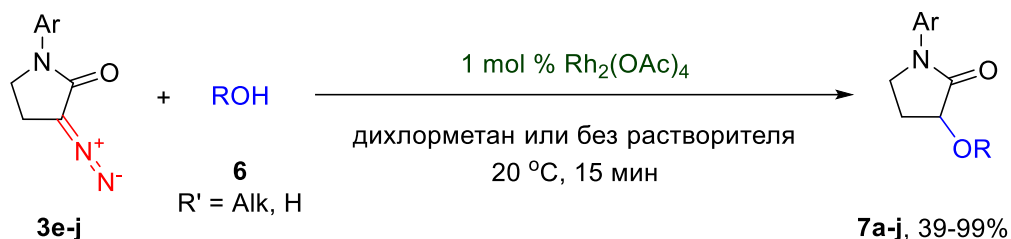
Схема 4



Превращение имеет высокий потенциал практического применения, так как 3-пирролин-2-оны являются важными интермедиатами в органической химии, а методы их синтеза, используемые в настоящее время, не отличаются простотой.

2.2. Реакции O-H внедрения с участием спиртов и воды

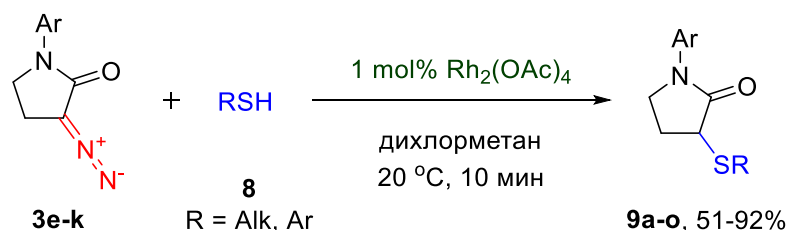
Исследование межмолекулярных превращений стабильных α -дiazо- γ -лактамов было начато с исследования реакции формального O-H внедрения. При использовании стандартного катализатора таких превращений $Rh_2(OAc)_4$ α -дiazолактамы **3** были введены в реакции с различными алифатическими спиртами и водой (схема 5). Превращение оказалось чувствительным к стерическим свойствам реагирующего спирта, в частности, с *трет*-бутанолом вообще не удалось получить целевого продукта. Также следует отметить, что при использовании метанола- d_4 и тяжелой воды наблюдалось образование α -дейтеро- α -(алк)оксилактамов.



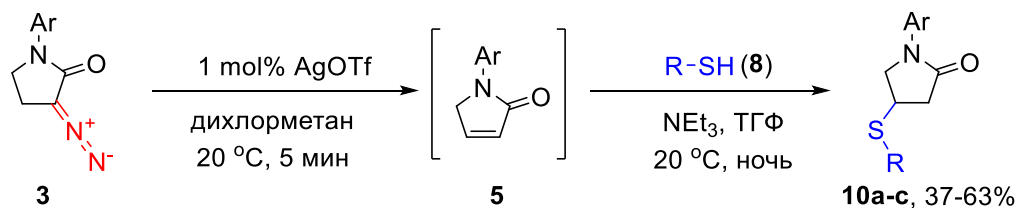
К сожалению, с кислотами не удалось эффективно получить продукты О-Н внедрения, так как параллельно с образованием α -ацилокси- γ -лактамов во всех случаях образовывалось большое количество соответствующего 3-пирролин-2-она. Также по причине высокой чувствительности α -диазо- γ -лактамов к действию кислот не удалось получить продукты реакции О-Н внедрения с участием фенолов, хорошо протекающей со многими диазосоединениями.

2.3. Реакция S-H внедрения с участием тиолов

Следующим шагом стало исследование реакционной способности N -арил- α -диазо- γ -лактамов в реакциях формального внедрения в связь S-H с участием тиолов. С использованием $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ в качестве катализатора было получено шестнадцать продуктов реакций α -диазолактамов с различными алифатическими и ароматическими тиолами (схема 6). Интересно отметить, что в отличие от реакции О-Н внедрения данное превращение оказалось не столь чувствительным к стерическим свойствам реагирующего тиола; даже *трет*-бутилтиол был успешно введен в реакцию с выходом 63%. Снижение влияния стерических свойств заместителя на протекание реакции может быть объяснено большей длиной связи C-S, чем у связи C-O в спиртах.



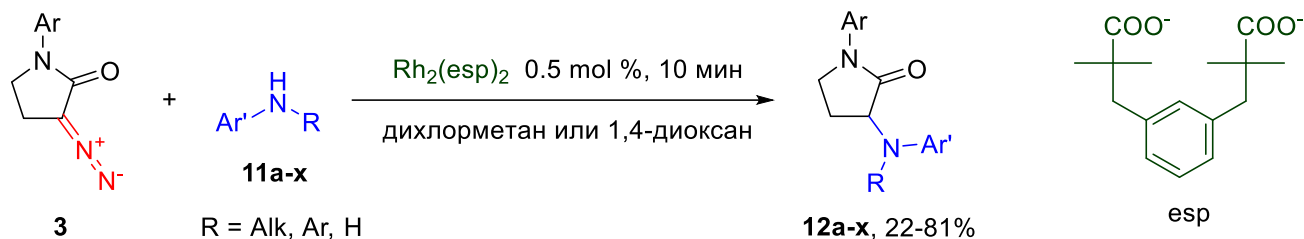
Реакция S-H внедрения с участием α -диазо- γ -лактамов представляет несомненный интерес с точки зрения медицинской химии, так как образующийся α -сульфанил- γ -лактамный фрагмент входит в состав многих биологически активных соединений, также, как и схожий с ним β -сульфанил- γ -лактамный остов. Последний может быть легко получен из исследуемых α -диазо- γ -лактамов в результате превращения их в соответствующие 3-пирролин-2-оны с последующим присоединением тиолов по Михаэлю в формате *one-pot* (схема 7).



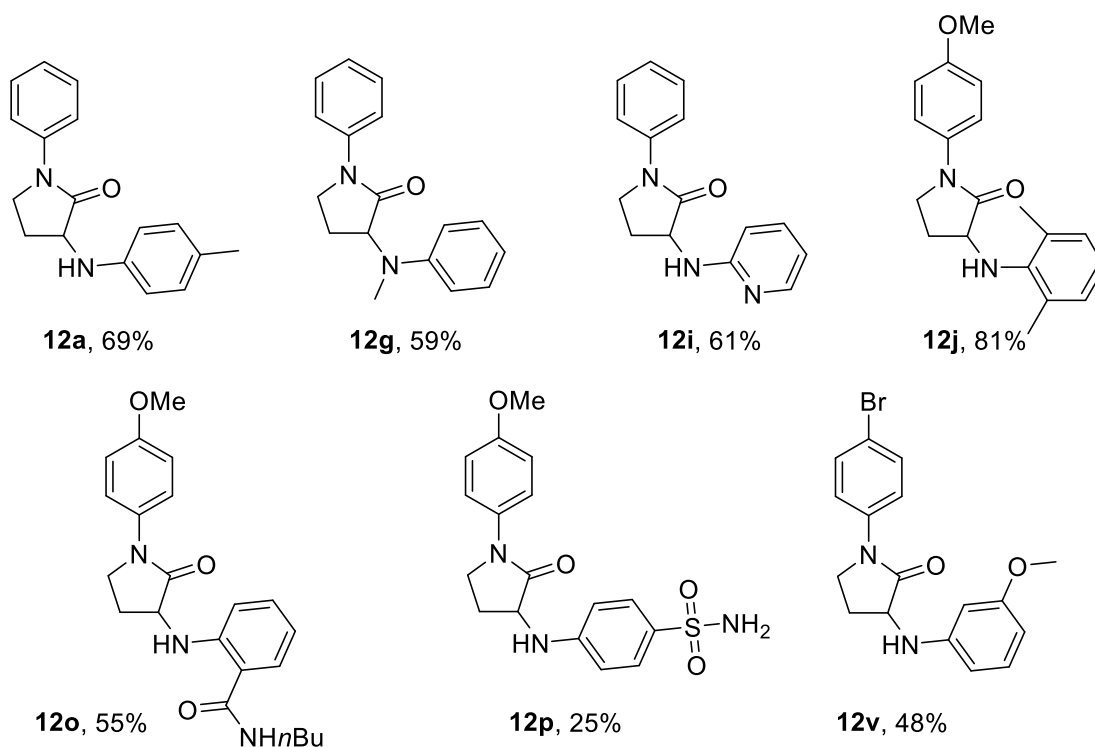
В заключение следует упомянуть, что была предпринята попытка введения *N*-фенил- α -диазо- γ -лактама в реакцию с тиобензойной кислотой, однако целевого продукта получить не удалось.

2.4. Реакция N-H внедрения с участием ароматических аминов

Реакцию формального N-H внедрения с участием α -диазо- γ -лактамов также удастся провести в присутствии родиевого катализатора. В отличие от предыдущих превращений, использование Rh₂(OAc)₄ привело к получению продукта только с умеренным выходом. С целью оптимизации условий реакции был проведен поиск более подходящего катализатора, которым оказался более активный Rh₂(esp)₂. В предложенных условиях были получены продукты с большим количеством разнообразных ароматических аминов. В случае низкой растворимости исходного амина в дихлорметане для проведения реакции в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан.

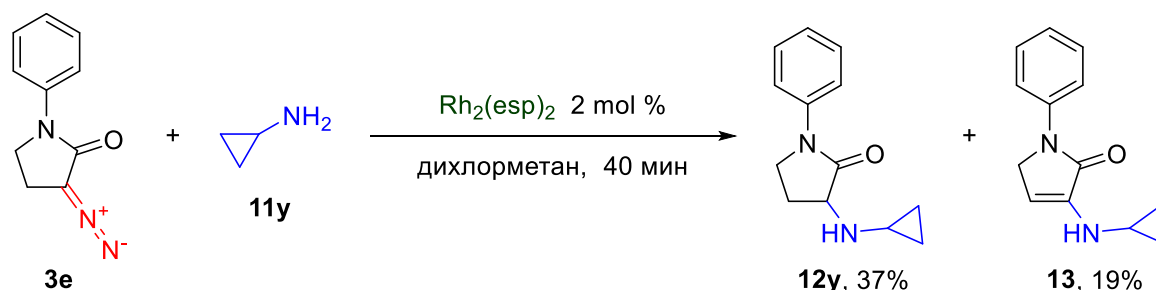


Наряду с первичными анилинами были успешно использованы их вторичные аналоги, при этом в случае *N*-алкиланилинов снижения выхода реакции не наблюдалось (схема 9). Стерические свойства амина не оказали существенного влияния на протекание реакции: даже с 2,6-ксилидином **11j** соответствующий продукт реакции образовывался с хорошим выходом. Наряду с анилинами в реакцию с разной степенью успешности были введены различные гетероциклические ароматические амины (семь примеров). Следует также отметить, что внедрение в связь N-H ароматических аминов демонстрирует селективность над внедрением в связь N-H амида и сульфонида, что было продемонстрировано реакциями с бифункциональными анилинами **11o** и **11p** (строение продукта **12p** было подтверждено с помощью корреляционной спектроскопии ЯМР).



Наряду с ароматическими аминами была предпринята попытка проведения реакции с алифатическими первичными аминами. Продукт реакции с циклопропиламином **11y** был получен с низким выходом и содержал существенное количество примеси енамина **13**, предположительно образующегося в результате окисления диазогруппы с последующей нуклеофильной атакой (схема 10); в ходе реакции с *n*-пропиламином образовывалась неразделимая смесь продуктов неустановленного состава. Необходимо отметить, что при проведении реакции с алифатическими аминами приходилось использовать увеличенные количества родиевого катализатора, добавляемые в несколько порций, так как происходило его отравление предположительно из-за образования прочной координационной связи между реагирующим амином и металлоцентром.

Схема 10



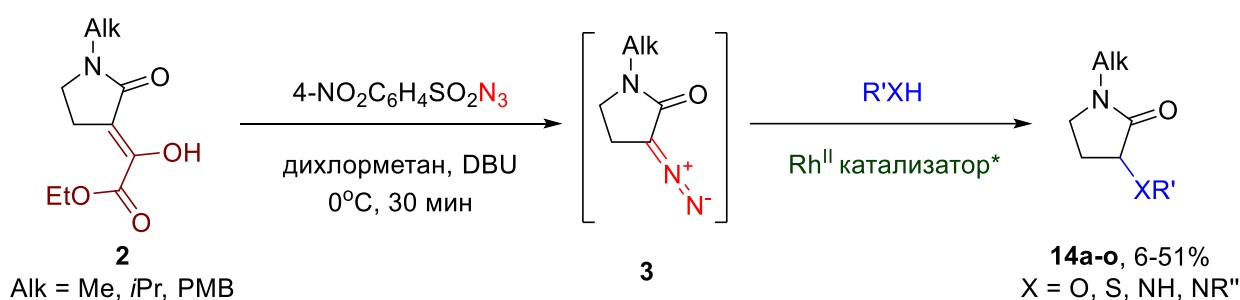
Реакция формального N-H внедрения с участием α -диазо- γ -лактамов и ароматических аминов представляет большой интерес с точки зрения медицинской химии, что было наглядно продемонстрировано несколькими примерами. В частности, присутствие арилсульфонамидного фрагмента в продукте **12p** делает его потенциальным

ингибитором угольной ангидразы, а соединение **12v** является прекурсором различных ингибиторов киназы.

2.5. Проведение реакций X-H внедрения с участием *N*-алкил- α -диазо- γ -лактамов

Из-за нестабильности *N*-алкил- α -диазо- γ -лактамов проведение с ними реакций X-H внедрения в представленном выше формате невозможно. Для проведения таких превращений образующиеся в ходе реакции диазопереноса нестабильные α -диазолактамы было предложено использовать без выделения. Образующийся раствор диазосоединения очищали от примесей сульфонида и основания фильтрованием через короткий слой нейтрального оксида алюминия, затем в полученную смесь в избытке добавляли реагент вместе с соответствующим родиевым катализатором. Целевые соединения были получены с умеренными выходами (схема 11), за исключением продукта реакции с цетиловым спиртом **14i**, выход которого составил всего 6%, что может быть объяснено интенсивным протеканием побочных реакций C-H внедрения.

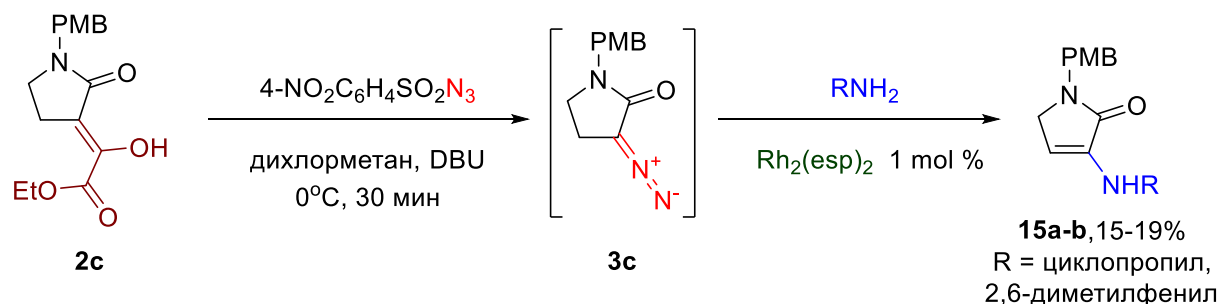
Схема 11



*использовался $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ для $X = \text{O}, \text{S}$; $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ для $X = \text{NH}, \text{NR}''$

Попытка введения в реакцию алифатического амина не увенчалась успехом – единственным продуктом реакции с циклопропиламином стал соответствующий енамин, а присутствия продукта реакции N-H внедрения обнаружено не было (схема 12). Что еще более интересно, реакция с 2,6-ксилидином также привела к енамину в качестве единственного продукта, что представляет собой разительный контраст с соответствующим превращением *N*-фенил- α -диазолактама, где образовывался исключительно продукт реакции N-H внедрения с хорошим выходом.

Схема 12



Большая вероятность образования енаминов в реакциях с участием *N*-алкил- α -дiazолактамов может объяснена увеличением вероятности окисления diaзосоединений из-за их более низкой стабильности по сравнению с *N*-арилзамещенными аналогами.

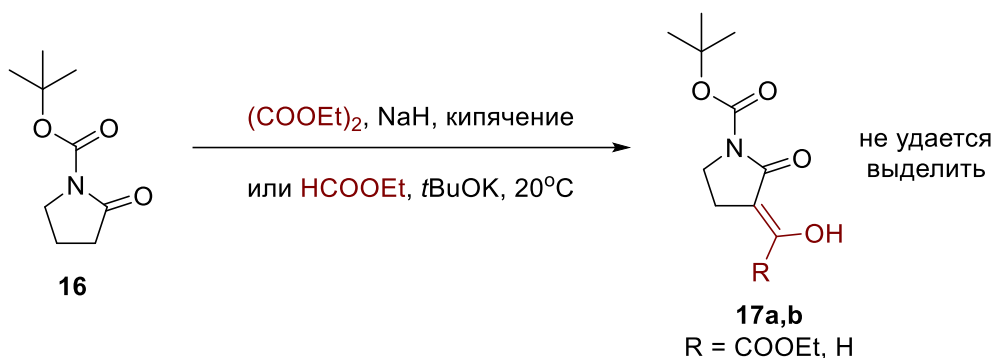
2.6. Синтез и реакционная способность *N*-Вос- α -diazо- γ -лактамов

Представленная выше методология проведения синтеза и превращений *N*-замещенных α -diazолактамов обладает существенными ограничениями:

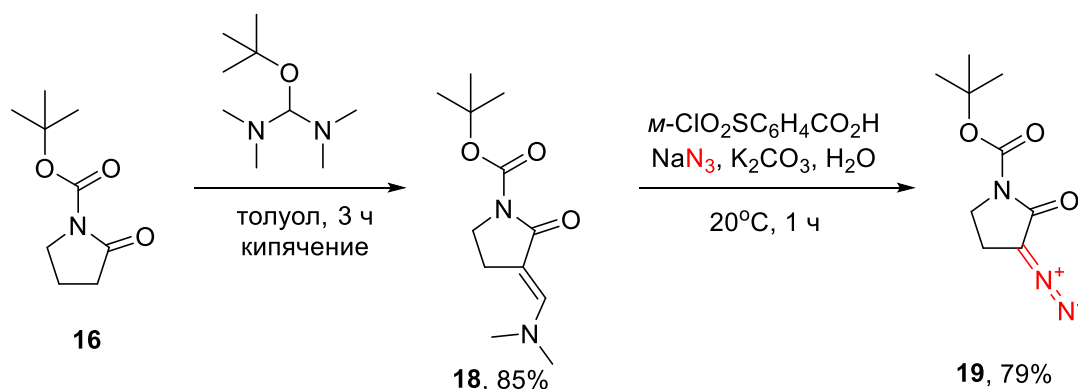
- Активация исходных лактамов протекает в довольно жестких условиях, что исключает присутствие в молекуле многих функциональных групп
- При наличии в структуре исходного лактама нескольких активных метиленовых или метиновых групп реакция оксалилирования протекает с образованием смеси продуктов
- Низкая стабильность *N*-алкил- α -diazо- γ -лактамов ограничивает или исключает получение соответствующих α -функционализированных *N*-алкил- γ -лактамов
- Необходимость наличия заместителя на атоме азота исключает получение α -функционализированных *NH*-лактамных скаффолдов, интересных с точки зрения медицинской химии.

Из изложенных ограничений вытекает необходимость разработки методологии, включающей активацию исходных лактамов в мягких условиях и возможность постмодификации амидного атома азота в полученных продуктах. Для решения поставленной задачи лактамный атом азота в diaзосоединении было решено защитить *трет*-бутоксикарбонильной группой. Кроме очевидных возможностей постмодификации продуктов, образующихся в ходе разложения соответствующего diaзосоединения, введение защитной группы имеет дополнительное преимущество: из-за ее акцепторных свойств можно ожидать увеличения кислотности α -метиленовой группы, и, как следствие, более легкой активации исходного лактама.

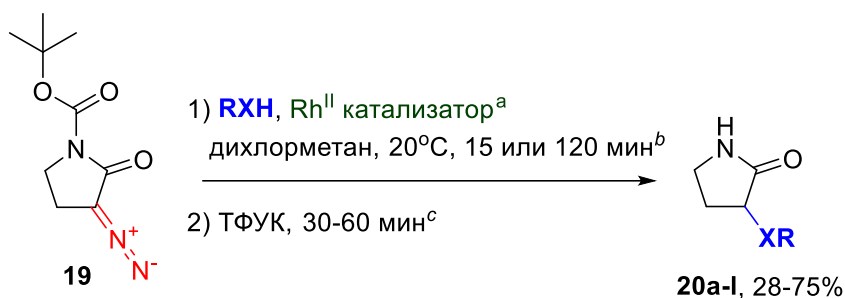
Действительно, *N*-Вос- γ -лактаму **16** удалось активировать не только этоксалилированием в жестких условиях, но и формилированием при комнатной температуре, что было совершенно невозможно для *N*-алкил(арил)замещенных аналогов (схема 13). Целевые соединения **17** выделить не удалось, так как при обработке водой происходило удаление защитной группы с выделением углекислого газа.



Так как α -ацилированные *N*-Вос- γ -лактамы оказались нестабильными, то в реакции диазопереноса вместо соответствующих енолов было решено использовать енамин **18**. Изначально для его получения мы пытались использовать доступный диметилацеталь диметилформаимида, однако конверсии исходного соединения не наблюдалось даже при высоких температурах. В то же время действие реагента Бредерека на исходный лактам привело к образованию целевого продукта с высоким выходом (схема 14). Следует отметить, что данное превращение не протекает в случае *N*-алкил(арил)замещенных аналогов и стало возможным только благодаря акцепторному характеру защитной группы. Образующийся енамин в отсутствие основания способен вступать в реакцию с 4-нитробензолсульфонилазидом, давая соответствующее диазосоединение **19** с выходом 55%. В дальнейшем было показано, что данное диазосоединение удобнее и эффективнее получать с использованием водорастворимого сульфатида, генерируемого *in situ*.



Полученный *N*-Вос- γ -лактам был введен в реакции X-H внедрения с последующим деблокированием под действием трифторуксусной кислоты (разбавленной в случае спиртов и тиолов, концентрированной для аминов). Несмотря на двухстадийность процесса, выходы продуктов оказались в целом выше, чем для *N*-алкил(арил)замещенных аналогов (схема 15). Использование *N*-Вос- α -диазо- γ -лактама не позволило расширить разнообразие вовлекаемых субстратов – с фенолами, алифатическими аминами и амидами соответствующих продуктов получить не удалось.

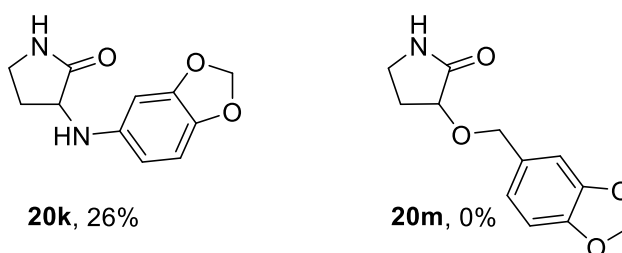


^a использовался $Rh_2(OAc)_4$ для $X = O$ и S ; $Rh_2(esp)_2$ для $X = NH, NR'$

^b 120 мин для $X = O$ и S , 15 мин для $X = NH, NR'$

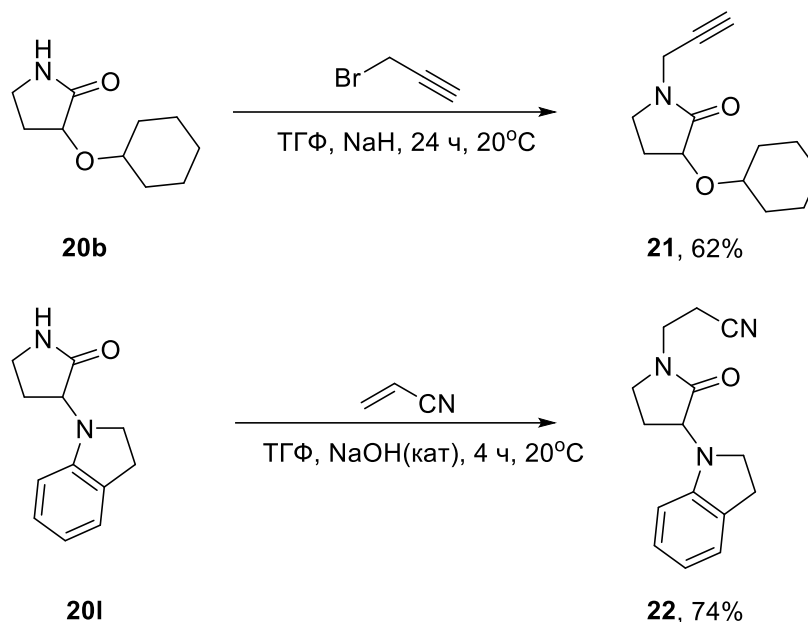
^c 5 экв. ТФУК в дихлорметане, 30 мин (для $X = O$ и S); чистая ТФУК, 60 мин (для $X = NH, NR'$)

Кроме того, предложенная методология ограничивает введение в состав молекулы фрагментов, чувствительных к действию трифторуксусной кислоты. В частности, было показано, продукты реакции X-H внедрения, содержащие 3,4-(метилendioкси)фенильную группу в ходе деблокирования частично или полностью разлагаются (схема 16).

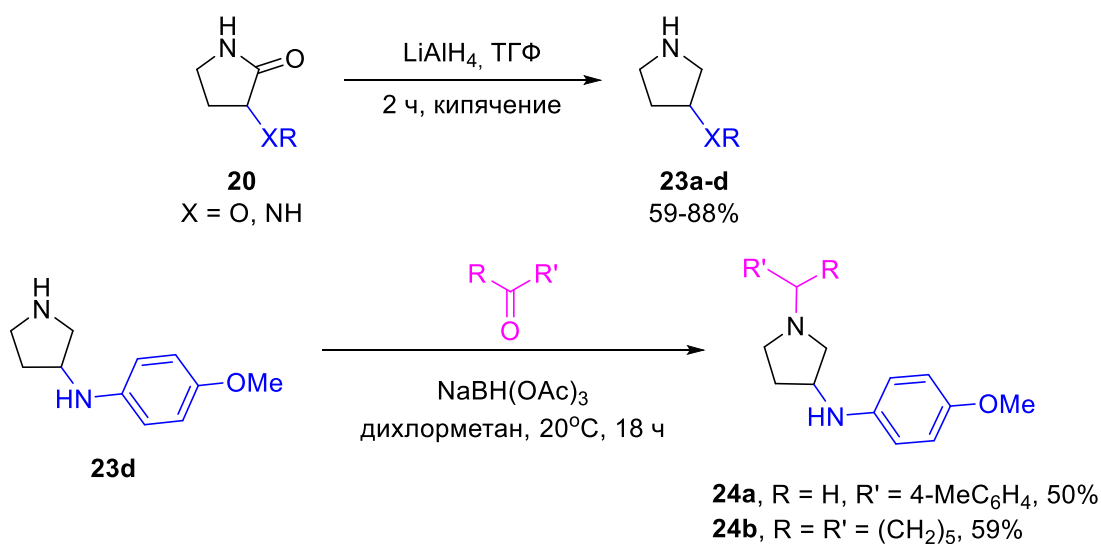


Описанный общий метод получения α -функционализированных NH - γ -лактамов может найти широкое применение в медицинской химии, так как полярный ($cLogP = -0.18$) NH - γ -лактамный фрагмент содержит пару донора и акцептора водородной связи, что способствует его связыванию с белками и улучшению растворимости.

Полученные вещества могут быть легко алкилированы в различных условиях с хорошими выходами (схема 17). Следует отметить, что образующиеся в ходе такого превращения N -алкил- γ -лактамы **21** и **22** невозможно получить представленными выше методами, включающими ацилирование. Функционизировать с помощью алкилирования α -сульфанилзамещенные NH -2-пирролидоны не удалось по причине низкой региоселективности реакции из-за параллельного протекания алкилирования по сульфанилзамещенному α -углероду.



Полученные *NH*-2-γ-лактамы могут быть восстановлены до 3-замещенных пирролидинов, являющихся одними из наиболее распространенных аминов в медицинской химии. Нами было проведено восстановление нескольких продуктов под действием алюмогидрида лития в кипящем тетрагидрофуране с хорошими выходами (схема 18). Таким образом удалось получить только 3-алкокси и 3-аминозамещенные пирролидины, так как их тиозамещенные аналоги претерпевали разложение в ходе восстановления.



Полученные пирролидины можно легко функционализировать с помощью хемоселективного восстановительного алкилирования различными карбонильными соединениями, что было успешно продемонстрировано на двух примерах (схема 18).

2.7. Реакция Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека

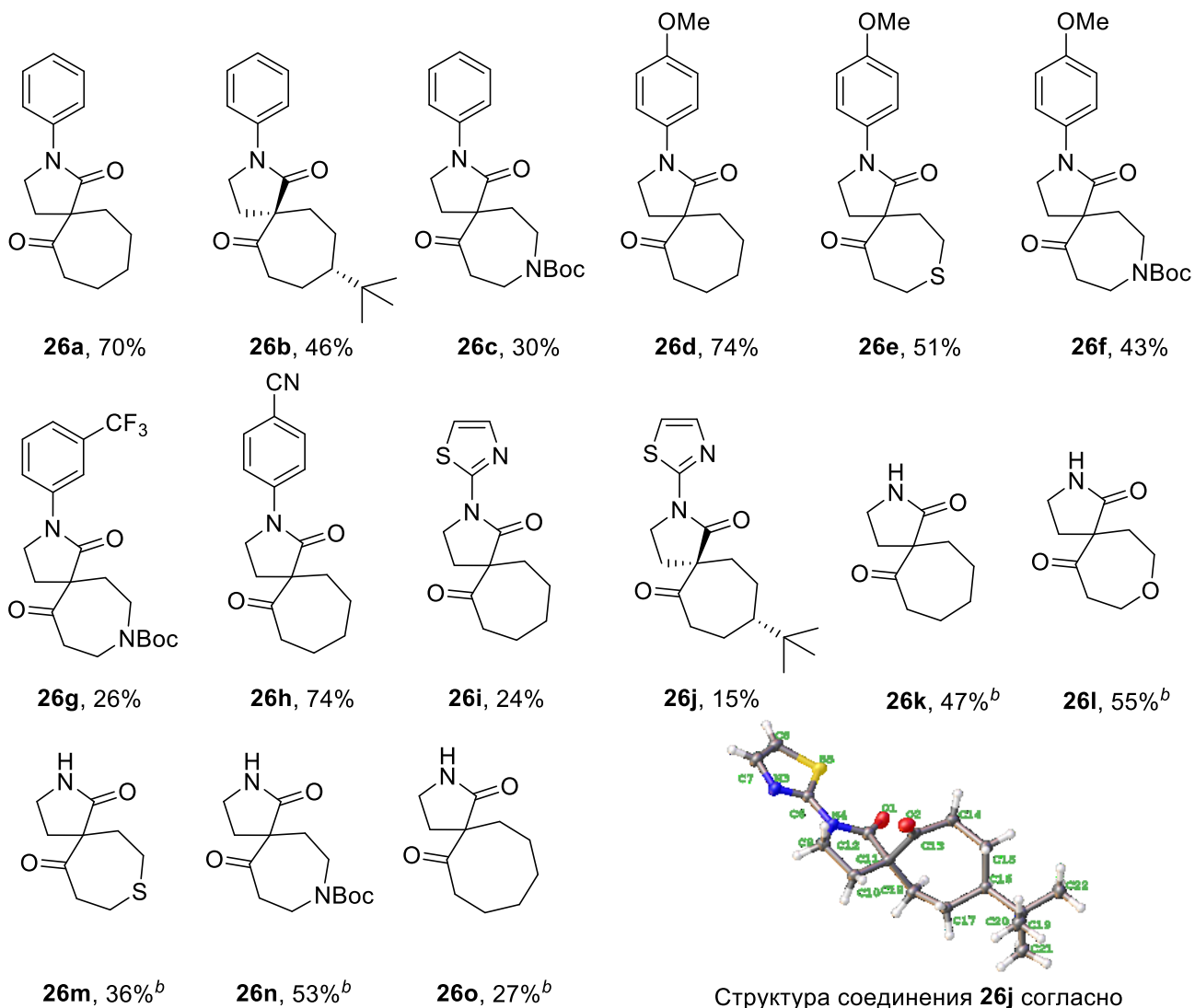
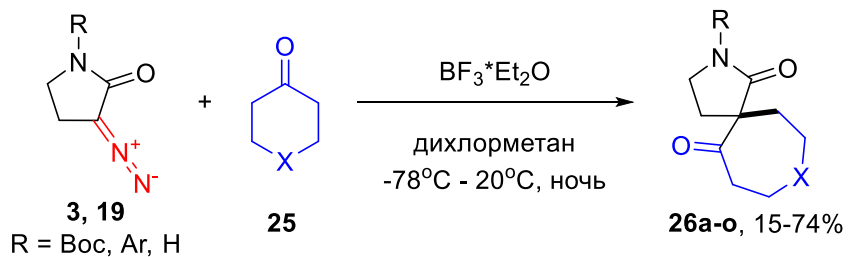
Хорошо известно, что при катализе кислотами Льюиса диазокарбонильные соединения способны присоединять циклические кетоны с последующей перегруппировкой Тиффено-Демьянова (реакция Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека). Особый интерес вызывает то, что в случае циклических diazocompounds данное превращение приводит к образованию спироциклических продуктов, которые из-за своей закрепленной конформации являются перспективными каркасами биологически активных соединений.

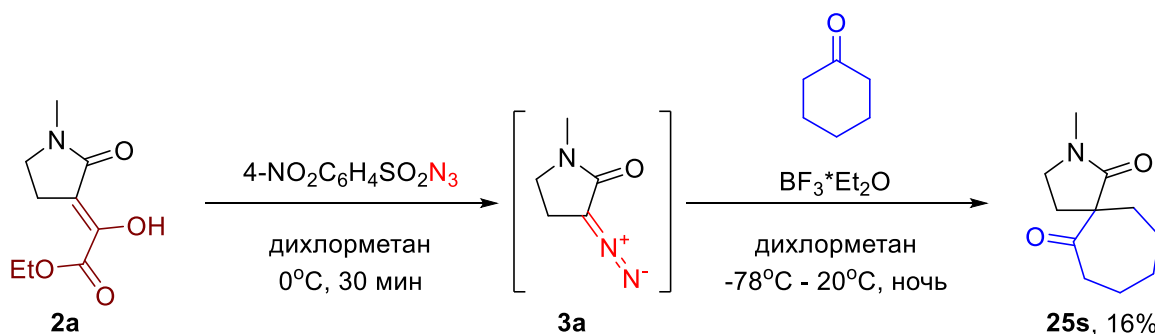
Оптимизация условий была проведена на примере реакции *N*-фенил- α -диазо- γ -лактама **3e** с циклогексаноном. Было установлено, что наилучших результатов удается достичь при низкой температуре и использовании эквивалентного количества диэтилэфирата трифтористого бора в качестве катализатора. Интересно отметить, что целевого продукта реакции не удалось получить с использованием трифторметансульфоната скандия (III), успешно катализирующего аналогичное превращение с участием α -диазо- γ -бутиролактона.

В оптимизированных условиях было получено шестнадцать спироциклических продуктов (схемы 19 и 20) с шести- и семичленными циклическими кетонами, продуктов реакций с циклопентаноном получить не удалось. Круг вступающих в реакцию Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека кетонов оказался зависим от стабильности исходных α -диазолактамов

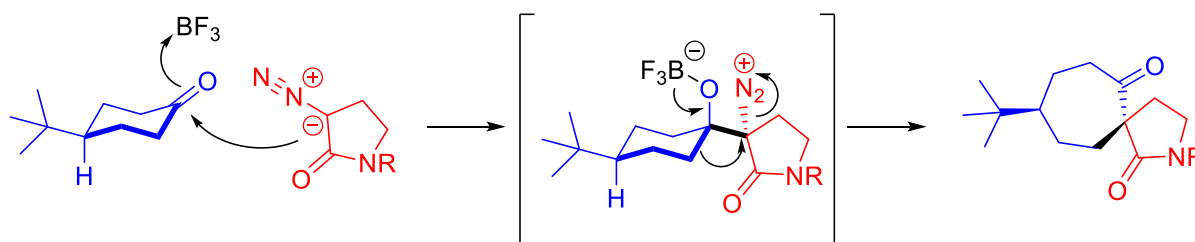
Наиболее стабильный *N*-Вос- α -диазо- γ -лактама был успешно введен с различными шестичленными, в том числе и гетероциклическими кетонами. Кроме того, только с ним был получен продукт реакции с участием циклогептанона. Следует отметить, что кислотности трифторида бора оказалось достаточно, чтобы в ходе реакции происходило полное удаление защитной группы с лактамного атома азота.

Несколько менее стабильные *N*-арил- α -диазо- γ -лактамы реагировали со всеми теми же кетонами за исключением 4-оксотетрагидропирана и циклогептанона. В свою очередь, в случае наименее стабильного *N*-метилзамещенного diazocompound единственным подходящим субстратом оказался циклогексанон, реакция с которым прошла с очень низким выходом.





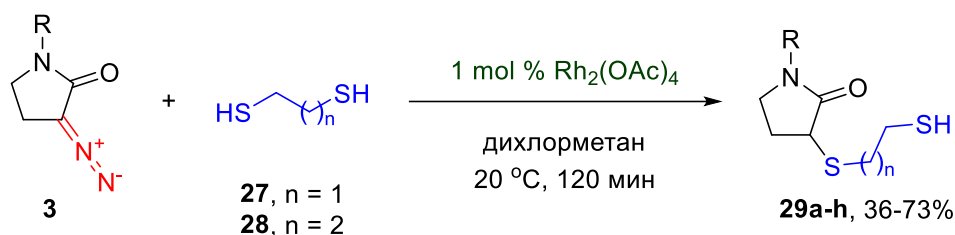
Важно отметить, что реакциях с 4-*трет*-бутилциклогексаноном наблюдается образование единственного диастереоизомера, относительная стереохимия которого была установлена на примере соединения **26j** методом рентгеноструктурного анализа (схема 19). Диастереоселективное протекание реакции может быть объяснено закреплением конформации циклогексанона из-за наличия якорного заместителя и стереохимическими требованиями процесса β -миграции с отщеплением азота (схема 21).



В заключение стоит упомянуть, что карбонильная группа в полученных спироциклических кетонах по стерическим причинам оказалась неактивной, вследствие чего её не удалось функционализировать с помощью реакции восстановительного аминирования.

2.8. Использование реакции S-N внедрения для моноалкилирования дитиолов и исследование биологической активности полученных соединений относительно металло- β -лактамаз

Среди представленных в разделе 2.3 реакций особый интерес представляет синтез соединения **9i**, содержащего в своем составе свободную тиольную группу. Несмотря на широкое использование реакции O-N внедрения с участием диазочарбонильных соединений для моноалкилирования диолов и катехолов, синтез соединения **9i** стал первым примером использования диазохимического инструментария для получения моноалкилированных тиолов. В продолжение исследования нами были синтезированы небольшой набор продуктов реакций с участием дитиолов и различных α -диазо- γ -лактамов (схема 22 и таблица 1).

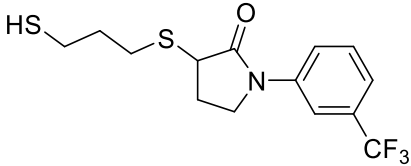
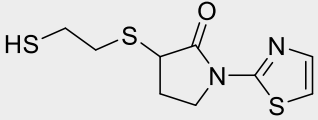
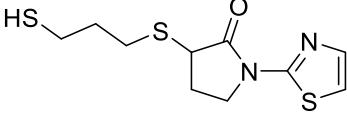
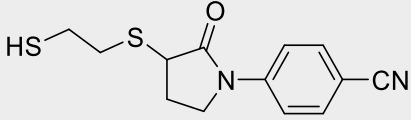


Полученная библиотека соединений вызвала интерес со стороны медицинско-химического сообщества, так как синтезированные соединения являются потенциальными ингибиторами металло- β -лактамаз. Подавление активности таких ферментов может повысить эффективность антибиотиков и снижает резистентность к ним соответствующих бактерий, поэтому поиск эффективных ингибиторов представляет собой важнейшую задачу. Металло- β -лактамазы катализируют реакцию гидролиза лактамного кольца с помощью активации молекулы воды за счет связывания с ионом цинка, поэтому известные ингибиторы этих ферментов являются Zn^{2+} -хелатирующими лигандами, в качестве которых могут выступать тиолы, в том числе и дитиолы.

Ранее была показана активность дитиольного ингибитора 2,3-димеркапрола, из чего были сделаны выводы о потенциальной ингибирующей активности других производных 1,2-этандитиола. Вследствие этого полученные дитиолы **28** были выбраны для исследования их в качестве потенциальных ингибиторов металло- β -лактамаз VIM-1 и NDM-1 (таблица 1).

Таблица 1. Данные о биологической активности и выходах реакций получения моноалкилированных дитиолов **28**

№	Структура	Выход, %	IC ₅₀ , мкМ VIM-1	IC ₅₀ , мкМ NDM-1
2,3-Димеркапрол		-	0.6	1.3
29a		53 ^a	0.19	1.58
9i (29b)		67	0.08	1.42
29c		52	0.02	0.30
29d		62	0.22	2.08

29e		73	0.07	0.48
29f		59	0.04	1.54
29g		47	0.04	0.39
29h		36	0.10	1.19

^a выход в расчёте на исходный оксалилированный лактам

Практически все моноалкилированные дитиолы **28a-h** оказались активнее 2,3-димеркапрола. Несмотря на то, что самым активным стал *N*-фенилзамещенный лактам **28c**, для дальнейших исследований было выбрано соединение **28g**, как более гидрофильное и содержащее привилегированный тиазольный фрагмент.

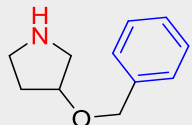
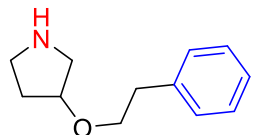
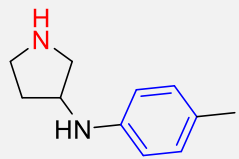
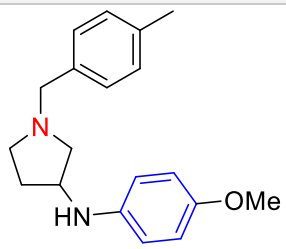
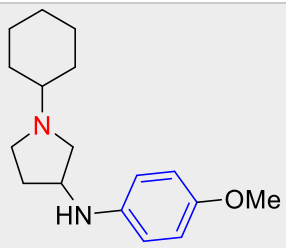
Вторым хемотипом полученных соединений, биологическая активность которых была исследована, стали пирролидины **23** и **24**. Так как они содержат в своем составе сильноосновный атом азота и ароматическое ядро, их можно номинировать в качестве потенциальных агонистов рецептора TAAR1.

Активация данного рецептора может быть использована для лечения расстройств, связанных с употреблением амфетамина. Кроме того, так как предполагается, что TAAR1 участвует в модуляции моноаминергетической передачи, TAAR1-селективные препараты могут найти применение для лечения заболеваний, связанных с дофаминергетической дисфункцией, таких как шизофрения и болезнь Паркинсона.

С целью определения активности полученных пирролидинов относительно рецептора TAAR1 был определен процент его активации при концентрации 1 мкМ (таблица 2). В качестве позитивного контроля использовался гидрохлорид тирамина в концентрации 1 мкМ. Оказалось, что активность проявляют исключительно *N*-незамещенные пирролидины **23**, причём в ходе последующих экспериментов была показана специфичность ответа, что делает этот хемотип перспективным для дальнейших исследований.

Приведенные примеры биологической активности синтезированных пирролидинов и 2-пирролидонов убедительно показывают важность разработанных методологий для получения структур, релевантных с точки зрения медицинской химии.

Таблица 2. Данные о биологической активности пирролидинов **23** и **24** относительно рецептора TAAR1

№	Структура	Активность при концентрации 1 мкМ, % ^a	Специфический ответ
23a		21	Да
23b		48	Да
23c		59	Да
24a		0	Нет
24b		0	Нет

^a относительно активности тирамина при аналогичной концентрации

3. Выводы

1. Активация 2-пирролидонов этоксилированием или аминометиленированием создает условия для диазопереноса, в том числе в условиях протокола «SAFE», что приводит к получению α -диазо- γ -лактамов. Стабильность α -диазо- γ -лактамов сильно зависит от свойств заместителя на лактамном атоме азота; наиболее стабильны N-арил- и N-Вос-замещенные производные. Разложение α -диазо- γ -лактамов под действием трифторметансульфоната серебра позволяет получить труднодоступные 3-пирролин-2-оны с практически количественными выходами.
2. N-алкил(арил)- α -диазо- γ -лактамы в присутствии подходящих родиевых катализаторов способны вступать в реакции формального X-H внедрения с участием спиртов, тиолов и ароматических аминов давая привилегированные α -замещенные γ -лактамы. Реакция O-H внедрения чувствительна к стерическим свойствам реагента в отличие от реакций S-H и N-H внедрения. Реакция N-H внедрения с участием ароматических аминов протекает хемоселективно в присутствии N-H амидов и сульфонамидов.
3. N-Вос- α -диазо- γ -лактамы способны вступать в реакции X-H внедрения с последующим деблокированием в формате *one-pot*, давая соответствующие NH- γ -лактамы; в ходе работы показаны направления их дальнейшей модификации.
4. α -Диазо- γ -лактамы при низкой температуре способны вступать в реакцию Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека с шести- и семичленными циклическими кетонами, давая соответствующие спироциклические соединения. Более стабильные α -диазолактамы реагируют с более широким кругом циклических кетонов.
5. Продукты моноалкилирования дитиолов с помощью α -диазо- γ -лактамов проявляют высокую ингибиторную активность по отношению к металло- β -лактамазам VIM-1 и NDM-1, а некоторые из полученных пирролидинов являются агонистами рецептора TAAR1. Это подтверждает значимость разработанных синтетических подходов для получения биологически активных соединений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

1. **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. Synthetic exploration of α -diazo γ -butyrolactams // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 2397-2400.
2. **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Krasavin, M. Rh₂(esp)₂-Catalysed Coupling of α -Diazo- γ -butyrolactams with Aromatic Amines // – Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 4377-4383.
3. Barkhatova, D.; **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Krasavin, M. Employing α -diazocarbonyl compound chemistry in the assembly of medicinally important aryl(alkyl)thiolactam scaffold // – Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 5798-5800.
4. **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Krasavin, M. *tert*-Butyl 3-diazo-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate – a new reagent for introduction of the privileged 2-oxopyrrolidin-3-yl motif *via* Rh^{II}-catalyzed X-H insertion reactions // – Eur. J. Org. Chem. – 2020. – P. 2013-2018.
5. Eremeyeva, M.; **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Krasavin, M. Preparation and in situ use of unstable N-alkyl α -diazo- γ -butyrolactams in Rh^{II}-catalyzed X-H insertion reactions. // – Beistein J. Org. Chem. – 2020, – V. 16, – P. 607-610.
6. Eremeyeva, M.; **Zhukovsky, D.**; Dar'in, D.; Krasavin, M. The use of α -diazo- γ -butyrolactams in the Büchner-Curtius-Schlotterbeck reaction of cyclic ketones opens new entry to spirocyclic pyrrolidones. // – Synlett – 2020, – V. 31, – P. 982–986.

Доклады на конференциях

1. **Д. Д. Жуковский**, Д. Д. Бархатова, Д. В. Дарьин, М. Ю. Красавин. Реакции O-H и S-H внедрения с участием стабильных α -диазо- γ -лактамов // – Сборник материалов школы-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского», Иркутск, 25-28 февраля 2020 года