

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



ХАРАНЕКО АНТОН ОЛЕГОВИЧ

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ
1,2-ДИАЗЕПИНОВ И 1,2,5-ТРИАЗЕПИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону – 2021

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза НИИ физической и органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»

Научный руководитель:

доктор химических наук, главный научный
сотрудник НИИ ФОХ ЮФУ
Морковник Анатолий Савельевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Кубанского государственного
университета
Доценко Виктор Викторович

кандидат химических наук, ведущий
научный сотрудник, заведующий
лабораторией ЮНЦ РАН
Саяпин Юрий Анатольевич

Защита состоится «08» апреля 2021 г. в 14.00 ч. на заседании диссертационного совета ЮФУ02.01 по химическим наукам при Южном федеральном университете по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д.194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке Южного федерального университета по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 21-Ж, 2 этаж и на сайте <https://hub.lib.sfedu.ru/diss/show/1283717/>

Отзыв (в нем укажите дату, а также полностью свои фамилию, имя, отчество, учёную степень со специальностью, звание, организацию, подразделение, должность, адрес, телефон, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять в 2 экз. учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ02.01 при ЮФУ по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д.194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ, учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ02.01 Душенко Галине Анатольевне (а также в формате .pdf – на e-mail: gadushenko@sfedu.ru).

Автореферат разослан «____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ЮФУ02.01,
доктор химических наук

Душенко Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Начиная со второй половины XX века, человечество всё больше переходит от физического труда к интеллектуальному, следствием чего является увеличение умственных нагрузок, ведущее к росту стрессов, заболеваний ЦНС и пограничных состояний, таких как тревожность, неврозы, психические заболевания. Хронологически первыми противотревожными средствами были, как известно, алкоголь и опиаты. С первой половины XX века активно использовались барбитураты, которые затем были вытеснены более безопасными, хотя тоже не лишенными побочных эффектов, производными 1,4-бензодиазепина.

В отличие от производных пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов соединения с ядром диазепина в природе не встречаются. Поэтому их синтез является единственным источником этих соединений, а задача развития его методов, несомненно, актуальной.

В целом, семичленные азотсодержащие гетероциклы и гетероконденсированные аналоги на их основе интересны не только как скафолды для построения биологически активных структур, но и как основа для создания реакционноспособных синтонов для получения, скажем, методами циклизации новых полигетероциклических систем. Помимо 1,4-бензодиазепинов практически важное место в ряду перспективных скафолдов для молекулярного дизайна биоактивных соединений занимают бициклические и трициклические системы на основе 1,2-диазепина **1** и 1,2,5-триазепина **2**. К настоящему времени среди их производных найдены соединения с анальгетической, анксиолитической, антиконвульсантной, анти-ВИЧ, нейротропной, нейролептической и другими видами активности.



Что касается гетероконденсированных 1,2-диазепинов **1**, то они до сих пор остаются, в целом, весьма малоисследованными. Это в немалой степени связано с тем, что классические методы сборки гораздо более изученной 2,3-бензодиазепиновой системы зачастую не могут быть использованы для получения таких диазепинов. Не лучше дело обстоит и с гетероконденсированными 1,2,5-триазепинами **2**, что сильно сдерживает возможное создание лекарственных препаратов на их основе.

Целью работы явилась разработка эффективных препаративных методов построения гетероконденсированных систем типа **1** и **2**, представляющих интерес в качестве возможных высоко биоактивных соединений.

Для достижения этой цели были поставлены и решены следующие задачи.

– Разработка методов получения возможных предшественников, перспективных для синтеза целевых гетероконденсированных систем. Здесь наше внимание было сосредоточено на дикарбонильных производных азотистых гетероциклов **3-8**, содержащих в соседних положениях ацильную и ацилметильную

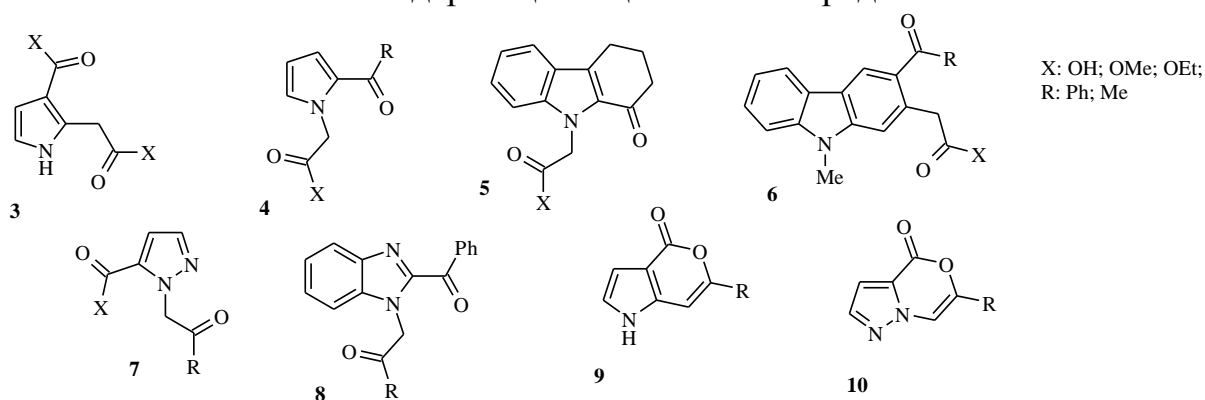
группы либо алкоксикарбонилметильную, а также на гетероаннелированных α -пиронах **9**, **10**.

– Разработка методов гетероциклизации либо (для α -пиронов) рециклизации этих прекурсоров в 1,2-дiazепиновые или 1,2,5-триазепиновые системы под действием гидразингидрата.

– Анализ этих реакций и используемых в них дикарбонильных или пироновых прекурсоров для определения наиболее перспективных в синтетическом отношении путей получения гетероконденсированных 1,2-дiazепинов **1** и 1,2,5-триазепинов **2**.

– Изучение физико-химических свойств синтезированных соединений и их реакционной способности с целью диверсификации производных гетероконденсированных 1,2-дiazепиновых и 1,2,5-триазепиновых систем.

– Нарботка образцов полученных производных гетероконденсированных систем с семичленными аза-содержащими циклами и передача их на биоиспытания.



Выбор гетероциклических систем для их аннелирования с diaзепиновой (триазепиновой) системой определялся соображениями биологической значимости системы, являющейся носителем семичленного цикла.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны новые эффективные и усовершенствованы уже известные методы синтеза 1,2-дiazепинонов и 1,2,5-триазепинонов с аннелированными пиррольным, пиразольным циклами, а также бензимидазольным бициклом и карбазольным трициклом.

Определены критерии выбора оптимального метода построения 1,2-дiazепинонового и 1,2,5-триазепинонового циклов из 1,5-дикарбонильных предшественников (путь А) или из отвечающих им гетероконденсированных α -пиронов (путь В) (схема 1).

Предложен механизм замыкания 1,2-дiazепинонового и 1,2,5-триазепинонового циклов по каждому из двух вышеуказанных путей.

Продемонстрирована и объяснена необычная для триазепинонового цикла устойчивость пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-она к действию соляной кислоты.

В результате проведенного исследования охарактеризованы и в большей или меньшей степени стал доступным целый ряд неизвестных структур двух рассмотренных типов гетероконденсированных систем, что может быть использовано при практической работе по оценке потенциала указанных систем как структурной основы для создания новых лекарственных препаратов. Достоинством

разработанных методов синтеза являются их хорошая масштабируемость, использование коммерчески доступных и недорогих реагентов, отсутствие необходимости в применении каких-либо дорогостоящих катализаторов.

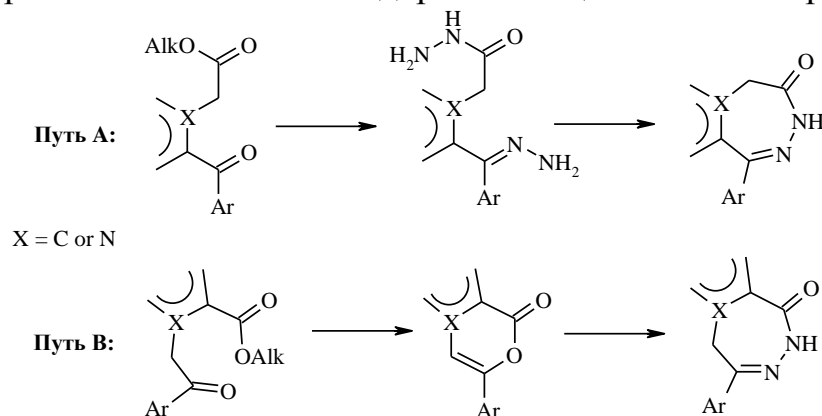


Схема 1

На защиту выносятся:

– методы синтеза представителей новых типов производных малоизученных пирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепин-7(1*H*)-она, пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-4(5*H*)-она, пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепинона, а также двух новых гетероциклических систем – [1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазола и 5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола;

– механизмы циклизаций и рециклизаций с участием гидразина, представленных путями А и В и позволяющих аннелировать 1,2-дiazепиноновый и 1,2,5-триазепиноновый циклы к ряду гетероциклических систем.

Методы исследования. В работе использовались классические методы органического синтеза, выделения и очистки органических веществ, квантово-химических расчетов. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ^1H , ^{13}C , двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа.

Апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 7 статей в журнале "Журнал органической химии", рекомендованном ВАК для публикации результатов диссертационных работ, а также тезисы 5 докладов на научных конференциях. Результаты работы были доложены на конференциях: XIV научной конференции "Львівські хімічні читання" (г. Львов, 26 - 29 мая 2013); конкурсе научных работ молодых ученых-химиков, аспирантов и студентов "Литвиненковские чтения - 2017" (г. Донецк, 12 января 2017); международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2017" (г. Москва, 10-14 апреля 2017); III региональной студенческой научно-практической конференции Южного федерального округа "Химия: достижения и перспективы" (г. Ростов-на-Дону, 13-14 апреля 2018); III международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Химические проблемы современности" (г. Донецк, 14-17 мая 2018); Восьмой международной конференции "Химическая термодинамика и кинетика" (г. Тверь, 28 мая-1 июня 2018); III Международной научной конференции "Донецкие чтения 2018: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности" (г. Донецк, 25 октября 2018).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава – обзор литературы по химии

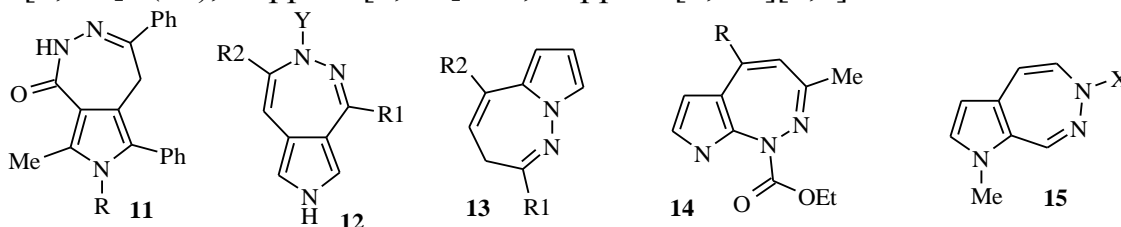
гетероаннелированных 1,2-дiazепинов и 1,2,5-триазепинов, во второй главе излагаются и обсуждаются результаты работы, в третьей главе представлен экспериментальный материал. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста. Список литературы содержит ссылки на 129 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез гетероконденсированных 1,2-дiazепинов

1.1. Синтез оксопроизводных пирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепина

Относительно изученные пирроло-1,4-дiazепины проявляют, как известно, анальгетические, антибактериальные и противогрибковые свойства. О соединениях пирроло-1,2-дiazепинового ряда в литературе имеются лишь скудные сведения: описан синтез пирроло[3,4-*d*][1,2]дiazепинов **11**, а также пирроло[3,4-*d*]- (**12**), пирроло[1,2-*b*]- (**13**), пирроло[2,3-*c*]- **14**, пирроло[2,3-*d*][1,2]дiazепинов **15**.



Целью данного подраздела работы была разработка синтетического подхода к пирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепиновой системе, реализуемость и эффективность которого продемонстрирована на примере синтеза ее представителей, относящихся к двум типам оксопроизводных данной системы.

Одним из таких производных явился 6,8-дигидропирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепин-7-он **24** (схема 2). Судя по данным, полученным для соединения **24**, удобным и весьма эффективным методом синтеза подобных монооксопроизводных может служить циклизация 2-карбметоксиметил-3-ацилпирролов гидразингидратом. В случае сложного эфира **23** реакция протекает при кипячении в избытке гидразингидрата, причем, что немаловажно, с практически количественным выходом.

Отметим, что очевидным ограничением данного метода является необходимость наличия заместителей в положениях 4,5 пиррола, обеспечивающая селективность ацилирования на предпоследней стадии синтеза. Заключительная циклизация, по-видимому, включает в качестве начальной стадии образование гидразида пирролилуксусной кислоты, так что, собственно, циклизуется либо этот гидразид, либо образующийся из него гидразоногидразид (схема 3).

Строение diaзепинона **24** подтверждено его спектрами ЯМР ^1H , в которых, в частности, присутствует характерный синглет метиленовой группы при 3.61 м.д., а

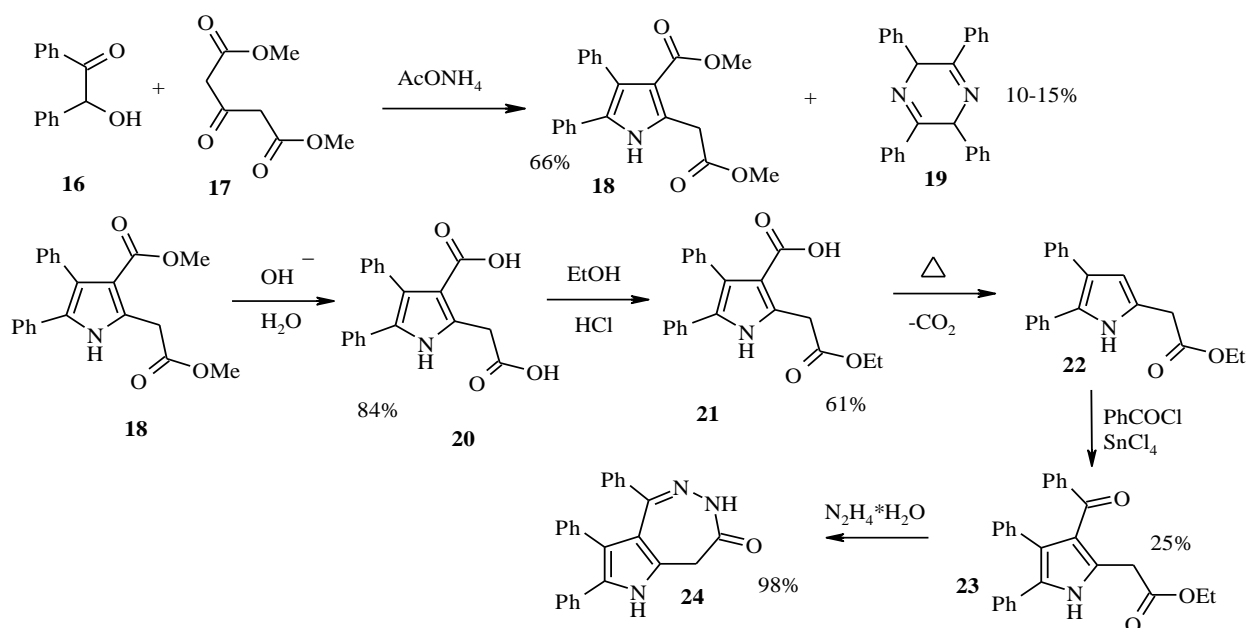


Схема 2

также ЯМР ^{13}C , согласно которому химсдвиги ядер C(4), C(7) и C(8) диазепинонового цикла составляют 167.0, 191.7 и 30.6 м.д., соответственно.

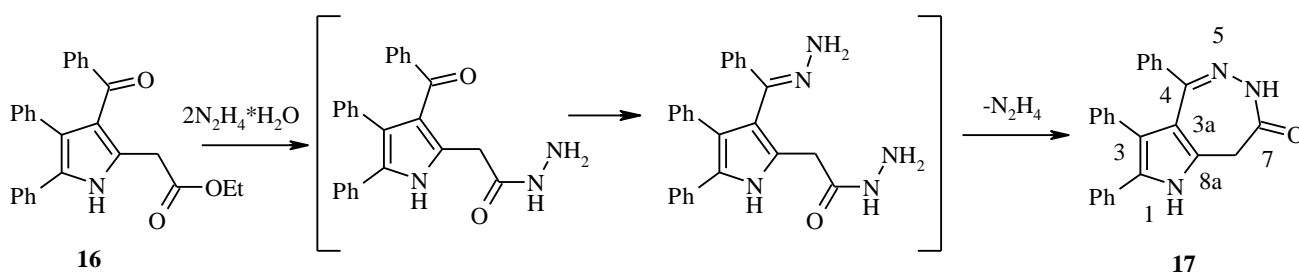


Схема 3

Разработан также синтетический подход к 4,7-диоксопроизводным пирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепина, проиллюстрированный на примере получения 3-фенилпроизводного диона **26**. Исходным соединением для него послужил бис-эфир **25**, который достаточно легко, одностадийно и с хорошим выходом способен давать диоксопроизводное **26** при циклизации N_2H_4 (схема 4).

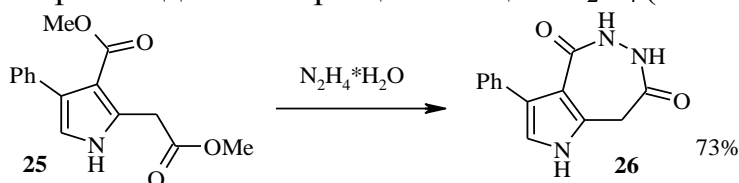


Схема 4

Спектр ЯМР ^1H соединения **26** помимо сигналов фенильной группы содержит также синглеты метиленовой группы и одиночного пиррольного протона при 3.50 и 11.01 м.д., соответственно.

При действии уксусной кислоты дione **26** подвергается кислотнокатализируемой рециклизации с сужением семичленного цикла, превращаясь в более стабильное N-аминопроизводное – 5-амино-3-фенил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4,6(5*H*,7*H*)-дион (**27**). Реакция протекает при кипячении раствора диона в уксусной кислоте (схема 5). Это может означать, что синтез диона представляет собой кинетически контролируемую реакцию.

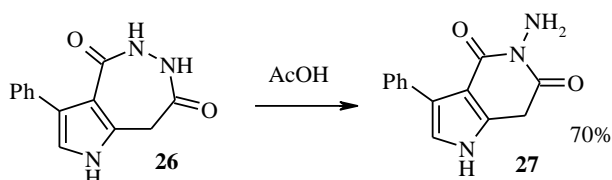


Схема 5

В литературе описан метод синтеза диазепинов, основанный на рециклизации α -пионов с гидразингидратом. При попытке применить его к 6-метил-2,3-дифенилпирано[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-ону (**28**) вместо ожидаемого диазепинона **30** был получен продукт рециклизации без расширения цикла, пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он **29** (схема 6).

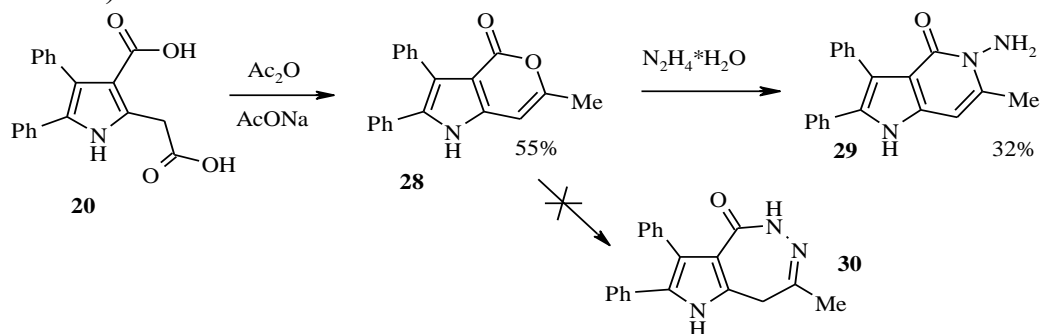


Схема 6

1.2. Построение новой гетероциклической системы 5,7-дигидро[1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазола

Производные карбазола обладают, как известно, разнообразной биологической активностью: противораковой, антибактериальной, противогрибковой, анти-ВИЧ, противовоспалительной, седативной. Поэтому нам казалось интересным объединить в одной молекуле карбазольную и 1,2-дiazепиновую системы, обеспечив выход на производные ранее неизвестной гетероциклической системы 5,7-дигидро[1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазола.

На схеме 7 представлена стратегия синтеза первого ее представителя, 7-метил-1-фенил-5,7-дигидро[1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазол-4(3*H*)-она (**37**). Здесь в качестве ключевого соединения использовали метил(3-бензоил-9-метил-9*H*-карбазол-2-ил)ацетат **33a**.

Соединение **33a** было получено при ацилировании метил(9-метил-9*H*-карбазол-2-ил)ацетата **32** бензоилхлоридом в смеси с изомерным ацилпроизводным **34a** (схема 7). Смесь, по данным ЯМР ^1H , имеет состав 3:7. При ее обработке гидразингидратом получали смесь гидразоногидразидов **35** и **36**, из которых лишь первое из соединений было способно к дальнейшей diaзепиновой циклизации. Стерическую конфигурацию соединения **35** не устанавливали, так как оба его геометрических изомера, *E* и *Z*, при циклизации должны были, как ожидалось, образовывать один и тот же единственный продукт, карбазолодiazепинон **37**. Циклизацию соединения **35** проводили без разделения получаемой смеси при ее кипячении в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты. В этих условиях из гидразоногидразида **35**, действительно, образуется ожидаемый diaзепино[5,4-*b*]карбазол-4-он **37**. При этом позиционный

изомер **36** подвергается поликонденсационной олигомеризации, превращаясь в трудно растворимый в ДМФА (в отличие от **37**) и потому легко отделяемый от тетрациклического продукта олигомер **38**.

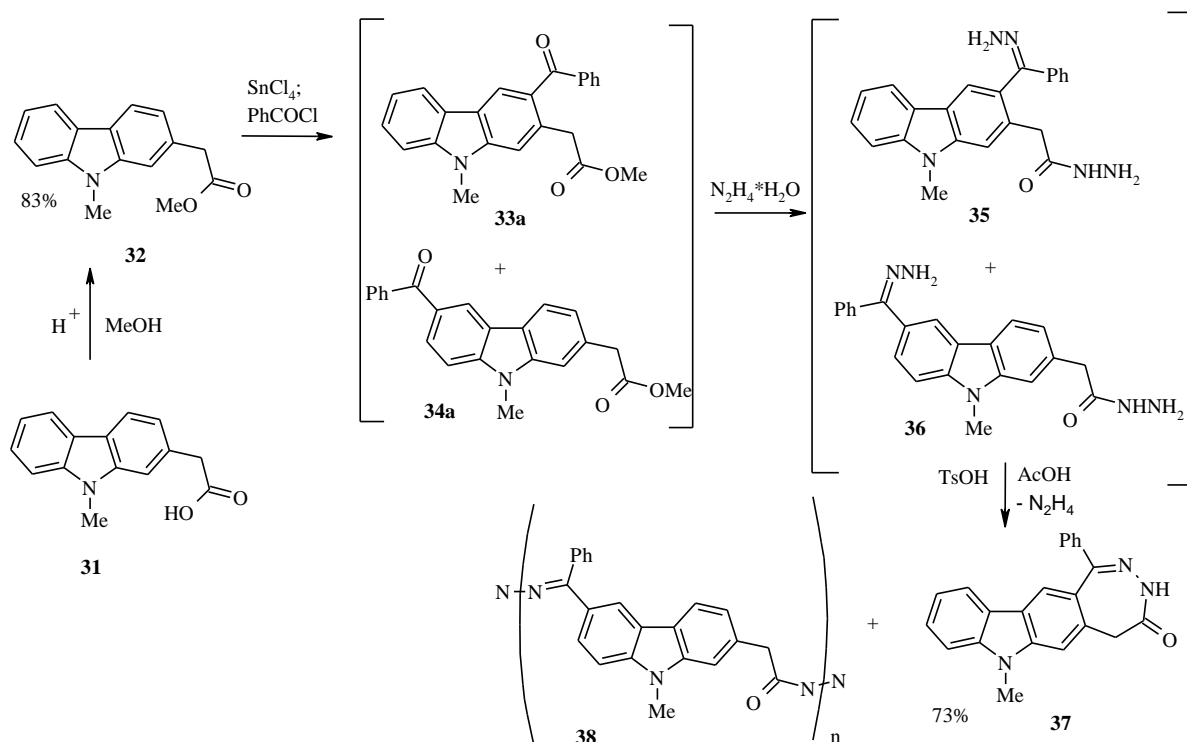


Схема 7

Исследование реакционной способности соединения **37** позволило получить и некоторые другие представители ряда [1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазола. Так при действии реагента Лавессона (LW) был синтезирован тиоаналог этого соединения, 7-метил-1-фенил-5,7-дигидро[1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазол-4(3*H*)-тион (**39**) (схема 8).

Известно, что тиопроизводные diaзепинов, в целом, гораздо более реакционноспособны, чем соответствующие diaзепиноны. В случае карбазолодiazепинтиона **39** сера достаточно легко замещается пиперидином, так что образуется соединение **40**, являющееся первым представителем аминов [1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазольного ряда. Соединение **39** также легко алкилируется диметилсульфатом с образованием метилтиопроизводного **41** с выходом 89 %.

Ацетилированием карбазола **32** ацетилхлоридом получена также смесь ацетильных аналогов бензоилпроизводных **33b** и **34b** (схема 9), но с другим соотношением, а именно, 1:1, что, по-видимому, отражает более слабое стерическое влияние метильной группы по сравнению с фенильной.

Из смеси соединений **33** и **34** путем пиридиновой циклизации ацетатом аммония в уксусной кислоте были синтезированы также гидроксианалоги алкалоида эллиптицина (5,11-диметил-6*H*-пиридо[4,3-*b*]карбазола). Из смеси **33a** и **34a** при этом был получен 6-метил-1-фенил-6*H*-пиридо[4,3-*b*]карбазол-3-ол (**42a**), а из смеси **33b** и **34b** – 1,6-диметил-6*H*-пиридо[4,3-*b*]карбазол-3-ол (**42b**) в виде мелких жёлтых кристаллов (схема 9).

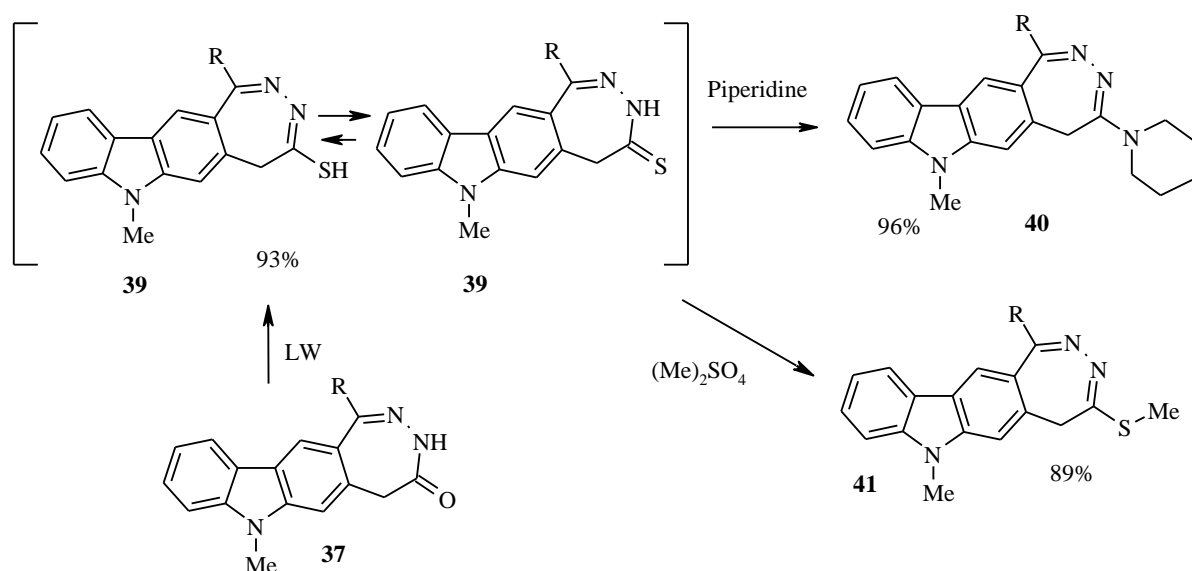


Схема 8

Как и сам эллиптицин, его аналоги **42a,b** плохо растворимы в органических растворителях, что позволяет легко очищать их путем экстракции примесей горячими растворителями. Таким образом, карбазолы **33a,b** весьма перспективны в качестве исходных соединений для синтеза производных эллиптицина.

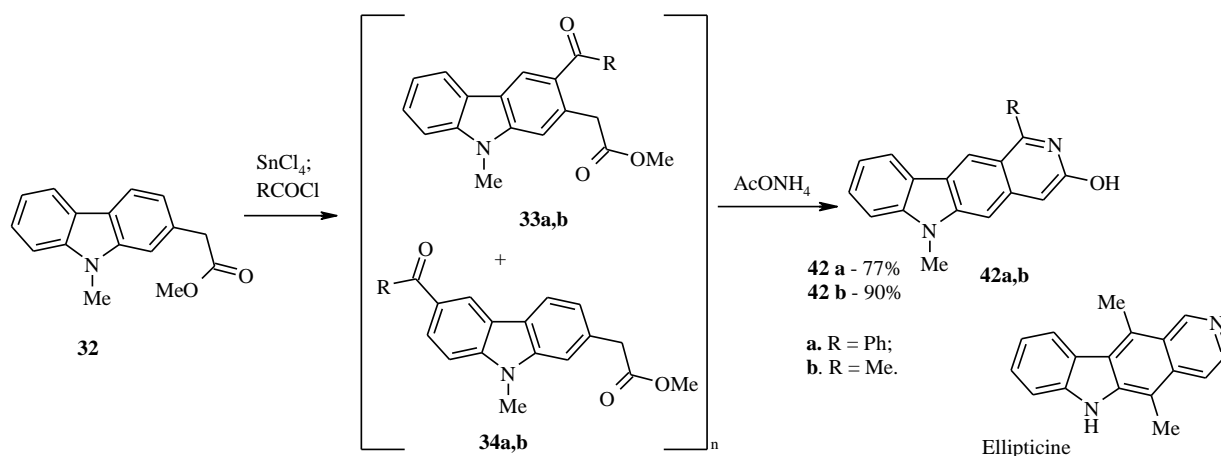
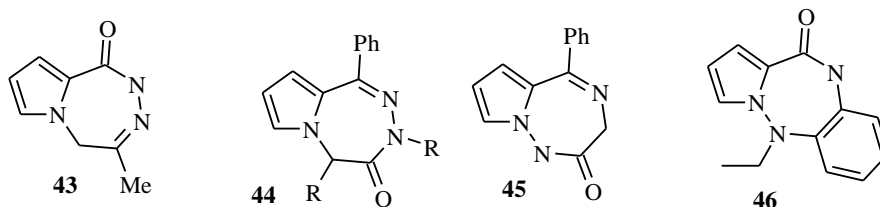


Схема 9

2. Синтез гетероконденсированных 1,2,5-триазепинов

2.1. Синтез 7,8,9-триметил-1-фенил-3H-пирроло[2,1-d][1,2,5]триазепин-4(5H)-она, функционализация и гетероаннелирование

Имеются лишь весьма скудные сведения о синтезе соединений со структурой пирроло[2,1-d][1,2,5]триазепинов, ограниченные некоторыми представителями 2 типов их оксипроизводных **43** и **44** [3]. О биоактивности этих оксипроизводных ничего не известно. Известно лишь, что изомерные пирроло[1,2-b][1,2,5]триазепины типа **45** проявляют анальгетическую, анксиолитическую и антиконвульсантную активность, а производное бензоаналога соединения **45**, пирроло[1,2-b][1,2,5] бензотриазепин **46** – анти-ВИЧ-1-активность.



При синтезе оксопроизводных гидрированных пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепинов в качестве исходных реагентов использовались дикарбонильные производные пирролов с 1,5-расположением карбонильных групп в разделяющей их цепи атомов, полученные из стерически незатрудненных для дальнейшего N-ацилалкилирования 2-ароилпирролов [3]. Цель настоящего подраздела – распространить этот подход на пирролы с дополнительным заместителем в положении 5, создающим для их N-алкилирования существенные стерические затруднения.

2.1.1. Синтез 7,8,9-триметил-1-фенил-3*H*-пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-4(5*H*)-она

Исходным соединением для получения 7,8,9-триметил-1-фенил-3*H*-пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-4(5*H*)-она **52** послужил 2-бензоил-3,4,5-триметилпиррол **47** (схема 10).

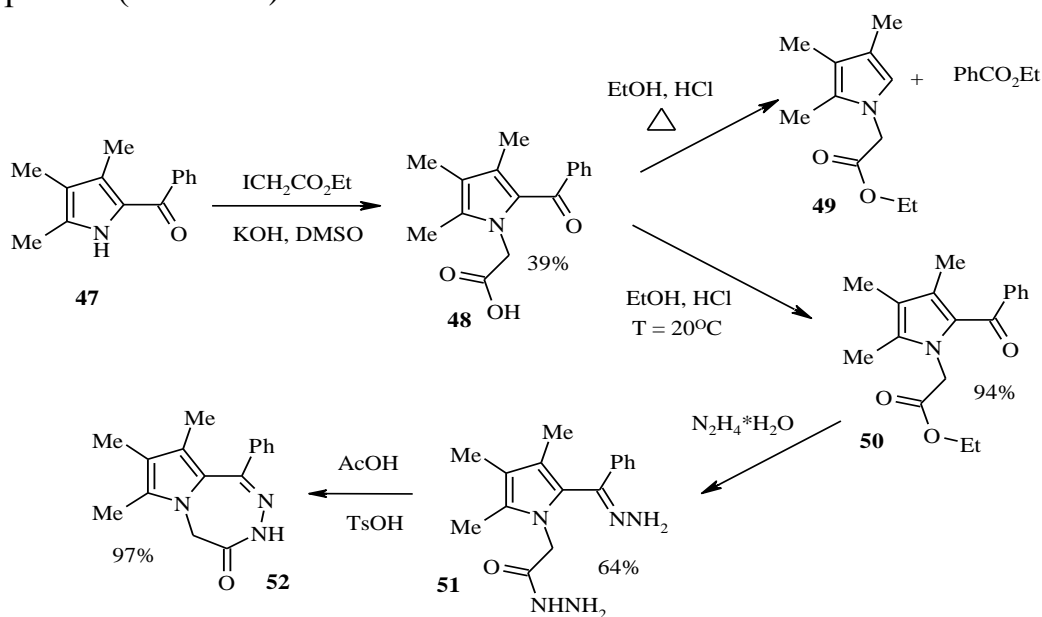


Схема 10

Наличие в положении 5 пиррола **47** метильной группы серьезно затрудняет его N-карбоксиметилирование. Выход продукта **48** при проведении реакции в условиях, близких к использованным ранее [3], не превышает 5-10 %. Однако если реакцию проводить при 60 – 70°C в сильно основной среде (ДМСО – КОН), то при мольном соотношении **47** : КОН 1 : 4 удастся получить кислоту **48** с достаточно хорошим выходом. Попытка ее этерифицировать кипячением в этаноле в присутствии избытка сухого HCl осложнялась сопутствующим электрофильным дебензилированием субстрата. Это ненужное дезацилирование можно, однако, практически исключить, использовав более мягкие условия, проводя этерификацию этанолом при комнатной температуре и получая необходимый этил(2-бензоил-3,4,5-триметил-1*H*-пиррол-1ил)ацетат **50**.

Циклизация продукта гидразинолиза, гидразоногидразида **51**, в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) приводит к образованию пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепинона **52** с количественным выходом.

2.1.2. Синтетический подход к конденсированным аналогам 3*H*-пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-4(5*H*)-онов, 3,5,6,7-тетрагидро[1,2,5]-триазепино[3,4,5-*jk*]карбазол-2(1*H*)-онам, на примере получения 9-метил-3,5,6,7-тетрагидро[1,2,5]триазепино[3,4,5-*jk*]карбазол-2(1*H*)-она

Поскольку 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-оны типа **53** можно рассматривать как своего рода структурные аналоги пиррола **47**, правомерен вопрос о том, можно ли распространить описанную выше синтетическую схему и на них, обеспечив выход на соответствующие 1,2,5-триазепинокарбазолоны.

Было найдено, что карбазолон **53** подвергается N-карбоэтоксиметилированию гораздо легче, чем пиррол **47**. Его реакция с этилиодацетатом протекает в мягких условиях и дает ожидаемый этил(6-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол-9-ил)ацетат **54** с практически количественным выходом (схема 11). Превращение ацетата **54** в соответствующий гидразоногидразид **55** при действии гидразингидрата также протекает с количественным выходом. Судя по данным работы [3] для структур сходного типа, продукт существует в *E*-форме как термодинамически более стабильной, чем *Z*-изомер.

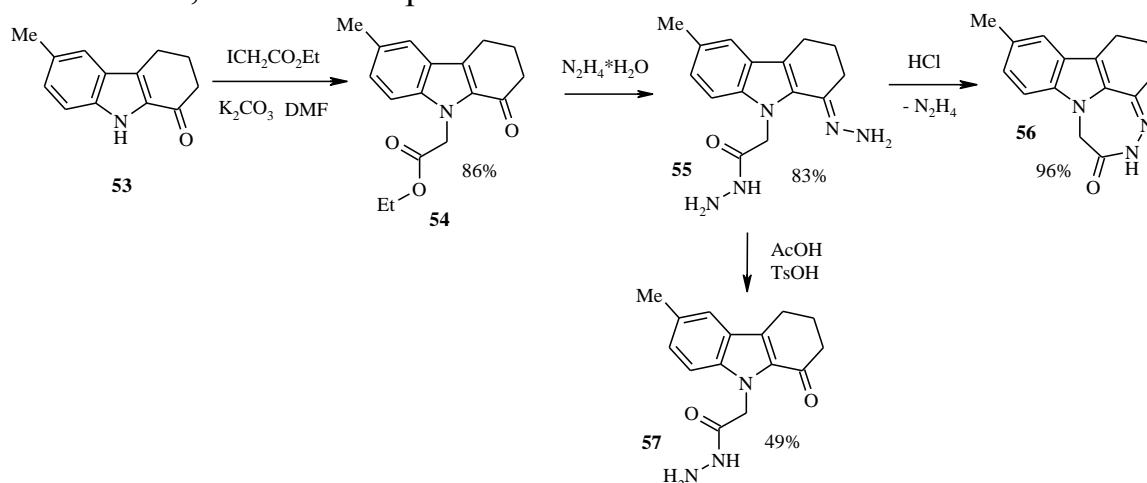


Схема 11

При нагревании в диоксане в присутствии избытка HCl гидразоногидразид **55** гладко циклизуется в 9-метил-3,5,6,7-тетрагидро[1,2,5]триазепино[3,4,5-*jk*]карбазол-2(1*H*)-он **56**. Данное соединение, однако, оказалось весьма тугоплавким (т.пл. $> 400^\circ\text{C}$) и трудно растворимым в большинстве органических растворителей, в связи с чем его реакционная способность не изучалась.

Механизм этой циклизации (схема 12) вероятнее всего включает стадию кислотного гидролиза гидразонового фрагмента и амидо-имидольную таутомеризацию гидразидного. Удаление гидразонового фрагмента снижает напряжения в молекуле при замыкании семичленного цикла. Впрочем, не исключен и вариант с прямой атакой гидразидной аминогруппой по C-атому связи $\text{C}=\text{N}$ с дальнейшим отщеплением гидразиниевого катиона.

В ЯМР ^1H спектрах оксопроизводных **52** и **56** метиленовая группа проявляется в виде синглета, что свидетельствует о плоском или почти плоском характере семичленного цикла.

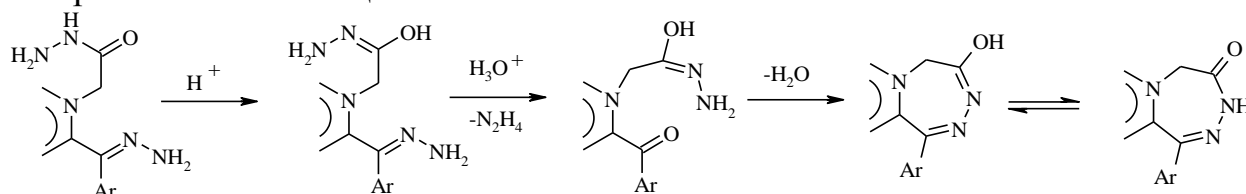


Схема 12

2.1.2. Реакционная способность 3H-пирроло[2,1-d][1,2,5]триазепин-4(5H)-оной системы на примере ее 7,8,9-триметил-1-фенилпроизводного **52**

Наличие в соединении **52** четырех заместителей ограничивает изучение его реакций по бициклическому ядру. В этих условиях особенно перспективным подходом к его трансформации оказывается переход к тионовому аналогу **58** и последующие реакции с участием реакционноспособной тиоксогруппы. Легче всего такой переход может быть осуществлен посредством замещения атома кислорода на атом серы под действием реагента Лавессона (LW), которое, как было найдено, протекает достаточно легко и с неплохим выходом. Принимая во внимание, что в ЯМР ^{13}C спектре химсдвиг атома углерода $\text{C}=\text{S}$ группы смещён в слабое поле, можно полагать, что соединение **58** находится преимущественно в форме тиона. Исключить образование тиола нельзя, так как протоны CH_2 группы в спектре ЯМР ^1H представлены уширенным синглетом.

При взаимодействии тиона **58** с алкилирующими агентами (MeI, метилакрилат) он подвергается S-алкилированию с образованием соответственно алкилпроизводных **62**, **63**. Соединение **58** также оказалось способным к N-замещению сернистой функции на гидразиногруппу (схема 13). Полученный таким образом гидразинотриазепин **59** при взаимодействии с ацетилацетоном подвергается пиразольной циклизации, давая пиразолилпроизводное **60**.

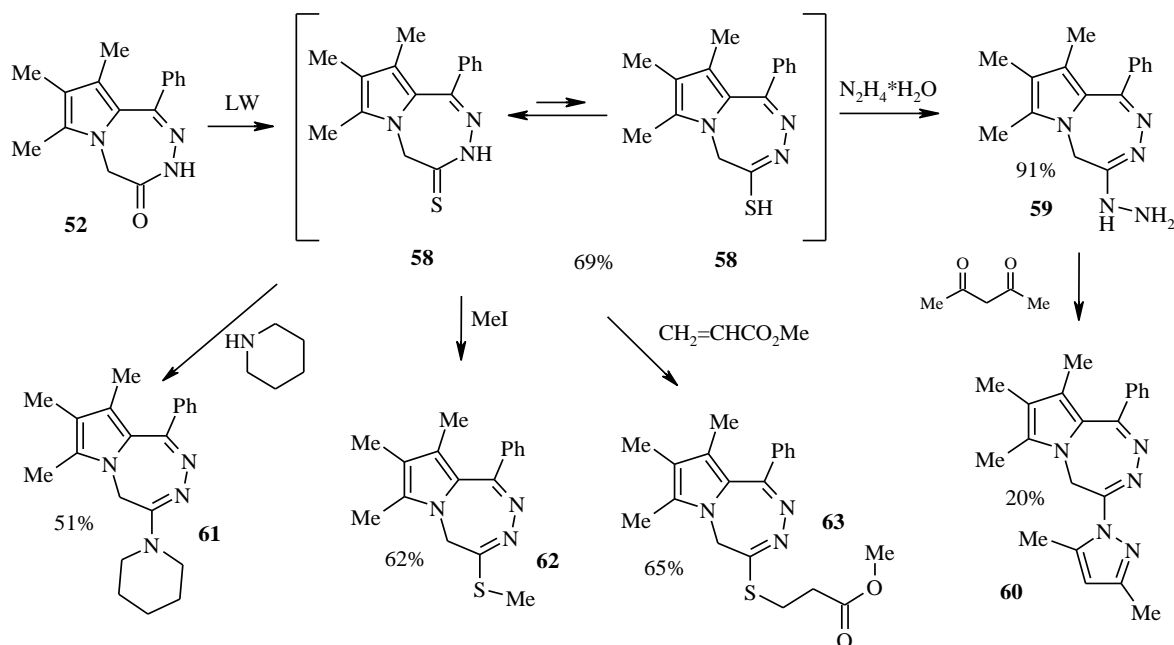


Схема 13

Мультиплетность сигнала протонов CH_2 -группы в ЯМР ^1H спектрах триазепиновых структур зависит от природы того или иного соединения. В **52**, **58**, **59**, **60**, **62** сигналы метиленовой группы представлены синглетом в области от $\sim 4,5$ до $5,2$ м.д., что, скорее всего, обусловлено планарностью семичленного цикла. В то же время в случае триазепина **61** CH_2 -группа представлена в спектре двумя дублетами при 3.90 и 5.03 м.д. ($J = 12$ Гц). Триазепин же **63** дает два уширенных синглета с δ 4.71 и 5.08 м.д. Это можно объяснить неплоским характером триазепинового цикла в соединениях **61** и **63**. В ЯМР ^{13}C полученных триазепинов сигналы метиленовой группы проявляются в области от $\sim 26 \div 57$ м.д.

Аналогичное спектральное поведение характерно, согласно литературным данным, и для сходных по структуре диазепинов.

Можно предположить, что неплоскому строению триазепинового цикла способствует увеличение массы заместителя при атоме $\text{C}(4)$ и уменьшение его подвижности. В противном случае возможна стабилизация плоской конфигурации как энергетически более выгодной.

Для пирролотриазепинов **58** и **59** характерны также реакции аннелирования триазольного цикла по грани $\text{C}(4)\text{-N}(3)$, протекающие при действии, соответственно, гидразидов карбоновых кислот и этилортоформиата, а для гидразинопирролотриазепина **59** – также тетразольная циклизация с азотистой кислотой (схема 14).

В спектрах ЯМР ^1H полученных таким образом триазолотриазепинов **64-66** CH_2 -группа проявляется в виде синглетов в области $5.3\text{-}5.6$ м.д., что указывает на планарность трициклических систем, а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналом в районе $38\text{--}41$ м.д.

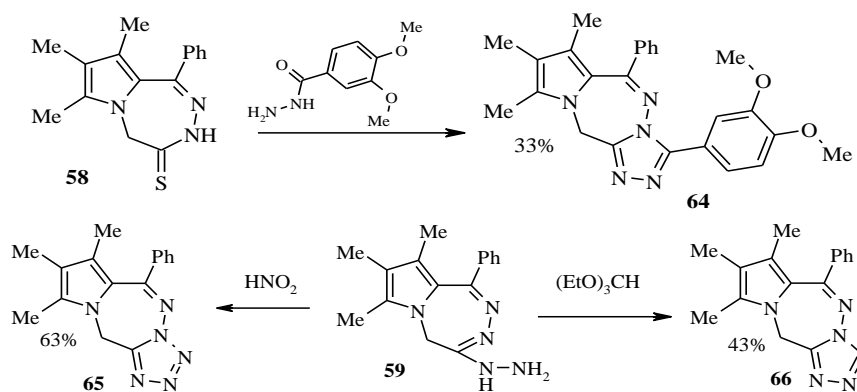


Схема 14

2.2. Синтез пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепинов

В отличие от несколько более изученных пиразоло[1,2-*a*][1,2,5]триазепинов, обладающих интересной биологической активностью, в литературе есть сведения лишь о представителях одного семейства, 5,8-дигидро-2,7-дифенил-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-онов.

Принимая во внимание два представленных в работах [5] подхода к формированию пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепинового каркаса из 3-карбоксиалкил-

5-фенилпиразольного производного (прямая циклизация гидразином и рециклизация им пиразолооксазиновых предшественников) и некоторую противоречивость полученных результатов, представлялось важным определить оптимальный путь синтеза пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепинонов, получив при этом также ряд новых представителей этих оксопроизводных. Исходным соединением для исследования послужил при этом 3,5-диметилпиразол.

2.2.1. 4-Оксо-7-фенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-2-карбогидразид

На первой стадии синтеза (схема 15) из диметилпиразола при окислении перманганатом калия получали смесь моно- и дикарбоновой кислот **68** и **69**, из которой, используя различия в их основности, обработкой HCl отмывали смесь от моноокислоты.

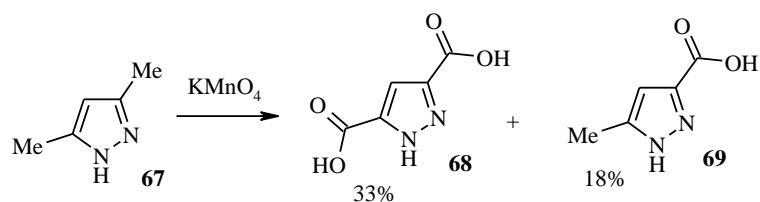


Схема 15

Далее дикислоту подвергали бис-этерификации метанолом и диэфир **70** действием фенацилбромид превращали в N-фенацилпроизводное **71** (схема 16).

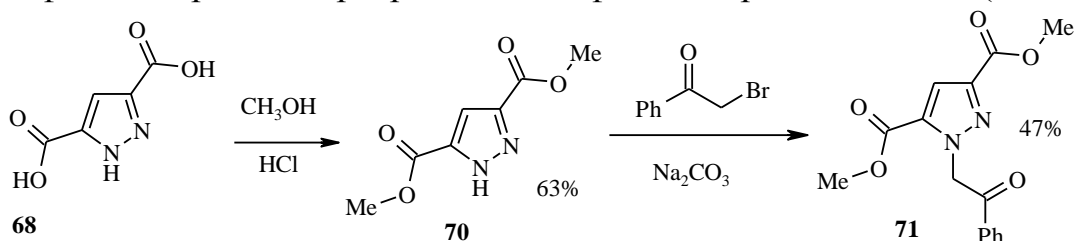


Схема 16

При кипячении в гидразингидрате это соединение не циклизуется, а лишь дает продукт восстановления бис-гидразида по Кижнеру-Вольфу, 1-фенэтилпроизводное **72**. Однако в *i*-PrOH при избытке гидразина помимо соединения **72** с выходом 15 % образуется и продукт триазепиновой циклизации, 4-оксо-7-фенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-2-карбогидразид **73** (схема 17).

Эти данные указывают на низкую эффективность стратегии синтеза пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепинонов с прямой циклизацией гидразином 1-фенацил-5-карбоксиалкилпиразолов типа соединения **71**.

Лучше, как можно заключить, проводить превращение 1-фенацил-5-карбоксиалкилпиразолов в рассматриваемые пиразолотриазепиноны по не прямой схеме, с предварительной оксазиновой циклизацией фенацилированных диэфиров в пиразолооксазиновые структуры в ПФК и дальнейшей рециклизацией этих структур гидразином, протекающей с расширением гетерокольца (схема 18). При использовании данного подхода для получения триазепинона **73** его выход возрастает до 57 %.

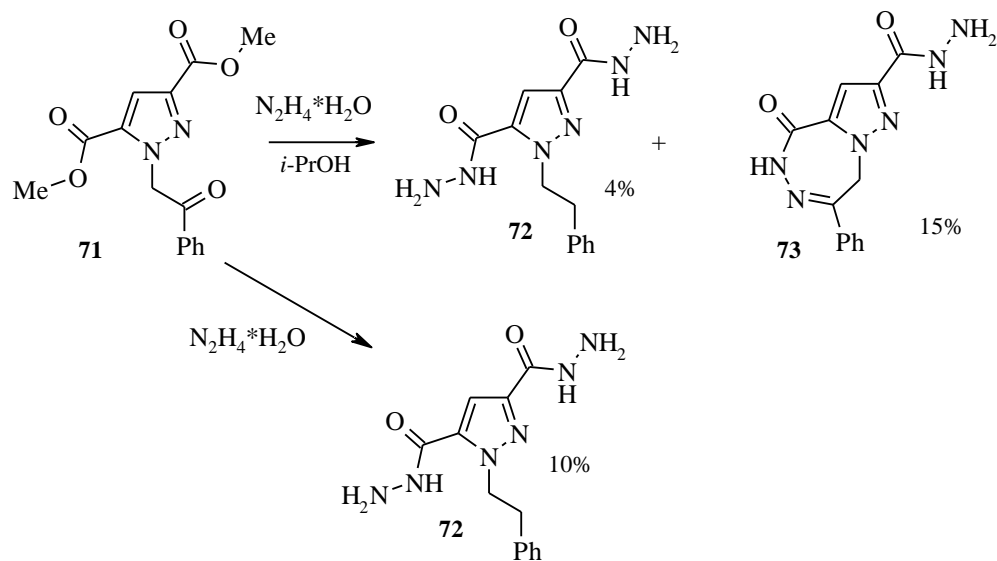


Схема 17

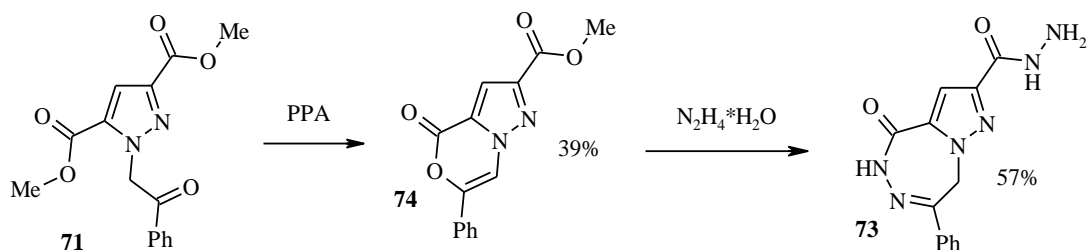


Схема 18

2.2.2. 2-Метил-7-фенил-5,8-дигидро-4H-пиразоло[5,1-d][1,2,5]триазепин-4-он

Для синтеза использована монопиразолкарбоновая кислота **69**, которую точно также подвергали этерификации с дальнейшим N-фенацилированием эфира **75**. В результате была получена полукристаллическая смесь двух изомерных фенацилпроизводных **76** и **77**. Ее перекристаллизовали из Et_2O и получили кристаллический продукт, который методом ЯМР ^1H был идентифицирован как один из этих изомеров. После упаривания маточного раствора была получена также смесь изомеров состава $\sim 1:1$ (схема 19).

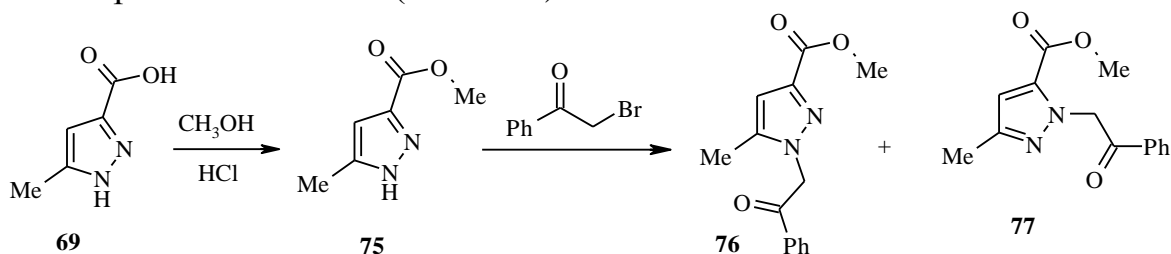


Схема 19

При попытке циклизации выделенного из смеси **76+77** одного из изомеров в ПФК при 170°C был получен лишь нециклический продукт, которому было приписано строение кетокислоты **78**. При этом учитывался и тот факт, что аналогичная реакция смеси **76+77** дала с низким выходом смесь кетокислоты **78** и

оксазинопиразола **79** в соотношении 3:1 (схема 20). Из этого следует, что индивидуальный изомер имеет структуру **76**, которая делает невозможной его циклизацию.

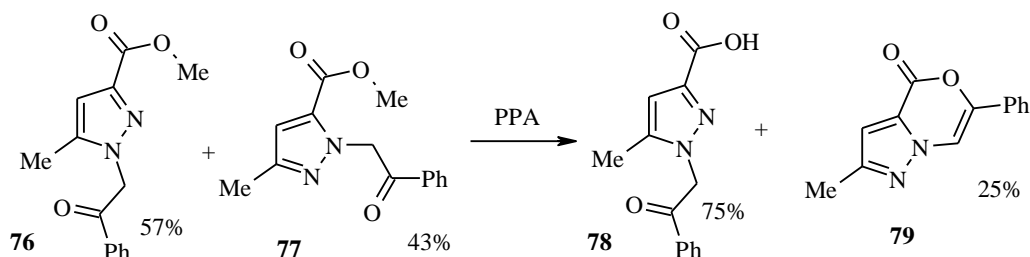


Схема 20

Чтобы обогатить смесь **76+77** перспективным для циклизации компонентом, ее подвергли омылению (схема 21), что позволило получить смесь двух соответствующих кислот **78** и **80** с содержанием желаемого компонента **80**, достигающим 70 % (ЯМР ^1H).

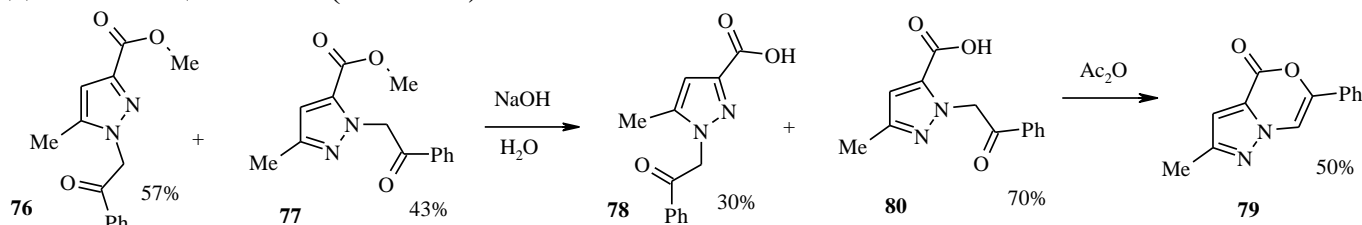


Схема 21

Хорошим циклизующим агентом для активного компонента смеси двух кислот является ацетангидрид, при действии которого на данную смесь пиразолооксазиноновый прекурсор **79** был получен с выходом 50 % (выделен в виде кристаллического продукта; производное **78** дало смешанный ангидрид, легко растворимый в уксусном ангидриде).

Заключительная рециклизация лактона **79** гидразином проводилась в метаноле при кипячении и дала вместо ожидаемого триазепинона его аддукт с молекулой N_2H_4 , очевидно, со структурой 7-гидразино-2-метил-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-она (**81**) (схема 22).

Спектр ЯМР ^1H интермедиата **81** [δ , м. д. (400 МГц)]: 2.16 с (3H, Me), 4.46 уш. с (2H, NH_2), 5.61 с (2H, CH_2), 6.55 с (1H, CH), 7.09 уш. с (1H, NH), 7.18 т (1H, Ph, J 7.2 Гц), 7.26 т (2H, Ph, J 7.6 Гц), 7.74 д (2H, Ph, J 7.6 Гц), 9.84 уш. с (1H, NH).

Данная молекула связана не слишком прочно и при кипячении аддукта **81** в этилцеллозольве отщепляется так, что образуется целевой пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-он **82**.

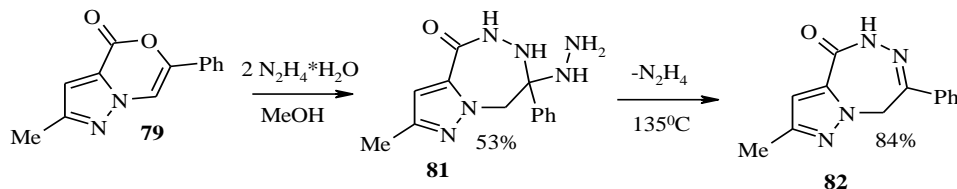


Схема 22

В работе [6] для 4-метилпроизводного изомерной 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-1-оной системы была продемонстрирована выраженная склонность к сужению триазепинонового цикла до пиримидинового.

Реакция протекает даже под действием присутствующих в хлороформе следов HCl. Пиразолотриазепинон **82** в этом отношении ведет себя совершенно иначе, демонстрируя высокую стабильность 7-членного цикла даже в условиях длительного воздействия кипящей соляной кислоты. Эта его особенность может быть объяснена затрудненностью вторичного протонирования СО-группы после первоначального N-протонирования пиразольного цикла.

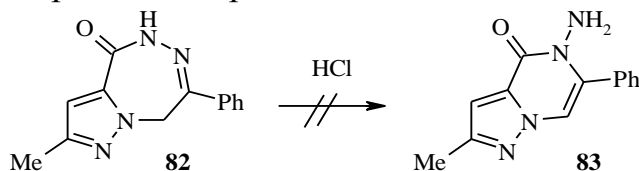


Схема 23

2.2.3. Механизм рециклизации пиранопиразолонa 79

Вероятный механизм рециклизации лактона **79** гидразином, ключевой стадии синтеза триазепинона **82**, включает стадию присоединения N_2H_4 по С-6 пиронового цикла, дальнейшую внутримолекулярную N-нуклеофильную атаку СО-группы сconcertной трансформацией гидрированного оксазинового цикла в триазепиновый, замещение ОН-группы в полуаминальной структуре на гидразин и образование триазепинонового аддукта с молекулой N_2H_4 (схема 24). В пользу этой схемы свидетельствует обнаружение методом ЯМР 1H при рециклизации соединения **79** интермедиата **81**, отщепление молекулы N_2H_4 из которого идет относительно медленно, а так же данные [7,8], подтверждающие первоначальную атаку гидразина по С-6, а не С-2, пиронового цикла, полученные на примере реакций производного изокумарина и 2-пирона.

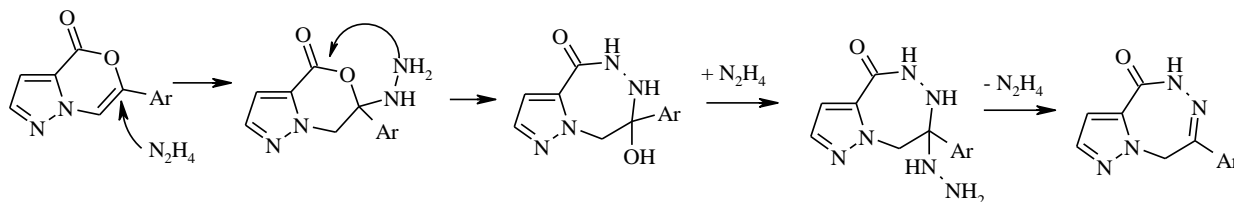


Схема 24

Эти данные свидетельствуют против ранее предложенной [5a] схемы, в соответствии с которой рециклизация лактонов типа **79** в пиразолотриазепиноны гидразином представляет собой типичный ANRORC-процесс. Если бы это было так, то оптимальным вариантом синтеза структуры **82**, очевидно, была бы прямая циклизация пиразольного кетоэфира **77** гидразином, что, однако, не соответствует действительности. В общем-то, представленный механизм реакции лучше соответствует и экспериментальным результатам самой работы [5a].

Тот факт, что при взаимодействии кетоэфира **71** с гидразингидратом триазепинон **73** все же образуется, пусть и в небольших количествах, можно объяснить тем, что в основной среде имеет место и некоторая лактонизация субстрата, катализируемая высокоосновным N_2H_4 , по аналогии с известным образованием изокумарина из этилового эфира 2-метокси-6-ацетонилбензойной кислоты в основных средах (схема 25).

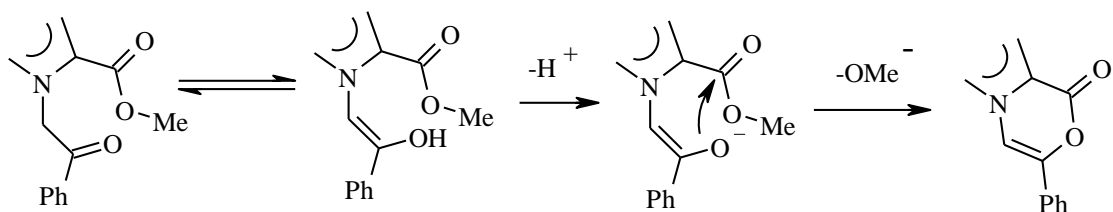


Схема 25

2.3. Триазепинобензимидазолы

2.3.1. Термическая гетероциклизация 3-[2-алкилтио-1*H*-бензимидазол-1-ил]пропиогидразидов как возможный путь к гидрированным производным триазепино[4,3-*a*]бензимидазола

Известно, что фрагмент -S-Alk 2-тиопроизводных бензимидазола может быть замещен на гидразиновый фрагмент [9]. Поэтому логично было предположить возможность циклизации 3-[2-алкилтио-1*H*-бензимидазол-1-ил]пропиогидразидов **86a,b** (R = Bn, Pr) с замыканием триазепинового цикла и образованием 1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-[1,2,4]триазепино[4,3-*a*]бензимидазол-3-она **88**. Тем более что речь в данном случае идет о внутримолекулярном замещении алкилтиогруппы (схема 26).

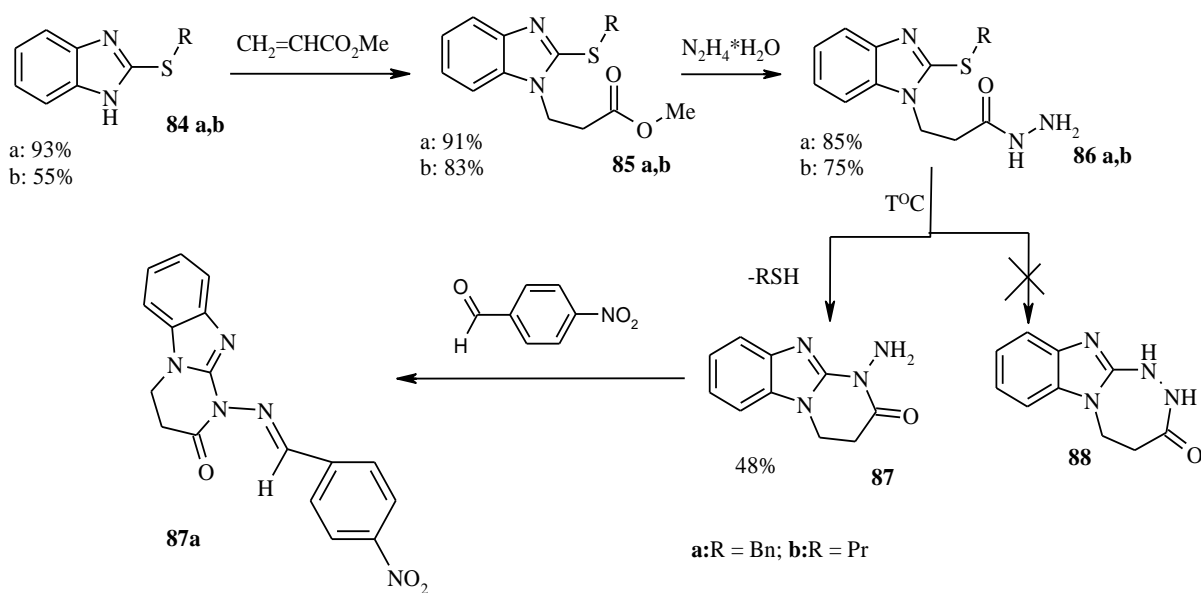


Схема 26

Проблема в реализации такого синтетического подхода состоит, однако, не в недостаточной подвижности алкилтиогруппы, а в несколько неожиданной предпочтительности другого варианта внутримолекулярного замещения, с замыканием пиримидинового цикла и образованием в качестве единственного продукта 1-амино-3,4-дигидропиримидино[1,2-*a*]бензимидазол-2(1*H*)-она **87**, отвечающего пиримидиновой циклизации. Учитывая заведомо крайне низкую N-нуклеофильность фрагмента -CONH-, логично предположить, что первоначально в реакции все-таки образуется триазепинон **88**, который, однако, в условиях процесса весьма лабилен и быстро изомеризуется в пиримидон **87**. В пользу такого объяснения свидетельствуют данные квантовохимического расчета

(MNDO; AM1; PM3; PM6; PM7), которые показывают, что пиримидон **87** примерно на 1-4.5 кДж/моль термодинамически выгоднее его триазепинонового изомера **88**. То, что образуется именно соединение **87**, а не **88**, показывает спектр ЯМР ^1H продукта, в котором в области 7.2–7.6 м.д. присутствует уширенный двухпротонный синглет протона NH_2 -группы, а также трансформация соединения **87** в **87a** в реакции с *n*-нитробезальдегидом.

Выходы пиримидона **87** зависят от условий реакции, в частности, от температуры реакции и от природы заместителя R.

При R = PhCH_2S и $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{S}$ наилучшие выходы – 48 и 32 %, соответственно, были получены при проведении реакции в кипящем *n*-ксилоле (реакция с **86a**) и при сплавлении реактантов (125 – 130°C, реакция с **86b**).

Аналогичную циклизацию, судя по амиду 4-[2-(пропилтио)-1*H*-бензимидазол-1-ил]бутановой кислоты **89**, претерпевают и карбамидные аналоги гидразидов **86a,b** (схема 27). Этим путем при нагревании соединения **89** при 200°C был получен дезаминированный аналог соединения **87**, пиримидобензимидазолон **90**, с выходом около 40 %.

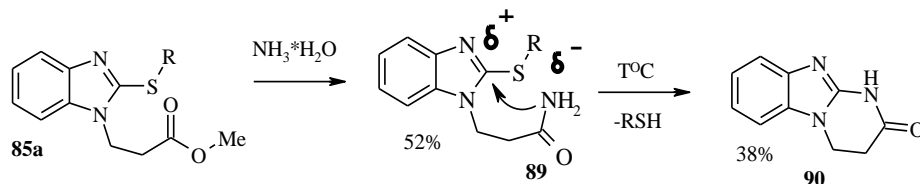


Схема 27

В нежелательную сторону пиримидиновой циклизации идет и термическая гетероциклизация N-ацетилпроизводного соединения **86a**, гидразида **91**, которая происходит при обработке гидразида Ac_2O при комнатной температуре и дальнейшем нагревании реакционной смеси при 200°C. В этих условиях образуется лишь N-(2-оксо-3,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-ил)ацетамид (**92**), который был получен также N-ацетилированием пиримидобензимидазола **87** (схема 28).

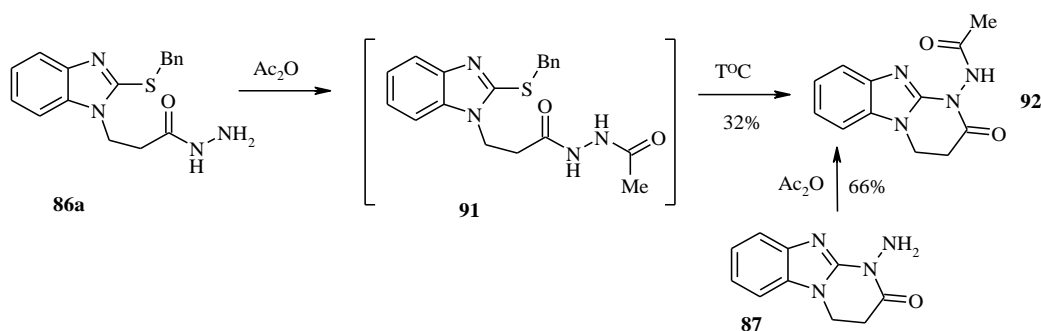


Схема 28

Можно было бы предположить, что удлинение линкера, связывающего бензимидазол-1-ильную и амидную группы, перенаправит реакцию гетероциклизации рассматриваемых структур в сторону аннелирования семичленного цикла (схема 29). Однако и этот путь реализовать, по крайней мере для бензимидазола **94**, не удалось, так как попытка циклизации соединения **94** (180°C, 20 ч) привела лишь к его осмолению (схема 29).

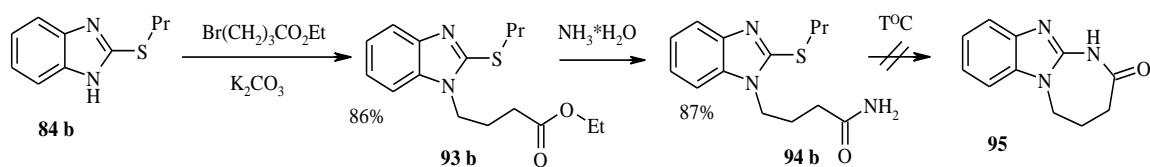


Схема 29

Таким образом, позитивный результат экспериментов по внутримолекулярной термической гетероциклизации N-замещенных 2-алкилтиобензимидазолов состоит в разработке нового подхода к синтезу пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов.

2.3.2. Синтез первых производных ранее неизвестной гетероциклической системы 5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола

В литературе есть сведения о синтезе лишь 1,2,4- и 1,3,5-триазепинобензимидазолов, но отсутствуют о 1,2,5-триазепинобензимидазолах. В настоящем разделе описана стратегия синтеза первого представителя [1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазолов, 1,4-дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола, исходя из 1*H*-бензимидазол-2-ил(фенил)метанона (**96**, схема 30). Тестировались два пути синтеза. Один из них (схема 30) включал N-алкилирование бензимидазола **96** этилиодацетатом до этил(2-бензоил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетата **97a**, превращение бензимидазола **97a** в соответствующий гидразидогидразон при действии гидразина и его внутримолекулярную термическую циклизацию в качестве последней стадии. Первая стадия при проведении в ДМФА в присутствии K₂CO₃ позволила получить с хорошим выходом соответствующее N-замещенное производное **97a**. Однако далее при действии на соединение **97a** гидразингидрата в кипящем метаноле наблюдалась лишь деструкция молекулы **97a**, возможно, из-за более быстрого разложения первичного продукта моногидразинирования по отношению к взаимодействию со второй молекулой гидразина.

В отличие от этого второй запланированный путь синтеза оказался вполне реализуемым. В этом случае вначале бензимидазол **96** подвергался N-фенацилированию действием фенацилбромидом. Далее, образующееся N-фенацилпроизводное **97b** вводилось в реакцию с избытком гидразингидрата в метаноле. Реакция эта протекает, однако, довольно-таки неоднозначно и, по данным ЯМР ¹H, приводит к нескольким продуктам, в том числе и к производному [1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола, а именно, 1,4-дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазолу **103**, но лишь в качестве минорного компонента (содержание в смеси 5-7 %). Полученная смесь, впрочем, как оказалось, может быть успешно доциклизована в триазепин **103**. Оптимальными условиями стадии доциклизации является проведение процесса в расплаве смеси, что позволяет повысить выход триазепина до 50 %.

Интересной особенностью этого триазепина является его склонность к прототропной изомеризации при кипячении раствора в уксусной кислоте с переходом в 1,4-дифенил-3*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазол **104** (схема 30).

Показано также, что при действии на соединение **103** NaBH₄ происходит восстановление одной из циклических иминогрупп триазепинового цикла и

образуется еще один представитель ряда, (4R,S)-1,4-дифенил-4,5-дигидро-3H-[1,2,5]триазепино[5,4-a]бензимидазол (**105**) (схема 30).

При попытке окислить триазепиновый цикл в соединении **104** действием диоксида селена в уксусной кислоте наблюдалась лишь его деструкция с образованием бензимидазола **97b**.

Принимая во внимание широкий спектр фармакологической активности производных бензимидазола, полученный в настоящей работе 1,4-дифенил-5H-[1,2,5]триазепино[5,4-a]бензимидазол можно рассматривать как потенциально интересный объект для биологического скрининга.

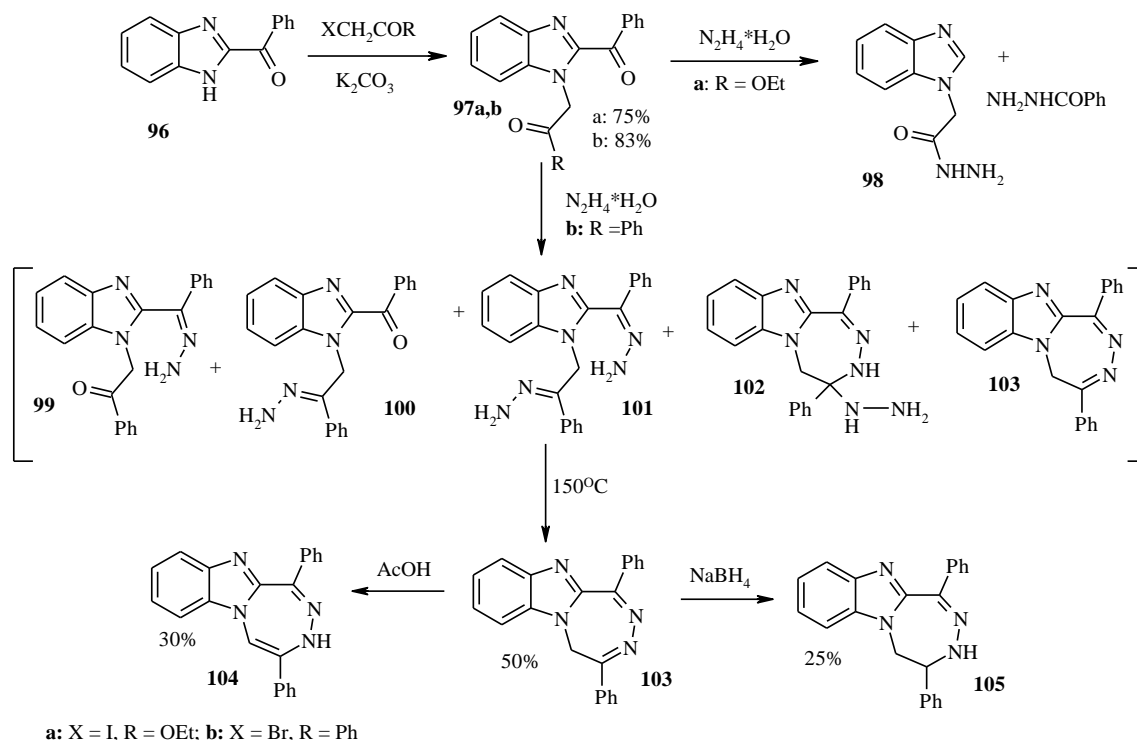


Схема 30

Таким образом, в ходе проведенных исследований был осуществлен синтез двух типов гетаренов с двумя смежно расположенными боковыми цепями (ацильной и ацилметильной), один из которых содержит карбонильную группу в α -, а другой в β -положении от ароматической системы, оценен их синтетический потенциал для выхода на новые представители ранее неизвестных либо труднодоступных и почти не изученных гетероконденсированных производных 1,2-дiazепина и 1,2,5-триазепина. На примере отдельных представителей полученных diaзепиновых и триазепиновых структур также изучены некоторые дальнейшие превращения, характеризующие особенности их реакционной способности.

2.4. Биологическая активность

По результатам биоиспытаний ряда полученных соединений на лабораторных животных (кафедра фармакологии ВолгГМУ) установлено, что одно из

производных [1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола, **103**, обладает выраженной анксиолитической активностью, в связи с чем для него планируются расширенные фармакологические испытания. Соединение ряда пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепина, **59**, продемонстрировало миорелаксантные свойства.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. В. Толкунов и соавт., Вісник Львів. ун-ту. Серія хім., **2010**, *51*, 187
2. S. Castellano et. al., J. Heterocycl. Chem., **2000**, *37*, 1539.
3. M. Milenetal., Tetrah., **2014**, *70*, 465.
4. Liang-WenZheng et. al., Helv. Chim. Acta, **2012**, *95*, 134.
5. a) Liang-WenZheng et. al., Helv. Chim. Acta, **2012**, *95*, 134; b) S.I. Serobaba et. al., Actual problem sof magnetic resonance and its application. XIXI nternational Youth Scientific School. Kazan. 24-28 October., **2016**, 73.
6. N. Mengeş et. al., J. Org. Chem., **2013**, *78*, 5184.
7. О.В. Шабликіна та інш. Доп. НАН України, **2018**, *12*, 71.
8. С.А. Усачёв и др., ХГС, **2017**, *53*, 1294.
9. G. Akula et. al., Int. J. Pham. Tech. Res., **2011**, *3*, 360.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Реакции с гидразингидратом гетаренов с двумя рядом расположенными карбонилсодержащими заместителями, образующими общий 1,5-дикарбонильный структурный фрагмент, могут служить достаточно общим и эффективным методом аннелирования 1,2-дiazепинового или 1,2,5-триазепинового циклов, не требующим использования дорогих и труднодоступных исходных соединений.

2. Данный метод был успешно применен для синтеза ранее неизвестных гетероциклических систем 5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазола и [1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазола, а также новых представителей малоизученных производных пирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепина, пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепина, пиазоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепина.

3. Разработанная нами схема получения [1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазольных производных может быть весьма легко, заменой циклизующего агента, трансформирована в реакционную последовательность для синтеза с хорошими выходами структурных аналогов алкалоида эллиптицина.

4. Оксо- или тиоксопроизводные полученных гетероаннелированных 1,2-дiazепинов и 1,2,5-триазепинов легко подвергаются различным реакциям функционализации или трансформации функциональной группы, что представляется весьма важным для дальнейшего развития химии указанных гетероциклических систем.

5. По результатам предварительных биоиспытаний, проведенных в Волгоградском государственном медицинском университете, два представителя синтезированных гетероконденсированных ди(три)азепинов, проявили выраженную нейротропную активность (психотропную и миорелаксантную), такого рода структуры представляют интерес как потенциальные лекарственные средства и в этом качестве будут подвергнуты более обстоятельному изучению.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях из перечня ВАК

1. Харанеко, А.О. Синтез 2,3,4-трифенил-6,8-дигидропирроло[3,2-*d*][1,2]дiazепин-7(1*H*)-она – новой гетероциклической системы / А.О. Харанеко // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, вып. 6. – С. 904 – 908.
2. Харанеко, А.О. Стратегия формирования новой гетероциклической системы с ядром пиразоло [5,1-*d*][1,2,5]триазепинона / А.О. Харанеко // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, вып. 9. – С. 1334 – 1337.
3. Харанеко, А.О. 7,8,9-Триметил-1-фенил-3*H*-пирроло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-4(5*H*)-он. Синтез и превращения / А.О. Харанеко // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53, вып. 5. – С. 727 – 734.
4. Харанеко, А.О. Синтез-2-метил-7-фенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-она / А.О. Харанеко, О.И. Харанеко // ЖОрХ. – 2018. – Т. 54, вып. 5. – С. 738 – 742.
5. Харанеко, А.О. Новая стратегия синтеза 3,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-2(1*H*)-онов / А.О. Харанеко // ЖОрХ. – 2018. – Т. 54, вып. 9. – С. 1350 – 1354.
6. Харанеко, А.О. 1,4-Дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино-[5,4-*a*]бензимидазол – новая гетероциклическая система. Синтез и свойства / А.О. Харанеко // ЖОрХ. – 2019. – Т. 55, вып. 1. – С. 123 – 126.
7. Харанеко, А.О. Синтез новой гетероциклической системы 7-метил-1-фенил-5,7-дигидро[1,2]дiazепино[5,4-*b*]карбазол-4(3*H*)-она / А.О. Харанеко, О.И. Харанеко // ЖОрХ. – 2019. – Т. 55, вып. 3. – С. 341–346.

Тезисы докладов и другие публикации

1. Харанеко А.О. Синтез и реакции гетероконденсированных 1,2-дiazепинонов и 1,2,5-триазепинонов // Тезисы доклада на конференции “VIII молодёжная конференция “Инновации в химии: достижения и перспективы. Ломоносов 2017”. – 10-14 апреля 2017. – Москва, 2017. – С. 627.
2. Харанеко А.О. 1,5-Дикарбонильные соединения в синтезе гетероконденсированных 1,2,5-триазепинонов // Тезисы доклада на конференции “III Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных “Химические проблемы современности””. – 14-17 мая 2018. – Донецк, 2018. – С. 69 – 72.
3. Харанеко А.О., Лящук С.Н. Термическая гетероциклизация 3-[2-(бензилтио)-1*H*-бензимидазол-1-ил]пропиогидразида. Квантовохимический прогноз и эксперимент // Тезисы доклада на конференции “Восьмая Международная научная конференция “Химическая термодинамика и кинетика””. – 28 мая – 1 июня 2018. – Тверь, 2018. – С. 405 – 406.
4. Харанеко А.О. Синтез гетероконденсированных 1,2,5-триазепинонов с узловым атомом азота // Химия: достижения и перспективы – 2018. – С. 143 - 146.

5. Харанеко А.О., Морковник А.С. Новая гетероциклическая система[1,2,5]-триазепино[5,4-*a*]бензимидазола: синтез первых представителей // Тезисы доклада на конференции “III Международная научная конференция “Донецкие чтения 2018: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности”. – 25 октября 2018. – Донецк, 2018. – Т. 2 – С. 75 – 77.