НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кемський Сергій Володимирович

УДК 547.233 + 547.495.1 + 547.77 + 547.856 + 547.88

СТРУКТУРНА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4]ДІАЗЕПІНОВИХ СИСТЕМ

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович,
Інститут органічної хімії НАН України,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович,
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
завідувач кафедри органічної хімії

кандитат хімічних наук, доцент
Гордієнко Ольга Василівна,
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
доцент кафедри органічної хімії

Захист дисертації відбудеться "16" березня 2017р. о 16^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська, 5).

Автореферат розісланий "8" лютого " 2017р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01
доктор хімічних наук Рассукана Ю.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед значного масиву азотовмісних гетероциклічних систем важливе місце належить 1,4-бензодіазепіновим сполукам, які по праву відносять до привілейованого в медичній хімії типу структур, і входять до складу біля 50 препаратів із різноманітним типом терапевтичної дії. Вони знижують тонус скелетних м'язів, демонструють протисудомну активність, потенціюють дію речовин, що пригнічують ЦНС, у тому числі алкоголю і засобів для наркозу, та відзначаються амнестичною дією.

В останні роки посилену увагу дослідників привертають гетероконденсовані аналоги 1,4-бензодіазепінів, зокрема, піразоло[1,4]діазепіни, серед яких також знайденні препарати із потужним фармакологічним потенціалом. Аналіз літературних даних засвідчує, що актуальною в синтетичному та біологічному аспектах є проблема структурної функціоналізації піразоло[1,4]діазепінів, яка дозволяє отримати ефективні інгібітори PDE4 ферменту, що можуть бути використанні для лікування астми і обструктивних хвороб легень. Разом з тим, дослідження в цьому напрямі ще не набули системного характеру. Саме тому структурна функціоналізація піразоло[1,4]діазепінів, яка видається потужним інструментом для конструювання біоперспективних сполук, є науково обгрунтованою і доцільною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетної наукової теми відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України 2012-2016 рр. "Розроблення ефективної стратегії синтезу поліфункціональних біоперспективних похідних азолів і азинів та їх конденсованих аналогів" (№ держреєстрації 0112U000013).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягала в розробці ефективних та препаративно доступних методів структурної модифікації діазепінового ядра піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінових систем.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- детально дослідити взаємодію 7-гідроксипіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів із SH-, NH- і C-нуклеофілами та встановити структуру отриманих продуктів;
- розробити ефективні підходи до спрямованої функціоналізації 7-арилпіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів по положенню 4 піразолодіазепінової системи;
- вивчити хімічну поведінку 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів по відношенню до електрофільних реагентів;
- отримати піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни з частково та повністю гідрованим діазепіновим ядром.

Об'єкт дослідження: реакції заміщення, приєднання та циклоконденсації, як метод структурної модифікації піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів.

Предмет дослідження: 7-гідрокси(арил)піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-они, 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діони та їх функціоналізовані похідні.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, ЯМР-спектроскопія [^{1}H, ^{13}C та 2D ЯМР (COSY, EXSY)], ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, квантово-хімічні методи, рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Показано, що препаративно доступні 5-аміно-N-(2,2-діалкоксиетил)піразол-4-карбоксаміди є попередниками 7-гідроксипіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів, на основі яких розроблені ефективні підходи до їх 7-сульфаніл- та 7-ациламінопохідних.

Запропоновано зручний підхід до карбофункціоналізації 7-гідроксипіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів, що базується на їх взаємодії із ціанідом калію у водному середовищі із подальшим лужним гідролізом отриманих 7-карбонітрилів до карбоксамідів та карбонових кислот.

Розроблено зручний метод структурної функціоналізації 7-арилпіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів по положенню 4, який полягає у трансформації амідного фрагмента у більш реакційноздатні S-алкілімідатний або імідоїлхлоридний. На основі синтезованих 4-метилсульфаніл- або 4-хлоропіразоло[1,4]діазепінів отримано нові функціоналізовані похідні – 4-гідразинопіразоло[1,4]діазепіни та встановлено, що їх гідролітична рециклізація приводить до 5-аміно-([1,2,4]триазин-3-іл)піразолів.

Знайдено, що реакція 1,6-дигідро-4-хлоропіразоло[3,4-e][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами є ефективним способом їх 4-амінофункціоналізації. Встановлено вплив просторових параметрів амінів на її перебіг. За допомогою методів ЯМР спектроскопії та квантової хімії оцінено особливості протонування амінофункціоналізованих піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів та їх внутрішньомолекулярної рухливості.

Розроблено оригінальний варіант синтезу нової гетероциклічної системи – піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-8-ону, який базується на циклоконденсації 1,6-дигідро-4-хлоропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів із антраніловими кислотами.

Експериментально встановлено та підтверджено квантово-хімічними розрахунками, що реакції ацилювання піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів оцтовим ангідридом та 4-толуолсульфонілізоціанатом протікають по атому N^5. Натомість реакція Вільсмейера-Хаака перебігає по атому N^8 і супроводжується розкриттям діазепінового циклу із утворенням 4-[(оксазолідиніл)піразол-5-іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамідів.

Показано, що селективне відновлення α-гідроксиламінного, азометинового та амідного фрагментів піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів є зручним методом одержання їх похідних із частково або повністю гідрованим діазепіновим циклом.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративно доступних методів структурної модифікації піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онових темплатів синтетично та біологічно значимими тіо-, аміно-, гідразино-, ціано-, амідо- та карбоксильними функціональними групами. Синтезована низка структурно модифікованих піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів та аналогів алкалоїдів хіназоліно[1,4]діазепінового ряду, які є перспективними об’єктами для біологічних досліджень.

Апробація роботи. Основні результати дисертаційної роботи доповідалися на V Українській науковій конференції "Домбровські хімічні читання – 2012" (м. Ніжин, 2012р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013р.), XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю (м. Дніпропетровськ, 2015р.), II Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих вчених "Фундаментальні та практичні дослідження в сучасній хімії" (м. Ніжин 2015р.), VI Всеукраїнській науковій конференції "Домбровські хімічні читання (м. Чернівці 2015р.) та XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 статей у фахових хімічних виданнях та тези 6 доповідей на конференціях.

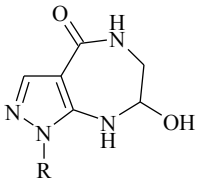
Структура і обсяг роботи. Дисертація викладена на 161 сторінці і складається із вступу, 3 розділів, висновків, списку літератури (181 найменування). В роботі є 20 таблиць та 7 рисунків. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються синтезу та структурної модифікації азоло[1,4]діазепінових систем. Результати власних досліджень автора викладені у другому та третьому розділах. В другому розділі розглянуто ключові підходи до структурної модифікації 7-гідроксипіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів, 7-арилпіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів та піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів різноманітними функціональними замісниками. Третій розділ вміщує методики одержання та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені із науковим керівником д.х.н., проф. М.В. Вовком та к.х.н. А.В. Больбутом. Квантово-хімічне моделювання можливих структур протонованої форми 4-циклоаміно-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів виконане у співпраці із к.х.н. А.А. Кирильчуком (ІОХ НАН України), квантово-хімічні розрахунки по взаємодії 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів із електрофільними реагентами – у співробітництві з к.х.н. Д.О.Мельником (Івано-Франківський національний медичний університет). Спектральні дослідження виконанні спільно із к.х.н. В.В. Піроженком та к.х.н. С.Ю. Суйковим (ІОХ НАН України). Рентгеноструктурне дослідження здійснено у співпраці з к.х.н. С.В. Шишкіною (НТК «Інститут монокристалів» НАН України м. Харків).

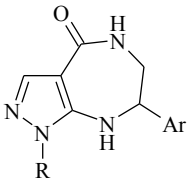
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Літературний огляд, який стосується методів синтезу та хімічних властивостей азоло[1,4]діазепінів, вказує на їх значимість для органічної та медичної хімії. При цьому особлива роль відводиться похідним піразоло[1,4]діазепінів – ключовим сполукам для дизайну та синтезу біоактивних речовин. Аналіз опрацьованого матеріалу свідчить, що незважаючи на наявність різноманітних типів

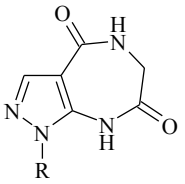
піразоло[1,4]діазепінових систем, їх хімічні перетворення, зокрема, модифікація діазепінового циклу ще не стала потужним інструментом для конструювання нових типів їх функціоналізованих похідних. Власне тому видається обгрунтованим здійснити такі перетворення на раніше синтезованих у ІОХ НАН України трьох типах піразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4-онів: 7-гідроксипохідних (**I**), 7-арилпохідних (**II**) та 2,7-діоксопохідних (**III**) (Больбут А.В. [та ін.] // Журнал орг. фарм. хімії. – 2007, 5, 64).



I



II



III

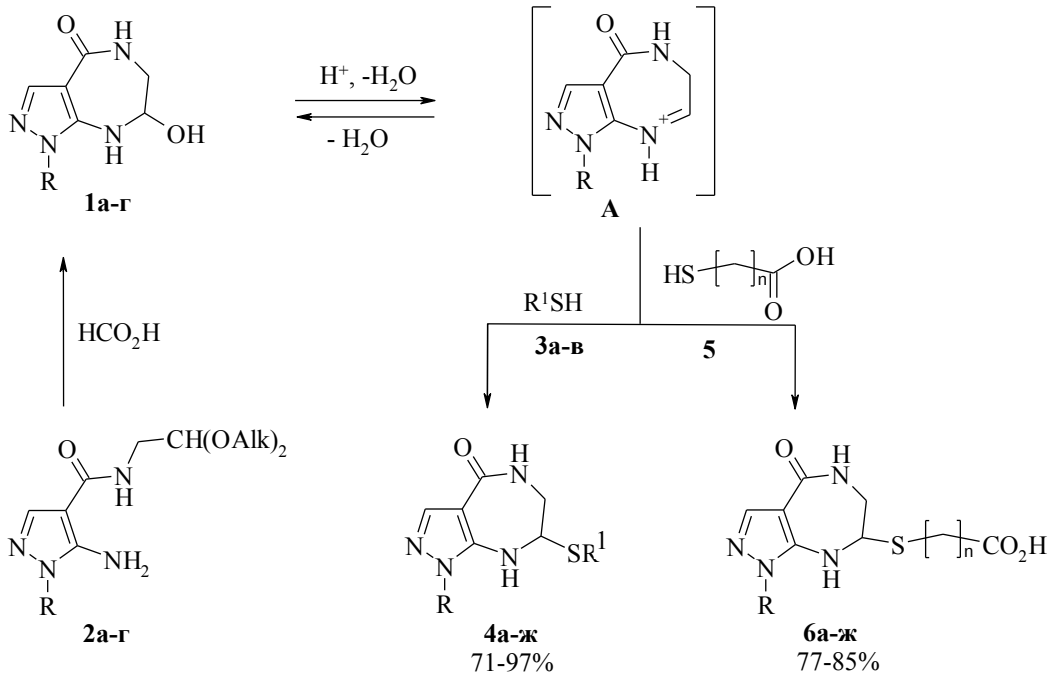
СТРУКТУРНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 7-ГІДРОКСИПІРАЗОЛО[3,4-*е*][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ

7-Сульфанілзаміщені піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепіни

З урахуванням того, що структурна модифікація діазепінових систем різноманітними угрупованнями останнім часом знаходить широке застосування в методології раціонального дизайну платформ для пошуку біоактивних речовин, 7-гідроксипіразолодіазепіни **1а-г** виявилися зручними об’єктами для вирішення такого завдання, оскільки їх гідроксильна група може бути використана для заміщення на більш нуклеофільні залишки тіолів або тіофенолів. Експериментально встановлено, що 7-гідроксипіразолодіазепіни **1а-г**, які легко утворюються в середовищі мурашиної кислоти із амідів **2а-г**, не доцільно виділяти у індивідуальному вигляді. Їх взаємодія із тіолами або тіофенолами **3а-в** реалізується через імінієві інтермедіати **А** і приводить до утворення 7-сульфанілпохідних **4а-ж** (схема 1).

Розроблений однореакторний метод синтезу цільових продуктів **4а-ж** виявився досить ефективним і при використанні в ролі SH-нуклеофілів меркаптооцтвої або β-меркаптопропіонової кислот **5**. При цьому утворюються раніше не відомі піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепінтіоалканкарбонові кислоти **6а-ж** (схема 1).

Структура синтезованих 7-сульфанілпіразоло[3,4-*е*][1,4]діазепінів **4а-ж** та **6а-ж** узгоджується із результатами вимірювань їх спектральних параметрів. Зокрема, типовими для ІЧ спектрів є смуги поглинання груп C=O в інтервалі 1685-1695 см$^{-1}$ і N-H в інтервалі 3330-3420 см$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H поряд із сигналами NH-протонів наявні мультиплети протонів H^6 (3.16-3.65 м.ч.) та уширені синглети протонів H^7 (4.88-5.36 м.ч.). Для спектрів ЯМР ^{13}C найбільш характерними є сигнали атомів вуглецю діазепінового циклу: C^4 (165-167 м.ч.), C^6 (45-46 м.ч.) та C^7 (60-62 м.ч.).



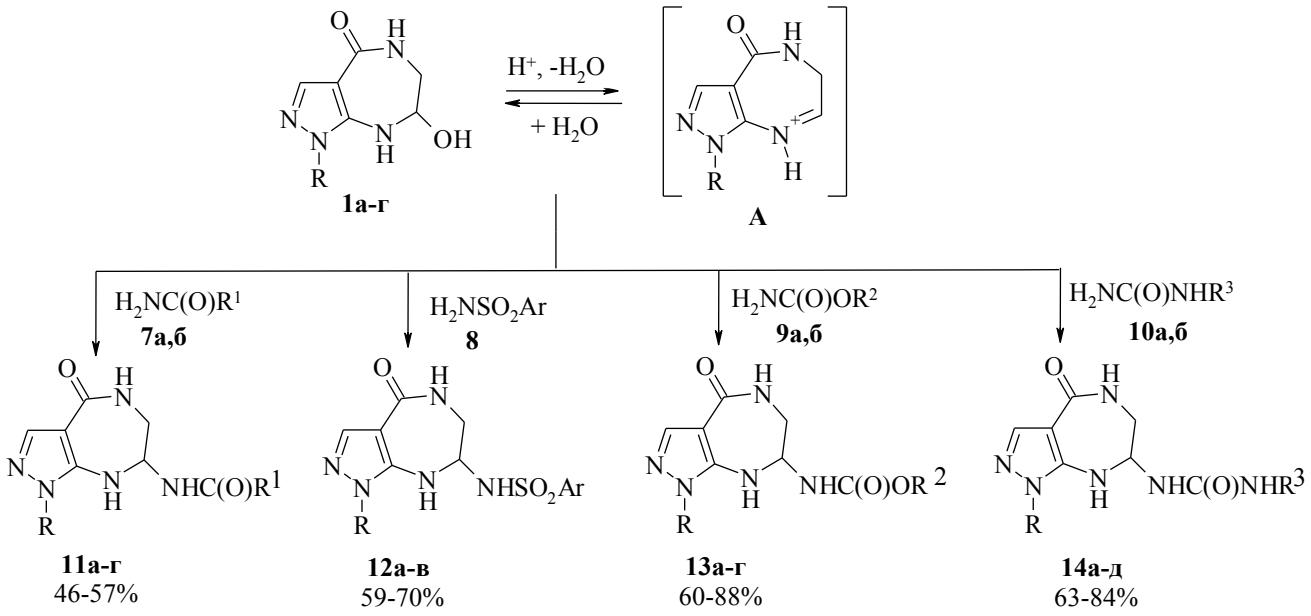
1,2: R = Me (**а**), $PhCH_2$ (**б**), Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**); **3:** R^1 = $PhCH_2$ (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**), 2-OHC_6H_4 (**в**); **4:** R = Me, R^1 = $PhCH_2$ (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**), 2-OHC_6H_4 (**в**); R = $PhCH_2$, R^1 = 4-ClC_6H_4 (**г**), 2-OHC_6H_4 (**д**); R = Ph, R^1 = $PhCH_2$ (**е**), 4-ClC_6H_4 (**є**); R = 4-FC_6H_4, R^1 = $PhCH_2$ (**ж**); **5**: n = 1, 2; **6:** n = 1; R = Me (**а**), CH_2Ph (**б**), Ph (**в**); 4-FC_6H_4 (**г**); n = 2, R = Me (**д**), $PhCH_2$ (**е**), Ph (**є**), 4-FC_6H_4 (**ж**).

Схема 1

7-Ациламінофункціоналізовані піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепіни

При використанні в ролі NH-нуклеофілів низькоосновних аміносполук (амідів **7а**,**б**, сульфаміду **8**, карбаматів **9а**,**б** та сечовин **10а,б** на основі гідроксипохідних **1а-г** були синтезовані невідомі раніше 7-N-ациламінофункціоналізовані піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепін-4-они **11а-г**, **12а-в**, **13а-г** та **14а-д**. Знайдені умови перебігу такої реакції, яка здійснюється у водному середовищі в присутності каталітичних добавок хлоридної кислоти. Можна достовірно стверджувати, що як і в попередньому випадку в умовах перебігу реакції має місце протонування гідроксильної групи сполук **1а-г**, подальше відщеплення води та утворення високоелектрофільного інтермедіата імінієвого типу **А**, на який власне і направлена атака HN-реагенту (схема 2).

Склад та структура синтезованих 7-ациламінопіразолодіазепінів **11а-г**, **12а-в**, **13а-г** та **14а-д** узгоджується із результатами вимірів їх хроматомас-, ІЧ-, ЯМР ^{1}H та ^{13}C спектрів. Серед них найбільш доказовими є спектри ЯМР ^{1}H із мультиплетами протонів H^6 в діапазоні 3.09-3.361 м.ч. та H^7 в діапазоні 4.88-5.59 м.ч., а також спектри ЯМР ^{13}C, в яких строго прописуються характерні сигнали діазепінового циклу : C^4 при 165 м.ч., C^6 при 42-46 м.ч. та C^7 при 57-62 м.ч.



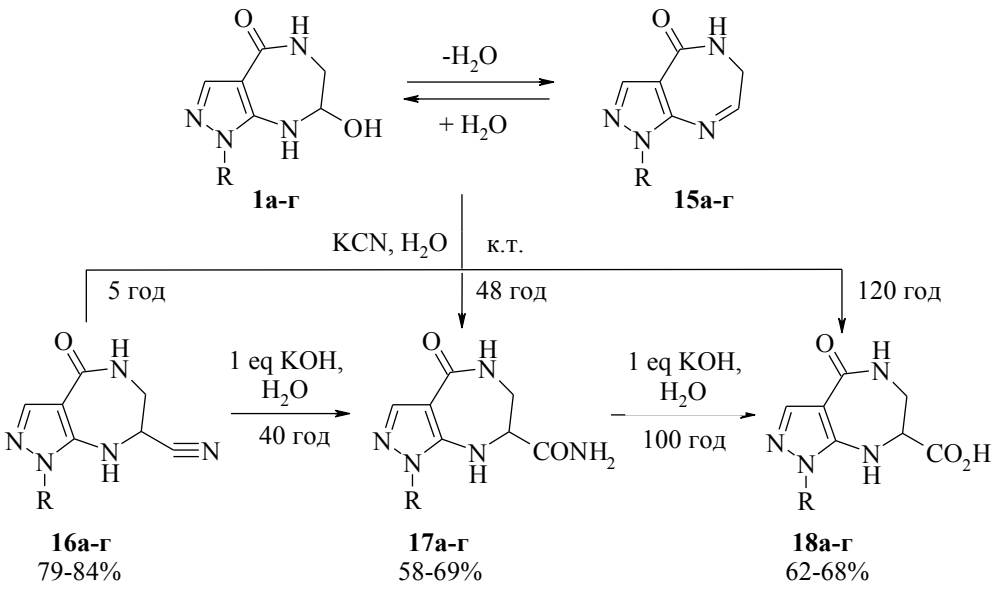
1: R = Me (**а**), $PhCH_2$(**б**), Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**); **7**: R^1 = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$(**б**); **8** Ar = 4-MeC_6H_4; **9**: R^1 = Et (**а**), $PhCH_2$(**б**); **10**: R^1 = CF_3CH_2 (**а**), Ph(**б**); **11**: R = Me, R^1 = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$(**б**); R = Ph, R^1 = Ph (**в**), 4-$MeOC_6H_4$(**г**); **12**: Ar = 4-MeC_6H_4, R = Me (**а**), Ph(**б**), 4-FC_6H_4 (**в**); **13**: R = Me, R^2 = Et (**а**), $PhCH_2$(**б**); R = Ph, R^2 = Et (**в**); R = 4-FC_6H_4, R^2 = $PhCH_2$ (**г**); **14**: R = Me, R^3 = CF_3CH_2 (**а**), Ph (**б**); R = $PhCH_2$, R^3 = CF_3CH_2 (**в**), Ph (**г**); R= 4-FC_6H_4, R^3 =Ph (**д**).

Схема 2

7-Карбофункціоналізовані піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепіни

Окрім SH та NH-нуклеофілів, досить актуальною є модифікація діазепінового ядра іншими нуклеофільними реагентами. Використання калій ціаніду в ролі С-нуклеофіла виявилось ефективним прийомом для отримання нових піразолодіазепін-7-карбонітрилів, карбоксамідів та карбонових кислоти. Оскільки 7-гідроксипіразолодіазепіни **1а-г** можуть існувати у рівновазі із дегідратованою формою **15а-г**, їх обробка ціанідом калію дозволяє, регулюючи час перебігу процесу, скеровувати реакцію в бік утворення нітрилів, амідів та карбонових кислот. Так, при експонуванні реакційної суміші впродовж 6-8 год із неї були виділені нітрили **16а-г**. Наслідком пролонгування реакції протягом 48-60 год є утворення амідів **17а-г**. І нарешті, при перебігу реакції впродовж 120 год були виділенні кислоти **18а-г** (схема 3).

Нами встановлено, що первинними продуктами виявленого ланцюга перетворень є нітрили **16а-г**, які отримуються приєднанням ціанід-аніона до азометинової групи діазепіну **15а-г** за механізмом реакції Штреккера. Подальший гідроліз нітрильної групи до амідної, а потім і до карбоксильної також протікає в умовах лужного каталізу, що підтверджено нами незалежними прикладами синтезу амідів **17а,б** із нітрилів **16а,б** та кислот **18а,б** із амідів **17а,б** при дії гідроксиду калію (схема 3).



16-18: R = Me (**а**), $PhCH_2$ (**б**), Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**).

Схема 3

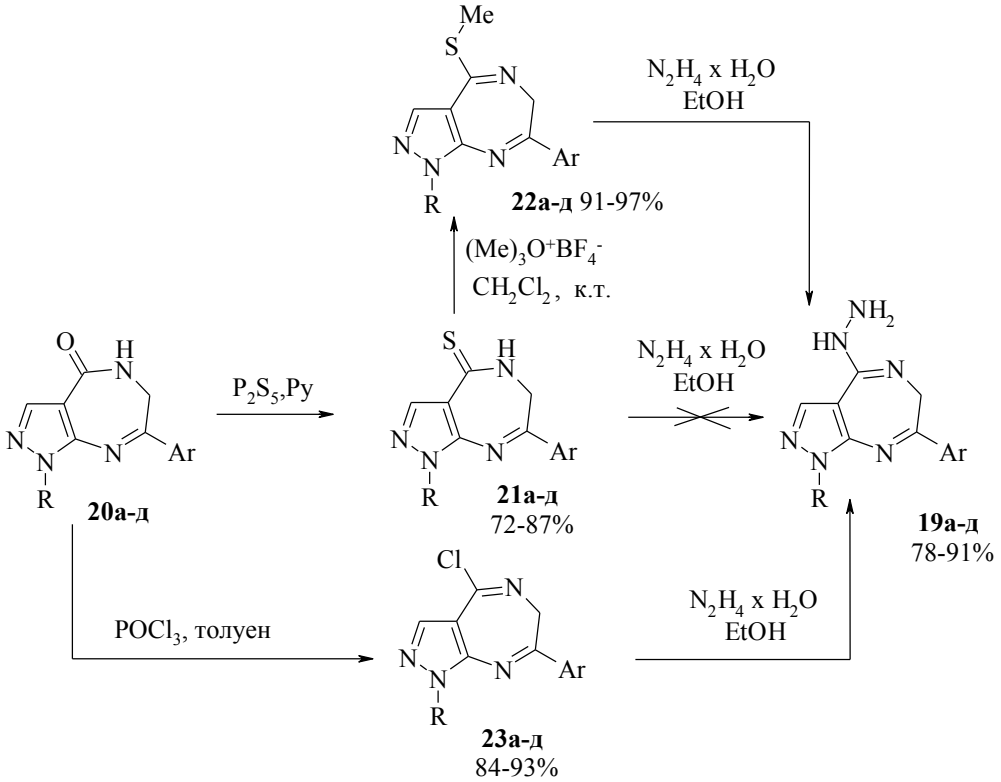
Доказовим фактом формування 7-карбофункціоналізованих піразолодіазепінових систем служить наявність в спектрах ЯМР ^{13}C всіх синтезованих сполук сигналів атомів C^6 в діапазоні 42-43 м.ч. та C^4 в діапазоні 164-166 м.ч. У свою чергу, сигнали атомів C^7 для нітрилів **16а-г** фіксується при 46 м.ч., а для амідів **17а-г** і кислот **18а-г** вони зсуваються на 10-12 м.ч. в область слабого поля. В спектрах ЯМР ^1H протони H^7 діазепінового циклу прописуються для нітрилів **16а-г** дублетами в інтервалі 4.96-5.06 м.ч. із КССВ 5.5 Гц, для амідів **17а-г** – широкими синглетами або мультиплетами в інтервалі 3.97-4.04 м.ч., а для кислот **18а-г** – синглетом при 4.26-4.31 м.ч. Внаслідок наявності у всіх цільових структурах хірального атома C^7 протони метиленової групи є нееквівалентними і проявляються у вигляді двох мультиплетних груп АВ сигналів спінової системи АВХ, які додатково розщеплюються за рахунок спін-спінової взаємодії із NH-протонами. Характер функціональних замісників біля атома C^7 тільки в незначній мірі позначається на їх хімічних зсувах, які охоплюють діапазон 3.19-3.46 м.ч (для H^6_B) і 3.44-3.74 м.ч. (для H^6_A).

СТРУКТУРНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ 7-АРИЛПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ

Синтез та гідролітична рециклізація 4-гідразино-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів

Нами досліджена можливість введення в положення 4 піразолодіазепінової системи гідразиногрупи шляхом перетворення їх амінокарбонільних фрагментів в іміногідразинні. Такий вибір функціональної групи обумовлений здатністю структурно близьких α-гідразинобензоазепінів і α-гідразиноазинів виступати в ролі ефективних 1,4-бінуклеофілів в процесах анелювання триазольних і триазинових циклів.

З урахуванням літературних даних стосовно перетворення тетрагідро-1*H*-2-бензо[*c*]азепін-1-тіонів до відповідних 1-гідразинопохідних при тривалому нагріванні з надлишком гідразин-гідрату, нам видавалось доцільним використати такий підхід і для отримання раніше невідомих 4-гідразинопіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів **19а-д**. З цією метою діазепінони **20а-д** взаємодією з пентасульфідом фосфору в піридині при 80-85°С були перетворені з виходами 74-83% в діазепінтіони **21а-д**. Виявлено, що на відміну від своїх бензоазепінових тіоаналогів, вони не піддаються конденсації з гідразин-гідратом навіть при 50 год кип'ятінні в етанолі. З цієї причини для підвищення реакційної здатності тіоамідного угруповання була зроблена спроба його трансформації в S-алкілімідатну структуру. Експериментально встановлено, що найбільш ефективним алкілюючим агентом для вирішення такого завдання є сіль Меєрвейна (тетрафтороборат триметилоксонію), яка при кімнатній температурі практично з кількісними виходами дозволяє отримувати 4-метилсульфанілдіазепіни **22а-д**. Останні, в свою чергу, при 2 год кип'ятінні в етанолі гладко реагують з надлишком гідразин-гідрату з утворенням цільових (піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-іл)гидразинів **19а-д.** Не менш привабливим є розроблений нами інший варіант синтезу гидразинів **19а-д**, який базується на попередньому перетворенні діазепінонів **20а-д** при дії хлорокису фосфору при 90-95°С в 4-хлоропохідні **23а-д** з їх подальшим 2 год нагріванням з надлишком гідразин-гідрату в киплячому етанолі (схема 4).



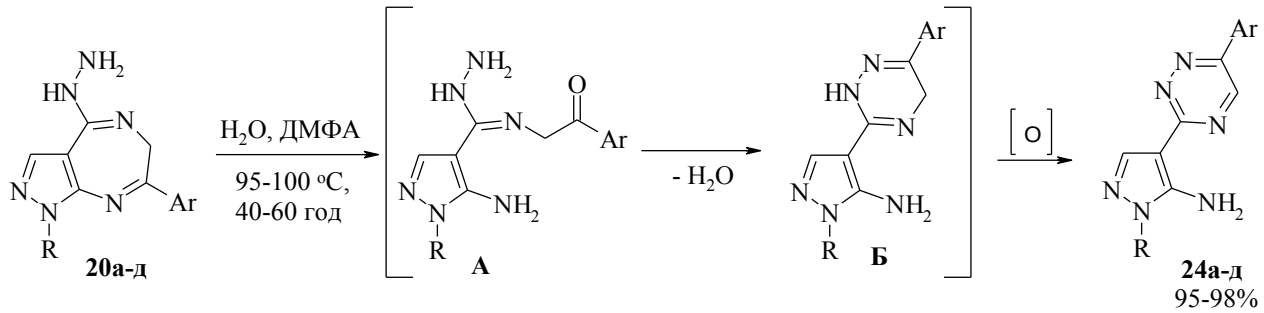
19-23: R = Me, Ar = Ph (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**); R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**в**), 4-ClC_6H_4 (**г**); R = Ar = Ph (**д**).

Схема 4

В спектрах ЯМР ^{1}H сполук **19а-д** поряд із типовими синглетами метиленових протонів діазепінового циклу при 4.16-4.27 м.ч. є розширені дублети протонів груп

NH_2 при 6.40-6.72 м.ч. і NH при 10.54- 10.81 м.ч., які також можуть бути віднесені і до NH протонів таутомерної аміногідразонної форми.

Для виявлення синтетичного потенціалу 4-гідразинодіазепінів **19а-д** в реакціях анелювання фармакофорних 1,2,4-триазольних і 1,2,4-триазинових циклів, була досліджена можливість їх взаємодії з моноцентровими (етилхлороформіат) та біцентровими (діетилоксалат і хлороацетилхлорид) електрофільними реагентами. Аналіз реакційних сумішей методом хроматомас-спектрометрії показав, що їх 40 год нагрівання при 95-100°С в диметилформаміді не приводить до продуктів циклоконденсації за участю зазначених реагентів, а супроводжується розкриттям діазепінового циклу. Детальне дослідження даного процесу для самих сполук **20а-д** дозволило зробити висновок, що в таких умовах відбувається гідролітичне розщеплення азометинового зв'язку діазепінового циклу і утворення інтермедіатів 5-аміно(піразол-4-іл)амідразонного типу **А**, які, за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії ароїльної та гідразинної груп, зазнають циклізації до 5,6-дигідро-1,2,4-триазинів **Б**. Останні в умовах реакції нестійкі і піддаються окисненню киснем повітря, що приводить до 5-аміно-([1,2,4]триазин-3-іл)піразолів **24а-д** (схема 5).



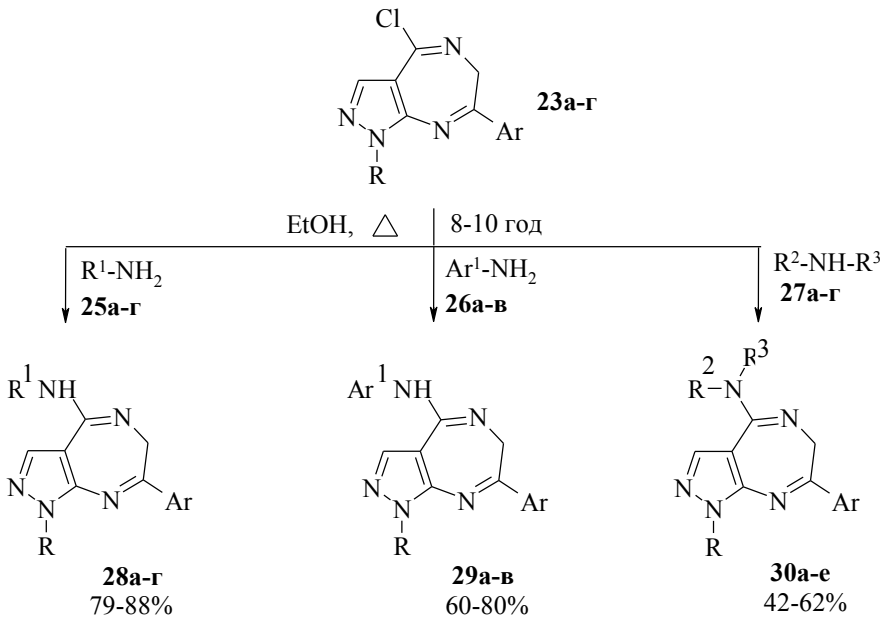
24: R = Me, Ar = Ph (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**); R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**в**), 4-ClC_6H_4 (**г**); R = Ar = Ph (**д**).

Схема 5

Будова синтезованих сполук **24а-д** підтверджена результатами вимірів ІЧ, ЯМР ^{1}H і ^{13}C спектрів. Зокрема, в ІЧ спектрах наявні дві смуги середньої інтенсивності групи NH_2 в інтервалах 3354-3361 і 3470-3475 см$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H наявні широкі синглети протонів аміногрупи піразольного циклу при 6.65-6.83 м.ч. і синглети H^5 протонів триазинового кільця при 9.18-9.27 м.ч. Формування триазинового циклу також фіксується в спектрах ЯМР ^{13}C сигналами атомів C^5 при 146-147 м.ч., C^3 при 148 м.ч. та C^6 при 151 м.ч.

4-Амінозаміщені 1,6-дигідропіразоло[3,4-*е*][1,4]діазепіни

Для синтезованих нами 4-хлоропіразолодіазепінів **23а-г** була детально досліджена їх взаємодія із широким набором різноманітних аміносполук: первинними алкіламінами **25а-г**, ароматичними амінами **26а-в** та вторинними циклоалкіламінами **27а-г.** Встановлено, що вказані аміни реагують при 8-10 год кип’ятінні в етанолі і приводять у випадку сполук **25а-г** та **26а-в** до гідрохлоридів амінодіазепінів **28а-г** та **29а-в** (схема 6).



23: R = Me, Ar= Ph (**а**), R = $PhCH_2$, Ar = 4-ClC_6H_4 (**б**), 4-$MeOC_6H_4$ (**в**), R = Ar= Ph (**г**); **25**: R^1 = $PhCH_2$ (**а**), CH_2CH_2OH (**б**), $CH_2CH_2NMe_2$ (**в**), $CH_2CH_2N(CH_2CH_2O\ CH_2CH_2)$ (**г**); **26**: Ar^1 = 4-MeC_6H_4 (**а**), 4-$CF_3C_6H_4$ (**б**), 3,5-$(MeO)_2C_6H_3$ (**в**); **27**: R^2R^3 = $(CH_2)_4$ (**а**), $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ (**б**), $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ (**в**), $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$ (**г**), $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2$) (**д**); **28**: R = R^1 = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**а**), R = Ar = Ph, R^1 = CH_2CH_2OH (**б**); R = $PhCH_2$, Ar = 4-ClC_6H_4, R^1 = $CH_2CH_2NMe_2$ (**в**), R = Me, Ar = Ph, R^1 = $CH_2CH_2N(CH_2CH_2O\ CH_2CH_2)$ (**г**); **29:** R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, Ar^1 = 4-MeC_6H_4 (**а**), Ar^1 = 4-$CF_3C_6H_4$ (**б**), R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, Ar^1 = 3,5-$(MeO)_2C_6H_3$ (**в**); **30**: R = Me, Ar= Ph, R^2R^3 = $(CH_2)_4$ (**а**), R = Me, Ar = 4-ClC_6H_4, R^2R^3 = $(CH_2)_4$ (**б**), R = Me, Ar= Ph, R^2R^3 = $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ (**в**), R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R^2R^3 = $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ (**г**), R = Ar= Ph, R^2R^3 = $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ (**д**), R^2R^3 = $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2$) (**е**).

Схема 6

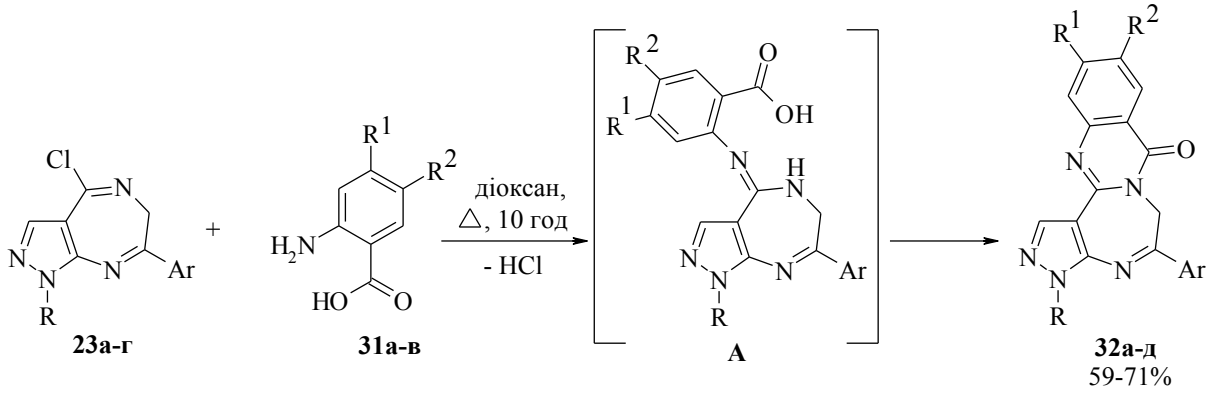
В свою чергу, циклоалкіламіни **27а-г** дають продукти заміщення у вигляді гідрохлоридів, вміст яких за даними хроматомас спектрів не перевищував 60-80%. Нейтралізацією бікарбонатом натрію вони були переведені у вільні основи **30а-е**, виходи яких після хроматографічного очищення сягали 42-62%. Варто зазначити, що реакція із вторинними амінами дуже чутлива до їх просторових параметрів і тому діетил- або діізопропіламін не схильні до взаємодії із 4-хлоропохідними **23а-д.**

Особливістю спектрів сполук **30а-е** є наявність широких сигналів нееквівалентних протонів CH_2^6 з проявом обміну (за положенням у відношенні до циклу) в діапазоні 3.50-5.19 м.ч.

Синтез нової гетероциклічної системи піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназоліну

З метою отримання нових гетероциклічних аналогів алкалоїдів хіназоліно[1,4]бензодіазепінового типу, як перспективних об'єктів для біодосліджень, нами розроблено ефективний варіант синтезу перших представників

раніше невідомої гетероцикличної системи піразоло[1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназоліну. Його особливістю є формування хіназолінового скелету не за рахунок амідинового фрагмента діазепінового циклу, а за рахунок імідоїлхлоридної функції, що дозволяє використовувати доступні антранілові кислоти і проводити процес в одну стадію. Знайдено, що хлоропіразолодіазепіни **23а-г** реагують із антраніловими кислотами **31а-в** при 10 год кипятінні в діоксані із утворенням піразолодіазепінхіназолін-8-онів **32а-д.** Даний процес реалізується за схемою нуклеофільного заміщення атома хлору в положенні 4 на *орто*-карбоксиаміноарильний фрагмент із утворенням інтермедіата амідинового типу **А**, який затим піддається внутрішньомолекулярній циклоконденсації, що приводить до формування хіназолінового циклу цільових сполук **32а-д** (схема 7).



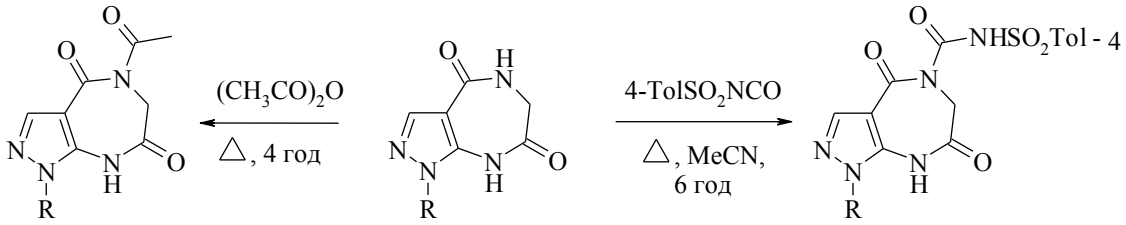
23: R = Me, Ar = Ph (**а**), R = $PhCH_2$, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), R = $PhCH_2$, Ar = 4-ClC_6H_4 (**в**), R = Ar = Ph (**г**); **31**: $R^1 = R^2 = H$ (**а**), R^1 = H, R^2 = Me (**б**), $R^1 = R^2$ = MeO (**в**); **32**: R = Me, $R^1 = R^2$ = H, Ar = Ph (**а**); R = R^2 =Me, R^1 = H, Ar = Ph (**б**); R = $PhCH_2$, $R^1 = R^2$ = H, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (**в**); R = $PhCH_2$, $R^1 = R^2$ = MeO, Ar = 4-ClC_6H_4 (**г**); R = Ar = Ph, $R^1 = R^2$ = MeO (**д**).

Схема 7

Електрофільна функціоналізація 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів

Продовжуючи дослідження по спрямованій модифікації піразолодіазепінових систем було доцільним здійснити деякі перетворення піразолодіазепіндіонів **33**. З урахуванням поліфункціонального характеру 1,4-діазепінового циклу, що містить амідні фрагменти і активовану метиленову групу, логічно було допустити, що перспективним напрямком їх функціоналізації будуть реакції із електрофільними реагентами.

Встановлено, що піразолодіазепіни **33а-в** є нереакційноздатними по відношенню до таких типових ацилюючих реагентів як ацетил(трихлороацетил, бензоїл, 4-нітробензоїл)хлориди. Одначе 4 год кип'ятіння сполук **33а-в** в оцтовому ангідриді приводить до N^5-ацилпохідних **34а-в** (схема 8).



34а-в 69-87% **33а-в** **35а-в** 81-86%

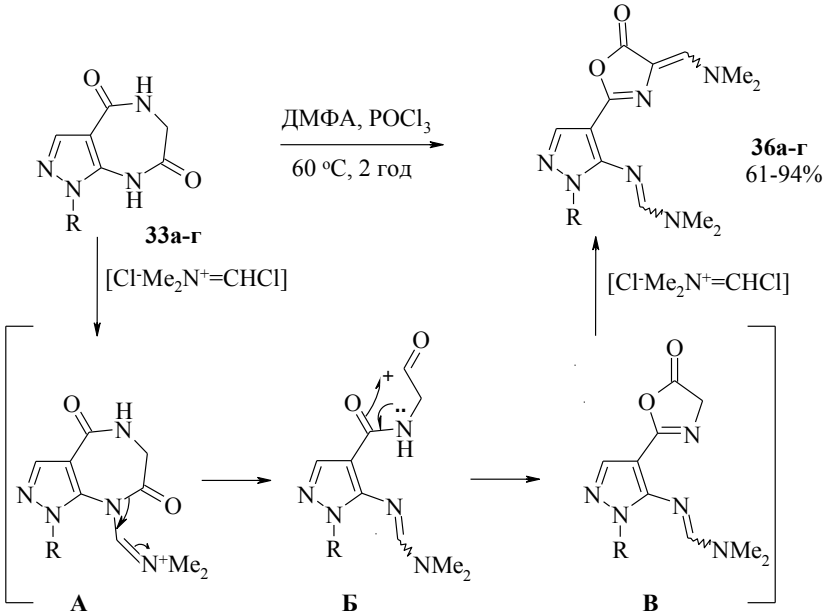
33-35: R = Me (**а**), CH_2Ph (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**).

Схема 8

Піразолодіазепіндіони **33а-в** виявилися пасивними і по відношенню до фенілта 4-хлорофенілізоціанатів. У той же час, більш реакційноздатний 4-толуолсульфонілізоціанат схильний до N^5-карбамоїлюванню сполук **33а-в** при 6 год кип'ятінні в ацетонітрилі з утворенням похідних **35а-в** (схема 8).

Напрямок атаки досліджених електрофілів на амідний атом азоту в положенні 5 біциклічних систем типу **33** підтверджується спектрами ЯМР ^1H отриманих продуктів **34а-в** та **35а-в**, в яких наявні широкі синглети протонів NH^8 в діапазоні 11.44-11.54 м.ч.

На відміну від розглянутих вище прикладів N^5-ацилювання, взаємодія піразолодіазепіндіонів **33а-г** із реагентом Вільсмейера-Хаака перебігає із розкриттям діазепінового циклу і приводить до похідних 4-[(оксазоліденіл)піразол-5-іл]-N,N-диметилформамідину **36а-г**. Найбільш ймовірно, що такий процес реалізується за схемою первинного N^8-іміноалкілування з утворенням нестійких адуктів **А**, які, за рахунок розриву зв'язку N^8-C(O), через інтермедіати **Б** перетворюються в проміжні 4-оксазолінілпіразоли **В**. Метиленова група останніх в умовах реакції піддається додатковій дії реагенту Вільсмейера-Хаака, внаслідок чого утворюються продукти **36а-г** (схема 9). Будова отриманих речовин строго доказана на прикладі сполуки **36а** методом рентгеноструктурного аналізу (рис 1).



33, **36**: R = Me (**а**), CH_2Ph (**б**), Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**).

Схема 9

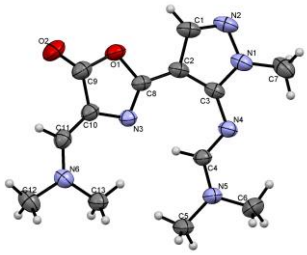


***Рис.1**. Загальний вигляд молекули сполуки **36а** за даними РСА*

Для пояснення виявленої хімічної поведінки піразолодіазепіндіонів **33а-г** по відношенню до електрофільних реагентів нами у співпраці із к.х.н. Д.О. Мельником (Івано-Франківський Національний медичний університет), проведено квантово-хімічні розрахунки.

З урахуванням того, що можливість взаємодії визначається взаємним розташуванням граничних орбіталей нуклеофіла і електрофіла на рис. 2 зображено відносне розташування граничних орбіталей реагентів. Найбільш ефективна орбітальна взаємодія між нуклеофілом *(піразолодіазепін **33а**)* і електрофілом відбувається в тому випадку, коли енергія ВЗМО нуклеофіла наближається до енергії НВМО електрофіла. Такий варіант взаємодії реалізується з меншою енергією активації і можливий між сполукою **33а** та реагентом Вільсмейера-Хаака (Е3). Для останнього характерна катіонна структура і його енергетичний рівень сильно зміщений вниз. Енергетичні рівні оцтового ангідриду (Е1) і 4-толуолсульфонілізоціанату (Е2) практично близькі до таких для піразолодіазепіну **33а** і тому ефективної орбітальної взаємодії між ними не буде, а енергія активації таких процесів повинна бути високою.

При наявності ефективної орбітальної взаємодії місце електрофільної атаки буде визначатися максимальним негативним зарядом на атомі, великим позитивним індексом Фукуї (f^-) і максимальним коефіцієнтом ВЗМО. Порівнювання цих трьох параметрів для сполуки **33а** (табл. 1) показує, що найбільш вигідним місцем електрофільної атаки є атом азоту в положенні 8 ($f^- = 0.053$). Менш імовірним видається його приєднання по положенню 5 ($f^- = 0.016$) і сильно затруднене по 6 положенню.

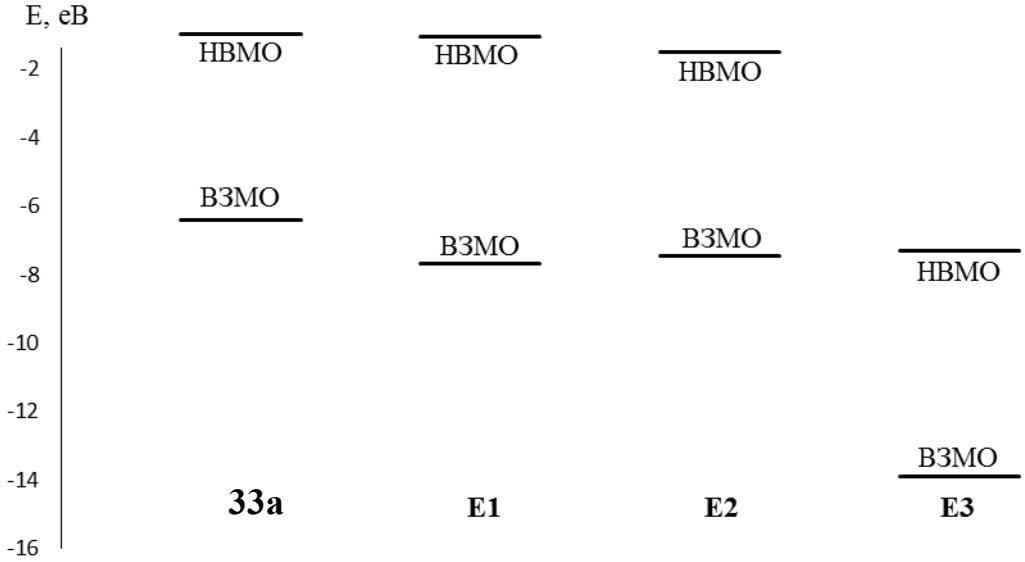


***Рис 2.** Енергії граничних орбіталей реагуючих речовин*

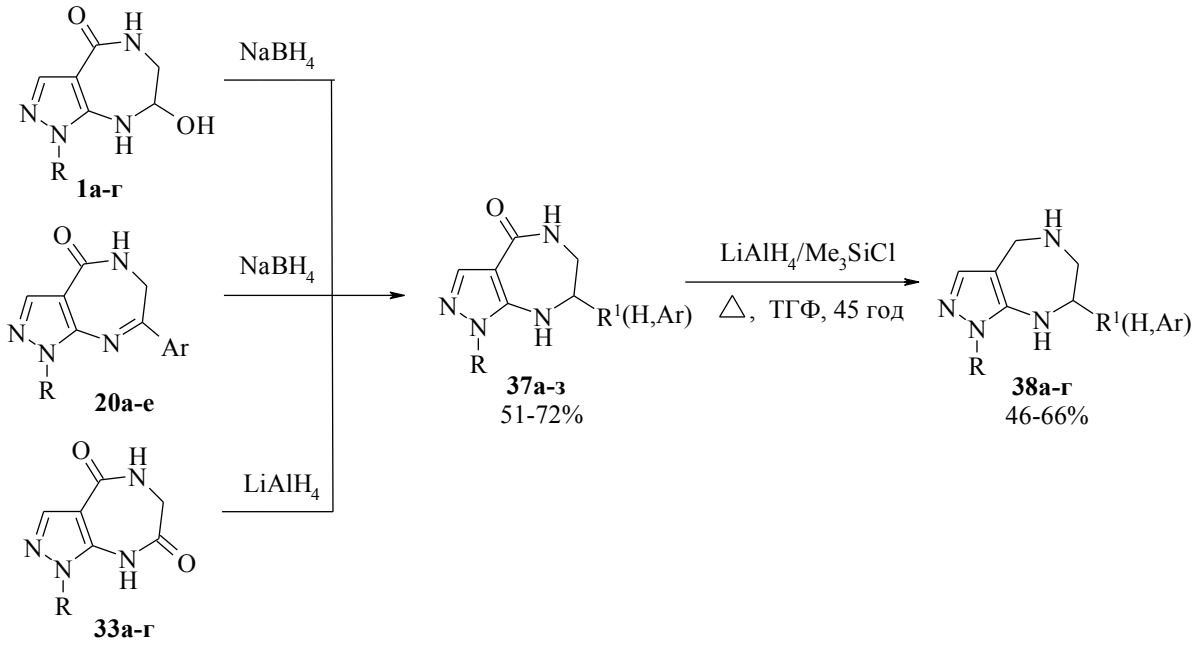
Табл.1. *Заряди на атомах, локальні індекси Фукуї для електрофільної атаки (f^-) і коефіцієнти ВЗМО для сполуки* ***33а****.*

Номер атома	атом	заряд	f^- індекс Фукуї для електрофільної атаки	Коефіцієнти ВЗМО
1	N	-0,346	-0,005	-0,092
2	N	-0,306	0,149	0,584
3	C	0,114	0,048	0,216
4	C	0,548	0,036	-0,002
5	**N**	**-0,577**	**0,016**	**0,166**
6	**C**	**-0,103**	**-0,018**	**-0,004**
7	C	0,566	0,010	0,107
8	**N**	**-0,651**	**0,053**	**0,536**

За даними розрахунку енергії продуктів, які можуть утворюватися в положеннях 5 і 8, як місцях найбільш імовірної електрофільної атаки, знайдено, що енергія продуктів приєднання по положенню 5 менша, ніж по 8 положенню на 17.37 кДж/моль при ацилюванні та на 5.95 кДж/моль при карбамоїлюванні. Оскільки в разі оцтового ангідриду і 4-толуолсульфонілізоціанату відсутня ефективна орбітальна взаємодія, термодинамічно вигідним видається утворення продуктів приєднання по 5-му положенню піразолодіазепіновох систем 4.

Гідрування діазепінового циклу піразоло[3,4-е][1,4]діазепінів

В плані використання піразолодіазепінових сполук, як платформ для створення фокусованих бібліотек для біологічного скринінгу, особливого значення набувають їх представники із частково або повністю гідрованим діазепіновим циклом. В діазепінових ядрах сполук **1а-в, 20а-е** та **33а-г** є функціональні азотовмісні фрагменти, що вирізняються реакційною здатністю по відношенню до типових відновлюючих реагентів. Так, при дії на сполуки **1а-в** і **20а-е** борогідриду натрію в ізопропанолі при кімнатній температурі відбувається відновлення відповідних гідроксиметиламіно- та азометинових груп з утворенням відповідних тетрагідропіразолодіазепінонів **37а-з.** Піразолодіазепіндіони **33а-в** при обробці 2-кратним надлишком літійалюмогідриду в киплячому тетрагідрофурані протягом 4 год перетворюються в тетрагідропохідні **37а-в.** На прикладі сполук **37а-в,є** показано, що їх відновлення в гексагідропохідні **38а-г** відбувається при дії 5-кратного надлишку системи $LiAlH_4$-Me_3SiCl і 40-45 год кип'ятінні в тетрагідрофурані (схема 10).



1, **33:** R = H, R = Me (**а**), $PhCH_2$ (**б**), Ph (**в**); **20**, R = Me, Ar = Ph (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**), 4-$MeOC_6H_4$ (**в**); R = $PhCH_2$, Ar = Ph (**г**); R = Ar =Ph (**д**), R = 4-FC_6H_4, Ar =Ph (**е**); **37**, R^1 = H, R = Me (**а**), $PhCH_2$ (**б**), Ph (**в**); R = Me, Ar = Ph (**г**), 4-ClC_6H_4 (**д**), 4-$MeOC_6H_4$ (**е**); R = $PhCH_2$, Ar = Ph (**є**); R = Ar =Ph (**ж**), R = 4-FC_6H_4, Ar =Ph (**з**); **38**, R = Me, R^1 =H (**а**), R =$PhCH_2$, R^1 =H (**б**), Ph (**в**); R =Ph, R =H (**г**).

Схема 10

Будова гексагідропіразолодіазепінів **38а-г**, виділених у вигляді вільних основ (сполуки **38а,г**) або дигідрохлоридів (сполуки **38б,в**) також підтверджується їх спектральними характеристиками. Зокрема, в ІЧ-спектрах смуги поглинання груп N-H проявляються в інтервалах 3240-3370 $см^{-1}$ (сполуки **38а-в**) та 3150-3250 (сполука **38г**). В спектрах ЯМР ^1H наявні мультиплети трьох метиленових груп гідрованого [1,4]діазепінового циклу, а в спектрах ЯМР ^{13}C - відповідні атоми вуглецю прописуються в діапазонах 41-45 м.ч., 49-50 м.ч. та 50-54 м.ч.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційного дослідження розроблена ефективна та препаративно зручна методологія структурної модифікації діазепінового ядра піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепінів хімічно та біологічно перспективними ациклічними та гетероциклічними групами. З'ясовано вплив реакційних умов, електронних та просторових факторів, які контролюють перебіг процесів функціоналізації діазепінового ядра піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепінів.

1. Запропоновано однореакторний метод синтезу раніше невідомих 7-сульфаніл-, 7-ациламіно- та **7**-карбофункціоналізованих піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепін-4-онів, який грунтується на внутрішньомолекулярній кислотно-каталізованій циклізації 5-аміно-N-(2,2-діалкоксиетил)піразол-4-карбоксамідів у відповідні 7-гідроксипіразоло[3,4-*е*][1,4]діазепіни, та їх подальшій взаємодії із SH-, NH- та C-нуклеофільними реагентами.

2. Зреалізовано варіанти структурної модифікації 7-арилзаміщених піразоло[3,4-*е*][1,4]діазепін-4-онів по положенню 4 діазепінового циклу

перетворенням амідної функції в тіоамідну або імідоїлхлоридну для подальшого нуклеофільного заміщення на аміно- або гідразиногрупи.

3. Встановлено, що процес рециклізації 4-гідразинопіразолодіазепінів до 5-аміно-([1,2,4]триазин-3-іл)піразолів відбувається через гідролітичне розкриття азометинового зв'язку діазепінового циклу із утворенням проміжних 5-амінопіразол-4-амідразонів.

4. Циклоконденсацією 4-хлоропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів синтезована нова гетерициклічна система – піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін, яка є аналогом алкалоїдів хіназоліно[1,4]діазепінового ряду.

5. Експериментально показано та підтверджено квантово-хімічними розрахунками, що ацилювання оцтовим ангідридом та 4-толуолсульфонілізоціанатом 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів реалізується по положенню 5. Взаємодія із реактивом Вільсмейера-Хаака перебігає по положенню 8 і супроводжується розкриттям діазепінового циклу із утворенням 4-[(оксазолідиніл)піразол-5-іл]-*N*,*N*-диметилімідоформамідів.

6. Розроблено регіоселективні варіанти відновлення 7-гідрокси(арил)піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів та піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів доступними реагентами та синтезовані їх частково або повністю гідровані похідні.

Список публікацій за темою дисертації

1. Больбут А.В. Синтез новых производных ди-, тетра-, и гексагидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов / А.В. Больбут, **С.В. Кемский**, М.В. Вовк. // Журн. орган. химии. — 2012. — Т. 48, №. 7. — С. 994-1004. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальної частини роботи по відновленню піразоло[3,4-e][1,4]діазепінів, аналіз отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук).*
2. Больбут А.В. 5-Амино-N-(2,2-диалкоксиэтил)пиразоло-4-карбоксамиды в синтезе 7-сульфанил-5,6,7,8-тетра-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-4-онов / А.В. Больбут, **С.В. Кемский**, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. — 2014. — Т. 50, №. 5. – С. 697-702. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук).*
3. Кемський С.В. Синтез 7-карбоксиалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів / **С.В. Кемський**, А. В. Больбут, М. В. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. — 2014. — Т. 12, №. 2. — С. 27-31. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, написання експериментальної частини статті).*
4. Кемский С.В. Синтез 4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-7-карбонитрылов, -карбоксамидов и -карбоновых кислот / **С.В. Кемский**, А.В. Больбут, В.В. Пироженко, М.В. Вовк. // Журн. орган. химии. — 2014. — Т. 50, №. 11. — С. 1652-1656. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальних досліджень, встановлення будови синтезованих сполук та написання експериментальної частини статті).*

5. Кемський С.В. 7-N-Ацилфункціоналізовані похідні піразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4-онів / **С.В. Кемський**, А.В. Больбут, Ю.С. Бойко, В.І. Дорохов, М.В. Вовк. // Укр. хім. журн. — 2015. — Т. 81, № 2. — С. 124-128. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, підготовка первинного варіанту статті).*
6. Кемский С.В. Синтез 4-гидразино-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов и их гидролитическая рециклизация в 5-амино-4-(1,2,4-триазин-3-ил)-1*H*-пиразолы / **С.В. Кемский**, А.В. Больбут, М.В. Вовк. // Журн. орган. химии. — 2015. — Т. 51, № 10. — С. 1510-1516. ***(особистий внесок автора** – проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, літературний пошук, підготовка первинного варіанту статті).*
7. Кемский С.В. Синтез новой гетероциклической системы – пиразоло[3′,4′:5,6][1,4]диазепино[7,1-*b*]хиназолина / **С.В. Кемский,** Е. В. Гринишин, А. В. Больбут , М. В. Вовк // Журн. орган. химии.— 2016. — Т. 52, № 4. — С. 619-620. ***(особистий внесок автора** – розроблення плану та проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, написання експериментальної частини статті).*
8. Кемский С.В. Взаимодействие 1,5,6,8-тетрагидро[3,4-*e*][1,4]диазепин-4,7-дионов с некоторими електрофильными реагентами / **С.В. Кемский,** А.В. Больбут, С.В. Шишкина, Д.А. Мельник, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. — 2016. — Т. 52, №. 8. — С. 1170-1175. ***(особистий внесок автора** – розробка синтетичної процедури, проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, літературний пошук, написання експериментальної частини статті).*
9. Кемський С.В. 4-Амінозаміщені 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни: синтез, ЯМР-спектральне та квантово-хімічне дослідження / **С.В. Кемський**, Ю.С. Бойко, А.В. Больбут, С.Ю. Суйков, А.А. Кирильчук, М.В. Вовк // Журн. орган. фарм. хімії. — 2016. — Т. 1, №. 3. — С. 43-51. ***(особистий внесок автора** – розроблення плану та проведення експериментальних досліджень, написання експериментальної частини статті).*
10. Кемський С.В. Синтез частково гідрованих піразоло[1,4][3,4-*e*]діазепінів / **С. В. Кемський**, А. В. Больбут, М. В. Вовк. // Матеріали V Всеукраїнської наукової конференції “Домбровські хімічні читання – 2012”: – Ніжин: Вид-во НДУ ім. Миколи Гоголя, 2012. – С. 101-102.
11. Кемський С.В. Синтез 7-тіопіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1*H*)-онів / **С. В. Кемський**, А. В. Больбут, М. В. Вовк. // Матеріали XXIII Всеукр. конф. з органічної хімії. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2013. – С. 71.
12. Кемський С.В. 5-Аміно-N-(2,2-діалкоксиетил)піразоло-4-карбоксаміди в синтезі 7-N-ацилфункціоналізованих 1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів / **С. В. Кемський**, А.В. Больбут. // Матеріали XIII Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю. – Дніпропетровськ: Вид-во центр “Авангард”, 2015. – С. 127-128.

13. Бойко Ю.С. Синтез 7-амінофункціоналізованих піразоло[1,4][3,4-*e*]діазепін-4-онів / Ю. С. Бойко, **С. В. Кемський**. // Матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих вчених “Фундаментальні та практичні дослідження в сучасній хімії”. – Ніжин: Вид-во НДУ ім. Миколи Гоголя, 2015. – С. 28-31.
14. Кемський С.В. Синтез та структурна функціоналізація піразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-онів / **С. В. Кемський**, А. В. Больбут, М. В. Вовк. // Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції “Домбровські хімічні читання. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2015. – С-21.
15. Кемський С.В. Синтез та рециклізація 4-гідразино-1,6-дигідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-онів / **С. В. Кемський**, Ю. С. Бойко, А. В. Больбут, М. В. Вовк. // Матеріали XXIV Української наукової з органічної конференції. – Полтава: Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка, 2016. – С. 220.

АНОТАЦІЯ

Кемський С.В. Структурна функціоналізація піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінових систем. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробленню ефективної та препаративно зручної методології структурної модифікації діазепінового ядра піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів хімічно та біологічно перспективними ациклічними та гетероциклічними групами.

На основі 7-гідроксипохідних піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів розроблений однореакторний метод одержання невідомих раніше 7-карбоксиалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів. Запропонований спосіб отримання нових 4-оксопіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-7-карбонітрилів (карбоксамідів, карбонових кислот), який передбачає використання ціаніду калію в ролі С-нуклеофіла. Методом спрямованої функціоналізації 7-гідрокси-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів низькоосновними NH-нуклеофілами (амідами, карбаматами, сечовинами) в умовах кислого каталізу синтезовані відповідні 7-N-ациламінофункціоналізовані піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-они.

На основі 4-метилсульфаніл- або 4-хлоропіразоло[1,4]діазепінів отримано нові функціоналізовані похідні – 4-гідразинопіразоло[1,4]діазепіни та встановлено, що їх гідролітична рециклізація приводить до 5-аміно-([1,2,4]триазин-3-іл)піразолів. Знайдено, що реакція 1,6-дигідро-4-хлоропіразоло[3,4-e][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами є ефективним способом їх 4-амінофункціоналізації, а циклоконденсації із антраніловими кислотами служать оригінальним варіантом синтезу нової геторициклічної системи піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-8-ону.

Показано, що селективне відновлення α-гідроксиламінного, азометинового та амідного фрагментів піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів є зручним методом одержання їх похідних із частково або повністю гідрованим діазепіновим циклом.

Ключові слова: структурна функціоналізація, піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-они, 1,4,5,6,7,8-гексагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни, гідролітична рециклізація, піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-8-они.

АННОТАЦИЯ

Кемский С.В. Структурная функционализация пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепиновых систем. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена разработке эффективных и препаративно удобных методов структурной модификации диазепинового ядра пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов химически и биологически перспективными ациклическими и гетероциклическими группами.

Показано, что 7-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-4-оны реагируют с алкилтиолами, тиофенолами, меркаптоуксусними кислотами в муравьиной кислоте с образованием 7-сульфанил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-4-онов. Взаимодействие с цианидом калия в водной среде приводит к 4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-7-карбонитрилам, которые в условиях щелочного гидролиза превращаются в соответствующие карбоксамиды и карбоновые кислоты. В свою очередь, продуктами реакции с низконуклеофильными аминосоединениями (амидами, карбаматами и мочевинами) в системе вода-диметилсульфоксид являются 7-N-ациламинофункционализированные пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепин-4-оны.

Взаимодействием 4-метилсульфанил- или 4-хлор-5,6-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов с гидразин-гидратом синтезированы 4-гидразино-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепины, гидролитическая рециклизация которых приводит к 5-амино-4-([1,2,4]триазин-3-ил)-1*H*-пиразолам.

Модификацией 4-хлор-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов первичными алкил(арил)аминами и вторичными циклоалкиламинами получены новые аминозамещенные пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепины. Методами ЯМР-спектроскопии и квантовой химии оценены особенности протонирования синтезированных соединений и их внутримолекулярная подвижность.

Найдено, что 4-хлор-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепины реагируют с антраниловыми кислотами при кипячении в диоксане с образованием новой гетероциклической системы – 3,6-дигидро-8*H*-пиразоло[3′,4′:5,6][1,4]диазепино[7,1-*b*]хиназолин-8-онов.

Установлено, что 1,5,6,8-тетрагидропиразоло[3,4-e][1,4]диазепин-4,7-дионы подвергаются ацилированию уксусным ангидридом и карбамоилированию 4-толилсульфонилизоцианатом по атому N^5. Взаимодействие с реагентом Вильсмейера-Хаака протекает по атому N^8, сопровождается раскрытием диазепинового цикла и приводит к образованию 4-[(оксазолидинил)пиразол-5-ил]-N,N-диметилимидоформамидов, строение которых доказано с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Обнаруженное химическое поведение

пиразолодиазепиндионов по отношению к электрофильным реагентам объяснено квантово-химическими расчетами.

Показано, что селективное восстановление α-гидроксиаминного и азометинового фрагментов пиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепинов боргидридом натрия при комнатной температуре в изопропаноле, а амидных – литий алюмогидридом в кипящем тетрагидрофуране, является удобным методом получения их производных с частично или полностью гидрированным диазепиновим циклом.

Ключевые слова: структурная функционализация, пиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепина-4-оны, 1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[3,4-*e*][1,4]диазепины, гидролитическая рециклизация, пиразоло[3',4':5,6][1,4]диазепин[7,1-*b*] хиназолин-8-оны.

SUMMARY

Kemskii, Serhii V. Structural functionalization of pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. - Manuscript

A thesis submitted for the degree of Candidate of Sciences by specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

This dissertation aims to develop an efficient and convenient methodology for modification of diazepine scaffold of pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines with acyclic and heterocyclic groups.

A one-pot method for the synthesis of previously unknown 7-carboxyalkylthio-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4-ones from 7-hydroxy derivatives of pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines was developed. A method of obtaining new 4-oxopyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-7-carbonitriles (carboxamides, carboxylic acids) was proposed that requires potassium cyanide as C-nucleophile. By targeted acid-catalyzed functionalization of 7-hydroxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4-ones upon treatment with weakly basic NH-nucleophiles (amides, carbamates, carbamides) respective 7-N-acylaminosubstituted pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4-ones were prepared.

The new derivatives– 4-hydrozinopyrazolo[1,4]diazepines – were obtained from 4-methylsulfanyl and 4-chloropyrazolo[1,4]diazepines. It was also determined that further hydrolytic recyclization of 4-hydrozinopyrazolo[1,4]diazepines gives 5-amino-4-([1,2,4]triazin-3-yl)pyrazoles. It was found that treating 1,6-dihydro-4-chloropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines with primary alkyl(aryl-)amines and secondary cycloalkylamines is an efficient way of 4-amino functionalization while the cyclocondensation with anthranylic acids is an original synthetic route for new heterocyclic compound – pyrazolo[3',4':5,6][1,4]diazepino[7,1-*b*]quinazolin-8-one.

The selective reduction of α-hydroxylamine, azomethine and amide moieties of pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines was shown to be a convenient method for preparation of their derivatives with partially or fully hydrogenated diazepine ring.

Keywords: structural functionalization, pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4-one, 1,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepine, hydrolytic recyclization, pyrazolo[3',4':5,6][1,4]diazepin[7,1-*b*]quinazolin-8-one.