НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Данилюк Іванна Юріївна

УДК 547-314 + 547-318 + 547-327 + 547.891

ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ЦИКЛІЗАЦІЯ АМІДІВ СТИРИЛОЦТОВИХ КИСЛОТ

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2019

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

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
Головченко Олександр Володимирович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України,
старший науковий співробітник відділу
хімії біоактивних азотовмісних
гетероциклічних сполук

Захист дисертації відбудеться “21” лютого 2019 р. о 14^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України за адресою 02094, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5, факс (044) 573-26-43.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України (02094, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5).

Автореферат розісланий “10” січня 2019 р.

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

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) ненасичених поліфункціональних сполук є важливим інструментом побудови різноманітних типів гетероциклічних систем. Зокрема, така реакція за участю амідів алкенілкарбонових кислот займає пріоритетне місце для конструювання структурних блоків, перспективних для синтетичної та медичної хімії. В той же час, ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот, як оригінальних поліцентрових систем із декількома нуклеофільними центрами для дизайну гетероциклічних сполук залишається маловивченою. Завдяки своєму поліцентровому характеру такого типу сполуки видаються вдалими об'єктами для виявлення впливу структурних факторів на процес хемо- і регіоселективності ЕВЦ. При цьому, залишається нерозкритим в повній мірі роль замісників як в амідній, так і стирильній частині молекули та електрофільних реагентів на регіохімію циклізації. Саме тому, дослідження реакції ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот є науково обґрунтованою та важливою проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України "Електрофільна циклізація алкенілкарбонових кислот, їх похідних та гетариламіноалкенів в функціоналізовані гетероциклічні системи" (2011−2015 рр., № держреєстрації 0110U004998) та "Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем" (2016–2020 рр., № держреєстрації 0115U004724).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є дослідження закономірностей перебігу внутрішньомолекулярної циклізації амідів стирилоцтових кислот під дією поліфосфорної кислоти (ПФК) та арилсульфенілхлоридів як ефективних електрофільних реагентів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- ✓ провести пошук та запропонувати ефективні електрофільні реагенти в реакції ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот;
- ✓ детально дослідити перебіг реакції ЕВЦ *N*-незаміщених, *N*-алкіл-, *N*-арил- та *N*-гетериламідів стирилоцтових кислот в ПФК та при дії арилсульфенілхлоридів і встановити структуру отриманих продуктів;
- ✓ виявити залежність між структурними параметрами амідів стирилоцтових кислот, характером циклізуючих реагентів і співвідношенням продуктів гетероциклізації та лінійного приєднання;
- ✓ базуючись на отриманих результатах розробити хемо- та регіоселективні методи одержання функціонально заміщених піперидин-2-онів та бензазепін-2-онів.

Об'єкт дослідження: *N*-незаміщені та *N*-алкіл(арил, гетерил)стириламіди і продукти їх протон-ініційованої циклізації та арилсульфенілювання.

Предмет дослідження: реакція ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот із поліфосфорною кислотою та арилсульфенілхлоридами.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, колонкова та

тонкошарова хроматографія, спектральні методи [ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, гомоядерна кореляційна спектроскопія (COSY), ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерні кореляційні спектроскопії (HSQC, HMBC, HMBCGP)], рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Показано, що препаративно доступні аміди стирилоцтових кислот є зручними поліфункціональними системами із декількома нуклеофільними центрами для реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації із утворенням *β*- та *ε*-лактамів і *β*-лактонів.

Розроблено тандемний підхід синтезу 1-незаміщених 5-арилпіролідин-2-онів із *N*-незаміщених, *N*-*трет*-бутил- та *N*-(2-фенілетил)амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК, як циклізуючого та ефективного реагента для зняття з атома нітрогену стерично утруднених алкільних угруповань.

Знайдено новий варіант перебігу реакції ЕВЦ *N*-арил(тієніл)амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК та арилсульфенілхлоридів, який реалізується за участю *орто*-положення *N*-арильного або тієнільного замісників і приводить до 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-бензазепін-2-онів, 4-арилсульфаніл-5-арил-8-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-бензазепін-2-онів, 8-арил-4,6,7,8-тетрагідро-5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та 7-арилсульфаніл-8-арил-4,6,7,8-тетрагідро-5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів.

На основі ЕВЦ *N*-нафтиламідів стирилоцтових кислот розроблено новий ефективний спосіб синтезу малодосліджених 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-нафто[1,2-*b*]азепін-2-онів та 5-феніл-4-(арилсульфаніл)-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-нафто[1,2-*b*]азепін-2-онів, а також отримано перші представники нової гетероциклічної системи 1,2,3,5-тетрагідро-4*H*-нафто[2,1-*b*]азепіну.

Показано, що ЕВЦ *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК відзначається високою хемоселективністю, наслідком якої є утворення 5-арил-1-(4-піразоліл)-2-піролідинонів. В той же час, *N*-(3-піразоліл)аміди стирилоцтових кислот не схильні до подібного перетворення.

Встановлено, що арилсульфенілювання *N*-(3-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот, на відміну від протон-ініційованої циклізації, приводить до відповідних 1-(піразол-3-іл)піролідин-2-онів та *β*-лактонів. Арилсульфенілювання *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот перебігає за схемою формування солей тетрагідрофуран-2-імінію, які під дією метанолу зазнають розкриття циклу із утворенням похідних 3-арилсульфаніл-4-арил-4-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-іл)бутанамідів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в створенні препаративно зручної методології одержання 1-незаміщених та 1-заміщенних 5-арил(гетери)піролідин-2-онів, 2*H*-бензазепін-2-онів, 2*H*-нафто[1,2-*b*]-, 2*H*-нафто[2,1-*b*]- та 2*H*-нафто[2,3-*b*]азепін-2-онів і 5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та їх сульфанільних похідних, частина з яких показала потужні протигрибкові властивості.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 статей у фахових хімічних виданнях, тези 6 доповідей на конференціях та отримані 2 патенти України.

Апробація роботи. Результати роботи були представлені і доповідались на

національних та міжнародних конференціях: XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015 р.); VI та VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання», (Чернівці, 2015 р., Яремче, 2017 р.); VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Kharkiv, 2015); XXIV Українській конференції із органічної хімії (Полтава, 2016 р.); VII Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (Київ, 2018р.).

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, к.х.н. Р.І. Васькевичем та к.х.н. А.І. Васькевич. Квантово-хімічні розрахунки виконані у співпраці із к.х.н., доц. Д.О. Мельником (Івано-Франківський національний медичний університет) та д.х.н., проф. С.І. Оковитим (Дніпровський національний університет ім. О. Гончара). ЯМР-спектральні дослідження виконанні спільно із к.х.н. С.Ю. Суйковим (ІОХ НАН України), а рентгеноструктурні дослідження – у співпраці із к.х.н. Е.Б. Русановим (ІОХ НАН України). Протигрибкову активність було досліджено у співпраці із к.м.н., доц. Н.Д. Яковичук (Буковинський державний медичний університет).

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення одержаних результатів (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3), висновків, переліку використаних джерел (210 посилань). Зміст дисертації викладений на 181 сторінках машинописного тексту і містить 13 рисунків, 23 таблиці та 2 додатки.

У першому розділі дисертації узагальнено та систематизовано літературні джерела, які стосуються методів синтезу та біологічних властивостей бензазепінів, як важливих бензанельованих ε-лактамів.

Другий розділ присвячений обговоренню результатів експериментального дослідження ЕВЦ *N*-незаміщених, *N*-алкіл-, *N*-арил- та *N*-гетериламідів стирилоцтових кислот, які приводять до похідних бензазепінонів, піролідинонів та фуранонів.

Третій розділ вміщує методики синтезу та дані про фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

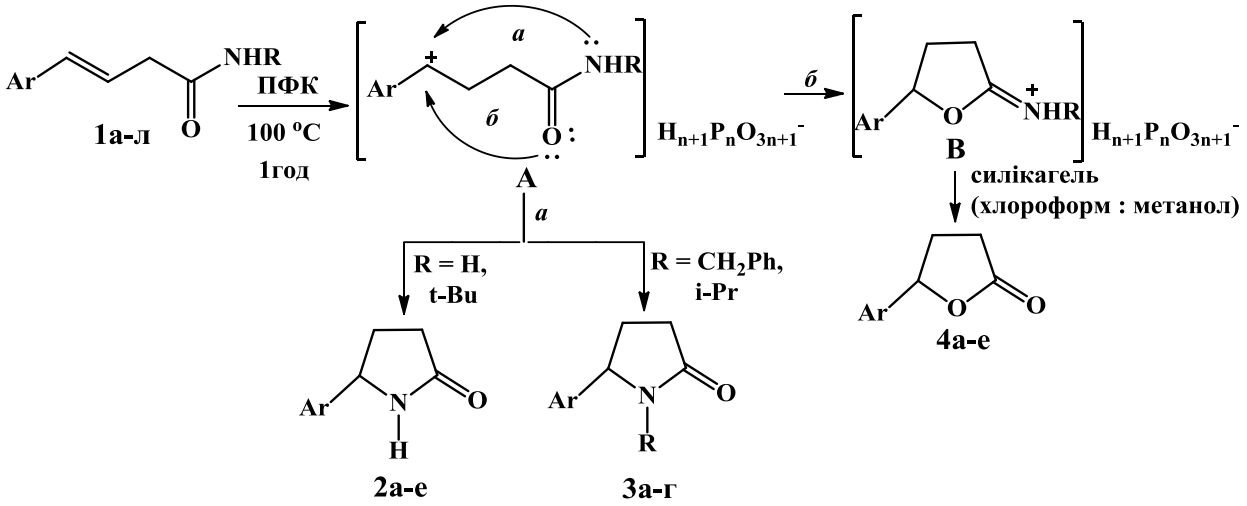
Область використання амідів стирилоцтових кислот для одержання β- та ε-лактамів, які належать до важливих структурних мотивів в медичній хімії, на даний час є дещо обмеженою. Саме тому, у реакції ЕВЦ для пошуку варіантів синтезу важливих гетероциклічних систем, зокрема, бензазепінів видавалось обґрунтованим та доцільним ґрунтовно дослідити електрофільну циклізацію їх представників з різними за природою замісниками в стирильному та амідному фрагментах за участю ПФК та арилсульфенілхлоридів, які при проведені спеціального скринінгу виявились найефективнішими електрофільними реагентами.

Протон-ініційована циклізація *N*-незаміщених та *N*-алкіламідів стирилоцтових кислот під дією ПФК

Дослідження протон-ініційованої циклізації під дією ПФК нами розпочато з *N*-незаміщених амідів **1а-в**, стерично відносно неутруднених *N*-алкіламідів **1г-є** (R=$PhCH_2$, *i*-Pr) та амідів із вираженим стеричним ефектом **1ж-л** (R=*t*-Bu). Показано, що нагрівання *N*-незаміщених амідів **1а-в** в ПФК при 100°С впродовж 1 год приводить до 1-незаміщених піролідин-2-онів **2а,в,е** з виходами відповідно 44-58%.* В аналогічних умовах *N*-бензилстириламід **1г** практично з кількісним виходом перетворюється у відповідний 1-заміщений піролідин-2-он **3а**.

В разі *N*-ізопропіламідів **1д-є** поряд із 1-ізопропілпіролідин-2-онами **3б-г** було зафіксовано утворення лактонів **4а,в,** співвідношення між якими залежить від природи стирильного фрагмента. Зокрема, у випадку донорного 4-толільного замісника (сполука **1е**) піролідин-2-он **3в** був виділений із препаративним виходом 71%. Натомість, при циклізації амідів **1д,є** переважними продуктами реакції були 5-арилдигідрофуран-2(3*H*)-они **4а,в** (виходи відповідно 57 та 47%).

Вельми неочікувані результати отримані при дослідженні протон-ініційованої циклізації стириламідів **1ж-л**, які містять стерично утруднений *трет*-бутильний замісник. Знайдено, що продуктами цієї реакції є *N*-незаміщені 5-арилпіролідин-2-они **2а-д** та лактони **4а-е**, співвідношення між якими також визначається характером замісників стирильної групи. У випадку амідів **1ж-и,й,к** діапазон виходів відповідних лактамів **2а-д** сягав 41-95%, в той час як аміди із 2-фторо-, 4-фторо- та 2,4-дифтороарильними замісниками (сполуки **1і,ї,л**) давали лактони **4б,в,е** із виходами 65-80%.



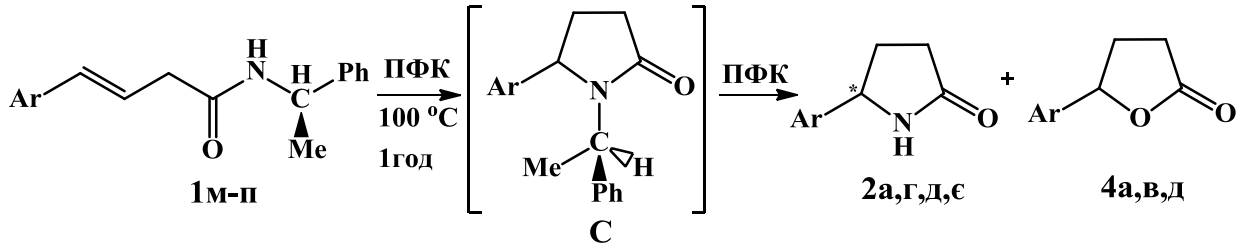
1а-в: R = H, Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 2,4-$F_2C_6H_3$ (**в**); **1г:** R = CH_2Ph, Ar = Ph; **1д-є:** R = *i*-Pr, Ar = Ph (**д**), 4-MeC_6H_4 (**е**), 4-FC_6H_4 (**є**); **1ж-л:** R = *tert*-Bu, Ar = Ph (**ж**), 3-MeC_6H_4 (**з**), 4-MeC_6H_4 (**и**), 2-FC_6H_4 (**і**), 4-FC_6H_4 (**ї**), 4-ClC_6H_4 (**й**), 3-Me-4-FC_6H_3 (**к**), 2,4-$F_2C_6H_2$ (**л**); **2а-е:** Ar = Ph (**а**), 3-MeC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-ClC_6H_4 (**г**), 3-Me-4-FC_6H_3 (**д**), 2,4-$F_2C_6H_3$ (**е**); **3а:** R = CH_2Ph, Ar = Ph; **3б-г:** R = *i*-Pr, Ar = Ph (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**); **4а-е:** Ar = Ph (**а**), 2-FC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 3-MeC_6H_4 (**г**), 4-ClC_6H_4 (**д**), 2,4-$F_2C_6H_3$ (**е**)

---

* - тут і надалі вказані препаративні виходи після очистки з використанням колонкової хроматографії на силікагелі.

Розроблений нами метод, є демонстрацією тандемного підходу до синтезу 1-незаміщених 5-арилпіролідин-2-онів, який ґрунтується на використанні ПФК як протон-ініціюючого реагенту для утворення відповідних *N*-заміщених 5-арилпіролідин-2-онів, так і ефективного реагенту для видалення з атома нітрогену стерично утруднених алкільних угруповань.

Для синтезу хіральних 1-незаміщених 5-арилпіролідин-2-онів, нами здійснена протон-ініційована циклізація (*R*)-*N*-2-фенілетиламідів **1м-п.** Встановлено, що таке перетворення відбувається із невисокою енантіоселективністю (*ee* 7.4–12.0%). Найбільш вірогідно, що асиметрична індукція, яка приводить до лактамів **2а,г,д,є** відбувається через стадію утворення 1-заміщених піролідин-2-онів **С**, які під дією ПФК, відщеплюють етилбензен ($PhCH_2Me$) і дають хіральні піролідинони **2а,г,д,є**. Реакція також супроводжується утворенням мінорних рацемічних лактонів **4а,в,д**.



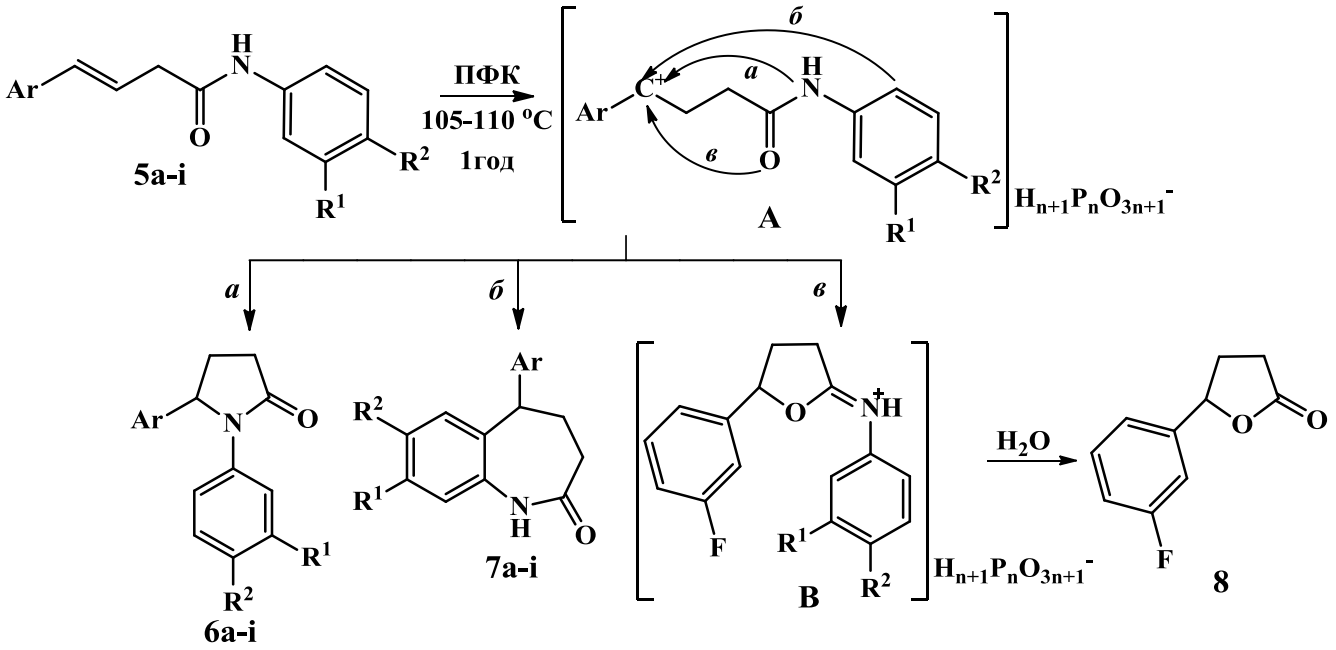
1м-п: Ar = Ph (**м**), 4-ClC_6H_4 (**н**), 4-FC_6H_4 (**о**), 3-Me-4-FC_6H_3 (**п**); **2а,г,д,є**: Ar = Ph (**а**), 4-ClC_6H_4 (**г**), 3-Me-4-FC_6H_3 (**д**); 4-FC_6H_3 (**є**); **4а,в,д**: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-ClC_6H_4 (**д**)

Протон-ініційована циклізація *N*-арилстирилацетамідів

З метою розширення синтетичного потенціалу анілідів стирилоцтових кислот і пошуку зручних варіантів синтезу на їх основі важливих гетероциклічних систем, наступними об’єктами нашого дослідження стали циклізації *N*-ариламідів стирилоцтових кислот під дією ПФК.

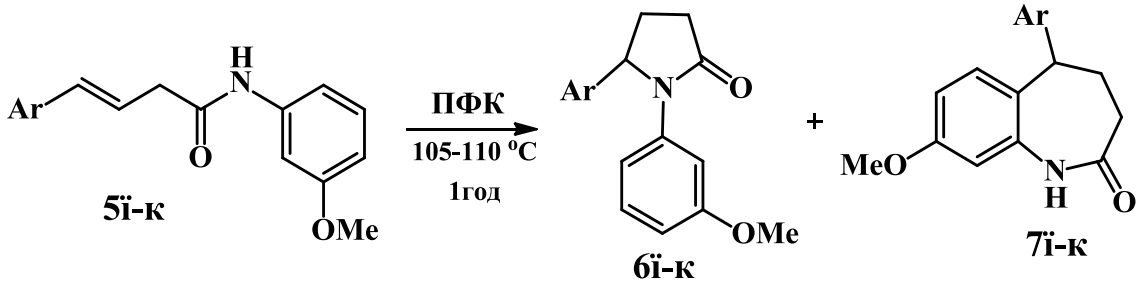
В ролі базових об'єктів дослідження нами обрані аміди **5а-і** із різними за природою арильними замісниками в стирильному та амідному фрагментах молекули. Експериментальним шляхом встановлено, що їх практично 100%-ве перетворення в продукти циклізації відбувається при 1 год нагріванні у ПФК при 105-110°С. Аналіз реакційної суміші після її обробки водою, нейтралізації K_2CO_3 і екстракції дихлорометаном методом хроматомас-спектрометрії і ЯМР ^1H показав утворення суміші піролідин-2-онів **6а-і**, бензазепін-2-онів **7а-і** та фуран-2-ону **8**, співвідношення між якими залежить від характеру арильного замісника в амідній та стирильній частинах субстратів **5а-і.** Так, у разі незаміщеного аніліду **5а** утворюється піролідинон **6а** та бензазепінон **7а** у співвідношенні 37% : 60%. Зростання електронної густини в *орто*-положенні *N*-арильного замісника у сполуці **5е**, яке обумовлене мезомерним донорним впливом метоксильних груп приводить до збільшення вмісту бензазепіну **7е** в реакційній суміші до 83%, і навпаки, при наявності електроноакцепторного етоксикарбонільного замісника в сполуці **5і** збільшується вміст лактаму **6і** до 90%. Підвищення електронної густини в стирильному фрагменті амідів **5д,и** (Ar = 4-Me-C_6H_4) також приводить до зростання вмісту лактамів **6д,и** відповідно до 92 і 56%. Натомість, введення атома фтору в *орто*-положення арильного фрагмента стирильного сайту сполуки **5б**

супроводжується збільшенням виходу бензазепінону **7б** порівняно з бензазепіноном **7а** на 20%, одначе у випадку сполуки **5є** із більш електронодонорним *N*-арильним замісником вихід бензазепіну **7є** зменшується на 8% порівняно із бензазепіном **7е**. Наявність атома фтору в *пара*-положенні (сполуки **5г,з**) незалежно від характеру *N*-арильного замісника веде до збільшення виходу піролідинонів **6г,з** на 16-18% і зменшення бензазепінонів **7г,з**. При цьому, наявність атома фтору в *мета*-положенні сполук **5в,ж** направляє циклізацію як в сторону збільшення виходу піролідинонів **6в,ж**, так і утворення в значній кількості фуран-2-ону **8**.



5, 6, 7: R^1=R^2=H, Ar=Ph (**а**), 2-F-C_6H_4 (**б**), 3-FC_6H_4 (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), 4-Me-C_6H_4 (**д**); R^1=R^2=MeO, Ar=Ph (**е**), 2-F-C_6H_4 (**є**), 3-F-C_6H_4 (**ж**), 4-F-C_6H_4 (**з**), 4-Me-C_6H_4 (**и**); R^1=H, R^2=EtOC(O), Ar=Ph (**і**)

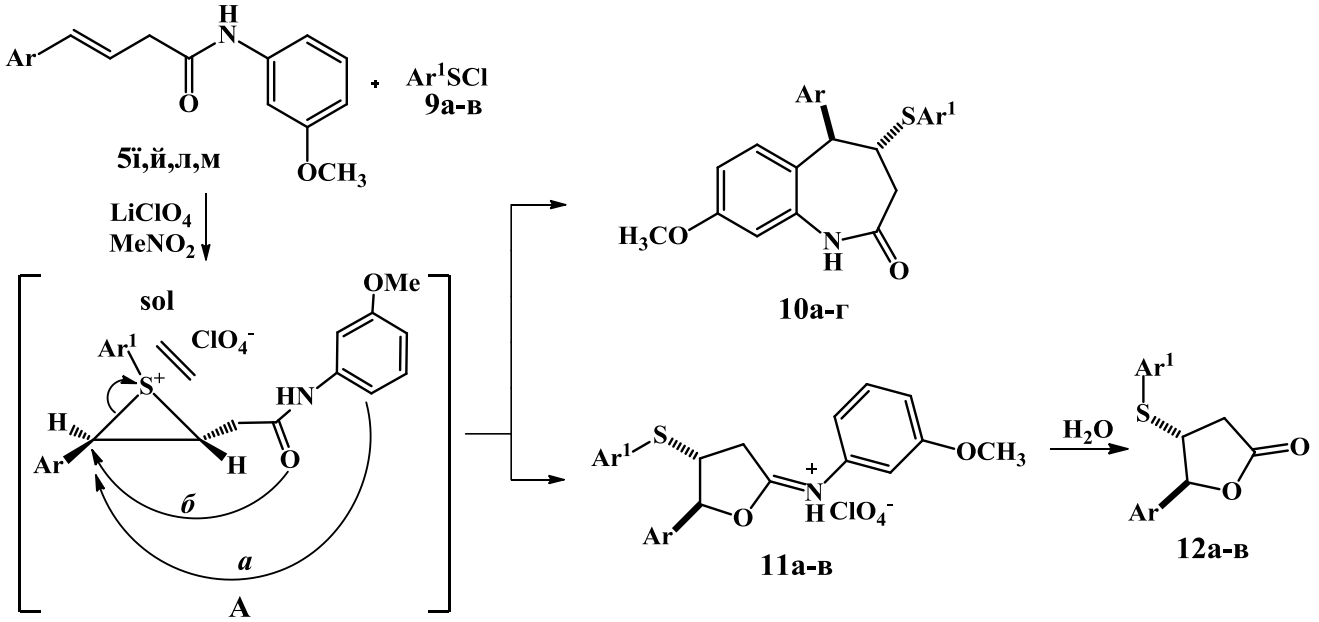
Для більш ґрунтовного дослідження донорного впливу *N*-ариламідного фрагмента на процес ЕВЦ під дією поліфосфорної кислоти в аналогічних до описаних вище умовах, наступними об’єктами стали *N*-(3-метоксифеніл)аміди **5ї-к** із різними за природою замісниками в стирильній частині молекули. Встановлено, що незалежно від природи стирильного замісника, утворюється суміш бензазепін-2-онів **7ї-к** та піролідин-2-онів **6ї-к** у співвідношенні 2 : 1. Отримані результати засвідчують домінування процесу циклізації по *орто*-положенню *N*-арильного замісника при його ефективній активації метоксильною групою, порівняно із циклізацією по амідному атому нітрогену.



5,6,7: Ar=Ph (**ї**), 4-FC_6H_4 (**й**), 4-MeC_6H_4 (**к**)

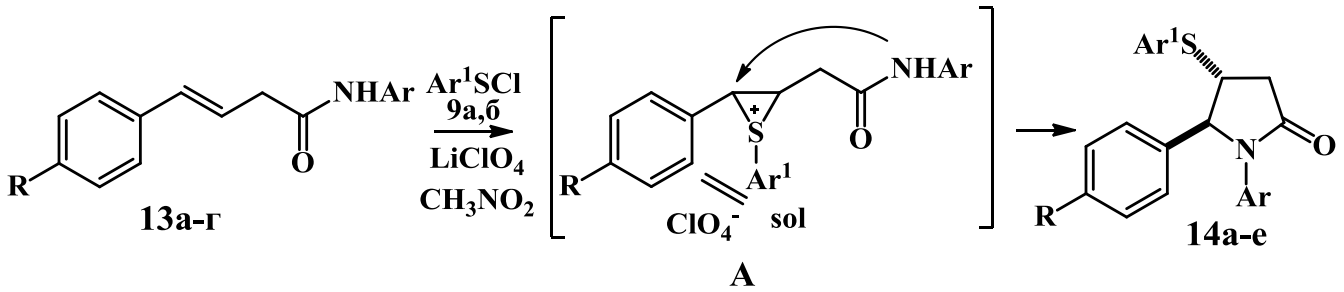
Циклосульфенілювання *N*-ариламідів стирилоцтових кислот

Встановлено, що основними продуктами взаємодії *N*-(3-метоксифеніл)амідів стирилоцтових кислот **5ї,й,л,м** із арилсульфенілхлоридами **9а,б** в розчині нітрометану в присутності перхлорату літію як «допінг-добавки» є похідні 4-арилсульфаніл-5-арил-8-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-бензазепін-2-онів **10а-г**, які були отримані із препаративними виходами 46-68%. Окрім цього, за даними спектрів ЯМР ^{1}H реакційних сумішей, у кількостях 18–35% також фіксувалися мінорні продукти реакції – гідролітично нестійкі імінієві солі **11а-в**, які в процесі виділення перетворюються у фуран-2-они **12а-в**. Отримані результати наглядно засвідчують перевагу процесу циклізації по *орто*-положенню бензольного циклу в разі його ефективної активації метоксильним замісником, порівняно із циклізацією по атому оксигену амідної групи. Натомість, при реакції високоелектрофільного *пара*-нітрофенілсульфенілхлориду **9в** із амідами **5ї,л** останній напрямок стає домінуючим, що приводить виключно до похідних дигідрофурану **12б,в**.



5ї,й,л,м: Ar=Ph (**ї**), 4-FC_6H_4 (**й**), 2-FC_6H_4 (**л**), 4-*трет*-BuC_6H_4 (**м**); **9а-в:** Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**); **10а-г:** Ar^1=Ph, Ar=4-FC_6H_4 (**а**); Ar^1=4-MeC_6H_4, Ar=2-FC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-*трет*-BuC_6H_4 (**г**); **11, 12а-в:** Ar=Ph, Ar^1=4-MeC_6H_4 (**а**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**б**); Ar=2-FC_6H_4, Ar^1=4-$NO_2C_6H_4$ (**в**)

З метою виявлення впливу арильного фрагмента алкенільної функції на регіоселективність процесу ЕВЦ досліджено ряд амідів стирилоцтових кислот із донорними замісниками в *пара*-положенні арильного ядра. Показано, що аніліди **13а-г** вступають в реакцію із арилсульфенілхлоридами **9а,б** в середовищі полярного нітрометану в присутності еквімолярної кількості перхлорату літію з утворенням 5-арил-4-арилсульфанілпіролідин-2-онів **14а-е** із виходами 60-66%.

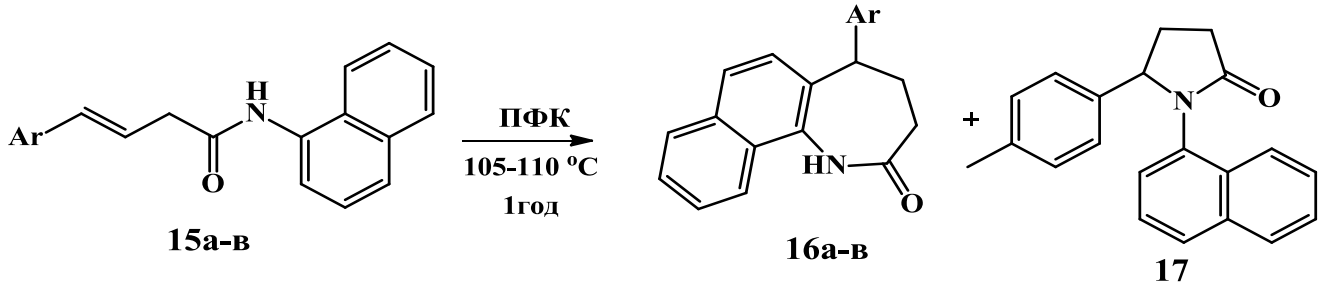


13а-г: Ar=Ph, R=Me (**а**), *i*-Pr (**б**), *трет*-Bu (**в**), Ar=4-MeC_6H_4, R=*трет*-Bu (**г**); **9а,б:** Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); **14а-е:** R=Me, Ar=Ph, Ar^1=Ph (**а**), 4-Me-C_6H_4 (**б**), R=*i*-Pr, Ar=Ph, Ar^1=Ph (**в**), 4-MeC_6H_4 (**г**), R= *трет*-Bu, Ar = Ph, Ar^1= Ph (**д**), 4-MeC_6H_4 (**е**)

Оскільки в результаті циклосульфенілювання амідів стирилоцтових кислот **5ї,й,л,м 13а-г** виникають два стереогенних центра - атоми C^4 та C^5 бензазепінового, піролідинового або тетрагідрофуранового циклу, для кожного з продуктів **10,12,14** слід було б очікувати формування чотирьох стереоізомерів. Одначе, утворення за даними спектрів ЯМР ^{1}H та ^{13}C одного діастереомера свідчить про високу діастереоселективність процесу. Запропонована нами схема циклоарилсульфенілювання включає стадії атаки кратного зв'язку субстрату арилсульфенілхлоридом із утворенням циклічного епісульфонієвого інтермедіата **А** та подальшу *транс*-атаку на нього внутрішнього нуклеофіла (атоми O або N). *Транс*-конфігурація вихідного субстрату обумовлює розташування відповідно арилсульфенільних та арильних замісників біля атомів C^4 і C^5 по різні сторони бензазепінового (піролідинового або тетрагідрофуранового) циклу.

Циклізація *N*-нафтиламідів стирилоцтових кислот під дією ПФК

N-(1-Нафтил)стирилацетаміди **15а-в** виявилися вдалими моделями для дослідження регіоселективності перебігу протон-ініційованої циклізації. Встановлено, що незалежно від природи замісника в стирильній частині молекули, в середовищі ПФК вони перетворюються в 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-нафто[1,2-*b*]азепін-2-они **16а-в**. Варто зазначити, що тільки в разі аміду **15в** вдається зафіксувати утворення лактаму **17** (до 5%) методом хроматомас–спектрометрії. Знайдена реакція є новим варіантом синтезу малодосліджених нафто[1,2-*b*]азепін-2-онів, для отримання яких зазвичай використовують перегрупування Бекмана.



15, 16: Ar=Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**)

ЕВЦ *N*-(*2*-нафтил)амідів стирилоцтових кислот **18а-г** в ПФК має свою специфіку в порівнянні з аналогічною взаємодією 1-нафтильних аналогів **15а-в**. По-перше, вона проявляється в тому, що циклізація здійснюється не по *α*-, а по *γ*-положенню нафтильного ядра, а по друге – відзначається значним зниженням регіоселективності, що приводить до суміші 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-нафто[2,3-*b*]азепін-*2*-онів **19а,б,** будова яких доведена методом РСД на прикладі сполуки **19а** (*рис.1)* та 1-(2-нафтил)-5-арилпіролілин-2-онів **20а-г**. Отриманий результат залежить від характеру замісника в стирильній частині молекули. Зокрема, у випадку незаміщеного **18а** або фторовмісного **18б** амідів утворюється нафтоазепінони **19а,б** та нафталенілпіролідинони **20а,б** у співвідношенні 1:2. Підвищення донорності арильного фрагмента молекули за рахунок введення метильного або *трет*-бутильного замісників (сполуки **18в,г**) спрямовує циклізацію лише на амідний атом нітрогену із утворенням лактамів **20в,г,** які були виділені із виходами 65 та 75% відповідно.

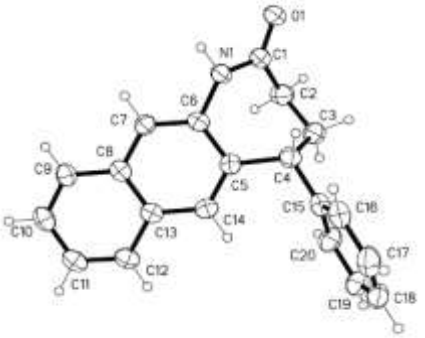
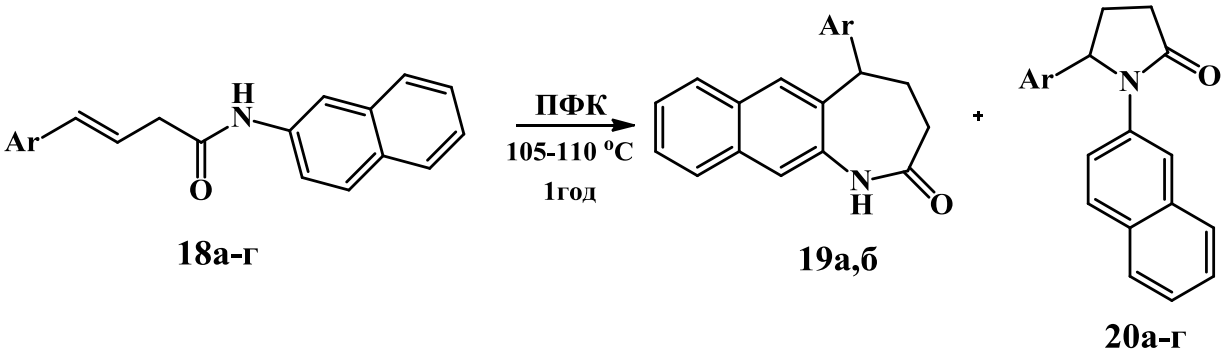


Рис.1. *Загальний вигляд молекули сполуки* ***19а*** *за даними РСД*



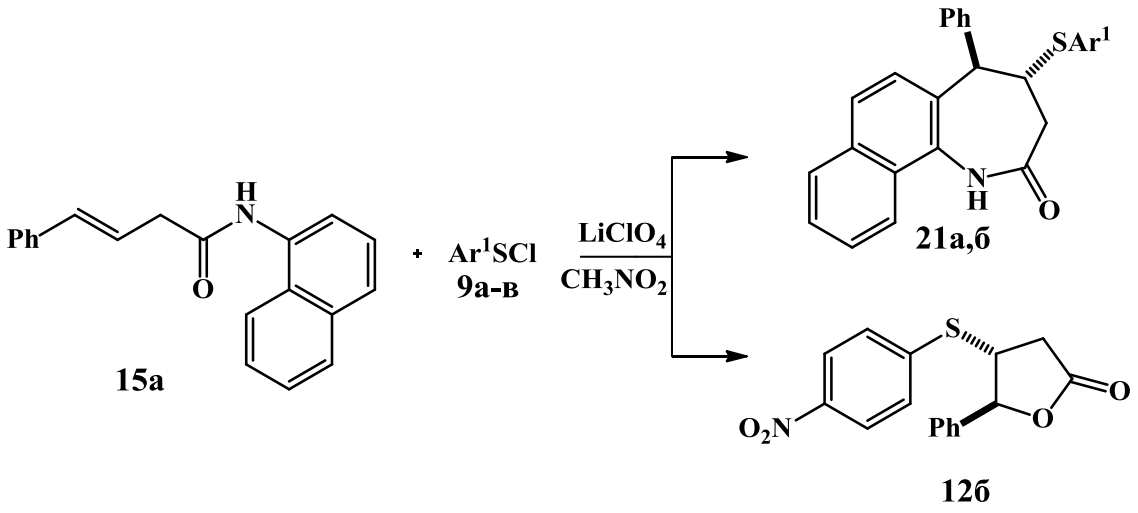
18а-г **19а,б** **20а-г**

18, 19, 20: Ar=Ph (**а**), 2-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-*трет*-BuC_6H_4 (**г**)

Циклізація *N*-нафтиламідів під дією арилсульфенілхлоридів

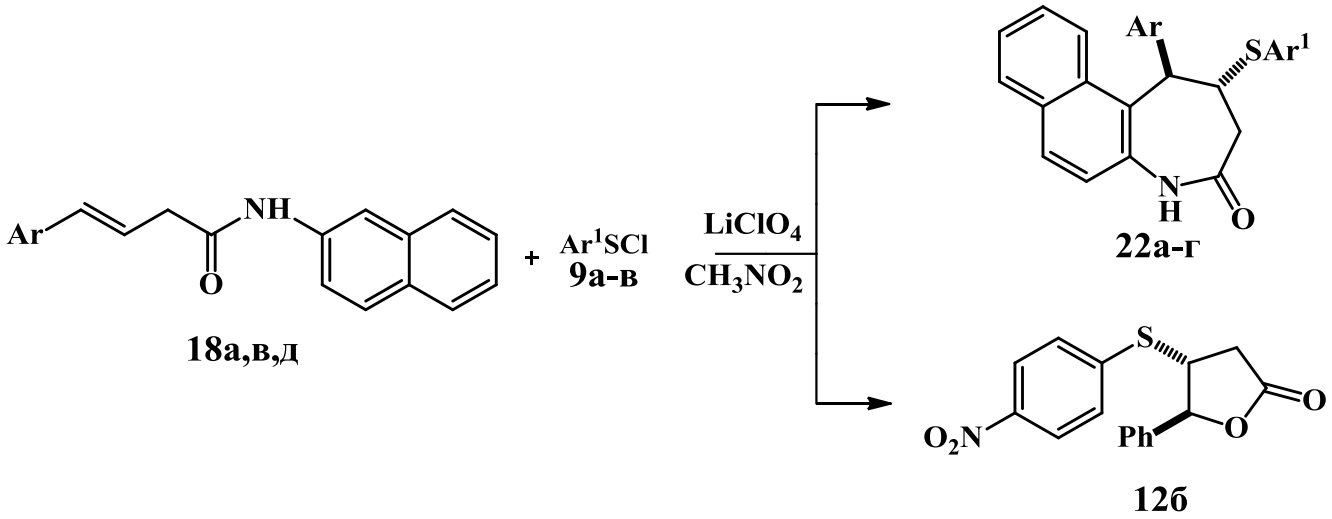
При дослідженні циклізації сполук **15,18** із арилсульфенілхлоридами, встановлено, що у випадку *N*-(1-нафтил)аміду **15а** реакція із реагентами **9а,б** в наведених вище умовах реалізується по *α*- положенню нафталінового циклу і приводить до утворення 5-феніл-4-(арилсульфаніл)-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-нафто[1,2-*b*]азепін-2-онів **21а,б** відповідно із виходом 57 та 74 %.

В той же час, *N*-нафтильний фрагмент не виявляє специфіки по відношенню до 4-нітрофенілсульфенілхлориду **9в** і продуктом такої взаємодії є лактон **12б**.



21а,б: Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); **9а-в:** Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**)

N-(*2*-Нафтил)аміди стирилоцтових кислот **18а,в,д,** подібно до свого *α*-аналога **15а**, реагують із сульфенілхлоридами **9а,б** із утворенням похідних 1,2,3,5-тетрагідро-4*H*-нафто[2,1-*b*]азепіну – **22а-г** (55-90%), а із сульфенілхлоридом **9в** – лактону **12б** (78%).



18а,в,д: Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-FC_6H_4 (**д**); **9а-в:** Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**); **22а-г:** Ar^1=Ph, Ar=4-FC_6H_4 (**а**); Ar^1=4-MeC_6H_4, Ar=Ph (**б**), Ar=4-FC_6H_4 (**в**), Ar=4-MeC_6H_4 (**г**)

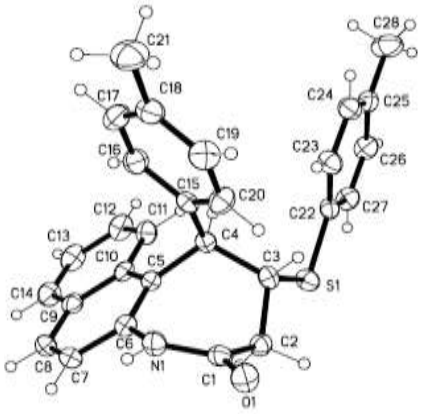


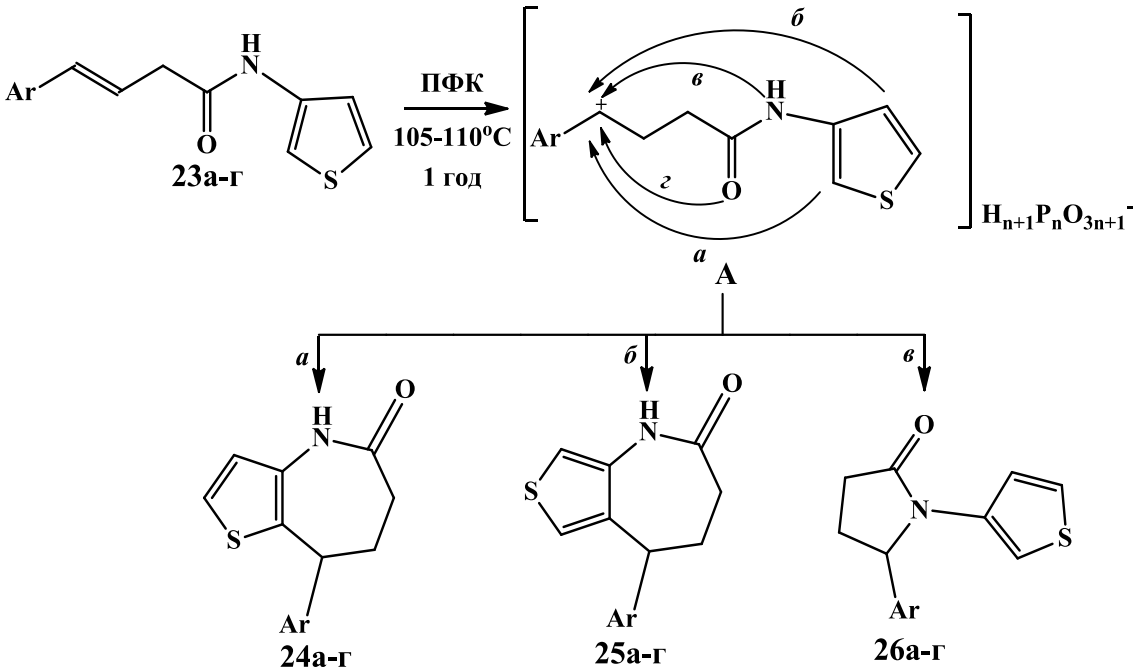
Рис.2. *Загальний вигляд молекули* ***22г*** *за даними РСД*

Варто зазначити, що у випадку циклізації сполук типу **18** під дією реагентів **9а,б** можна було очікувати утворення азепінових структур за участю як *α*-, так і *γ*-положення нафтильного замісника, проте за даними РСД (*рис.2*) строго встановлено реалізацію циклізації саме за *α*-положенням нафтильного ядра.

Особливості протон-ініційованої циклізації *N*-(тієн-3-іл)амідів стирилоцтових кислот

Окрім розглянутих вище прикладів *N*-арилстириламідів, для з'ясування загальних закономірностей ЕВЦ видалось доцільним вивчити такі процеси за участю деяких електронозбагачених *N*-гетериламідів.

Встановлено, що тієніламіди **23а-г** при 1 год нагріванні в ПФК при 105-110°С піддаються циклізації з утворенням 3 типів продуктів: тієно[3,2-*b*]азепінонів **24а-г**, тієно[3,4-*b*]азепінонів **25а-г** та 1-(тієн-3-іл)піролідинонів **26а-г**, співвідношення яких в реакційній суміші згідно із даних ЯМР ^{1}Н і хроматомас-спектрометрії складає відповідно 50–59 %, 6–16 % и 23–41 %. В індивідуальному стані методом колонкової хроматографії виділені сполуки **24а-г** (вихід 41-51%) та **26а-г** (вихід 16-29%), що свідчить про нерегіоселективний характер реакції, яка практично не залежить від природи арильного замісника в стирильному фрагменті молекули.



23-26: Ar = Ph (**а**), 2-FC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-MeC_6H_4 (**г**)

В спектрах ЯМР ^{1}Н сполук **24а-г** наявні є дублети протонів H^2 і H^3 тієно[3,2-*b*]азепінової системи відповідно при 7.03-7.11 і 6.61-6.69 м.ч., що вказує на внутрішньомолекулярну циклізація по *α*-положенню тієнільного замісника. В спектрах ЯМР ^{13}С формування гідрованого азепінового ядра фіксується сигналами атомів C^5 (174-175 м.ч.), C^6 (33 м.ч.), C^7 (29-31 м.ч.) та C^8 (38-45 м.ч.). Додатково структура сполуки **24а** була підтверджена методом двовимірної гомоядерної кореляції ЯМР ^{1}Н (COSY) (*рис.3*). В свою чергу ЯМР ^{13}С 1-тієнілпіролідинонів сигналами атомів C^2 (173 м.ч.), C^3 (30 м.ч.), C^4 (28–29 м.ч.) и C^5 (63 м.ч.).

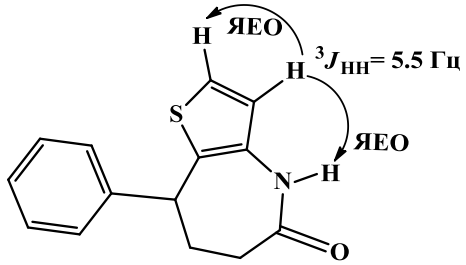
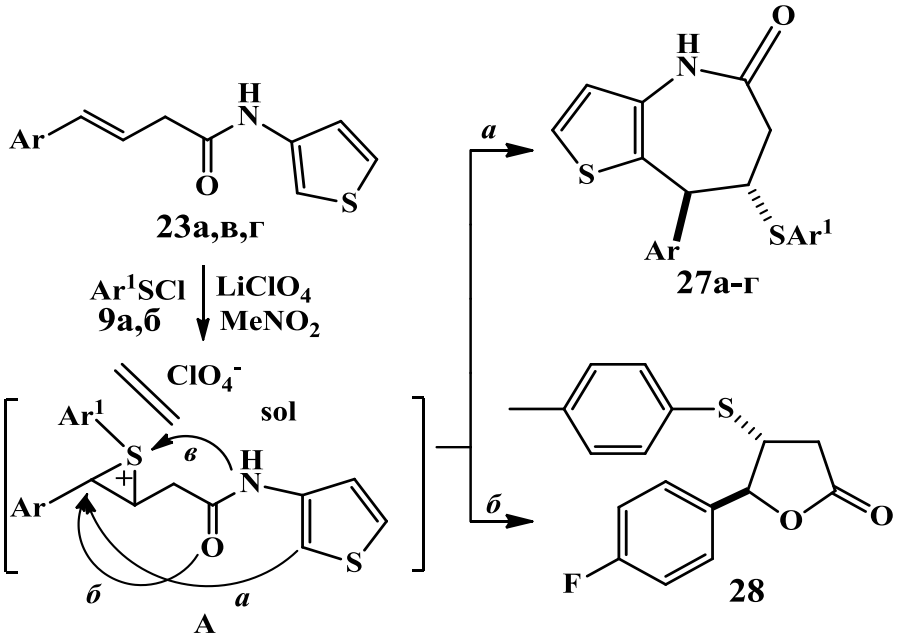


Рис.3. *Кореляції в спектрі COSY для сполуки* ***24а***

Арилсульфенілювання *N*-(тієн-3-іл)амідів стирилоцтових кислот

На відміну від розглянутого варіанту циклізації *N*-тієніламідів стирилоцтових кислот в ПФК, напрямок їх циклосульфенілювання під дією арилсульфенілхлоридів **9а,б** значною мірою залежить як від структури субстрату, так і електрофільного реагенту. Показано, що тієніламіди **23а,г** реагують із 4-толілсульфенілхлоридом **9б** з утворенням 7-арилсульфанілтієно[3,2-*b*]азепінонів **27а,б,** з виходами 60 і 84%.

Реакція аміду **23в**, що містить в стирильному фрагменті 4-фторофенільний замісник, з фенілсульфенілхлоридом **9а** приводить до тієноазепінону **27в** (64%), а з 4-толілсульфенілхлоридом **9б** - до тієноазепіну **27г** (61%) та лактону **28** (11%).



23а,в,г: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-MeC_6H_4 (**г**); **9а,б:** Ar^1=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); **27а-г**: Ar = Ph, Ar^1 = 4-MeC_6H_4 (**а**); Ar = 4-MeC_6H_4, Ar^1 = 4-Me-C_6H_4 (**б**); Ar = 4-FC_6H_4, Ar^1 = Ph (**в**); Ar = 4-FC_6H_4, Ar^1 = 4-Me-C_6H_4 (**г**)

Перебіг циклізації по *α*-положенню тієнільного ядра наочно підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ^{1}H тієноазепінонів **27а-г** дублетів тієнільних протонів H^3 в інтервалі 6.64-6.70 м.ч. Крім цього, формування азепінового каркаса фіксується двома однопротонними мультиплетами діастереотопних протонів H^6 при 2.72-2.84 м.ч. та 2.91-3.00 м.ч., мультиплетів протонів H^7 при 3.72-3.85 м.ч. та дублетами протонів H^8 при 4.42-4.50 м.ч.

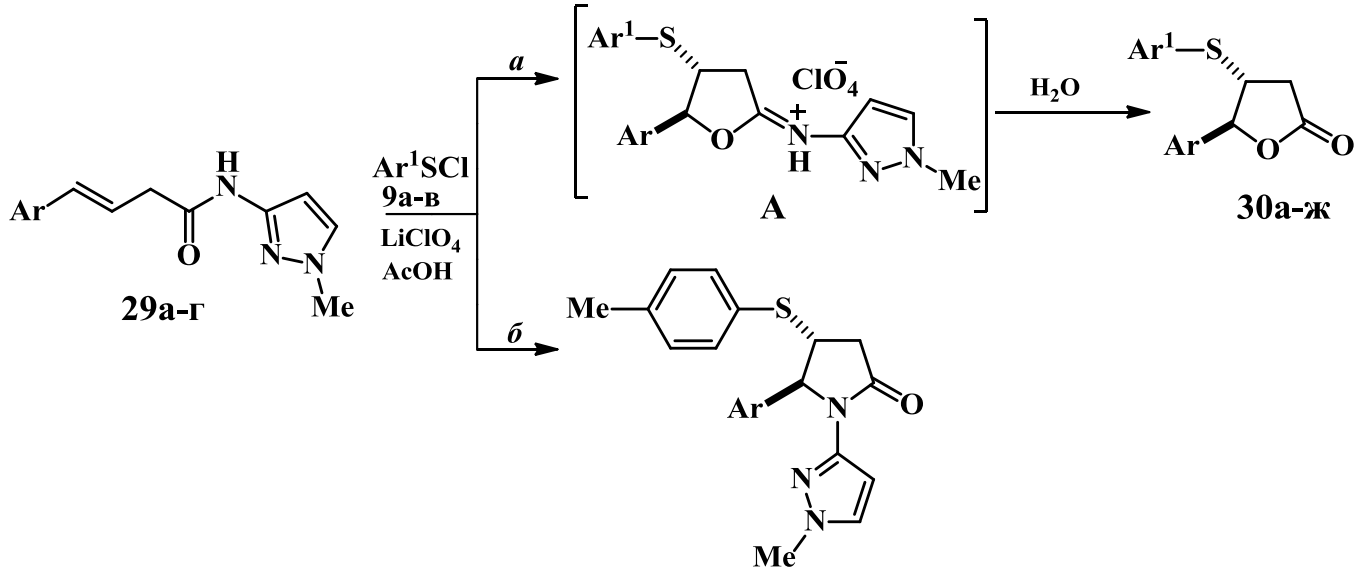
Взаємодія *N*-[3(4)-піразоліл]амідів стирилоцтових кислот із ПФК та арилсульфенілхлоридами

Спектр модельних систем для дослідження регіоселективності процесів протон- та арилсульфеніл-індукованої циклізації був поширений на *N*-[3(4)-піразоліл]аміди стирилоцтових кислот. Показано, що *N*-(3-піразоліл)аміди стирилоцтових кислот **29а-г** не схильні до протон-ініційованої циклізації, що вірогідно обумовлено дезактивацією нуклеофільних центрів молекули за рахунок протонування атома нітрогену піразольного ядра. В той же час вони реагують з

фенілсульфенілхлоридом **9а** в оцтовій кислоті при використані $LiClO_4$ як «допінг-добавки» за схемою первинного утворення перхлоратів тетрагідрофуран-2-імінію **А**, які після хроматографічної очистки на силікагелі, виділені у вигляді *транс*-4-арилсульфаніл-5-арил-3-гідрофуран-2-онів **30а-в** з виходами 42-47 % (шлях *а*).

У свою чергу, застосування замість фенілсульфенілхлориду **9а** його більш «м'якого» аналога 4-толілсульфенілхлориду **9б** кардинально змінює регіохімію процесу. Виявлено, що реакція сполуки **9б** із амідами **29а-в** дає суміш 4-арилсульфаніл-5-арил-3-гідрофуран-2-онів **30г-е** (20-27%) та 4-арилсульфаніл-5-арил-1-(піразол-3-іл)піролідин-2-онів **31а-в** (60-76%), співвідношення між якими практично не залежить від характеру арильного замісника в стирильному фрагменті молекули (шлях *б*).

Натомість, реакція 4-нітрофенілсульфенілхлориду **9в** з амідами **29б,г** приводить до лактонів **30є,ж** з виходами 52 і 65% відповідно. Цей факт переконливо вказує на те, що на хемоселективність циклізації сполук **29а-г** в основному впливає структура арилсульфенілхлориду.



29, 31а-в: Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**); **29г**: 4-ClC_6H_4; **9а-в**: Ar^1 = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**); **30а-ж**: Ar^1 = Ph, Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar=Ph (**г**), 4-MeC_6H_4 (**д**), 4-FC_6H_4 (**е**), Ar^1 = 4-$NO_2C_6H_4$, 4-MeC_6H_4 (**є**), 4-ClC_6H_4 (**ж**)

Просторова структура синтезованих 4-арилсульфаніл-5-арил-1-(3-піразоліл)піролідин-2-онів підтверджена РСД сполуки **31б** (*рис.4*), що вказує на відносну конфігурацію рацемічних піролідин-2-онів як (*4RS, 5SR*).

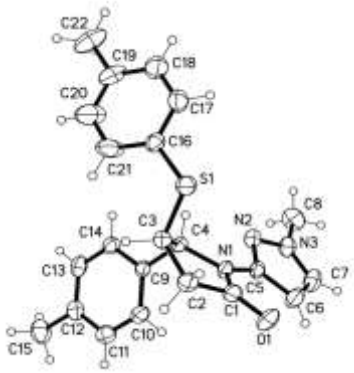
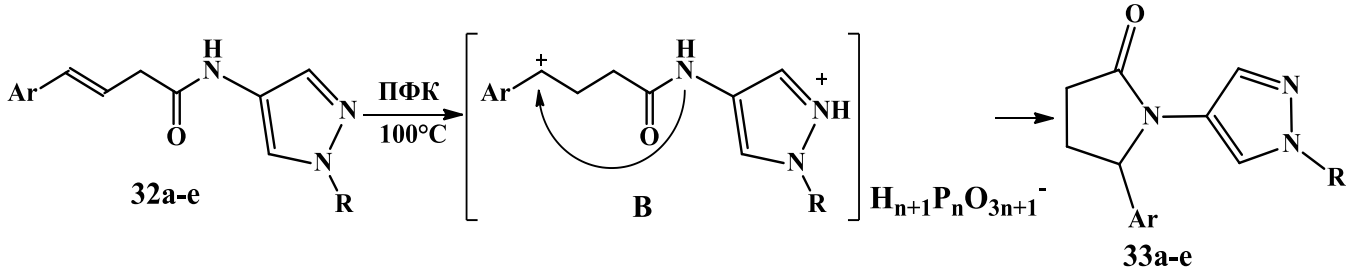


Рис.4. *Загальний вигляд молекули* ***31б***

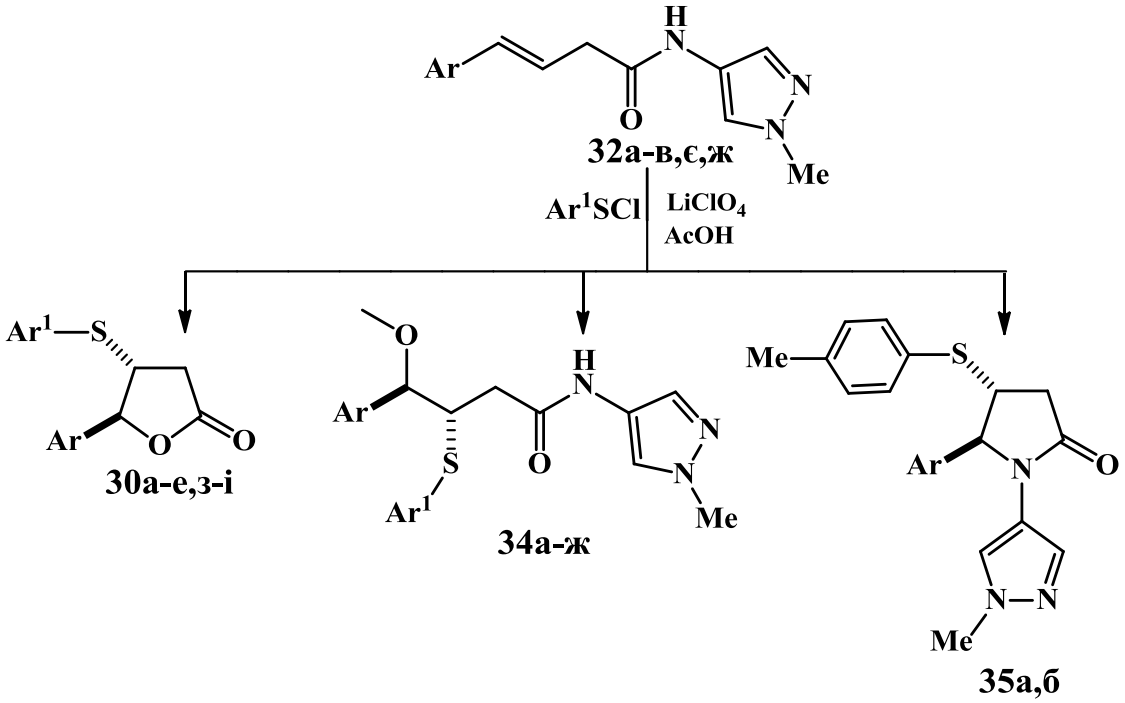
На відміну від *N*-(3-піразоліл)амідів **29** ізомерні *N*-(4-піразоліл)аміди **32а-е** під дією поліфосфорної кислоти селективно циклізуються із утворенням біологічно перспективних *N*-1-(4-піразоліл)піролідинонів **33а-е** з виходами 71-90%. Отримані дані є свідченням високої хемоселективності такої протон-ініційованої лактамізації, обумовленої відсутністю помітного впливу

N^2–протонованої форми піразольного ядра **B** на нуклеофільність амідного фрагмента.



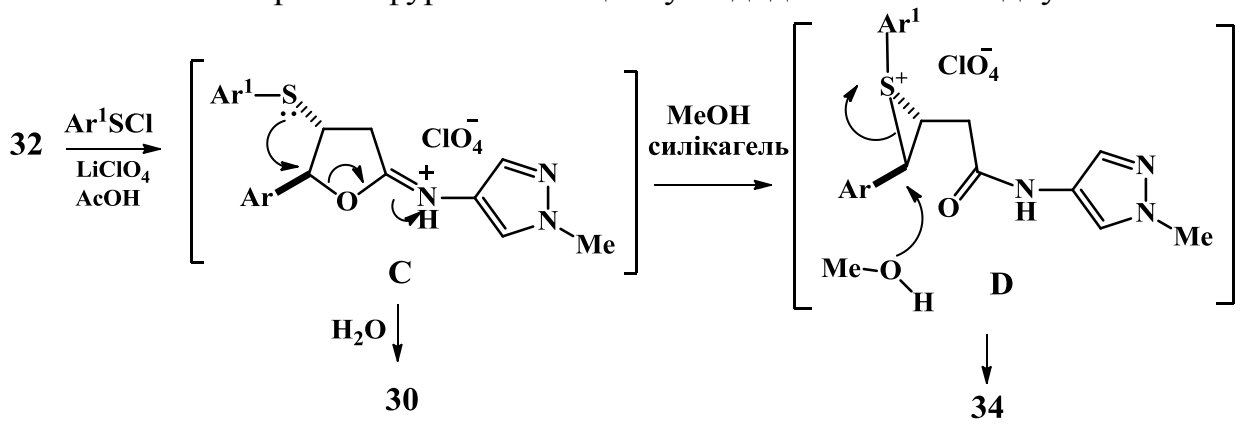
32, 33а-е: R=Me, Ar=Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**); R=Ph, Ar=4-ClC_6H_4 (**г**), 4-MeC_6H_4(**д**), 4-FC_6H_4 (**е**)

Взаємодія *N*-(4-піразоліл)стирилацетамідів **32а-в** з фенілсульфенілхлоридом **9а** в оцтовій кислоті в присутності еквімолярної кількості $LiClO_4$ із подальшою хроматографічною очисткою реакційної суміші елюентом хлороформ-метанол (25:1) дозволило виділити фуран-2-они **30а-в** та 4-арил-4-метокси-3-фенілсульфаніл-*N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-іл)бутанаміди **34а-в** (виходи 10-19% та 65-68% відповідно). У той же час, аміди **32а,в** (Ar=Ph, 4-MeC_6H_4) реагують з 4-толілсульфенілхлоридом **9б** з утворенням піролідин-2-онів **35а,б** та відповідних імінієвих солей **C**, які, як і в попередньому випадку, в процесі хроматографування перетворюються у відповідні сполуки **30г,д** та **34г,д**. Одначе, в реакції їх аналогів **32б,є,ж**, що містять в арильному фрагменті атоми галогенів не відбувається утворення похідних піролідин-2-ону, а з реакційної суміші були виділені сполуки **30е,з,и** та **34е-ж**.



32а-в,є,ж: Ar=Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**); 2-FC_6H_4 (**є**), 4-ClC_6H_4 (**ж**); **9а,б**: Ar^1 = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); **30а-в**: Ar^1 = Ph, Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar=Ph (**г**), 4-MeC_6H_4 (**д**), 4-FC_6H_4 (**е**), Ar = 2-FC_6H_4 (**з**), 4-ClC_6H_4 (**и**); **34а-в**: Ar^1 = Ph, Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar=Ph (**г**), 4-MeC_6H_4 (**д**), 4-FC_6H_4 (**е**), Ar = 2-FC_6H_4 (**є**), 4-ClC_6H_4 (**ж**); **35а,б**: Ar=Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**).

Найвірогідніше, що в такому процесі спочатку утворюються імінієва сіль **C**, яка в умовах хроматографічного розділення реакційної суміші, трансформується у відповідні фуранони **30** та продукти розкриття тетрагідрофуранового циклу метанолом - **34**. Розкриття фуранового циклу під дією MeOH відбувається зі



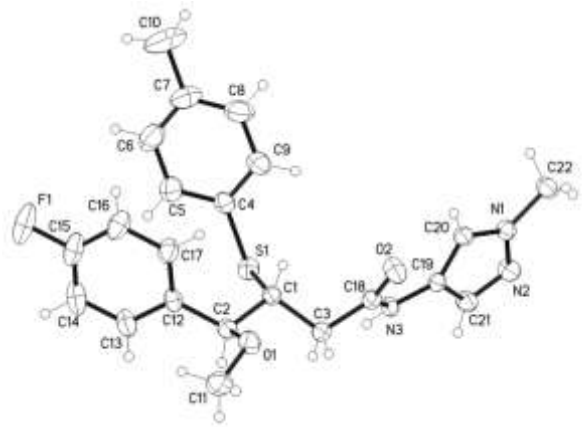


Рис.5. *Загальний вигляд молекули сполуки* ***34e*** *за даними РСД*

збереженням конфігурації біля атома C^5. Такий результат нуклеофільного заміщення виключає атаку метанолу з тилу і є можливим при реалізації двох послідовних S_N2 реакцій. Перша з них – атака атома сульфуру арилтіофрагмента в *β*-положенні до відхідної групи є вдалим прикладом анхімерного сприяння, що приводить до утворення епісульфонієвого інтермедіату **D** (фактично зворотній процес), а друга – подальша атака метанолом як зовнішнім нуклеофілом. Будова сполук **34** однозначно доведена рентгеноструктурним дослідженням (*рис. 5*), що дозволило встановити відносну (*3RS*, *4SR*) конфігурацію рацемічного продукту.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційного дослідження виявлені загальні закономірності перебігу реакції ЕВЦ різноманітних типів амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК і арилсульфенілхлоридів та розроблені хемо- і регіоселективні методи одержання біоорієнтованих піперидинонів та конденсованих азепінонів.

1. Встановлено, що перебіг реакції ЕВЦ амідів стирилоцтових кислот контролюється як електронними та просторовими параметрами замісників в їх функціональних сайтах, так і характером електрофільних реагентів.

2. Знайдено, що протон-ініційована циклізація *N*-незаміщених та *N*-алкілстирилацетамідів під дією ПФК є ефективним методом синтезу 1-незаміщених та 1-алкіл-5-арилпіролідин-2-онів і має ряд препаративних переваг перед відомими методами їх одержання.

3. Показано, що аміди стирилоцтових кислот при нагріванні в ПФК циклізуються до 1,5-діарилпіролідин-2-онів та 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-бензазепін-2-онів. З'ясовано, що суттєву роль в утворенні останніх відіграють донорні замісники в амідному та акцепторні в стирильному фрагменті субстрату.

4. Встановлено, що перетворення 1- та 2-нафтилстирилацетамідів в ПФК реалізується за участю *α*- або *γ*-положення *N*-нафтиламідного замісника і приводить до похідних 2*H*-нафто[1,2-*b*]- та 2*H*-нафто[2,3-*b*]-азепін-2-онів. В свою чергу, результатом реакції циклосульфенілювання вказаних субстратів є утворення 4-арилсульфаніл-2*H*-нафто[1,2-*b*]- або 2*H*-нафто[2,1-*b*]-азепін-2-онів.

5. Виявлено, що *N*-(тієн-3-іл)аміди стирилоцтових кислот при нагріванні в ПФК схильні до ЕВЦ із утворенням 5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів, а при взаємодії із арилсульфенілхлоридами дають відповідні 7-арилсульфанільні похідні тієно[3,2-*b*]азепінонів.

6. Запропоновано новий препаративно зручний підхід до синтезу біоперспективних 5-арил-1-(1*H*-піразол-4-іл)піролідин-2-онів, який базується на хемоселективній циклізації *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот при нагріванні в ПФК.

7. Показано, що одним із напрямків циклофункціоналізації *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот під дією арилсульфенілхлоридів є утворення відповідних солей тетрагідрофурані-2-імінію, які при оброблені метанолом перетворюються в 3-арилсульфаніл-4-метокси-*N*-(1*H*-піразол-4-іл)бутанаміди.

Список публікацій за темою дисертації

1. Васькевич, Р.И. Электрофильная внутримолекулярная циклизация функциональных производных непредельных соединений V.* Циклизация анилидов стирилуксусных кислот в полифосфорной кислоте / Р.И. Васькевич, А.И. Васькевич, **И.Ю. Данилюк**, М.В. Вовк // *Журн. орган. химии.* – 2013. – Т. 49. – № 8. – С. 1192 – 1198 (*Особистий внесок здобувача:* проведення експериментальної частини роботи, аналіз та інтерпретація отриманих даних, встановлення будови синтезованих сполук).

2. N.M. Tsyzoryk. The synthesis of 1,5-diaryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones by arylsulfenylation of styryl acetic acid *N*-arylamides / N.M. Tsyzoryk, **I.Yu. Danyliuk,** A.I. Vaskevych, R.I. Vaskevych, M.V. Vovk // *Журн. орган. фарм. хімії*. – 2015. – Т. 13. – № 4. – С. 3–5 (*Особистий внесок здобувача:* літературний пошук, проведення експериментальної частини роботи, підготовка первинного варіанту статті).

3. Данилюк, И.Ю. Электрофильная внутримолекулярная циклизация функциональных производных непредельных соединений VIII.* Особености циклизации *N*-(тиофен-3-ил)амидов стирилуксусных кислот под действием полифосфорной кислоты и аренсульфенилхлоридов / **И.Ю. Данилюк,** Р.И. Васькевич, А.И. Васькевич, М.В. Вовк // *Журн. орган. химии.* – 2016. – Т. 52. – № 7. – С. 993 – 998 (*Особистий внесок здобувача:* проведення експериментальних досліджень, з'ясування регіохімії процесу циклізації, підготовка первинного варіанту статті).

4. Данилюк, І.Ю. Циклосульфенілювання *N*-(3-метоксифеніл- та нафтил)амідів стирилоцтових кислот / **І.Ю. Данилюк,** Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, С.Ю. Суйков, А.В. Зародюк, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // *Укр. хим. журн.* – 2016. – Т. 82. – № 12. – С. 94 – 103 (*Особистий внесок здобувача:* виконання синтетичної частини, аналіз спектральних даних, доказ будови отриманих сполук, оформлення експериментальної частини*)*.

5. Данилюк, І.Ю. Протон-ініційована циклізація *N*-(3-метоксифеніл- та нафтил)амідів стирилоцтових кислот / **І.Ю. Данилюк,** Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, А.В. Зародюк, Д.О. Мельник, С.І. Оковитий, М.В. Вовк // *Укр. хим. журн.* – 2017. – Т. 83. – № 10. – С. 80 – 89 (*Особистий внесок здобувача:* проведення основної частини експериментальної роботи, літературний пошук, аналіз та систематизація даних, інтерпретація отриманих експериментальних результатів).

6. Данилюк, І.Ю. Протон-ініційована циклізація *N*-алкіламідів стирилоцтових кислот. Синтез 5-арилпіролідин-2-онів / **І.Ю. Данилюк,** Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, О,О. Лук'янов, М.В. Вовк // *Журн. орган. фарм. хімії.* – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 11 – 18 (*Особистий внесок здобувача:* дослідження протон-ініційованої циклізації N-алкіламідів стирилоцтових кислот, підготовка первинного варіанту статті).

7. Данилюк, И.Ю. Удобный способ синтеза 5-арил-1(1*H*-пиразол-4-ил)пирролидин-2-онов / **И.Ю. Данилюк,** Р.И. Васькевич, М.В Вовк // *Журн. орган. химии.* – 2018. – Т. 54. – № 6. – С. 946 – 948 (*Особистий внесок здобувача:* проведення експериментальної роботи, аналіз та інтерпретація отриманих експериментальних даних, встановлення будови синтезованих сполук).

8. Пат. 85108 Україна, МПК C07D 223/16. Спосіб одержання 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-2*H*-1-бензазепін-2-онів / Вовк М.В., Васькевич Р.І., Васькевич А.І., **Данилюк І.Ю.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. - № u 2013 05980; заяв. 14.05.2013; опубл. 11.11.2013, Бюл. № 21.

9. Пат. 125362 Україна, МПК C07D 207/00, C07D 231/00. Спосіб одержання 5-арил-1(1*H*-піразол-4-іл)-піролідин-2-онів / **Данилюк І.Ю.,** Васькевич Р.І., Вовк М.В.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. - № u 2017 11394; заяв. 21.11.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9.

10. Данилюк, І.Ю. Циклізація анілідів стирилоцтових кислот в поліфосфорній кислоті / **І.Ю. Данилюк** // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю, 2015. – С. 140.

11. Данилюк, І.Ю. Циклізація *N*-арил(гетери)амідів стирилоцтових кислот в поліфосфорній кислоті / **І.Ю. Данилюк**, Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, М.В. Вовк // VI Всеукраїнська конференція «Домбровські хімічні читання – 2015». - Чернівці, 2015 – С. 65.

12. Danyliuk, I.Yu. Cyclization *N*-thiophene amides of styrylacetic acids under the action of electrophilic reagents / **I.Yu. Danyliuk,** R.I. Vas'kevich, A.I. Vas'kevich, M.V. Vovk // VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles». - Kharkov, 2015. – P. 56.

13. Данилюк, І.Ю. Особливості циклоарилсульфенілювання анілідів стирилоцтових кислот / **І.Ю. Данилюк,** Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, Н.М.

Цизорик, М.В. Вовк // XXIV Українська конференція з органічної хімії. - Полтава, 2016. – С. 135.

14. Данилюк, І.Ю. Циклізація анілідів стирилоцтових кислот під дією поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів / **І.Ю. Данилюк,** Р.І. Васькевич, А.І. Васькевич, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2017». - Яремче, 2017. – Д. 12.

15. Данилюк, І.Ю. Ефективний метод синтезу *N*-незаміщених 5-арилпіролідин-2-онів / **І.Ю. Данилюк,** А.І. Васькевич, М.В Вовк // VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології. - Київ, 2018 – С.37.

АНОТАЦІЯ

Данилюк І.Ю. **Електрофільна циклізація амідів стирилоцтових кислот.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню перебігу реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *N*-незаміщених, *N*-алкіл-, *N*-арил- та *N*-гетериламідів стирилоцтових кислот з різними за природою замісниками в стирильній частині молекули під дією поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів.

Встановлено, що характер продуктів циклізації визначається, як структурою субстрату, так і природою електрофільного реагенту та умовами проведення процесу.

Запропоновано препаративно зручні методи синтезу 1-незаміщених та 1-заміщенних 5-арил(гетери)піролідин-2-онів, 2*H*-бензазепін-2-онів і 5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та їх сульфанільних похідних, а також розроблено новий варіант отримання малодосліджених 2*H*-нафто[1,2-*b*]-, 2*H*-нафто[2,3-*b*]- та 2*H*-нафто[2,1-*b*]азепін-2-онів за рахунок ЕВЦ під дією ПФК та арилсульфенілхлоридів.

Показано, що циклізація *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот в ПФК відбувається хемоселективно із утворенням 5-арил-1-(4-піразоліл)піролідин-2-онів, а їх арилсульфенілювання перебігає із утворенням 4-арилсульфаніл-5-арил-1-(піразол-4-іл)піролідин-2-онів, 3-арилсульфаніл-4-арил-4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-іл)бутанамідів та перхлоратів тетрагідрофуран-2-імінію, які в умовах хроматографічного розділення перетворюються в 4-арилсульфаніл-5-арилдигідрофуран-2(*3H*)-они та 3-арилсульфаніл-4-арил-4-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-іл)бутанаміди.

Ключові слова: аміди стирилоцтових кислот, електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, поліфосфорна кислота, арилсульфенілхлориди, бензазепін-2-они, нафтазепін-2-они, тієноазепін-5-они, піперидин-2-они.

АННОТАЦИЯ

Данилюк І.Ю. **Электрофильная циклизация амидов стирилуксусных кислот.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена исследованию реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации *N*-незамещенных, *N*-алкил-, *N*-арил и *N*-гетериламидов стирилуксусных кислот с различными заместителями в стирольной части молекулы под действием полифосфорной кислоты и арилсульфенилхлоридов.

Установлено, что характер продуктов циклизации определяется как структурой субстрата, так и природой электрофильного реагента и условиями проведения процесса.

Предложено препаративно удобные методы синтеза 1-незамещенных и 1-замещенных 5-арил(гетерил)пирролидин-2-онов, 2*H*-бензазепин-2-онов и 5*H*-тиен[3,2-*b*]азепин-5-онов и их сульфанильних производных, а также разработаны новые варианты получения малоисследованных 2*H*-нафто[1,2-*b*]-, 2*H*-нафто[2,3-*b*]- и 2*H*-нафто[2,1-*b*]азепин-2-онов за счет ЭВЦ под действием ПФК и арилсульфенилхлоридов.

Показано, что циклизация *N*-(4-пиразолил)амидов стирилуксусных кислот в ПФК происходит хемоселективно с образованием 5-арил-1-(4-пиразолил)пирролидин-2-онов, а их циклофункционализация протекает с образованием 4-арилсульфанил-5-арил-1-(4-пиразол)пирролидин-2-онов, 3-арилсульфанил-4-арил-4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бутанамидов и перхлоратов, которые в условиях хроматографического разделения превращаются в 5-арил-4-(арилсульфанил)дигидрофуран-2(3*H*)-оны и 3-арилсульфанил-4-арил-4-метокси-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бутанамиды.

Ключевые слова: амиды стирилуксусных кислот, электрофильная внутримолекулярная циклизация, полифосфорная кислота, арилсульфенилхлориды, бензазепин-2-оны, нафтазепин-2-оны, тиеноазепин-5-оны, пиперидин-2-оны.

SUMMARY

Danyliuk I.Yu. **Electrophilic cyclization of styryl acetic acids amides.** – The manuscript.

Thesis for Candidate's degree of chemical sciences by specialty 02.00.03 – organic chemistry. Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to research of the reaction of electrophilic intramolecular cyclization (EIC) *N*-unsubstituted, *N*-alkyl-, *N*-aryl- and *N*-heterylamides styryl acetic acids bearing various substituents in the styryl moiety by the action of polyphosphoric acid and arylsulfenyl clorides, as effective electrophilic reagents for the named substrates.

It has been found that the proton-initiated cyclization of *N*-unsubstituted and *N*-*tert*-butyl(2-phenylethyl)amides of styrylacetic acids with donor substituents in the styrene fragment in polyphosphoric acid is a convenient method for the synthesis of 1-unsubstituted 5-arylpyrrolidine-2-ones.

Anilides of styrylacetic acids at heating in polyphosphoric acid undergo an intramolecular cyclization, 5-aryl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzazepin-2-ones and 1,5-diarylpyrrolidin-2-ones were formed. The ratio of the products depends on the character of the aromatic substituents in the amide and styrene fragments of the substrate.

Arylamides with donor substituents (Me, i-Pr, tert-Bu) in the *para*-position of the phenyl nucleus react with phenyl- and 4-methylphenylsulfenyl chlorides to form 1,5-diaryl-4-arylsulfanylpyrrolidine-2-ones. At the same time, for amides with acceptor substituents, an alternative mechanism of the EIC at the atom of the oxygen of the amide group is realized, and iminium perchlorates were formed.

The reaction between 3-metoxyphenylamides of styrylacetic acids and arylsulsenylchlorides in nitromethane in the presence of an equimolar amount of lithium perchlorate leads to 5-aryl-4-arylsulfanyl-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzazepin-2-ones and 5-aryl-4-arylsulfanyldihydrofuran.

Proton-initiated intramolecular cyclization of 1- or 2-naphthylamides styrylacetic acids takes place upon heating in polyphosphoric acid. The reaction of the α - and γ-positions of the naphtyl nucleus and the amide nitrogen atom leads to formation of 5-aryl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-naphth[1,2-*b*]-, [2,3-*b*]azepine-2-ones and 1,5-diarylpyrrolidin-2-ones.

1- or 2-Naphtylamides of styrylacetic acids react with phenyl- or *p*-tolyensulfenylchlorides according to the scheme of the cyclosulfenylation of *N*-aryl substitutent to form 4-arylsulfanyl-2*H*-naphto[1,2-*b*]- or 2*H*-naphto[2,1-*b*]azepin-2-ones respectively. The reaction between these substrates and *p*-nitrosulfenilchloride leads to products with lactone structure – 4-(4-nitrophenyl)sulfanyl-5- aryldihydrofuran-2(3*H*)-ones.

Intramolecular cyclization of 4-aryl-*N*-(thiophen-3-yl)but-3-enamides on heating in polyphosphoric acid gives 8-aryl-4,6,7,8-tetrahydro-5*H*-thieno[3,2-*b*]azepin-5-ones and 5-aryl-1-(thiophen-3-yl)pyrrolidin-2-ones. Cyclofunctionalization of the title compounds with (chlorosulfanyl)benzene and 4-(chlorosulfanyl)-toluene leads to the formation of 8-aryl-7-arylsulfanyl-4,6,7,8-tetrahydro-5*H*-thieno[3,2-*b*]azepin-5-ones or their mixtures with 5-aryl-4-arylsulfanyltetrahydrofuran-2-ones. 1-(Chlorosulfanyl)-4-nitrobenzene reacts with 4-(4-methylphenyl)-*N*-(thiophen-3-yl)but-3-enamide and 4-(4-fluorophenyl)-*N*-(thiophen-3-yl)but-3-enamide to give 5-(4-methylphenyl)-4-(4-nitrophenylsulfanyl)-1-(thiophen-3-yl)pyrrolidin-2-one and 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-nitrophenylsulfanyl)tetrahydrofuran-2-one, respectively.

Heating of 4-aryl-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)but-3-enamides in polyphosphoric acid selectively affords 5-aryl-1-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-2-ones.

Heterocyclization of N-(4-Pyrazolyl) styrylacetic amides with arylsulfenyl chlorides leads to 5-aryl-4-arylthio-1-(pyrazol-4-yl)pyrrolidin-2-ones, 4-aryl-3-arylthio-4-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)butanamides, and tetrahydrofuran-2-iminium perchlorates which were chromatographed to produce 5-aryl-4-arylthiodihydrofuran-2(*3H*)-ones and 4-aryl-3-arylthio-4-methoxy-N-(1-methyl-*1H*-pyrazol-4-yl)butanamides.

Keywords: styrylacetic acid amides, electrophilic intramolecular cyclization, polyphosphoric acid, arylsulphenylchloride, benzazepine-2-ones, naphthazepine-2-ones, thienoazepin-5-ones, piperidine-2-ones.