МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО»

На правах рукописи

Inpureba;

Гиричева Марина Антоновна

ФОТОИНИЦИИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АЗЕПИНОВ РЕАКЦИЕЙ АРИЛАЗИДОВ С N– И С–ЦЕНТРИРОВАННЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент Будруев Андрей Владимирович

Нижний Новгород 2024 г.

Оглавление

| Введение |
|---|
| Глава 1. Литературный обзор9 |
| 1.1. Механизм образования 2-замещенных 3Н-азепинов в ходе фотолиза |
| ароматических азидов9 |
| 1.2. Нуклеофилы, используемые для фотоинициируемого синтеза 3 <i>H</i> - |
| азепинов |
| |
| 1.2.1. Амины как N-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3 <i>H</i> - азепинов |
| 1.2.2. Спирты как О-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3 <i>H</i> - |
| азепинов |
| 1.2.3. Вода как О-нуклеофил в фотоинициированном синтезе 3 <i>H</i> -азепинов |
| 1.2.4. S-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3 <i>H</i> -азепинов 22 |
| 1.3. Влияние заместителей в арилазидах на их фотоинициированные |
| превращения |
| 1.3.1. Особенности превращений орто-замещенных арилазидов |
| 1.3.2. Региоселективность образования 3 <i>H</i> -азепинов в ходе их |
| фотоинициируемого синтеза |
| 1.4. Альтернативные стратегии построения азепинового ядра |
| Глава 2. Обсуждение результатов |
| 2.1. Синтез 2-аминозамещенных 3 <i>Н</i> -азепинов |
| 2.2. Синтез и установление структуры (1.3-дикарбонил)замешенных |
| азепинов 52 |
| |
| 2.3. Синтез 2-амино-3 <i>H</i> -феноксазин-3-онов 68 |
| Глава 3. Экспериментальная часть |
| 3.1. Синтез азидов |
| 3.2. Синтез 2-аминозамещенных 3Н-азепинов |

| 3.3. Синтез (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов | |
|---|-----|
| 3.4. Синтез 2-амино-3 <i>Н</i> -феноксазин-3-онов | 107 |
| Выводы | 109 |
| Список используемых сокращений | 111 |
| Список литературы | |

Введение

Актуальность темы исследования. Азотсодержащие гетероциклы – большинства биологически ключевые структурные мотивы активных соединений. Для пиридинов, пиримидинов, имидазолов и их структурных разработаны аналогов промышленные методы синтеза, позволяющие использовать модифицированные азагетероциклы разработки для лекарственных средств. Однако азепины, несмотря на их структурное сходство, использовались лишь в единичных случаях, возможно, из-за отсутствия простых и эффективных методов получения [1].

В настоящее время разрабатывается множество стратегий синтеза азепинов. Зачастую многостадийные процессы построения азепинового ядра требуют тщательного подбора субстратов и особых условий проведения реакций [2].

Описанная 1957 впервые В Г. фотоинициированная реакция перегруппировки арилнитренов в нуклеофильных средах позволяет получать замещенные азепины в одну стадию. Однако основная часть исследований данной реакции была направлена на изучение ее механизма и доказательство структуры участвующих в этом процессе интермедиатов. Тем не менее, несмотря на значительное число работ, посвященных физико-химическим особенностям фотоинициированного образования азепинов, не разработано эффективных ИХ производных. В методов синтеза то же время фотохимическая стратегия получения азепинового ядра представляет интерес для практического использования, в том числе в контексте «зеленой химии»: данный метод позволяет осуществлять синтез сложных гетероциклов из относительно простых исходных соединений за небольшое число стадий в мягких условиях. Таким образом, разработка препаративной методики фотоинициированного синтеза азепинов представляет практический интерес и является перспективной задачей.

Цель работы. Целью работы стала разработка методов синтеза замещенных азепинов на основе фотоинициированной реакции арилазидов с N- и C-центрированными нуклеофилами.

В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

1. Разработка препаративной методики синтеза азепинов из ароматических азидов и N- и C-нуклеофилов.

2. Синтез и определение структуры ряда 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов, (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов. Установление влияния заместителей в исходных субстратах на выходы целевых гетероциклов.

3. Исследование влияния условий проведения реакции на региоселективность процесса образования замещенных 3*H*-азепинов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В ходе работы синтезировано и охарактеризовано 45 новых азепинов. Предложен эффективный подход одностадийного синтеза замещенных азепинов фотоинициированной реакцией арилазидов с N- и C-центрированными нуклеофилами.

Разработана препаративная методика синтеза 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов фотоинициированной реакцией ароматических азидов с ариламинами. Установлено влияние условий проведения реакции на региоселективность процесса.

Показано, что наличие электронодонорного заместителя в ариламине приводит к росту выходов 3*H*-азепинов в случае их синтеза из *пара*замещенных арилазидов.

Разработан метод синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов фотоинициированной реакцией *орто*-азидофенола с замещенными *орто*-аминофенолами.

Впервые изучено взаимодействие пронуклеофильных 1,3-дикарбонильных соединений с арилазидами при облучении, на основании чего разработана препаративная методика синтеза (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов.

Установлена структура (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов, показано, что и в растворе, и в кристаллической фазе преимущественным для данных гетероциклов оказывается *E*-изомер.

Объекты исследования. Объектами исследования являются 2-аминозамещенные 3*H*-азепины, (1,3-дикарбонил)замещенные азепины, 2-амино-3*H*-феноксазин-3-оны, ароматические азиды, ароматические амины, 1,3-дикарбонильные соединения.

Методы исследования. Установление состава и структуры полученных соединений осуществлено с использованием методов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H, ¹³C, двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, масс-спектрометрии, ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии, и рентгеноструктурного анализа (РСА). Контроль за степенью конверсии реагентов и накоплением продуктов реакции осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Достоверность результатов. Структура полученных соединений идентифицирована современными методами физико-химического анализа: ¹H, ¹³C и двумерной корреляционной ЯМР спектроскопией, масс-спектрометрией, и рентгеноструктурным анализом, что позволяет говорить о достоверности результатов и выводов, сделанных в данной работе.

Апробация результатов и публикации. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях, среди которых VI International Symposium «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems» (Санкт-Петербург, 2021 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и

молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2021 г., 2023 г., 2024 г.), II Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022 г.), Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 90-летию профессора Р. З. Магарила (Тюмень, 2022 г.). III Всероссийская конференция им. академика В. И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023 г.), Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 15-летию института промышленных технологий и инжиниринга (Тюмень, 2024 г.). По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК и индексируемых в базе Web of Science и Scopus, и 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах диссертационного исследования. Вклад автора состоит в систематизации, анализе и обобщении литературных данных, осуществлении синтеза представленных В работе гетероциклов, анализе составов строения продуктов реакций, интерпретации реакционных смесей И экспериментальных данных. Регистрация ЯМР-спектров выполнена к.х.н. Малышевой Ю. Б. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), Беликовым А. А. (ИМХ РАН); регистрация масс-спектров выполнена к.х.н. Фаерманом В. И. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), рентгеноструктурный анализ проведен д.х.н. Фукиным Г. К. (ИМХ РАН). Подготовка материалов к публикации, а также написание статей по итогам исследований проводились автором совместно с научным руководителем при участии соавторов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Содержит 43 схемы, 6 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 119 наименований.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений, 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Благодарности. Автор выражает благодарности к.х.н. Малышевой Ю. Б. и Беликову А. А. за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Фаерману В. И. за регистрацию масс-спектров, д.х.н. Фукину Г. К. за проведение рентгеноструктурного анализа.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Механизм образования 2-замещенных 3*H*-азепинов в ходе фотолиза ароматических азидов

Возможность образования замещенных 3*Н*-азепинов впервые продемонстрирована в 1912 г. L. Wolff провел реакцию взаимодействия фенилазида и анилина при нагревании [3]. Однако несмотря на установленную брутто-формулу продукта реакции, его природа и структура не были идентифицированы. Далее в 1957 г. группой R. Huisgen проведены термолиз [4] и фотолиз фенилазида в анилине [5], предложена структура продукта реакции – 2-анилино-3*H*-азепина и механизм его образования. Позже в работе W. E. Doering и R. A. Odum [6] фотолизом фенилазида в диэтиламине и жидком 2-диэтиламино-3*H*-азепин 2-амино-3*Н*-азепин аммиаке получены И соответственно. Ими же методами ЯМР-спектроскопии показано, что для образующихся азепинов наиболее стабильной является ЗН-форма. В упомянутых выше работах в качестве ключевого интермедиата авторы предлагали термо- или фотогенерируемый бензазирин А, превращающийся в азаноркарадиен в результате присоединения к нему нуклеофила и в конечном счете изомеризующийся до 2-замещенного 3*H*-азепина **3***H***-AZP** (Схема 1.1).



Схема 1.1. Предложенный в работах [4, 6] механизм образования 2-замещенных 3*H*-азепинов

Дальнейшие исследования механизма фотолиза арилазидов С использованием спектроскопических методов (ЭПР, ИК, УФ) позволили установить образующиеся в ходе этого процесса интермедиаты. Так, в работе G. Smolinsky [7] исследован фотолиз восьми арилазидов при 77 К. При помощи ЭПР установлено, что основное состояние всех образующихся арилнитренов триплетное. Позже в работе А. Reiser был представлен УФ-спектр интермедиата (с максимумами поглощения 241, 303 и 368 нм), образующегося при облучении фенилазида в стеклообразной органической матрице при 77 К [8], предварительно отнесенный к триплетному нитрену. Затем в исследовании [9] было показано, что триплетный фенилнитрен (полученный фотолизе фенилазида в присутствии ацетона как при триплетного фотосенсибилизатора) превращается преимущественно в анилин, в то время как прямой фотолиз фенилазида в диэтиламине приводит к образованию ЗН-азепина с достаточно высокими выходами. Эти результаты позволили предположить, что дальнейшие превращения арилнитрена зависят от его спинового состояния.

В работе В. А. DeGraff фотохимия арилазидов впервые была исследована методом лазерного флеш-фотолиза [10]. Импульсный фотолиз ароматических азидов в присутствии вторичных аминов в газовой фазе (ксенон-азотная инертная атмосфера), как и фотолиз при постоянном облучении, приводил в основном к 2-замещенным 3*H*-азепинам. В данном исследовании поддержано предположение о присоединении нуклеофила именно к бензазирину **A**, а также показано образование 1*H*-азепина (**1***H*-**AZP**), таутомеризующегося в конечный 3*H*-азепин (**3***H*-**AZP**) за миллисекундные интервалы времени. На основании полученных данных была предложена схема данного процесса (Схема 1.2), включающая в себя последовательное образование бензазирина **A**, присоединение к нему нуклеофила **HNu** и дальнейшее раскрытие трехчленного цикла азаноркарадиена до 1*H*-азепина. В этой же работе показано, что константа скорости присоединения диэтиламина

к бензазирину **A**, ведущая к образованию **1***H***-AZP** не имеет выраженной температурной зависимости.



Схема 1.2. Предложенный в работе [10] механизм образования 2-замещенных 3*H*-азепинов

Дальнейшее исследование влияния температуры на образующиеся в ходе фотолиза фенилазида продукты проведено в работе Е. Leyva [11]. Показано, что облучение фенилазида в присутствии диэтиламина при температурах выше 193 К приводит к преимущественному образованию 2-диэтиламино-3*H*-азепина, в то время как при температурах ниже 173 К образовывался азобензол, а следов 3*H*-азепина не наблюдалось.

То есть температурный фактор играет ключевую роль на световой стадии, определяя, какой именно интермедиат будет преимущественно образовываться при фотолизе фенилазида. В то время как дальнейшие превращения промежуточных соединений не имеют ярко выраженной зависимости от температуры.

Согласно экспериментам [10, 11], исследующим роль температурного фактора на образование первичных интермедиатов, при низких температурах идет образование триплетного нитрена (так как именно это состояние является для него основным), что приводит к последующей его димеризации и образованию азобензола (Схема 1.3). При более высоких температурах предпочтительнее оказывается другой интермедиат с той же брутто-формулой – C₆H₅N, улавливаемый впоследствии нуклеофилом и дающий конечный азепин **3***H***-AZP** [12].



Схема 1.3. Роль температурного фактора при фотолизе фенилазида в присутствии диэтиламина [12]

В 1978 г. группа О. L. Chapman [13] установила природу данного интермедиата. Фотолиз фенилазида в аргоновой матрице при 8 К приводил к образованию 1-аза-1,2,4,6-циклогептатетраена (циклического кетенимина, 1,2-дидегидроазепина) С. Этот интермедиат охарактеризован методами ИК-спектроскопии: показано наличие полосы при $v_{as} = 1895$ см⁻¹, отнесенной к кетениминному фрагменту молекулы. При этом не было обнаружено структур, подобных бензазириновой, что привело авторов к выводу, что электрофильными частицами, образующимися при фотолизе фенилазида и реагирующими с аминами, являются именно 1,2-дидегидроазепины С.

Последующее исследование О. L. Chapman [14] включало в себя анализ фотопродуктов фенилазида в аргоновой матрице при 12 К сразу двумя методами: ЭПР и ИК-спектроскопией. ЭПР-спектроскопия — метод, хорошо подходящий для выявления наличия триплетного фенилнитрена **T** в реакционной смеси, но не способный обнаружить 1,2-дидегидроазепин **C** (Схема 1.4). Одновременно с этим наличие характерного кетениминного фрагмента в интермедиате **C** позволяет легко идентифицировать его ИК-спектроскопией, не применимой для триплетного нитрена **T**. Таким образом, работа О. L. Chapman продемонстрировала образование как триплетного фенилнитрена **T**, так и 1,2-дидегидроазепина **C**, однако количественно определить соотношение интермедиатов и последовательность их образования на тот момент не представлялось возможным.



Схема 1.4. Интермедиаты, образующиеся при фотолизе фенилазида в аргоновой матрице [13]

В работе Е. Leyva и М. Platz [11], был проведен фотолиз фенилазида и четырех замещенных арилазидов в присутствии диэтиламина в интервале температур от 77 до 293 К. Показано, что при более низких температурах преобладающими продуктами реакции являются азобензолы, а при более высоких – замещенные азепины, что объясняется температурной зависимостью констант скоростей превращений интермедиатов ($k_1 >> k_{uкк}$ при 273 К и $k_{uкк} >> k_1$ при 77 К). Константа скорости интеркомбинационной конверсии $k_{uкк}$ определялась в ходе регистрации изменения интенсивности ЭПР-сигналов продуктов фотораспада арилазидов.

В этой же работе, исследующей роли синглетного и триплетного фенилнитренов как ключевых интермедиатов, была предложена схема, учитывающая результаты всех предыдущих исследований (Схема 1.5). Согласно данной схеме, фотолиз фенилазида приводит к синглетному фенилнитрену N^1 , который либо перегруппировывается в циклический кетенимин C (k_1), либо путем интеркомбинационной конверсии переходит в

триплетное состояние **T** ($k_{u\kappa\kappa}$). Далее реакционноспособный интермедиат **C** присоединяет амин с образованием **1***H***-AZP**, таутомеризующийся в конечный продукт **3***H***-AZP**. А триплетный нитрен **T** либо димеризуется с образованием азобензола, либо отрывает протон от донора водорода (растворителя или одного из реагентов) и превращается в ариламин. Также в данной работе высказано предположение о возможности фотоинициированного перехода триплетного фенилнитрена **T** в кетенимин **C**, однако в последующем исследовании тех же авторов [15] для перфторированных нитренов такое превращение не наблюдалось.

Схема фотоинициированных превращений фенилазида, предлагаемая Е. Leyva, не включала в себя бензазириновый интермедиат **A**, так как он не был зарегистрирован авторами ни одним из спектроскопических методов.



Схема 1.5. Обобщенная схема образования продуктов фотолиза фенилазида в присутствии диэтиламина [11]

Тем не менее в работе I. R. Dunkin и P. C. P. Thomson [16], исследующей фотолиз нафтилазидов в азотной и аргоновой матрицах при 12 К, доказано образование бензазиринового интермедиата. Методом ИК-спектроскопии в ходе фотолиза 1- и 2-нафтилазида были зафиксированы полосы, соответствующие как азириновым **A**, так и кетениминным **C** фрагментам. Более того образование в каждом случае двух продуктов (вследствие аннелирования нитрена до бензазирина по и против часовой стрелки) также свидетельствовало о наличии азириновой стадии в этом процессе (Схема 1.6).



Схема 1.6. Интермедиаты, образующиеся при фотолизе 2-нафтилазида [16]

Позднее применение лазерного флеш-фотолиза и методов квантовой химии позволило окончательно установить интермедиаты, образующиеся при фотолизе арилазидов [17-22]. Так, в работах [21, 23] спектроскопическими методами впервые был зарегистрирован синглетный фенилнитрен N¹. Образование бензазириновых интермедиатов, аналогичных **A**, показано в [24-26] на примере ряда замещенных арилазидов. 1,2-Дидегидроазепины **C** также были зарегистрированы методами ИК- и УФ-спектроскопии [14, 16].

Обобщение и систематизация [19, 27-33] исследований фотохимических реакций ароматических азидов показаны на Схеме 1.7. Облучение фенилазида **1** переводит его в возбужденное синглетное состояние, из

которого он, элиминируя молекулярный азот N₂, превращается в синглетный фенилнитрен N^1 . При температурах ниже 170 К основным превращением синглетного нитрена N^1 является его релаксация в триплетное состояние **T**. При более высоких температурах нитрен N¹ преимущественно замыкается в бензазирин A. превращающийся циклический кетенимин C В 6π-электроциклическим раскрытием напряженного цикла (то есть температурная зависимость констант скоростей превращений нитрена N¹ образующихся впоследствии определяет соотношение ИЗ него интермедиатов). Последующая нуклеофильная атака электронодефицитного центра кетениминного фрагмента приводит к образованию 1*H*-азепина **1***H***-АZP**, переходящего в наиболее термодинамически стабильный 3*H*-азепин **ЗН-АZP** путем последовательных [1,5]-гидридных сдвигов [34].



Схема 1.7. Актуальная схема продуктов фотолиза фенилазида [18]

1.2. Нуклеофилы, используемые для фотоинициируемого синтеза 3*H*-азепинов

1.2.1. Амины как N-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3*H*-азепинов

Первые представители азепинов, полученные фотолизом ароматических азидов, относились именно к 2-аминозамещенным 3*H*-азепинам. Изначально в нуклеофилов синтеза 3*Н*-азепинов качестве для использовались ароматические и алифатические амины, являющиеся удобными субстратами для данного превращения, вследствие своей высокой нуклеофильности. Так, R. Huisgen фотолизом фенилазида в анилине получил 2-анилино-3*H*-азепин [5], a W. E. Doering и R. A. Odum фотолизом фенилазида в диэтиламине получили 2-диэтиламино-3*H*-азепин, а в жидком аммиаке – 2-амино-3*H*-азепин [6]. Однако попытка увеличить выход 2-амино-3*H*-азепина в последней работе путем добавления амида калия не дала целевой гетероцикл, а привела к образованию анилина (продукту восстановления фенилазида). Следовательно, существует ряд ограничений для используемых нуклеофилов, вследствие наличия альтернативных путей превращения ароматических азидов.

В работе R. J. Sundberg [35] проведен фотолиз десяти замещенных арилазидов в диэтиламине, что привело к 2-диэтиламино-3*H*-азепинам и частично к продуктам окисления данных гетероциклов. Также было показано, что шесть из семи изученных азидов, имеющих только один *орто-заместитель*, подвергаются расширению кольца лишь в направлении от этого заместителя с образованием 2,3-дизамещенных азепинов.

В случае фотолиза *пара*-замещенных арилазидов также наблюдалось образование азепинов: так, облучение *пара*-бутилфенилазида в диэтиламине давало 5-бутил-2-диэтиламино-3*H*-азепин [36], а фотолиз *пара*-хлорфенилазида в присутствии анилина приводил к 2-анилино-4-хлоро-*3H*-азепину [37].

Стоит отметить, что несмотря на обширные исследования механизма образования 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов, получающихся в ходе фотолиза ароматических азидов в присутствии аминов, препаративные методы синтеза 3*H*-азепинов разработаны не были.

1.2.2. Спирты как О-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3*H*-азепинов

Помимо аминов к электронодефицитному фрагменту циклического кетенимина могут присоединяться и другие нуклеофилы. Так, в исследованиях [38, 39] показана возможность синтеза 2-метокси-3*H*-азепинов фотолизом *орто*-замещенных арилазидов с использованием в качестве нуклеофильного субстрата метанола. Позже в работе R. Purvis и R. K. Smalley [40] проведен фотолиз производных *орто*-азидобензойной кислоты в смеси ТГФ/спирт и получен ряд 2-алкокси-3*H*-азепинов (Схема 1.8).



 R^1 = OMe, OBz, OPh, OH, SPh, NH₂, NHPh R^2 = H, 4-Cl, 5-Cl, 6-Cl, 4-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 5-Br, 5-NO₂, 4-CO₂Me R^3 = Me, Et

Схема 1.8. 2-Алкокси-3*H*-азепины, полученные фотолизом арилазидов в присутствии алифатических спиртов [40]

При этом несмотря на значительный спектр исходных реагентов, явной корреляции между выходом азепина и природой и положением заместителя в ароматическом азиде не наблюдалось. Авторы предположили, что для расширения кольца арилазида необходимо наличие электроноакцепторного

заместителя в *орто*-положении к азидной группе, так как, согласно полученным ими экспериментальным данным, фотолиз *орто*-арилазидов с электронодонорными заместителями, как и наличие еще одного заместителя в третьем положении арилазида не приводил к образованию азепинов, что объяснялось авторами уменьшением электронной плотности в атакуемом нуклеофилом углеродном центре арилазидного интермедиата.

Дополнительное подтверждение своему предположению авторы получили, проведя фотолиз ароматических азидов с электронодонорными заместителями (-CH₃, -CH₂OCH₃), что дало лишь продукты осмоления, в то время как фотолиз арилазидов с электроноакцепторными группами -CF₃ и -CN в *орто*-положении приводил к образованию целевых азепинов [41].

Работа R. A. Mustill и A. H. Rees [42], посвященная фотолизу пара-замещенных арилазидов в присутствии спиртов, свидетельствовала в необходимости гипотезы 0 наличия электроноакцепторного пользу заместителя в арилазиде, выдвинутой в работе [41]. Фотолиз метил 4-азидо-2метоксибензоата (с электроноакцепторной сложноэфирной группой в пара-положении по отношению к азидной группе) в метаноле приводил к 2,4-диметокси-3*H*-азепин-5-карбоксилата, образованию метил однако облучение 3,4-диметоксифенилазида (ароматический азид с π -донорными группами) не давало целевого азепина (Схема 1.9).



Схема 1.9. Фотолиз 4-азидо-2-метоксибензоата и 3,4-диметоксифенилазида в метаноле [42]

При этом данная работа демонстрировала важность именно электронных эффектов заместителя в арилазиде: внутримолекулярное взаимодействие сложноэфирной группы с азотом нитрена вследствие их пространственной удаленности друг от друга невозможно, что исключает стерический фактор заместителя в ходе образования азепинов из арилазидов.

Однако стоит отметить, что позже в работе [43] был осуществлен синтез 2-алкокси-3*Н*-азепинов электронодонорными с алифатическими заместителями. В данном исследовании реакцией взаимодействия ароматических нитросоединений с трибутилфосфином получали синглетные арилнитрены, чьи дальнейшие превращения идентичны превращениям ароматических нитренов, полученных ИЗ азидов (последовательные превращения нитрена в бензазирин и 1,2-дидегидроазепин). И в отсутствие электроноакцепторных групп к кетениминному интермедиату происходило присоединение спиртов, приводящее к конечным 2-алкокси-3*H*-азепинам.

1.2.3. Вода как О-нуклеофил в фотоинициированном синтезе 3*H*-азепинов

Вода также может выступать в роли нуклеофильного агента при присоединении ее к 1,2-дидегидроазепину С, что будет приводить к образованию 3*H*-азепин-2-онов (Схема 1.10).



Схема 1.10. Схема образования 3*H*-азепин-2-онов

Впервые 3*H*-азепин-2-он был синтезирован Н. Таkeuchi и К. Коуата фотолизом фенилазида ртутно-кварцевой лампой высокого давления в ледяной уксусной кислоте с последующим нагреванием при 138 ⁰C [44]. Авторами был предложен механизм, включающий в себя присоединение уксусной кислоты к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину и последующий ацетолиз продукта до 3*H*-азепин-2-она.

В работе [41] был проведен успешный синтез метил-3*H*-азепин-2-он-3-карбоксилата фотолизом эфира метилового орто-азидобензойной кислоты в смеси ТГФ/вода с выходом в 59%. При этом попытки гидролиза 2-этокси-3*H*-азепинов не давали 3*H*-азепин-2-онов, а приводили к разрушению азепинового кольца, из чего следует, что ЗН-азепин-2-оны образуются именно в результате нуклеофильного присоединения воды к кетениминному интермедиату. Вероятно, в работе Н. Takeuchi и К. Koyama [44], несмотря на предложенный механизм, 3Н-азепин-2-оны образовывались не ацетолизом некоего промежуточного продукта, а за счет присоединения воды, находящейся в следовых количествах в реакционной смеси.

Позднее К. Lamara и R. K. Smalley [45, 46] получили ряд ЗН-азепин-2-онов фотолизом растворов ароматических азидов С электроноакцепторными заместителями в орто- и пара-положениях в смеси v/v). Ими ТГФ/вода (1:1,были же В первые представлены кристаллографические данные замещенных 3*H*-азепин-2-онов.

Наконец, в работе [47] была оптимизирована методика фотохимического синтеза 3*H*-азепин-2-онов в непрерывном потоке (Схема 1.11). Вторичные фотохимические реакции были сведены к минимуму за счет подбора оптимального времени пребывания реагентов в фотореакторе.



 $R = 2-CO_2Me$, $4-CO_2Me$, $2-CO_2H$, 4-Ph, 4-CI

Схема 1.11. Методика синтеза 3*H*-азепин-2-онов в непрерывном потоке [47]

1.2.4. S-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3*H*-азепинов

В работе [48] проведена попытка синтеза 2-этилтио-3*H*-азепина фотолизом фенилазида в этантиоле (Схема 1.12). Однако фотолитическое разложение фенилазида в этантиоле давало лишь *орто*-тиоэтоксианилин с выходом 39% и не приводило к образованию азепина.



Схема 1.12. Продукты, образующиеся в ходе фотолиза фенилазида в этантиоле [48]

Фотолиз 1-азидохинолина и 8-азидонафталина в этантиоле также не приводил к продуктам расширения цикла, а давал 8-тиоэтокси-7-аминохинолин и 2-тиоэтокси-1-нафтиламин.

Тем не менее в работе [6] продемонстрирована возможность использования серосодержащих нуклеофилов для фотоинициированного образования 3*H*-азепинов. Фотолиз фенилазида в безводном диэтиловом эфире с одновременным пропусканием H₂S привел к образованию 1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-тиона с выходом 5% (Схема 1.13).



Схема 1.13. Фотолиз фенилазида в присутствии сероводорода [6]

Синтез S-замещенных 3*H*-азепинов не распространен, вероятно, вследствие того что S-нуклеофилы являются достаточно слабыми. **1.3.** Влияние заместителей в арилазидах на их фотоинициированные превращения

1.3.1. Особенности превращений орто-замещенных арилазидов

Помимо азепинов при фотолизе *орто*-арилазидов зачастую происходит образование других гетероциклических продуктов. Так, фотолиз азидов с нитро-группой в *орто*-положении приводит к образованию бензофуроксанов [49, 50] *орто*-азидобензофеноны дают 3-фенилантранилы [51], *орто*-азидобифенилы – карбазолы [52, 53], *орто*-азидобензойные кислоты – 2,1-бензизоксазол-3(1*H*)-оны [54] (Схема 1.14). Можно видеть, что во всех случаях арилазиды содержат ненасыщенные группы в *орто*-положении, способные сопрягаться с бензольным кольцом.



Схема 1.14. Гетероциклы, образующиеся при фотолизе *орто*-замещенных арилазидов

Группа L. K. Dyall в [55, 56] предложила перициклический механизм образования подобных гетероциклов (Схема 1.15). Отклонение заместителей от копланарного положения, уменьшало скорость циклизации, в связи с чем авторами было высказано предположение, что для максимально эффективного

протекания реакции необходимо чтобы *π*-орбитали азидной группы и заместителя лежали в одной плоскости.



Схема 1.15. Участие заместителя в *орто*-положении (-NO₂, -C(O)Ar) по отношению к азидной группе в перециклическом образовании гетероциклов [55]

В ходе исследований циклизации *орто*-азидостильбенов, [57] был выдвинут альтернативный механизм, основанный на предположении, что разделение зарядов в переходном состоянии (нитренный интермедиат) гораздо важнее, чем в исходном азиде. То есть, чем больше разделение зарядов в переходном состоянии, тем быстрее протекает реакция. Увеличение скорости циклизации обеспечивается электростатическим притяжением между положительным зарядом на атоме азота и отрицательным зарядом в заместителе (Схема 1.16).



Схема 1.16. Разделение зарядов в ходе гетероциклизации *орто*-замещенных арилазидов

Описанные выше механизмы отличаются тем, что ближайший к бензольному кольцу атом азота в первом случае либо нейтрален, либо отрицательно заряжен, тогда как во втором случае несет положительный заряд. На данный момент предпочтительным считается электроциклический механизм, но при этом фактор разделения зарядов в нитрене не исключается. Таким образом, наличие в *орто*-арилазиде заместителя, способного к делокализации электронной плотности по π -системе нитренного интермедиата N-C=C-X=Y (то есть наличие сопряжения нитренного азота с *орто*-заместителем через бензольное кольцо), значительно влияет на его дальнейшие превращения и может привести к гетероциклам, отличным от 3*H*-азепинов.

Например, при облучении *орто*-азидофенола, в отличие от классического пути, образующийся нитрен N^1 , благодаря возможности ОН-группы сопрягаться с азотом нитрена, перегруппировывается в *орто*-бензоиминохинон **BQI**. В работе [58] образование интермедиата **BQI** зафиксировано при фотолизе *орто*-азидофенола в аргоновой матрице при 10 К. Бензоиминохиноны, могут далее вступать в реакции 1,4-присоединения с *орто*-аминофенолом и через ряд окислительных стадий конденсироваться в 2-амино-3*H*-феноксазин-3-он [59].

Производные 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов представляют интерес благодаря широкому спектру потенциальной фармакологической активности данных гетероциклов. Так, актиномицин D (дактиномицин) – антибиотик, вырабатываемый *Streptomyces Antiticus* – один из наиболее известных химиотерапевтических препаратов, применяемых в терапии злокачественных новообразований различной этиологии, 2-амино-4,4 α -дигидро-4 α ,7-диметил-3*H*-феноксазин-3-он обладает противоопухолевой активностью [60, 61], бензофеноксазин SSJ-183 демонстрирует противомалярийные свойства [62]. Сам 2-амино-3*H*-феноксазин-3-он (квестиомицин А) является антибиотиком, вырабатываемый *Penicillium Expansum* [63].

На данный момент используются два основных подхода к синтезу замещенных феноксазинов: окислительная гетероциклизация аминофенолов [64-66] и биосинтетические методы [67].

Механизм образования 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она **2-АРО** через бензоиминохинон **BQI** предложен в [64]: *орто*-аминофенол **2-АР** присоединяется к **BQI** (предварительно полученному в результате

каталитического окисления **2-AP**), дальнейшее дегидрирование приводит к замыканию кольца и образованию **2-APO** через радикал **2-APO**, зафиксированный ЭПР (Схема 1.17).



Схема 1.17. Механизм образования 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она конденсацией 2-бензоиминохинона и *орто*-аминофенола [64]

В этом случае окислительные стадии происходят в щелочной среде за счет кислорода воздуха, а исходный **2-AP** превращается в **BQI** под действием комплекса $[Mn_2(HL)_2](BPh_4)_2$, где $H_2L = [HONC(CH_3)C(CH_3)NCH_2CH_2]_2NH$.

В работе [68] для окисления ариламина 2-АР кислородом при 60 °С в ДМФА до **2-АРО** в качестве катализатора были использованы катионы меди(I) и (II). Ионы меди(I) в этих системах активировали кислород с образованием пероксидных интермедиатов, затем реагирующих с субстратом с отрывом атома водорода, образуя таким образом **BQI**. В работе [64] гетероцикл **2-APO** окислением **2-AP** кислородом получен воздуха с использованием фталоцианинатокобальт(II)тетрасульфоната В качестве катализатора. Исследование влияния pH реакционной смеси на скорость образования 2-АРО показало, что константа скорости нулевого порядка реакции окисления 2-АР достигает максимума при рН 9.0 и затем снижается при более высоких значениях рН. Снижение скорости реакции при значениях рН выше 9 то, что 2-аминофенолят-анион не является ключевым указывает на интермедиатом процесса.

1.3.2. Региоселективность образования 3*H*-азепинов в ходе их фотоинициируемого синтеза

В работе [39] фотолиз *орто*-азидоацетофенона в пиперидине привел к образованию 3-ацетил-2-пиперидино-3*H*-азепина с 18% выходом, при этом наблюдалось образование практически равного количества нового 7-ацетил-2-пиперидино-3*H*-азепина. Структура нового изомерного азепина была доказана методом ¹H-ЯМР. Образование 2,7-дизамещенного азепина объяснялось возможностью внедрения азота нитрена как по часовой стрелке (по отношению к уже имеющемуся в азиде заместителю), так и против нее (Схема 1.18).



Схема 1.18. Схема образования 2,3- и 2,7-дизамещенных 3*H*-азепинов, предложенная в [39]

Аналогичный результат был получен в [41], где фотолиз *орто*-цианофенилазида в метаноле привел к двум изомерным продуктам: 3-циано-2-метокси-3*H*-азепину и 7-циано-2-метокси-3*H*-азепину. Данные дизамещенные азепины не были отделены друг от друга, однако ¹H- и ¹³C-ЯМР анализ для смеси изомеров показал наличие обоих продуктов.

В работе [46] ходе фотолиза В ряда замещенных орто-цианофенилазидов ТГФ/вода В смеси получены изомерные азепин-2-оны, чья структура после выделения каждого из изомеров колоночной хроматографией была подтверждена методами ЯМР и РСА. В случае синтеза гетероциклов ИЗ орто-цианофенилазида наблюдалось образование 2,3-дизамещенного азепина с выходом 30% и 2,7-дизамещенного 16%. Фотолиз азепина С выходом 2-азидо-5-метил-И 2-азидо-4-хлор-бензонитрила протекал аналогичным образом с образованием смесей изомерных 3-циано- и 7-циано-азепин-2-онов с выходами 30% и 14%, и 25% и 14% соответственно. Таким образом, для всех случаев основным продуктом оказывался 2,3-дизамещенный продукт, а 2,7-дизамещенный азепин образовывался с меньшими выходами. Также фотолиз предварительно выделенного 3-циано-3*H*-азепин-2(1*H*)-она не приводил к его изомеризации в соответствующий 7-замещенный азепин-2-он, что говорит об образовании изомерных интермедиатов до нуклеофильного присоединения к ним воды и подтверждает предположение, высказанное в работе [39] (Схема 1.18).

Позднее были проведены исследования факторов, влияющих на соотношение изомерных азепинов, полученных из *орто*-замещенных нитренов. Так, в работе [43] было показано влияние стерического фактора на региоселективность образования 3-алкил- и 7-алкил-2-замещенных 3*H*-азепинов (в данном исследовании нитрены были получены не фотолизом арилазидов, а действием трибутилфосфина на *орто*-алкилнитробензолы, в присутствии спиртов).

| R | Выход 2,3-АZР (%) | Выход 2,7-АZР (%) |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Me | 15 | 15 |
| Et | 5 | 30 |
| ⁱ Pr | 4 | 43 |
| ^t Bu | 0 | 58 |

Таблица 1.1. Влияние стерического фактора *орто*-заместителя в арилазиде на соотношение 2,3- и 2,7-дизамещенных азепинов

На основании полученных данных о соотношениях выходов гетероциклов (Таблица 1.1), авторами высказано предположение, что наличие объемного заместителя в исходном арилазиде затрудняет образование 2,3-дизамещенного азепина, в результате чего основным оказывается путь II, в то время как менее объемные заместители в исходном арилазиде направляют реакцию по пути I (Схема 1.19).



Схема 1.19. Схема образования 2,3- и 2,7-дизамещенных 3*H*-азепинов, предложенная в [43]

Для дополнительного подтверждения влияния стерического фактора на соотношение образующихся азепинов был проведен синтез гетероциклов, основываясь на *орто*-метилфенилнитрене при варьировании нуклеофилов: алифатических спиртов с различными по объему заместителями (Таблица 1.2).

Таблица 1.2. Влияние стерического фактора нуклеофила на соотношение 2,3- и 2,7-дизамещенных азепинов

| Спирт | Выход 2,3-АZР (%) | Выход 2,7-А Z Р (%) |
|-------------------|-------------------|----------------------------|
| MeOH | 15 | 15 |
| Гексанол-1 | 16 | 49 |
| ⁱ PrOH | 3 | 61 |
| ^t BuOH | 0 | 54 |

Таким образом, авторы утверждают, что ключевым фактором, влияющем на региоселективность образующихся продуктов, является именно стерический.

В работе [69] для *орто*-фторфенилазида методом CASSCF(8,8)/6-31G* оптимизирована геометрическая структура образующихся ИЗ него интермедиатов, а методом CASPT2/cc-pVDZ определена энергия переходных состояний между ними. В результате чего были рассчитаны энергетические барьеры замыкания нитрена в бензазирин в направлении по и против часовой стрелки и последующее раскрытие до кетенимина (Рисунок 1.1). Вследствие практически отсутствующего стерического фактора для небольшого атома фтора более высокая эффективность образования 2,3-дизамещенного азепина объясняется авторами в первую очередь энергетическим фактором. Так, барьер замыкания нитрена в бензазирин для последующего образования 2,7-дизамещенного азепина на 3 ккал/моль превышает барьер, ведущий к 2,3-изомеру.



Рисунок 1.1. Относительные энергии (в ккал/моль) интермедиатов, участвующих в расширении кольца синглетного *орто*-фторфенилнитрена [69]

Для пара-замещенных арилазидов вследствие моно симметрии нитренного интермедиата возможность образования изомерных азепинов отсутствует. Для *мета*-замещенных ароматических азидов, как и для орто-арилазидов возможно образование двух изомерных продуктов: например, в работе [70] фотолиз *мета*-нитрофенилазида в присутствии 2-диэтиламино-6-нитро-3*H*-азепин диэтиламина давал И 2-диэтиламино-4-нитро-3*H*-азепин. большей При ЭТОМ вследствие удаленности заместителя от азидной группы в исходном субстрате роль стерического фактора значительно снижается, выходы изомерных азепинов отличаются не так сильно. Так, в исследовании [71] фотолизом мета-фторфенилазида в присутствии диэтиламина получены изомерные 2-диэтиламино-4-фтор-3*Н*-азепин 2-диэтиламино-6-фтор-3Н-азепин И В соотношении 2:1 (Схема 1.20).



Схема 1.20. Фотолиз *мета*-фторфенилазида в присутствии диэтиламина [71]

Заключение по фотоинициированному синтезу 3*H*-азепинов

Таким образом, в настоящее время достаточно хорошо изучен механизм процесса образования 2-замещенных 3*H*-азепинов: фотоинициированное расширение бензольного кольца арилазидов приводит к последовательно N^1 , образующимся синглетному арилнитрену бензазирину A И 1,2-дидегидроазепину С. Присоединение нуклеофила к кетениминному интермедиату С с последующим каскадом [1,5]-гидридных сдвигов приводит к образованию наиболее термодинамически стабильных 2-замещенных 3*H*-азепинов **3H-AZP**. В качестве нуклеофилов **HNu** в данной реакции могут быть использованы алифатические и ароматические амины, спирты, вода, сероводород и аммиак.

Показано, что на выходы 3*H*-азепинов влияют положение и природа заместителей в исходном арилазиде. Например, электроноакцепторные заместители значительно увеличивают эффективность образования 3*H*-азепинов (благодаря увеличению положительного заряда в кетениминном интермедиате и облегчению дальнейшего присоединения к нему нуклеофила), в то время как наличие заместителей, способных к делокализации электронной плотности в *орто*-положении нитренного интермедиата, может привести к образованию других гетероциклов.

Значительную роль играет и используемый нуклеофил. Так, уменьшение нуклеофильности реагента будет приводить к падению выходов целевых гетероциклов, а использование объемных нуклеофилов будет влиять на региоселективность процесса, что будет сказываться на соотношении количеств изомерных азепинов.

Несмотря на то, что на данный момент для 3*H*-азепин-2-онов и 2-алкокси-3*H*-азепинов (получаемых на основе О-нуклеофилов) разработаны препаративные методы синтеза, показано влияние различных факторов на выходы образующихся гетероциклов, для N-нуклеофилов такие методики отсутствуют. Также до сих пор не была продемонстрирована возможность использования С-нуклеофилов для фотоинициированного синтеза 3*H*-азепинов. Несколько примеров (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов были получены в работе [72], однако этот метод основывался на реакции нуклеофильного замещения фрагментов в предварительно полученных гетероциклах.

1.4. Альтернативные стратегии построения азепинового ядра

В настоящее время разрабатываются различные стратегии синтеза азепинового ядра. В отличие от методов, направленных на расширение бензольного кольца путем внутримолекулярной перегруппировки арилнитренов, полученных из арилазидов [73-76] или нитроаренов [77-83] существует значительное количество металлкаталитических подходов. К ним относятся катализируемые переходными металлами реакции циклоприсоединения алкинов к аминокетонам, нитрилам и алкилазидам [84-91]. Далее в качестве примеров будут рассмотрены некоторые из данных стратегий.

Так, замещенные 4,5-дигидро-1*H*-азепины могут быть получены в результате катализируемой комплексами золота(III) реакции [4+3] циклоприсоединения двух молекул эфиров пропаргиловой кислоты и одной молекулы алкилазида [88] (Схема 1.21).



Схема 1.21. Методика синтеза 4,5-дигидро-1*Н*-азепинов, предложенная в работе [88]

Еще один вариант [4+3] циклоприсоединения – катализируемое родием(I): межмолекулярное аза-[4+3]-циклоприсоединение винилазиридинов и диенов [86] (Схема 1.22).



Схема 1.22. Методика синтеза азепинового ядра, предложенная в работе [86]

З-Амино-2,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилаты могут быть получены в результате катализируемого гафнием(III) [6+1] аннелирования тозилиненитрилов реактивами Реформатского (Zn/BrCH₂CO₂Et в TГФ) [92] (Схема 1.23).



Схема 1.23. Методика синтеза 2,7-дигидро-1*Н*-азепинов, предложенная в работе [92]

Замещенное азепиновое ядро может быть получено в результате циклизации винилазиридинов [93]. Аммонолиз 2-винилоксирана с последующей обработкой образующегося аминоспирта хлорсульфоновой кислотой приводит к получению соответствующего эфира, дальнейшее добавление основания (водного раствора гидроксида натрия) приводит к замыканию цикла и образованию 2-винилазиридина. Добавление гексафтор-
бутина-2 дает промежуточный винилазиридин, который в дальнейшем и замыкается в замещенный азепин (Схема 1.24).



Схема 1.24. Методика синтеза 5,6-дигидро-2*H*-азепинов, предложенная в работе [93]

Можно заметить, что описанные подходы построения азепинового ядра требуют тщательного подбора субстратов, весьма усложненных условий проведения реакций и зачастую основываются на многоступенчатых процессах. Это делает данные стратегии менее привлекательными по сравнению с фотоинициированными методами, позволяющими получать замещенные азепины однореакторным методом с сопоставимыми выходами.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Синтез 2-аминозамещенных ЗН-азепинов

Фотоинициированное расширение бензольного кольца арилазидов 1 происходит с последовательным образованием синглетного арилнитрена N¹, 1,2-дидегидроазепина С. Затем бензазирина А и нуклеофил HNu присоединяется к интермедиату С с образованием 2-замещенного 1*H*-азепина, а дальнейшие [1,5]-гидридные сдвиги приводят к образованию наиболее стабильного 2-замещенного 3*H*-азепина (Схема 2.1). Несмотря на общирные исследования механизма арилнитреновой перегруппировки и образующихся в ходе этого процесса интермедиатов [18, 19, 21, 94-96] до сих пор остаются без ответа вопросы, касающиеся влияния нуклеофильной силы реагентов на эффективность синтеза азепинового ядра. Также вследствие возможности образования большого количества разнообразных побочных продуктов азосоединения) реакции (ароматические амины, не разработаны препаративные методы синтеза азепинов, основывающиеся на данном подходе. Так, побочных основных процессов ОДНИМ ИЗ является фотовосстановление арилазида до первичного ароматического амина путем интеркомбинационной конверсии синглетного нитрена N¹ в триплетное состояние Т и дальнейшим отрывом интермедиатом Т протонов от донора водородов **DH**, например, растворителя (Схема 2.1, путь III), что приводит к значительному уменьшению выходов целевых гетероциклов 3. Поэтому разработка новых эффективных методик синтеза 2-ариламинозамещенных азепинов является актуальной задачей.



Схема 2.1. Фотоинициированные превращения арилазидов в присутствии нуклеофилов

В работе данной с целью разработки методик синтеза 2-аминозамещенных азепинов исследовано влияние природы растворителя и эффективность образования гетероциклов 3. нуклеофилов на Для установления оптимальных условий получения азепинов в качестве модельной были выбраны 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамид **1**а и анилин **2**а. системы Проведен ряд синтезов азепина Заа фотоинициированной реакцией азида 1а с ариламином 2а. Выбор ртутно-кварцевой лампы низкого давления в качестве источника излучения определялся соответствием максимума полосы излучения источника (253.7 нм) с максимумом поглощения арилазида $1a - \lambda_{max}$ (lg є) 254 нм (3.98) и минимальным поглощением других реагентов: для ариламина **2а** – λ_{max} (lg ε) 254 нм (3.16) и продуктов реакции: для азепина **Заа** - λ_{max} (lg ε) 254 нм (3.60) (Рисунок 2.1). Такое соответствие обеспечивает эффективность передачи энергии, а также сокращает время проведения реакции.



Рисунок 2.1. УФ-спектр арилазида 1а, ариламина 2а и азепина 3аа в этаноле (концентрация всех соединений 0.085 ммоль/л)

Оптимальное время облучения определяли с помощью ВЭЖХ-мониторинга реакционной смеси, наблюдая за накоплением целевого продукта **Заа** и расходованием азида **1а**. При начальной концентрации арилазида **1а** 10 ммоль/л в течение 1.5 часов по мере его фотоинициированного распада наблюдалось накопление азепина **Заа**, однако дальнейшее облучение приводило к постепенной деградации полученного азепина. Таким образом, оптимальное время проведения реакции составило 1.5 часа при концентрации арилазида **1а** 10 ммоль/л.

Далее исследовали влияние мольного избытка ариламина **2a** на выход целевого гетероцикла **3aa**. При увеличении количества амина **2a** от одного до двух эквивалентов выход **3aa** увеличивался с 62 до 73% (Таблица 2.1, № 2, 3).

Однако последующее увеличение мольного избытка ариламина **2a** приводило к уменьшению выхода азепина **3aa** (Таблица 2.1, № 5), что может быть связано с побочными реакциями интермедиатов и продуктов реакции. Так как выходы гетероцикла **3aa** при использовании 1.5 и 2 эквивалентов ариламина **2a** по отношению к азиду **1a** практически идентичны, дальнейшие синтезы проводились с полуторакратным мольным избытком анилинов.

Таблица 2.1. Оптимизация условий реакции для синтеза азепина Заа



1а 10 ммоль/л

2а х экв.

254 нм, 25 °С, 1.5 ч растворитель

| N⁰ | Эквивалент 2а | Растворитель (доля воды, масс.%) | Выход Заа (%) |
|----|---------------|-------------------------------------|---------------|
| 1 | 1.0 | 1,4-диоксан | 62 |
| 2 | 1.5 | 1,4-диоксан | 72 |
| 3 | 2.0 | 1,4-диоксан | 73 |
| 4 | 2.0 | 1,4-диоксан (18.4) | 38 |
| 5 | 5.0 | 1,4-диоксан | 36 |
| 6 | 1.5 | EtOH (4.5) | 24 |
| 7 | 1.5 | MeCN | 59 |
| 8 | 1.5 | ΤΓΦ | 56 |

Условия реакции: арилазид **1a** (0.65 ммоль, 10 ммоль/л), ариламин **2a** (0.65-3.25 ммоль) в растворителе (65 мл), облучали в течение 1.5 ч. Выход определяли методом ВЭЖХ с использованием внешних стандартных калибровочных кривых на основе выделенного азепина **3аа**.

Используемый растворитель также значительно влиял на количество образующегося азепина **Заа**. Максимальный выход гетероцикла **Заа** был получен в 1,4-диоксане (Таблица 2.1, № 3). Замена растворителя на MeCN или ТГФ не привела к увеличению выхода азепина. Добавление воды к 1,4-диоксану или использование этанольных растворов реагентов приводило к уменьшению количества 2,3-дизамещенного азепина **Заа** вследствие конкурирующего образования изомерного 2,7-дизамещенного азепина **З'аа**.

Образование двух региоизомеров азепина происходит в результате аннелирования арилнитрена по часовой (Схема 2.1, путь I) и против часовой стрелки (Схема 2.1, путь II) [43, 71, 97]. Поэтому в результате фотоинициированной перегруппировки асимметричных *орто*-арилазидов образуются 3- и 7-замещенные 1,2-дидегидроазепины С и С'. Затем, после нуклеофильного присоединения к кетениминному фрагменту интермедиатов С образуются 2,3- (3) и 2,7-дизамещенные (3') 3*H*-азепины.

С целью увеличения выходов целевых 2,3-дизамещенных азепинов было изучено влияние условий, определяющих соотношение выходов азепинов **3ab** и **3'ab**, полученных фотолизом азида **1a** и *орто*-аминофенола **2b**. Основным фактором, влияющим на выходы азепинов, оказался используемый растворитель. Так фотолиз арилазида **1a** и ариламина **2b** в азеотропе этанола приводил к образованию 2,3-дизамещенного гетероцикла **3ab** с выходом 28% и 2,7-дизамещенного гетероцикла **3'ab** с выходом 16%; в ТГФ выход **3ab** составил 36%, **3'ab** – 9%; в МеСN выход **3ab** составил 41%, **3'ab** – 17%.

Согласно исследованиям [98-100] нуклеофильные свойства ариламинов усиливаются при проведении реакций в водно-органических смесях. Чтобы выяснить влияние содержания воды в реакционной смеси на выходы азепинов **3ab** и **3'ab**, была проведена серия экспериментов с увеличением доли воды в растворе (Рисунок 2.2).

42



Рисунок 2.2. Хроматографические выходы азепинов **Заb** и **З'ab** от массовой доли воды в смеси вода/1,4-диоксан. Условия реакции: арилазид **1а** (0.1 ммоль, 10 ммоль/л), ариламин **2b** (0.15 ммоль, 1.5 экв.) растворяли в смеси растворителей (10 мл), облучали в течение 1.5 ч.

Небольшие количества воды в реакционной смеси незначительно увеличивали выходы 2,7-дизамещенного азепина **3'аb** и сильно уменьшали выходы гетероцикла **Заb**. Это снижение наблюдается при добавлении менее 10 масс.% воды, что связано с конкуренцией ариламина 2b и воды при их присоединении к кетенимину С. При содержании воды более 10 масс.% выходы азепинов Заb и З'аb постепенно увеличиваются. В этих условиях с нуклеофильности увеличением доли воды происходит рост *орто*-аминофенола 2b, что может быть объяснено сдвигом равновесия в орто-аминофенолят-аниона, обладающего большей сторону нуклеофильностью, чем неионизированная форма 2b [101-103].

За счет этого выходы гетероцикла **Заb** в смеси воды и 1,4-диоксана с содержанием воды более 60 масс.% достигают уровней, наблюдаемых в сухом 1,4-диоксане. Однако при использовании в качестве нуклеофилов других

ариламинов, выходы азепинов в смеси вода/1,4-диоксан значительно ниже, чем в сухом 1,4-диоксане. Поскольку одной из основных целей исследования был подбор оптимальных условий синтеза 2,3-дизамещенных азепинов, в качестве растворителя для синтеза следующих гетероциклов был выбран 1,4-диоксан.



Схема 2.2. 2-Аминозамещенные 3*H*-азепины, полученные фотохимической реакцией *орто*-арилазида 1а с ариламинами 2а-2f в ^[a]1,4-диоксане и ^[b]смеси вода/1,4-диоксан (3:2, *v/v*)

После оптимизации условий синтеза азепинов 3 были исследованы реакции арилазидов 1 с ариламинами 2 с электронодонорными и

электроноакцепторными группами (Схема 2.2). В схеме приведены выходы В 1.4-диоксане гетероциклов при проведении реакции И В смеси вода/1,4-диоксан (3:2,v/v). Выходы 2,3-дизамещенных азепинов варьировались от низких до высоких. Низкие выходы азепинов 3ac, 3ad и 3af связаны с фотоактивностью заместителей (-I, -CN и -Br соответственно) в анилиновом фрагменте гетероцикла, которые увеличивают количество побочных фотохимических реакций.

Вследствие симметрии *пара*-замещенных арилазидов при их фотолизе, вне зависимости от аннелирования арилнитрена N^1 по или против часовой стрелки, образуется лишь один интермедиат: 5-замещенный 1,2-дидегидроазепин C, что в дальнейшем приводит к 2,5-дизамещенному *3H*-азепину. Так как в этом случае, условия проведения реакции не влияют на региоселективность процесса, и проблема образования второго изомерного азепина при синтезе гетероциклов **3** из *пара*-арилазидов отсутствует, подбор растворителей был осуществлен заново. Для этого в качестве модельной системы были выбраны *пара*-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамид **1b** и анилин **2a**.

Наиболее эффективным растворителем оказался абсолютный этанол (Таблица 2.2, № 1) и азеотроп этанола (Таблица 2.2, № 2). При замене растворителя на MeCN, ТГФ или 1,4-диоксан выход продукта **Зba** значительно снижался (Таблица 2.2, № 5–7). Увеличение содержания воды в этанольноводном растворе уменьшало выход азепина **Зba** (Таблица 2.2, № 3, 4). Увеличение содержания воды в 1,4-диоксано-водном растворе приводило к большему количеству образующегося гетероцикла **Зba** (Таблица 2.2, № 8, 9) по сравнению с сухим 1,4-диоксаном (Таблица 2.2, № 7), однако все равно не достигало значений выхода азепина **Зba** в этаноле.

Таблица 2.2. Оптимизация условий реакции для синтеза азепина Зba



| N⁰ | Растворитель (доля воды, масс.%) | Выход Зba (%) |
|----|-------------------------------------|----------------------|
| 1 | EtOH | 68 |
| 2 | EtOH (4.5) | 67 |
| 3 | EtOH (19.7) | 50 |
| 4 | EtOH (43.0) | 51 |
| 5 | MeCN | 30 |
| 6 | ΤΓΦ | 27 |
| 7 | 1,4-диоксан | 23 |
| 8 | 1,4-диоксан (18.4) | 48 |
| 9 | 1,4-диоксан (42.9) | 50 |

Условия реакции: арилазид **1b** (0.5 ммоль, 10 ммоль/л), ариламин **2a** (0.75 ммоль, 1.5 экв.) в растворителе (50 мл), облучали в течение 1.5 ч. Выход определяли методом ВЭЖХ с использованием внешних стандартных калибровочных кривых на основе выделенного азепина **3ba**.

В случае синтеза 2,5-дизамещенных азепинов (Схема 3) ариламины с электронодонорными группами (**2b**, **2g**, **2h**) давали более высокие выходы гетероциклов **3**, чем ариламины с электроноакцепторными группами (**2e**), вследствие уменьшения их нуклеофильности по сравнению с нуклеофильностью незамещенных анилинов. Эта тенденция наблюдалась как для *пара*-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b**, так и для метилового эфира *пара*-азидобензойной кислоты **1c**.





Ключевое отличие между 1,2-дидегидроазепинами С, образующимися при фотолизе *орто-* и *пара*-арилазидов, заключается в пространственной близости электроноакцепторных групп промежуточного соединения к электрофильному центру этой молекулы. Вероятно, для *орто-* и пара-замещенных арилазидов добавление воды в реакционную смесь нуклеофильного увеличивает скорость присоединения ариламинов К 1,2-дидегидроазепинам за счет стабилизации положительно и отрицательно заряженных фрагментов интермедиата С (посредством образования водородных связей ЭТОГО интермедиата с молекулами воды). Для орто-арилазидов из-за пространственной близости электрофильного центра молекулы И электроноакцепторной группы стабилизация зарядов на 1,2-дидегидроазепине С может происходить еще И за счет внутримолекулярного взаимодействия, что способствует увеличению выхода азепинов в апротонных растворителях (Схема 2.4). Гипотеза подтверждается и тем, что синтез 2,7-дизамещенного азепина **З'аb** в 1,4-диоксане (Рисунок 2.2) приводит к образованию целевого продукта с низкими выходами. В этом случае промежуточное соединение С' содержит более пространственно удаленные друг от друга электрофильный центр и электроноакцепторную группу.



Схема 2.4. Предполагаемый механизм образования 2-ариламино-3*H*-азепинов

Методами двумерной ЯМР-спектроскопии (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC) подтверждена структура гетероцикла **Зас** (Рисунок 2.3). На его примере показано, что полученные 2-аминозамещенные азепины существуют в виде 3*H*-формы. Так, для всех гетероциклов **Заа, Зас, Заd, Заf** характерен пик в области 2.4–3.0 м.д., соответствующий 3*H*-протону от sp^3 -гибридизованного углерода азепинового ядра. Для азепинов **Зba, 3bb, 3be, 3bg, 3ca, 3cb, 3ch**, полученных из *пара*-замещенных арилазидов в этой же области лежит сигнал, соответствующий двум аналогичным 3*H*-протонам.

Ниже приведены соотнесения сигналов протонов и углеродов для азепина **Зас** в дейтерированном хлороформе.

N,*N*-диэтил-2-((2-иодфенил)амино)-3*H*-азепин-3-карбоксамид (**3ас**)

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.12 (t, *J*=7.2, 3H, H-11), 1.25 (t, *J*=7.1, 3H, H-10), 2.57 (s, 1H, H-2), 3.20 (q, *J*=7.2, 2H, H-9), 3.47 – 3.64 (m, 2H, H-8), 5.32 (s, 1H, H-3), 6.02 (dd, *J*=7.8, 5.8, 1H, H-5), 6.50 (dd, *J*=8.6, 5.7, 1H, H-4), 6.74 (t, *J*=7.4, 1H, H-17), 7.14 – 7.28 (m, 2H, H-6, H-16), 7.75 (d, *J*=7.9, 1H, H-18), 7.91 (d, *J*=7.0, 1H, H-15), 9.51 (s, 1H, H-12). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.4 (C-10), 14.7 (C-11), 41.2 (C-8), 42.6 (C-9), 46.7 (C-2), 90.2 (C-14), 112.5 (C-5), 116.0 (C-3), 121.8 (C-15), 125.3 (C-17), 127.9 (C-4), 128.7 (C-16), 136.3 (C-6), 138.7 (C-18), 139.3 (C-1), 140.6 (C-13), 170.4 (C-7).





Рисунок 2.3. Двумерные спектры ЯМР для азепина **Зас** в дейтерированном хлороформе а) ¹H-¹H COSY, б) ¹H-¹³C HSQC, в) ¹H-¹³C HMBC

Таким образом, оптимальным растворителем для синтеза 2-аминозамещенных ЗН-азепинов из орто-замещенных арилазидов является 1,4-диоксан, а для пара-замещенных арилазидов – этанол. Гетероциклы, арилазидов полученные ИЗ пара-замещенных И ариламинов с электронодонорными группами образуются с более высокими выходами, чем гетероциклы, полученные с использованием замещенных анилинов с электроноакцепторными группами.

2.2. Синтез и установление структуры (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов

Реакции нуклеофильного присоединения С участием 1,3-дикарбонильных соединений являются распространенным подходом, используемым для образования углерод-углеродных связей. Продукты реакций часто служат прекурсорами для конструирования сложных молекул и используются В синтезе гетероциклических соединений широко И фармацевтических препаратов. Универсальность данной синтетической стратегии стимулирует поиск новых реагентов, участвующих в подобных превращениях. Предыдущие исследования показали, что 1,3-дикарбонильные соединения вступают в реакции нуклеофильного присоединения с алленами [104-107], карбодиимидами [108] и ациклическими кетениминами [109]. Однако циклические кетенимины С ранее не использовались в качестве субстратов в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями.

Как было показано ранее, фотоинициируемый распад арилазидов 1 в присутствии нуклеофилов приводит к 2-замещенным азепинам через последовательно образующиеся арилнитрен N^1 , бензазирин A и кетенимин C (Глава 2.1, Схема 2.1). В ходе данной части работы, учитывая практическую значимость дикарбонильных соединений, разработана методика синтеза получения (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов путем нуклеофильного дикарбонильного метиленового фрагмента присоединения активного соединения К *sp*-гибридному углероду – электрофильному центру 1.2-дидегидроазепина С.

Для исследования факторов, влияющих на эффективность образования целевого продукта, был проведен скрининг растворителей и оснований с оптимальных условий реакции. Облучение целью подбора метил *пара*-азидобензоата 1с в присутствии ацетоуксусного эфира 4а в различных растворителей, содержащих разные основания, смесях приводит К образованию метил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1Н-

52

азепин-4-карбоксилата 5са. Так как для аминозамещенных азепинов, полученных из *пара*-арилазидов, наибольшие выходы наблюдались при использовании азеотропа этанола, то в первую очередь был проведен ряд синтезов в смеси этанол/вода (5:1, v/v) при варьировании основания (бо́льшая доля воды необходима для улучшения растворимости оснований Na₂CO₃, NaOAc в реакционной смеси). Использование NaOAc (Таблица 2.3, № 7), Et₃N (Таблица 2.3, № 9) приводило к образованию гетероцикла 5са с небольшим выходом, в то время как применение Na₂CO₃ (Таблица 2.3, № 2) и КОН (Таблица 2.3, № 8) в качестве оснований значительно увеличивало выход азепина 5са. Количество образующегося гетероцикла 5са при использовании Na₂CO₃ было больше, по сравнению с использованием КОН, вследствие меньшей устойчивости азепинов в сильно щелочных средах [6]. Выбрав Na₂CO₃ в качестве основания, были проведены синтезы гетероцикла 5са в различных смесях растворителей. Установлено, что замена этанола на ТГФ (Таблица 2.3, № 11), МеСМ (Таблица 2.3, № 12) или 1,4-диоксан (Таблица 2.3, № 13) не приводила к росту выхода азепина **5са**, как и увеличение доли воды в водно-этанольном растворе (Таблица 2.3, № 10). Увеличение мольного избытка основания до четырех эквивалентов по отношению к исходному азиду (Таблица 2.3, № 5) приводило к уменьшению выхода продукта реакции 5са.

Таким образом, оптимальные условия для синтеза азепина **5са** были достигнуты при использовании водно-этанольной смеси азида **1c** в слабощелочных условиях с двукратным избытком ацетоуксусного эфира **4a** и Na₂CO₃ в мольном соотношении 1:1 (Таблица 2.3, № 2). Реакция протекала при комнатной температуре без дополнительной термической активации. Установлено, что оптимальное время облучения составляет 2 часа, что соответствует полному разложению арилазида **1c** при его концентрации 8 ммоль/л. Увеличение (Таблица 2.3, № 3) и уменьшение (Таблица 2.3, № 4) концентрации азида при соответствующем изменении времени облучения приводили к уменьшению выходов продуктов реакции.

Таблица 2.3. Оптимизация условий реакции синтеза азепина 5са



| N⁰ | Растворитель (v/v) | Основание | Выход 5са (%) |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| 1 | EtOH | КОН | 44 |
| 2 | EtOH/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 80 |
| 3 ^b | EtOH/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 60 |
| 4 ^c | EtOH/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 48 |
| 5 ^d | EtOH/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 60 |
| 6 | EtOH/H ₂ O (5:1) | K ₂ CO ₃ | 75 |
| 7 | EtOH/H ₂ O (5:1) | NaOAc | 9 |
| 8 | EtOH/H ₂ O (5:1) | КОН | 63 |
| 9 | EtOH/H ₂ O (5:1) | Et ₃ N | 14 |
| 10 | EtOH/H ₂ O (2:1) | Na ₂ CO ₃ | 56 |
| 11 | ТГФ/Н ₂ О (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 72 |
| 12 | MeCN/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 70 |
| 13 | 1,4-диоксан/H ₂ O (5:1) | Na ₂ CO ₃ | 70 |
| 14 | 1,4-диоксан/ЕtOH (5:1) | КОН | 63 |

Условия реакции: смесь ^[а]арилазида **1с** (0.1 ммоль, 8 ммоль/л), 1,3-дикарбонильного соединения **4a** (0.2 ммоль, 2 экв.), основания (2 экв.) в растворителе (12 мл), облучали в течение 2 ч; ^[b]арилазид **1c** (15 ммоль/л), время облучения 4 ч; ^[c]арилазид **1c** (4 ммоль/л), время облучения 1 ч; ^[d]использовался четырехкратный эквивалент основания. Выход определяли методом ВЭЖХ с использованием внешних стандартных калибровочных кривых на основе выделенного азепина **5са**.

В главе 2.1 было показано, что вода в реакционной смеси может повышать эффективность образования 2-ариламинозамещенных азепинов по сравнению с эффективностью проведения реакций в сухих растворителях. Поскольку и вода, и этанол могут конкурировать с сопряженным енолят-анионом за электрофильный реакционный центр циклического кетенимина **C**, был проведен встречный синтез ожидаемых побочных продуктов реакции. Так, метил 2-этокси-3H-азепин-5-карбоксилат (**6c**) и метил 7-оксо-6,7-дигидро-1H-азепин-4-карбоксилат (**6'c**) получены фотолизом метилового эфира *пара*-азидобензойной кислоты **1с** с использованием этанола и воды как О-нуклеофилов (Схема 2.5). Хроматографический анализ реакционных смесей показал, что эти соединения образуются в следовых количествах при синтезе азепинов **5cb**, **5cc**, **5cd**, **5cf**.





Стоит отметить, что несмотря на значительное число работ, посвященных синтезу 2-алкокси-3*H*-азепинов, гетероцикл **6с** был синтезирован впервые.

Далее исследованы возможности и ограничения метода получения (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов **5**, используя этилацетоацетат **4a** в качестве субстрата при варьировании заместителя в *пара*-замещенном азиде. Выходы азепинов **5** варьировались от низких до высоких.

эфира пара-азидобензойной Замена метилового кислоты 1с на *пара*-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамид **1b** и на *пара*-азидобензолсульфонамид **1e** при использовании того же 1,3-дикарбонильного соединения 4а увеличивала выходы гетероциклов 5 до 81% в обоих случаях. В то время как проведение этой же реакции с изопропиловым эфиром *пара*-азидобензойной кислоты 1d и фенилазидом 1f приводило к уменьшению выходов азепинов до 54 и 49% соответственно. Таким образом, усиление электроноакцепторных свойств заместителя в исходном арилазиде повышает выходы гетероциклов 5, а ослабление – уменьшает. Электроноакцепторные заместители усиливают *sp*-гибридизированного электрофильность углерода В 1,2-дидегидроазепине С, делая его более восприимчивым к нуклеофильной предположение подтверждается атаке. Это И тем, что облучение *пара*-толилазида 1g с электронодонорной метильной группой в этих условиях дает целевой гетероцикл 5ga лишь в следовых количествах.

(1,3-Дикарбонил)замещенные азепины могут быть получены и из *орто*и *мета*-замещенных арилазидов. Так, фотолиз этанольно-водного раствора метилового эфира *орто*-азидобензойной кислоты (**1i**) с ацетоуксусным эфиром **4a** в присутствии Na₂CO₃ приводил к образованию метил 2-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-2,3-дигидро-1*H*-азепин-3-карбоксилата (**5ia**) с выходом в 34%, а фотолиз метилового эфира *мета*-азидобензойной кислоты (**1j**) давал метил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*азепин-3-карбоксилат (**5ja**) с выходом в 34% (Схема 2.6).

56



8 ммоль/л

Схема 2.6. (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией метиловых эфиров *орто-, мета-* и *пара-*азидобензойных кислот с ацетоуксусным эфиром **4**а

Такое существенное снижение выходов при синтезе гетероциклов **5** из асимметричных арилазидов объясняется описанной в главе 2.1 возможностью замыкания кольца арилнитрена как по часовой стрелке, так и против нее, в результате чего появляется возможность образования двух изомерных азепинов, а также растет число побочных процессов. Варьирование растворителей и оснований не приводило к увеличению выходов гетероциклов **5** а и **5** а и **5** а, поэтому несмотря на применимость данного синтетического подхода ко всем вариантам замещения в арилазиде, в качестве объектов исследования далее были использованы именно *пара*-замещенные арилазиды.

В реакциях с участием азидов **1b-1f** замена ацетоуксусного эфира **4a** на другие 1,3-дикарбонильные соединения приводила к уменьшению выхода азепинов **5**. На примере азепинов **5**, полученных из азида **1c** можно видеть, что снижение выхода гетероциклов коррелирует с увеличением С-Н кислотности 1,3-дикарбонильных соединений **4**, т. е. коррелирует с уменьшением нуклеофильности соответствующих им сопряженных оснований (Схема 2.7). Аномально низкий выход азепина **5cc** может быть связан со стерическим фактором: объемными фенильными заместителями 1,3-дикетона **4c**.

57



Схема 2.7. (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилазида 1с с 1,3-дикарбонильными соединениями 4а-4d, 4f, 4g. Данные рК_а приведены для растворов 1,3-дикарбонильных соединений в ДМСО [110-113].

Для остальных азепинов, полученных из арилазидов **1b-1f** и 1,3-дикарбонилов **4a-4d** в целом прослеживается та же тенденция. Однако в случае использования 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** выходы гетероциклов **5** были выше, что может быть объяснено дополнительной стабилизацией карбаниона вследствие сопряжения метиленового фрагмента с бензольным кольцом при не столь значительном влиянии стерического фактора (по сравнению с **4c**) благодаря наличию лишь одного фенильного заместителя в молекуле. На Схеме 2.8 показан ряд полученных (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов.



Схема 2.8. (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилазидов 1b-1f с 1,3-дикарбонильными соединениями 4a-4d с использованием смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) и Na₂CO₃ в качестве основания

Для получения азепинов, с электронодонорной группой в 5-положении, условия реакции были подвергнуты повторной оптимизации. Ранее было показано, что в растворах 1,4-диоксана увеличивается эффективность нуклеофильного присоединения ариламинов к циклическим кетениминам, что приводит к увеличению выхода азепинов. Облучение *пара*-толилазида **1**g с ацетоуксусным эфиром 4а в смеси 1,4-диоксан/вода (5:1, v/v), в отличие от реакции в смеси этанол/вода (5:1, v/v), увеличивало выход азепина 5ga со следовых количеств до 14%. При этом выход гетероцикла 5ga был одинаков и при использовании в качестве основания КОН, и Na₂CO₃. Однако использование смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, v/v) с КОН привело к росту выхода азепина 5ga до 74%. Можно предположить, что при синтезе 5ga с электронодонорной метильной гетероцикла группой фотоинициированной реакцией азида **1g** с 1,3-дикарбонильным соединением 4а в данных условиях играют роль два фактора: влияние природы растворителя увеличение концентрации нуклеофила И (соли 1,3-дикарбнильного соединения) за счет использования более сильного основания.

Дальнейший синтез азепинов с электронодонорной метильной группой на основе 1,3-дикарбонильных соединений **4a-4d** был проведен в новых уточненных условиях: смесь 1,4-диоксан/этанол (5:1, v/v) в качестве растворителя, КОН как основание, при тех же концентрациях реагентов. Выходы полученных гетероциклов **5ga-5gd** в целом подчиняются описанным выше закономерностям (Схема 2.9).



Схема 2.9. (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилазида 1g с 1,3-дикарбонильными соединениями 4а-4d

Для выбора общей методики синтеза гетероциклов 5 синтез азепинов был проведен повторно в новых условиях. Для сравнения на Схеме 2.10 показаны выходы гетероциклов, полученных двумя методами: а) этанольноводный раствор с Na₂CO₃ в качестве основания и b) 1,4-диоксано-этанольный раствор с KOH. Выходы азепинов, полученных фотолизом азидов с электроноакцепторными заместителями **1b-1e** вторым методом, в среднем ниже по сравнению с первым. Тем не менее новый метод синтеза позволяет получать замещенные азепины с электронодонорныыми заместителями в пятом положении, тем самым расширяя возможности применения данной реакции.

Также новый протокол синтеза позволил получить азепины 5cf и 5cg реакцией арилазида 1c и димедона 4f и кислоты Мельдрума 4g с хорошими выходами (использование этанольно-водной смеси и Na₂CO₃ в качестве основания позволяло получить данные гетероциклы лишь с выходами 18 и 13% соответственно). Таким образом, оптимальными условиями для получения (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов является использование смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, v/v) в качестве растворителя, при начальной концентрации арилазида 1 8 ммоль/л и двукратным мольным избытком 1,3-дикарбонильного соединения 4 и КОН.



Схема 2.10. (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилазидов 1b-1g с 1,3-дикарбонильными соединениями 4a-4g в смеси

^[а]этанол/вода, Na₂CO₃ и ^[b]1,4-диоксан/этанол, КОН

Согласно данным ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC (1,3-дикарбонил)замещенные азепины, как и 2-аминозамещенные азепины, содержат один sp^3 -гибридизованный атом углерода в азепиновом ядре (о чем свидетельствует сигнал в области 2.0-4.0 м.д., двух соответствующих протонов азепинового ядра), однако вследствие енамин-иминной таутомерии происходит перенос протона от метиленовой компоненты дикарбонильного фрагмента к азоту азепина (о чем свидетельствует сигнал в области 13.0-14.0

м.д., соответствующий протону NH группы азепина). Ниже приведены соотнесения сигналов протонов и углеродов для азепинов **5da** и **5gb** в дейтерированном хлороформе.

Изопропил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (**5da**)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.27 (d, *J*=6.3, 6H, H-10, H-11), 1.37 (t, *J*=7.2, 3H, H-17), 2.28 (s, 3H, H-12), 3.09 (d, *J*=7.4, 2H, H-6), 4.29 (q, *J*=7.2, 2H, H-16), 5.09 (h, *J*=6.3, 1H,



H-9), 6.48 (d, *J*=9.2, 1H, H-3), 6.65 (dd, *J*=9.2, 4.4, 1H, H-2), 6.70 (t, *J*=7.3, 1H, H-5), 13.63 (s, 1H, H-1). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4 (C-17), 21.9 (C-10, C-11), 29.9 (C-12), 32.4 (C-6), 60.8 (C-16), 68.8 (C-9), 102.8 (C-14), 115.5 (C-3), 129.0 (C-2), 132.87 (C-4), 132.91 (C-5), 156.8 (C-7), 164.5 (C-8), 169.2 (C-15), 198.2 (C-13).

2-(5-метил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-1фенилбутан-1,3-дион (**5gb**)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 1.83 (s, 3H, H-8), 1.96 (s, 3H, H-18), 2.61 (d, *J*=6.8, 2H, H-3), 5.06 – 4.97 (m, 1H, H-6), 5.86 (d, *J*=8.9, 1H, H-4), 6.51 (dd, *J*=9.0, 4.4, 1H, H-7), 7.47 (t, *J*=7.6, 2H, H-11, H-13), 7.58 (t, *J*=7.3, 1H, H-12), 7.87 (d, *J*=6.9, 2H, H-10, H-14), 13.31 (s, 1H, H-1). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 21.1 (C-8), 29.5 (C-18), 32.0 (C-3), 108.7 (C-16), 120.4 (C-6), 121.1 (C-4), 127.1 (C-7), 129.0 (C-11, C-13), 129.5 (C-10, C-14), 133.2

(C-12), 136.9 (C-5), 140.2 (C-9), 157.1 (C-2), 196.8 (C-17), 198.1 (C-15).

Процесс образования гетероциклов **5** можно описать следующим образом (Схема 2.11): к фотогенерированному кетенимину **С** присоединяется активированный основанием метиленовый компонент 1,3-дикарбонильного

соединения **4** в результате чего образуется 2-замещенный азепин в 1*H*-форме. Последующие [1,5]-гидридные сдвиги приводят к 3*H*-форме азепина, для которого в свою очередь характерна енамин-иминная таутомерия с наиболее стабильным енаминным изомером.



Схема 2.11. Фотоинициированное образование (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов

Гетероциклы **5** могут существовать в *Z*- и *E*-формах. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, полученным для изопропил 7-(1-этокси-1,3диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилата **5** da (Схема 2.12), (1,3-дикарбонил)замещенные азепины **5** существуют в виде *E*-изомера. Стабильность *E*-формы, вероятно, обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода кетогруппы дикарбонильного заместителя и NH фрагментом азепинового кольца.



Схема 2.12. Молекулярная структура азепина 5da

Так, расстояние между атомом водорода NH фрагмента азепинового кольца и атомом кислорода кетогруппы 1,3-дикарбонильного заместителя составило 1.790 Å, в то время как сумма вандерваальсовых радиусов атомов водорода и кислорода равна 2.620 Å, что свидетельствует о наличии внутримолекулярного взаимодействия между этими атомами в азепине.



Рисунок 2.4. ¹Н-ЯМР спектры смеси *E*- и *Z*-изомеров азепина **5da** в дейтерированном хлороформе

Однако для растворов гетероциклов **5** в дейтерированном хлороформе помимо *E*-изомера наблюдалось и небольшое количество *Z*-формы. Так, для изопропил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилата **5da** согласно данным ¹Н-ЯМР количество *E*- и *Z*- формы составляет 93 и 7% (Рисунок 2.4), а для этил 2-(1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-3-оксобутаноата **5fa** – 97 и 3% (Рисунок 2.5) соответственно.

Вероятно, для (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов из-за наличия енамин-иминной таутомерии в растворах возможен переход *E*-изомера в *Z*-форму, однако вследствие большей устойчивости *E*-формы количество этого изомера преобладает.



Рисунок 2.5. ¹Н-ЯМР спектры смеси *E*- и *Z*-изомеров азепина **5fa** в дейтерированном хлороформе

Таким образом, разработан метод фотоинициируемого однореакторного синтеза (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов реакцией орто-, мета- и паразамещенных арилазидов с электронодонорными, и электроноакцепторными группами с 1,3-дикарбонильными соединениями. Ключевую роль В образовании целевых гетероциклов играет образование кетениминового интермедиата и нуклеофильное присоединение к нему активированного 1,3-дикарбонильного метиленового фрагмента соединения. Данный одностадийный подход осуществляется в «зеленых» условиях и позволяет синтезировать замещенные азепины из широкого спектра субстратов с высокой региоселективностью.

2.3. Синтез 2-амино-ЗН-феноксазин-З-онов

Фотолиз *орто*-азидофенола **1h** в присутствии ароматических аминов не приводит к образованию 2-аминозамещенных 3H-азепинов (Схема 2.13, путь I). При облучении арилазида **1h** образующийся синглетный нитрен N¹ либо релаксирует в триплетное состояние **T** в ходе интеркомбинационной конверсии (*икк*), отщепляя атом водорода от донора водорода **DH** (например, растворителя) с образованием первичного ариламина (Схема 2.13, путь II), либо посредством [1,4]-гидридных сдвигов перегруппировывается в 2-бензоиминохинон (**BQI**), который в дальнейшем способен конденсироваться с ариламинами с образованием замещенных феноксазинонов (Схема 2.13, путь III).



Схема 2.13. Фотоинициированные превращения орто-азидофенола 1h

Так, при облучении смеси арилазида **1h** и *орто*-аминофенола **2b** наблюдалось образование 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она (**7h**) (Схема 2.14). Выход образующегося гетероцикла **7h** мало зависел от природы растворителя.

Наилучший результат наблюдался в смеси этанол/вода (1:1, *v/v*, 58 масс.% воды, выход гетероцикла **7h** – 61%), наихудший – в сухом 1,4-диоксане (выход гетероцикла **7h** – 41%).



Схема 2.14. Схема фотоинициированного синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3она 7h из арилазида 1h и амина 2b

Облучение амина **2b** (10 ммоль/л) в отсутствие азида **1h** в этанольноводном растворе в течение 1 часа в присутствии кислорода воздуха приводило к окислительному образованию 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она **7h** с выходом лишь 7%. То есть ключевым в процессе синтеза **7h** является не амин **2b**, а более реакционноспособный интермедиат **BQI**, образующийся в результате окисления амина **2b** или фотолиза азида **1h**.

Для проверки этого предположения был проведен синтез гетероцикла 7h из арилазида 1h в тех же условиях (этанольно-водный раствор в качестве растворителя), но без добавления амина 2b (Схема 2.15). Выход гетероцикла 7h в этом случае оказался значительно больше: 95% вместо 61% (в случае фотолиза смеси арилазида 1h и ариламина 2b).

Далее было проведено исследование влияния растворителя на выход гетероцикла **7h** при его синтезе из арилазида **1h**. Максимальные выходы феноксазинона **7h** наблюдались при использовании смеси этанол/вода и были ниже в других растворителях (59% в 1,4-диоксане, 67% в ТГФ и 83% в MeCN).



Схема 2.15. Схема фотоинициированного синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она 7h из арилазида 1h

При уменьшении концентрации азида 1h в растворе от 10 до 0.7 ммоль/л (Таблица 2.4, № 1–4) наблюдалось снижения выхода гетероцикла 7h, что свидетельствует об образовании продукта 7h при димеризации интермедиата BQI.

Таблица 2.4. Зависимость выходов 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она **7h** от концентрации азида **1h** и доли воды в реакционной смеси

| № | 1h (ммоль/л) | Доля воды (масс.%) | Выход 7h (%) |
|---|--------------|--------------------|--------------|
| 1 | 0.7 | 4.5 | 43 |
| 2 | 1.4 | 4.5 | 59 |
| 3 | 3.5 | 4.5 | 73 |
| 4 | 10.0 | 4.5 | 85 |
| 5 | 10.0 | 48.5 | 88 |
| 6 | 10.0 | 58.1 | 95 |
| 7 | 10.0 | 67.2 | 99 |

Далее был осуществлен синтез соединений ряда феноксазинонов из замещенных *орто*-азидо- и *орто*-аминофенолов. Облучение азида **1h** и 2-амино-4-нитрофенола **2i**, дает продукт **7hi** (Схема 2.16, реакция 1). Однако при облучении смеси 2-азидо-4-нитрофенола (**1k**) и амина **2b** гетероцикл **7hi** не образуется (Схема 2.16, реакция 2), что подтверждает предположение, что именно *орто*-аминофенол присоединяется к интермедиату **BQI**, а если 4- и 5положения бензольного кольца в арилазиде заняты, то конденсация не происходит. Но так как при присоединении ключевым интермедиатом является именно **BQI**, способный образовываться только из арилазида **1h**, то *орто*аминофенол может иметь заместители в данных положениях.





Описанный фотохимический метод получения феноксазинонов дает возможность синтезировать асимметричные замещенные 2-амино-3*H*-феноксазин-3-оны фотоинициированной циклоконденсацией *орто*-азидофенола в присутствии замещенных *орто*-аминофенолов в этанольно-водных растворах с высокими выходами.

Ароматические азиды являются перспективными прекурсорами для синтеза азотсодержащих гетероциклов. Используя N-, C- и О-нуклеофилы различной природы при подборе соответствующих условий реакции, был получен ряд замещенных азепинов с достаточно высокими выходами. Так, использование в качестве нуклеофилов замещенных анилинов приводило к 2-аминозамещенным 3*H*-азепинам, использование 1,3-дикарбонильных соединений – (1,3-дикарбонил)замещенным азепинам. Выходы полученных азепинов в большинстве случаев превышали 50%, а для отдельных соединений достигали количественных значений, что демонстрирует практическую значимость разработанных подходов и делает возможным дальнейшую модификацию азепинов И получение новых азотсодержащих гетероциклических соединений.
Глава 3. Экспериментальная часть

Хроматография. Степень конверсии азидов и накопление продуктов реакции контролировали методом ВЭЖХ с использованием прибора Shimadzu LC-20AD, оснащенного детектором SPD-M20A и петлей объемом 20 мкл; колонка Discovery C-18, 5 мкм, d = 3 мм, l = 25 см; с градиентным элюированием смесью этанол (10%) – вода (90%) с линейным снижением доли воды до 0% в течение 35 минут и дальнейшим элюированием этанолом в течение 60 минут; скорость потока 0.15 мл/мин. Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Merck 60 (0.040-0.063 мм) (230-400 меш).

ЯМР-спектроскопия. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC записаны на ЯМР-спектрометрах Bruker Avance III 400 и Agilent DD2 400 (400 и 101 МГц соответственно) в CDCl₃ или ДМСО-d₆. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала растворителя: ¹H (CDCl₃ = δ 7.26, ДМСО-d₆ = δ 2.50), ¹³C (CDCl₃ = δ 77.16, ДМСО-d₆ = δ 39.52). Пиковые кратности обозначаются как: синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), пентет (p), гептет (hept), дублет дублетов (dd), триплет дублетов (td), триплет триплетов (tt), дублет дублетов дублетов (ddd), мультиплет (m).

Рентгеноструктурный анализ. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Oxford Xcalibur Eos (графитовый монохроматор, λ (Mo-K_a) = 0.71073 Å, температура 100(2) K). Учет поглощения проводили с помощью программы CrysAlisPro [114]. Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов по F^2_{hkl} с анизотропией тепловых параметров для всех неводородных атомов. Атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены с использованием модели «наездника». Все вычисления произведены с использованием пакета программного обеспечения SHELXTL [115]. Масс-спектрометрия. Масс-спектры записаны на линейном квадрупольном масс-спектрометре Thermo Electron DSQ II, ионизация электронным ударом (70 эВ).

Установка для проведения реакции. Фотохимические реакции проводили в кварцевом реакторе (пробирки с внутренним диаметром 21 мм, расположенные в 9 см от источника облучения) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой и внешним облучением ртутнокварцевой лампой низкого давления (Philips, 3 × TUV 15W SLV/25, УФ-излучение с максимумом 253.7 нм (4.9 Вт)).

Осторожно! Азид натрия является высокотоксичным веществом, симптоматика отравления им схожа с той, что имеет место при отравлении цианидами. Большие дозы азида натрия могут привести к летальному исходу. Взаимодействие азида натрия с кислотами приводит к образованию чрезвычайно ядовитой азотистоводородной кислоты, которая при попадании в организм блокирует биохимические процессы в клеточных цитохромах. Азиды тяжелых металлов, например меди и свинца, проявляют взрывчатые свойства.

Воздействие ультрафиолетового света может приводить к повреждению биологических тканей. При работе с источниками ультрафиолетового излучения необходимо соблюдать осторожность и использовать защитные очки.

74

3.1. Синтез азидов

Исходные вещества и реагенты. Коммерчески доступные реагенты («Реахим», «Sigma Aldrich» и др.) использовали без предварительной очистки. Все растворители предварительно очищали согласно методике [116], использовали 1,4-диоксан («х.ч.», «Компонент-реактив»), тетрагидрофуран («ч.», «Компонент-реактив»), ацетонитрил («ос.ч.», «Криохром») и азеотроп этанола.

1. 2-Азидобензойная кислота

2-Аминобензойную кислоту (2.10 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и N_3 концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. После перекристаллизации из смеси петролейный эфир эфир/бензол (5:2, v/v) 2-азидобензойная кислота выделена в виде белых игольчатых кристаллов.

2. З-Азидобензойная кислота

3-Аминобензойную кислоту (2.10 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C.

Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной

температуры и выдерживали 2 часа. После перекристаллизации из бензола 3-азидобензойная кислота выделена в виде белых игольчатых кристаллов.

3. 4-Азидобензойная кислота

4-Аминобензойную кислоту (2.10 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. После перекристаллизации из толуола 4-азидобензойная кислота выделена в виде белых игольчатых кристаллов.

4. 2-Азидо-*N*,*N*-диэтилбензамид (1а)

К раствору 2-азидобензойной кислоты (2.50 г, 15 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли SOCl₂ (10 мл) и 2 капли ДМФА и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов, затем отгоняли избыток растворителя и SOCl₂. Остаток растворяли в толуоле (25 мл), охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C и по каплям добавляли Et₂NH (10 мл) при интенсивном перемешивании. Через 12 часов избыток реагентов удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1а** выделен в виде оранжевой масляной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.02 (t, *J*=7.1, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1, 3H), 3.09 (dd, *J*=12.7, 5.6, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.14 (dtd, *J*=15.7, 7.4, 1.1, 3H), 7.36 (ddd, *J*=8.1, 7.3, 1.7, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.8, 14.0, 39.0, 42.9, 118.5, 125.0, 127.6, 129.3, 130.0, 136.2, 167.8. УФ-спектр (EtOH): λ_{max} (lg ε) 254 нм (3.98).

76

HO.

Ο

5. 4-Азидо-*N*,*N*-диэтилбензамид (1b)

К раствору 4-азидобензойной кислоты (2.50 г, 15 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли SOCl₂ (10 мл) и 2 капли ДМФА и кипятили с N_3 обратным холодильником в течение 4 часов, затем отгоняли избыток растворителя и SOCl₂. Остаток растворяли в толуоле (25 мл), охлаждали на ледяной бане до 0-5 °С и по каплям добавляли Et₂NH (10 мл) при интенсивном перемешивании. Через 12 часов избыток реагентов удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид 1b выделен в виде оранжевой масляной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.11 (s, 3H), 3.33 (d, *J*=89.2, 2H), 6.98 (d, *J*=8.5, 1H), 7.32 (d, *J*=8.5, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.1, 39.4, 43.3, 118.8, 125.7, 128.1, 129.5, 133.7, 140.9, 170.3.

6. Метиловый эфир 4-азидобензойной кислоты (1с)

К раствору 4-азидобензойной кислоты (2.50 г, 15 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли SOCl₂ (10 мл) и 2 капли ДМФА и кипятили с N_2 обратным холодильником в течение 4 часов, затем отгоняли избыток растворителя и SOCl₂. Остаток охлаждали на ледяной бане до 0-5 °C, добавляли МеОН (10 мл), перемешивали в течение 1 часа. Через 12 часов избыток метанола удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1**с выделен в виде вязкой желтой жидкости.

7. Изопропиловый эфир 4-азидобензойной кислоты (1d)

Изопропиловый эфир 4-аминобензойной кислоты (2.60 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на Et₂N、

MeO_\

*_*_0

PrⁱO、

ледяной бане до 0-5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. Полученный азид экстрагировали CHCl₃, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1d** выделен в виде вязкой желтой жидкости.

8. 4-Азидобензолсульфонамид (1е)

4-Аминобензолсульфонамид (2.58 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан _{N3} емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. Избыток реагентов удаляли при пониженном давлении. Полученный после перекристаллизации из этанола азид **1е** выделен в виде светло-оранжевого порошка.

9. Фенилазид (1f)

Анилин (1.40 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа.

SO₂NH₂

Полученный азид экстрагировали CH₂Cl₂, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1f** выделен в виде оранжевой легколетучей жидкости.

10. 4-Толилазид (1g)

4-Толуидин (1.60 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор N_3 охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения содержимого. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. Полученный азид экстрагировали CH₂Cl₂, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1g** выделен в виде оранжевой жидкости.

11. 2-Азидофенол (1h)

2-Аминофенол ммоль), (15)(1.63)Г, 15 воду мл) И концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °С. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. Полученный азид экстрагировали CHCl₃, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1h** выделен в виде вязкой коричневой жидкости.

OH

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6.93–6.91 (m, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.7, 1.5, 2H) 7.07– 7.03 (m, 1H), 7.09–7.06 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 118.3, 121.2, 125.9, 147.2

12. Метиловый эфир 3-азидобензойной кислоты (1i)

К раствору 3-азидобензойной кислоты (2.50 г, 15 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли SOCl₂ (10 мл) и 2 капли ДМФА и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отгоняли избыток растворителя и SOCl₂. Остаток охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C, добавляли MeOH (10 мл), перемешивали в течение 1 часа. Через 12 часов избыток метанола удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1**і выделен в виде вязкой желтой жидкости.

13. Метиловый эфир 2-азидобензойной кислоты (1j)

К раствору 2-азидобензойной кислоты (2.50 г, 15 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли SOCl₂ (10 мл) и 2 капли ДМФА и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов, затем отгоняли избыток растворителя и SOCl₂. Остаток охлаждали на ледяной бане до 0–5 °С, добавляли MeOH (10 мл), перемешивали в течение 1 часа. Через 12 часов избыток метанола удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1**ј выделен в виде вязкой желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H), 7.17 (dd, J = 15.2, 0.9, 1H) 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.4, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 52.5, 120.0, 122.7, 124.6, 131.9, 133.3, 140.1, 165.9.

14. 2-Азидо-4-нитрофенол (1k)

2-Амино-4-нитрофенол (2.30 г, 15 ммоль), воду (15 мл) и O_2N N₃ концентрированную HCl (17 мл) помещали в химический стакан емкостью 200 мл. Раствор охлаждали на ледяной бане до 0–5 °C. Затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлажденный раствор NaNO₂ (1.04 г, 15 ммоль, в 10 мл воды) до полного растворения реагентов. Перемешивали в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор NaN₃ (1.11 г, 17 ммоль, в 10 мл воды). Затем раствор нагревали до комнатной температуры и выдерживали 2 часа. Избыток реагентов удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CCl₄, фильтровали через силикагель и удаляли растворитель. Азид **1k** выделен в виде красно-коричневых кристаллов.

OH

3.2. Синтез 2-аминозамещенных ЗН-азепинов

Синтез 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов проведен по методике, описанной в работе [117]. Смесь арилазида **1** и ариламина **2** (1.5 экв.) в растворителе в кварцевом реакторе облучали ртутно-кварцевой лампой при постоянном перемешивании до полного разложения арилазида (степень конверсии азида определяли методом ВЭЖХ) (Схема 3.1). Далее растворитель испаряли при пониженном давлении, гетероциклы **3** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь петролейный эфир/этилацетат в качестве элюента.



Схема 3.1. Общая схема синтеза 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов

1. *N*,*N*-диэтил-2-(фениламино)-*3Н*-азепин-3-карбоксамид (3аа)

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (142 мг, 0.65 ммоль) и анилина **2а** (91 мг, 0.975 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане (60 мл)

облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **Заа** выделен с выходом 72% (133 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде вязкой оранжево-красной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 0.88 (t, J = 6.9, 3H), 1.11 (t, J = 7.2, 3H), 2.53 (s, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 47.4, 13.5, 6.7, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.96 (dd, J = 7.9, 5.7, 1H), 6.48 (dd, J = 9.1, 6.1, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 9.5, 6.1, 3H), 7.51 (d, J = 7.8, 2H), 10.02 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 13.1, 14.2, 14.7, 41.1, 42.5, 46.1, 77.2, 111.5, 115.2, 119.3, 119.4, 123.4, 128.3, 128.9, 137.0, 139.3, 139.6, 171.35.

2. *N,N-*диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3*H*-азепин-3карбоксамид (3аb)

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (109 мг, 0.5 ммоль) и 2-аминофенола **2b** (82 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане

(50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **Заb** выделен с выходом 50% (75 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (5:1, *v/v*) в виде вязкой оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.15 (t, *J*=7.2, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1, 3H), 2.86 (s, 1H), 3.20 (q, *J*=7.2, 2H), 3.40 – 3.59 (m, 2H), 5.17 – 5.27 (m, 1H), 5.91 – 6.00 (m, 1H), 6.45 (dd, *J*=8.3, 6.1, 1H), 6.75 – 6.83 (m, 1H), 6.93 (dd, *J*=7.9, 1.3, 1H), 7.06 (dtd, *J*=18.1, 8.2, 1.4, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.0, 14.7, 41.4, 42.8, 44.5, 112.8, 116.7, 119.9, 120.6, 123.2, 127.3, 127.4, 129.2, 136.1, 142.3, 150.5, 170.7.

3. *N*,*N*-диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3*H*-азепин-7-карбоксамид (3'ab)

O N NH NEt₂ OH

NEt₂

OH

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (109 мг, 0.5 ммоль) и 2-аминофенола **2b** (82 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в смеси

1,4-диоксан/вода (1:2, *v/v*) (50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3'аb** выделен с выходом 25% (37 мг) с использованием смеси хлористый метилен/этилацетат (5:2, *v/v*) в виде вязкой оранжево-красной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.20 (t, *J*=6.2, 6H), 3.02 (d, *J*=6.7, 2H), 3.48 (q, *J*=7.1, 4H), 5.44 (dd, *J*=15.8, 6.8, 1H), 6.06 (d, *J*=5.7, 1H), 6.23 (dd, *J*=9.1, 5.7, 1H), 6.71 – 6.79 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=7.8, 2H).

4. *N,N-*диэтил-2-((2-иодфенил)амино)-*3H*-азепин-3карбоксамид (3ас)

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (145 мг, 0.67 ммоль) и 2-иоданилина **2с** (219 мг, 1.0 ммоль, 1.5 экв.) в

NEt₂

1,4-диоксане (70 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **Зас** выделен с выходом 28% (76 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:0.75, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл. 79 – 81 °C.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.12 (t, *J*=7.2, 3H), 1.25 (t, *J*=7.1, 3H), 2.57 (s, 1H), 3.20 (q, *J*=7.2, 2H), 3.47 – 3.64 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=7.8, 5.8, 1H), 6.50 (dd, *J*=8.6, 5.7, 1H), 6.74 (t, *J*=7.4, 1H), 7.14 – 7.28 (m, 2H), 7.75 (d, *J*=7.9, 1H), 7.91 (d, *J*=7.0, 1H), 9.51 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.4, 14.7, 41.2, 42.6, 46.7, 90.2, 112.5, 116.0, 121.8, 125.3, 127.9, 128.7, 136.3, 138.7, 139.3, 140.6, 170.4.

5. 2-((4-цианофенил)амино)-*N*,*N*-диэтил-*3H*-азепин-3карбоксамид (3аd)

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (109 мг, 0.5 ммоль) и 4-аминобензонитрила **2d** (89 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл

Заd выделен с выходом 21% (32 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:3, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 97 – 99 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.11 (t, *J*=7.2, 3H), 1.23 (t, *J*=7.1, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.98 – 3.23 (m, 2H), 3.33 – 3.66 (m, 2H), 5.10 (t, *J*=7.3, 1H), 5.99 – 6.12 (m, 1H), 6.45 – 6.57 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.3, 1H), 7.51 (d, *J*=8.7, 2H), 7.65 (d, *J*=8.7, 2H), 10.79 (s, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.0, 14.6, 41.1, 42.5, 45.5, 105.5, 112.7, 115.3, 119.0, 119.5, 128.6, 133.2, 135.9, 138.8, 143.8, 171.2.

6. Этил 4-((3-(диэтилкарбамоил)-3*H*-азепин-2ил)амино)бензоат (3ае)

Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1а** (220 мг, 1.0 ммоль) и этил-4-аминобензоата **2e** (250 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл



NEt₂

ĊΝ

Зае выделен с выходом 99% (351 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, v/v) в виде вязкой оранжево-красной жидкости.

¹H SIMP (400 MFIL, CDCl₃) δ : 1.14 (t, J=6.5, 3H), 1.19 – 1.25 (m, 3H), 1.36 (t, J=7.1, 3H, 3.03 - 3.27 (m, 2H), 3.49 (dd, J=66.9, 7.8, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.05 – 6.17 (m, 1H), 6.55 (t, J=6.5, 1H), 7.24 (d, J=16.0, 1H), 7.57 (dd, *J*=25.7, 9.4, 2H), 7.97 (s, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.0, 14.5, 29.6, 29.8, 41.2, 42.5, 46.3, 60.9, 96.2, 110.6, 113.4, 116.1, 118.3, 119.5, 129.2, 129.7, 130.7, 131.0, 166.2.

7. 2-((4-бромфенил)амино)-N, N-диэтил-3H-азепин-3карбоксамид (3af)

NH Смесь 2-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида 1а (109 мг, 0.5 ммоль) и 4-броманилина 2f (128 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл Заf выделен с

выходом 30% (54 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, v/v) в виде вязкой оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.04 (t, *J*=7.1, 3H), 1.12 (t, *J*=7.4, 3H), 3.17 (ddd, J=30.1, 14.7, 7.1, 2H), 3.27 – 3.39 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 5.23 (t, J=7.0, 1H), 5.90 – 6.01 (m, 1H), 6.45 (dd, J=8.2, 6.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 7.41 (d, J=8.9, 2H), 7.52 (d, *J*=8.8, 2H), 10.00 (s, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12.7, 14.0, 41.6, 111.5, 113.9, 114.2, 115.5, 120.4, 127.5, 131.3, 139.3.

8. N,N-диэтил-2-(фениламино)-3H-азепин-5-карбоксамид (3ba)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (109 мг, 0.5 ммоль) и анилина 2а (70 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл 3ba выделен с NEt₂

Βr

Et₂N

выходом 67% (95 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (1:1, *v/v*) в виде вязкой оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.06 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 3.15 (d, *J*=6.3, 2H), 3.41 (d, *J*=5.3, 2H), 5.36 (t, *J*=7.0, 1H), 5.96 (d, *J*=8.3, 1H), 6.98 (d, *J*=8.3, 1H), 7.09 (d, *J*=6.5, 1H), 7.29 (d, *J*=6.7, 4H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 29.8, 39.3, 43.1, 109.8, 111.7, 115.6, 118.8, 120.8, 124.5, 129.0, 129.3, 138.4, 139.8, 170.2.

9. *N*,*N*-диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3*H*азепин-5-карбоксамид (3bb)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (103 мг, 0.5 ммоль) и 2-аминофенола **2b** (80 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (50 мл) облучали в течение 1.5 часов.



Гетероцикл **3bb** выделен с выходом 85% (127 мг) смесью петролейный эфир/этилацетат (2:3, *v/v*) в виде красных кристаллов, т. пл.: 73 – 75°С.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.02 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=6.6, 2H), 3.06 (d, *J*=6.6, 2H), 3.39 (d, *J*=6.5, 2H), 5.37 (t, *J*=6.9, 1H), 5.90 (d, *J*=8.4, 1H), 6.76 (t, *J*=8.2, 1H), 6.91 – 7.00 (m, 3H), 7.07 (t, *J*=7.6, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.3, 31.7, 39.4, 43.1, 110.0, 111.9, 114.7, 115.1, 116.5, 119.9, 122.8, 124.5, 127.2, 138.4, 150.3, 170.2.

10. Этил 4-((5-(диэтилкарбамоил)-3*H*-азепин-2ил)амино)бензоат (3be)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (220 мг, 1.0 ммоль) и этил-4-аминобензоата **2e** (250 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3be** выделен с выходом 47%



(167 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:3, *v/v*) в виде вязкой красной жидкости.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H), 1.14 (d, *J*=2.9, 3H), 1.37 (t, *J*=7.1, 3H), 2.86 (s, 2H), 3.13 (d, *J*=5.7, 2H), 3.41 (d, *J*=6.1, 2H), 4.34 (q, *J*=7.1, 2H), 5.37 (t, *J*=6.9, 1H), 5.99 (d, *J*=8.4, 1H), 7.01 (d, *J*=8.3, 1H), 7.43 (d, *J*=8.5, 2H), 7.95 (d, *J*=8.7, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 14.5, 34.4, 39.4, 43.1, 61.0, 96.2, 112.3, 115.7, 119.6, 126.0, 128.6, 130.9, 131.0, 138.4, 144.0, 149.0, 166.2, 170.0.

11. 2-((4-хлорфенил)амино)-*N*,*N*-диэтил-*3H*-азепин-5-_{Et₂Nкарбоксамид (3bg)}

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (110 мг, 0.5 ммоль) и 4-хлоранилина **2g** (97 мг, 0.75 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (50 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3bg** выделен с выходом 68% (108 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат

(1:1, v/v) в виде вязкой оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.41 (d, *J*=5.7, 2H), 5.33 (t, *J*=6.9, 1H), 5.89 (d, *J*=8.3, 1H), 7.00 (d, *J*=8.2, 1H), 7.19 (d, *J*=8.8, 2H), 7.30 (d, *J*=8.6, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 13.0, 14.4, 35.1, 39.4, 43.1, 110.9, 115.3, 121.2, 128.7, 129.1, 129.4, 129.9, 131.0, 138.1, 138.7, 139.3, 170.6.

12. Метил 2-(фениламино)-3*H*-азепин-5-карбоксилат (3ca)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (180 мг, 1.0 ммоль) и анилина **2а** (142 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3са** выделен с

выходом 49% (119 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1.5, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 116 – 118 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2.96 (d, *J*=7.1, 2H), 3.81 (d, *J*=5.6, 3H), 6.40 (dd, *J*=15.8, 8.2, 2H), 6.98 (d, *J*=8.6, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (dd, *J*=13.6, 6.6, 4H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 34.4, 52.4, 112.0, 114.5, 121.8, 124.6, 125.7, 126.2, 128.7, 129.0, 129.6, 129.7, 138.7, 166.2.

13. Метил 2-((2-гидроксифенил)амино)-3*H*-азепин-5меокарбоксилат (3cb)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (180 мг, 1.0 ммоль) и 2-аминофенола **2b** (166 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3cb**

(100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **Эсб** выделен с выходом 82% (211 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде вязкой желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2.99 (d, *J*=7.2, 2H), 3.80 (d, *J*=8.5, 3H), 6.40 (d, *J*=6.7, 2H), 6.78 (dd, *J*=16.1, 7.6, 2H), 6.88 (d, *J*=7.6, 1H), 6.97 – 7.16 (m, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 35.3, 52.4, 115.4, 117.3, 119.8, 120.1, 121.5, 122.9, 124.8, 127.7, 132.6, 137.5, 144.3, 150.4.



ΝH

.OH

14. Метил 2-((3-гидроксифенил)амино)-3*H*-азепин-5карбоксилат (3ch)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (180 мг, 1.0 ммоль) и 3-аминофенола **2h** (166 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) в этаноле (100 мл) облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **3ch**



выделен с выходом 77% (198 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде желтых кристаллов, т. разл.: 109 – 111 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.25 – 6.12 (m, 2H), 6.36 (dd, *J*=8.0, 1.4, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8, 1H), 7.00 (t, *J*=8.0, 1H), 7.18 (d, *J*=8.2, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ: 35.7, 51.9, 100.9, 103.3, 105.5, 108.4, 109.3, 109.7, 123.5, 129.2, 130.8, 141.5, 149.9, 157.5, 166.5.

3.3. Синтез (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов

Синтез (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов проведен по методике, описанной в работе [118]. Смесь арилазида **1**, 1,3-дикарбонильного соединения **4** (2 экв.) и основания (2 экв.) растворяли в смеси растворителей, помещали в кварцевый реактор и облучали ртутно-кварцевой лампой при постоянном перемешивании до полного разложения арилазида (степень конверсии азида определяли методом ВЭЖХ) (Схема 3.2). Далее растворитель испаряли при пониженном давлении и гетероциклы **5** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь петролейный эфир/этилацетат в качестве элюента, затем перекристаллизовали из кипящего петролейного эфира.



Схема 3.2. Общая схема синтеза (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов

1. Метил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5са)

Смесь метил 4-азидобензоата 1с (177 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира 4а (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл 5са выделен с выходом 80% (223 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 79 – 81 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.37 (t, *J*=7.2, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.11 (d, *J*=7.3, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (q, *J*=6.5, 2H), 6.47 (d, *J*=9.5, 1H), 6.66 (d, *J*=8.8, 1H), 6.74 (t,

J=7.5, 1H), 13.50 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.3, 29.9, 32.3, 52.2, 60.7, 77.0, 102.8, 115.0, 129.1, 132.2, 133.3, 156.5, 165.4, 169.1, 198.3.

2. Метил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-3-карбоксилат (5ia)

Смесь метил 3-азидобензоата **1i** (177 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ ^{MeO-}

(212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5іа** выделен с выходом 34% (95 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1.5, *v/v*) в виде желтых кристаллов, т. пл.: 62 – 64 °C.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.37 (t, *J*=7.2, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.96 (d, *J*=6.9, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.30 (q, *J*=7.2, 2H), 5.71 (dt, *J*=9.4, 6.9, 1H), 6.73 (d, *J*=9.3, 1H), 7.67 (d, *J*=5.4, 1H), 13.50 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.3, 29.8, 32.5, 52.2, 61.1, 105.0, 119.4, 123.8, 127.4, 136.2, 155.1, 166.9, 168.9, 199.0. *m/z* (*I_{rel}*, %): 280 (11), 279 [M]⁺ (71), 248 (4), 247 (4), 234 (25), 233 (100), 218 (10), 202 (5), 191 (7), 190 (8), 177 (5), 176 (5), 174 (5), 163 (15), 162 (19), 160 (6), 146 (7), 132 (5), 131 (5), 104 (4).

3. Метил 2-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-2,3- о дигидро-1*H*-азепин-3-карбоксилат (5ja)

Смесь метил 2-азидобензоата 1 (177 мг, 1.0 ммоль),



OEt

NH

ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, v/v) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5ja** выделен с выходом 34% (95 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1.2, v/v) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 77 – 79 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.34 (t, *J*=7.2, 3H), 1.57 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.34 – 4.15 (m, 2H), 5.90 (t, *J*=9.0, 1H), 6.00 (dd, *J*=5.6, 8.8, 1H), 6.43 (dd, *J*=5.7, 9.3, 1H), 6.56 (dd, *J*=4.6, 8.8, 1H), 14.19 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.3, 30.2, 47.1, 52.5, 60.8, 102.4, 117.4, 124.3, 128.5, 129.3, 168.4, 155.0, 169.3, 198.6. *m/z* (I_{rel} , %): 279 [M]⁺ (100), 247 (16), 237 (71), 236 (28), 234 (29), 220 (54), 218 (20), 205 (22), 202 (16), 201 (57), 191 (25), 190 (80), 177 (15), 175 (16), 174 (87), 173 (24), 163 (23), 159 (22), 132 (55), 104 (21).

4. Изопропил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5da)

Смесь изопропил 4-азидобензоата **1d** (205 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120



мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5da** выделен с выходом 54% (166 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, v/v) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 61 – 63 °C.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.27 (d, *J*=6.3, 6H), 1.37 (t, *J*=7.2, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.09 (d, *J*=7.4, 2H), 4.29 (q, *J*=7.2, 2H), 5.09 (h, *J*=6.3, 1H), 6.48 (d, *J*=9.2, 1H), 6.65 (dd, *J*=9.2, 4.4, 1H), 6.70 (t, *J*=7.3, 1H), 13.63 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4, 21.9, 29.9, 32.4, 60.8, 68.8, 102.8, 115.5, 129.0, 132.87, 132.91, 156.8, 164.5, 169.2, 198.2. *m*/*z* (*I*_{*rel*}, %): 308 (12), 307 [M]⁺ (100), 262 (18), 261 (67), 260 (9), 259 (5), 259 (7), 248 (5), 220 (13), 219 (77), 218 (30), 217 (11), 216 (6), 204 (7), 202 (6), 177 (10), 176 (6), 174 (5), 148 (7), 146 (7).

РСА. Кристаллы **5da** (C₁₆H₂₁NO₅, M=307.34) триклинная сингония, пространственная группа $P\overline{1}$, a = 8.6270(2) Å, b = 10.0644(2) Å, c = 10.5788(2) Å, $\alpha = 70.274(2)^{\circ}$, $\beta = 66.729(2)^{\circ}$, $\gamma = 74.125(2)^{\circ}$, V = 783.77(4) Å³, Z = 2, $d_{pacu} = 1.302$ кг/м³, $\mu = 0.097$ мм⁻¹, F(000) 328, 2.170°< Θ <30.033°; получены при перекристаллизации из гексана при комнатной температуре. Интенсивности 23478 отражений (4576 независимых отражений, $R_{int} = 0.0233$) измерены на

дифрактометре Oxford Xcalibur Eos (графитовый монохроматор, λ (Mo-K_a) = 0.71073 Å, температура 100(2) К). Учет поглощения проводили с помощью программы CrysAlisPro. Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов по F^{2}_{hkl} с анизотропией тепловых параметров для всех неводородных атомов. Атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены с использованием модели «наездника». Финальные факторы расходимости: $R_1 = 0.0364$ ($I > 2\sigma(I)$), $wR_2 =$ 0.0894 (уточнены по F_{hkl}^2 для всех независимых отражений), $S(F^2) = 1.047$, $\rho_{\text{max/min}} = 0.344 / -0.232$ е. Å⁻³. Все вычисления произведены с использованием программного обеспечения SHELXTL [115]. Полный пакета набор рентгеноструктурных данных соединения 5da депонирован для В Кембриджском банке структурных данных (ССDC 2350804).

5. Этил 3-оксо-2-(5-сульфамоил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2илиден)бутаноат (5еа)

Смесь 4-азидобензолсульфонамида **1e** (198 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃

(212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5еа** выделен с выходом 81% (243 мг) с использованием в качестве элюента ацетона в виде белых кристаллов, т. разл.: 217 – 219 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.29 (t, *J*=7.1, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.00 (d, *J*=7.3, 2H), 4.24 (q, *J*=7.1, 2H), 6.21 – 6.31 (m, 2H), 7.03 (dd, *J*=9.2, 4.8, 1H), 7.26 (s, 2H), 12.94 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ: 14.0, 29.2, 31.2, 60.5, 103.4, 109.9, 125.9, 132.3, 144.0, 155.0, 168.3, 196.4.

OEt

SO₂NH₂

ΝH

6. Этил 2-(5-(диэтилкарбамоил)-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2илиден)-3-оксобутаноат (5ba)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (218 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл)

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5ba** выделен с выходом 81% (259 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:4, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 74 – 76°С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.10 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=7.2, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.02 (d, *J*=7.0, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2, 2H), 5.75 (t, *J*=7.0, 1H), 6.12 (d, *J*=8.8, 1H), 6.64 (d, *J*=9.0, 1H), 13.55 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 29.9, 32.3, 39.5, 43.1, 60.7, 63.6, 102.6, 116.6, 123.5, 129.1, 137.6, 157.7, 168.9, 169.3, 198.3.

7. Этил 2-(1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-3- о о оксобутаноат (5fa)

Смесь фенилазида **1f** (119 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5fa** выделен с выходом 57% (126 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 57 – 59 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.36 (t, *J*=7.2, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.97 (d, *J*=6.9, 2H), 4.28 (q, *J*=7.2, 2H), 5.65 – 5.73 (m, 1H), 6.04 (dd, *J*=8.9, 5.4, 1H), 6.28 (dd, *J*=9.1, 5.5, 1H), 6.58 (dd, *J*=8.9, 4.4, 1H), 13.76 (s, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4, 29.7, 32.6, 60.6, 101.9, 118.3, 124.9, 128.2, 128.3, 157.0, 169.6, 198.0.

OEt

NEt₂

OEt

ΝH

8. Этил 2-(5-метил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-3оксобутаноат (5ga)

Смесь 1-азидо-4-метилбензола **1g** (133 мг, 1.0 ммоль), ацетоуксусного эфира **4a** (260 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН

(112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5ga** выделен с выходом 74% (174 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 35 – 37 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.36 (t, *J*=7.2, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=6.8, 2H), 4.27 (q, *J*=7.1, 2H), 5.39 (t, *J*=7.1, 1H), 5.91 (d, *J*=9.0, 1H), 6.48 (dd, *J*=8.9, 4.3, 1H), 13.56 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4, 21.0, 29.7, 32.2, 60.5, 101.7, 120.4, 121.7, 127.0, 136.8, 158.0, 169.7, 197.8.

9. Метил 7-(1,3-диоксо-1-фенилбутан-2-илиден)-6,7- с дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5сb)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (177 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл)

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5cb** выделен с выходом 71% (221 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:2, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 113 – 115 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.94 (s, 3H), 4.80 (d, *J*=7.3, 2H), 5.74 (s, 3H), 8.31 – 8.44 (m, 2H), 8.64 (d, *J*=9.2, 1H), 9.46 (t, *J*=7.5, 2H), 9.57 (t, *J*=6.7, 1H), 9.82 (d, *J*=7.5, 2H), 15.28 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 27.3, 29.6, 32.2, 52.3, 52.4, 53.6, 109.8, 114.5, 128.4, 129.2, 129.4, 130.5, 132.4, 133.5, 139.9, 155.5, 165.5, 197.4.

OEt

NH

NH

OMe

10. Изопропил 7-(1,3-диоксо-1-фенилбутан-2-илиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5db)

Смесь изопропил 4-азидобензоата **1d** (205 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл)



ΝH

SO₂NH₂

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5db** выделен с выходом 34% (115 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 101 – 103 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.27 (d, *J*=6.1, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.80 (d, *J*=7.3, 2H), 5.08 (hept, *J*=6.3, 1H), 6.32 (t, *J*=7.2, 1H), 6.42 (d, *J*=9.2, 1H), 6.67 (dd, *J*=9.3, 4.5, 1H), 7.50 (t, *J*=7.6, 2H), 7.60 (t, *J*=7.3, 1H), 7.87 (d, *J*=7.0, 2H), 13.35 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 22.0, 29.6, 32.3, 68.8, 109.6, 114.8, 129.1, 129.2, 129.5, 133.0, 133.5, 139.8, 155.6, 164.5, 197.4, 197.6.

11. 7-(1,3-диоксо-1-фенилбутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*Н*азепин-4-сульфонамид (5eb)

Смесь 4-азидобензолсульфонамида **1e** (198 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃

(212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5еb** выделен с выходом 91% (302 мг) с использованием в качестве элюента ацетона в виде белых кристаллов, т разл.: 223 – 225°C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.86 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.17 (d, *J*=9.3, 1H), 7.05 (d, *J*=9.0, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.58 (d, *J*=6.3, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=4.8, 2H), 12.78 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ: 29.2, 31.1, 109.1, 109.6, 125.7, 129.0, 129.2, 132.4, 133.6, 139.1, 144.1, 153.9, 195.6, 196.7.

12. 7-(1,3-диоксо-1-фенилбутан-2-илиден)-*N*,*N*-диэтил-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксамид (5bb)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (218 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v*/*v*) (120 мл)

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5bb** выделен с выходом 90% (317 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 115 – 117 °C.

NH

NH

NEt₂

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.13 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.75 (d, *J*=6.8, 2H), 3.17 – 3.47 (m, 4H), 5.36 (t, *J*=7.2, 1H), 6.04 (d, *J*=8.9, 1H), 6.66 (dd, *J*=8.9, 4.6, 1H), 7.47 (t, *J*=7.8, 2H), 7.59 (t, *J*=7.4, 1H), 7.86 (d, *J*=7.2, 2H), 13.37 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 29.6, 31.9, 39.4, 43.1, 109.5, 115.9, 122.9, 127.9, 128.8, 129.1, 129.4, 133.5, 138.2, 139.8, 156.6, 168.8, 197.3, 197.6.

13. 2-(1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-1-фенилбутан-1,3-дион о о (5fb)

Смесь фенилазида **1f** (119 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5fb** выделен с выходом 62% (157 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 78 – 81 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.97 (s, 3H), 2.68 (d, *J*=6.8, 2H), 5.21 – 5.31 (m, 1H), 5.96 (dd, *J*=8.8, 5.5, 1H), 6.20 (dd, *J*=9.3, 5.4, 1H), 6.58 (dd, *J*=8.9, 4.5, 1H), 7.47 (t, *J*=7.6, 2H), 7.57 (t, *J*=7.4, 1H), 7.86 (d, *J*=8.2, 2H), 13.47 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 29.4, 32.4, 108.8, 117.5, 124.8, 128.4, 128.5, 129.0, 129.5, 133.3, 140.1, 156.0, 197.0, 198.0.

14. 2-(5-метил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-1фенилбутан-1,3-дион (5gb)

Смесь 1-азидо-4-метилбензола **1g** (133 мг, 1.0 ммоль), 1-фенилбутан-1,3-диона **4b** (324 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112

мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5gb** выделен с выходом 45% (120 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светложелтых кристаллов, т. пл.: 92 – 94 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.83 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.61 (d, *J*=6.8, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 5.86 (d, *J*=8.9, 1H), 6.51 (dd, *J*=9.0, 4.4, 1H), 7.47 (t, *J*=7.6, 2H), 7.58 (t, *J*=7.3, 1H), 7.87 (d, *J*=6.9, 2H), 13.31 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 21.1, 29.5, 32.0, 108.7, 120.4, 121.1, 127.1, 129.0, 129.5, 133.2, 136.9, 140.2, 157.1, 196.8, 198.1. m/z (I_{rel} , %): 268 (13), 267 [M]⁺ (100), 266 (10), 252 (10), 250 (3), 249 (3), 248 (12), 238 (8), 234 (8), 224 (12), 222 (3), 208 (4), 207 (3), 206 (4), 196 (6), 194 (5), 162 (5), 118 (4), 105 (9), 77 (6).

15. Метил 7-(1,3-диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5сс)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (177 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **4с** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол



Ph

NH

(5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5сс** выделен с выходом 39% (145 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 128 – 130 °C.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 3.16 (d, *J*=7.3, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.55 (d, *J*=9.2, 1H), 6.74 – 6.82 (m, 2H), 7.08 (t, *J*=7.3, 2H), 7.12 – 7.21 (m, 3H), 7.29 (dd, *J*=11.5, 7.1, 3H), 7.57 (d, *J*=7.0, 2H), 13.43 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4, 32.0, 52.4, 61.4, 109.2, 115.2, 115.4, 127.9, 128.0, 128.2, 129.1, 129.3, 130.7, 132.3, 132.4, 134.0, 134.3, 141.1, 141.6, 156.7, 165.6, 196.3, 197.4.

16. Изопропил 7-(1,3-диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5dc)

Смесь изопропил 4-азидобензоата **1d** (205 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **4c** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*)

(120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5dc** выделен с выходом 46% (184 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 127 – 129 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.32 (d, *J*=6.3, 6H), 3.15 (d, *J*=7.4, 2H), 5.13 (hept, *J*=6.3, 1H), 6.56 (d, *J*=9.4, 1H), 6.76 (dd, *J*=9.0, 4.5, 2H), 7.08 (t, *J*=7.3, 2H), 7.12 – 7.21 (m, 3H), 7.30 (dd, *J*=14.0, 7.1, 3H), 7.58 (d, *J*=7.0, 2H), 13.46 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 22.0, 32.0, 69.0, 109.1, 115.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.9, 129.3, 130.7, 132.3, 133.1, 133.7, 141.1, 141.7, 156.9, 164.6, 196.3, 197.4.

17. 7-(1,3-Диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-сульфонамид (5ес)

Смесь 4-азидобензолсульфонамида **1e** (198 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **4c** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и



NH

Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5ес** выделен с выходом 66% (260 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (1:1, *v/v*) в виде белых кристаллов, т. разл.: 203 – 205 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 3.18 (d, *J*=7.2, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.35 (d, *J*=9.3, 1H), 6.67 (t, *J*=7.2, 1H), 6.88 (dd, *J*=9.1, 4.6, 1H), 7.10 (t, *J*=7.4, 2H), 7.19 (q, *J*=7.7, 3H), 7.32 (dd, *J*=13.7, 7.3, 3H), 7.58 (d, *J*=6.9, 2H), 13.37 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 31.4, 110.0, 110.2, 127.9, 128.1, 128.4, 129.3, 130.4, 131.2, 131.9, 132.6, 140.6, 141.2, 142.6, 156.5, 196.6, 197.1.

18. 7-(1,3-Диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)-*N*,*N*диэтил-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксамид (5bc)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (218 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **4c** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*)

(120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5bc** выделен с выходом 82% (339 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 115 – 117 °C.

Ph

NH

NH

NEt₂

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.15 (s, 6H), 3.08 (d, *J*=6.9, 2H), 3.17 – 3.50 (m, 4H), 5.79 (t, *J*=7.0, 1H), 6.16 – 6.21 (m, 1H), 6.75 (dd, *J*=8.9, 4.5, 1H), 7.08 (t, *J*=7.3, 2H), 7.13 – 7.20 (m, 3H), 7.27 – 7.33 (m, 3H), 7.57 (d, *J*=8.3, 2H), 13.48 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 31.7, 39.4, 43.2, 108.8, 116.7, 123.9, 127.9, 128.0, 128.2, 129.0, 129.3, 130.7, 132.3, 137.9, 141.1, 141.7, 157.6, 168.9, 196.2, 197.5.

19. 2-(1,3-Дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-1,3-дифенилпропан-

Смесь фенилазида **1f** (119 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3диона **4c** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль,

2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5fc** выделен с выходом 31% (98 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:0.4, *v/v*) в виде желтых кристаллов, т. пл.: 114 – 116 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.01 (d, *J*=6.9, 2H), 5.66 – 5.74 (m, 1H), 6.11 (dd, *J*=8.8, 5.5, 1H), 6.34 (dd, *J*=9.2, 5.4, 1H), 6.68 (dd, *J*=8.8, 4.5, 1H), 7.07 (t, *J*=7.5, 2H), 7.10 – 7.21 (m, 3H), 7.29 (dd, *J*=8.8, 7.2, 3H), 7.58 (d, *J*=6.8, 2H), 13.63 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 31.9, 108.3, 118.4, 125.6, 127.9, 127.9, 128.1, 128.1, 128.4, 129.3, 130.4, 132.0, 141.4, 142.0, 157.0, 196.1, 197.8.

20. 2-(5-Метил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)-1,3дифенилпропан-1,3-дион (5gc)

Смесь 1-азидо-4-метилбензола **1g** (133 мг, 1.0 ммоль), 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **4c** (448 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и

КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5g**с выделен с выходом 17% (56 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (40:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 106 – 108 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.92 (s, 3H), 2.94 (d, *J*=6.9, 2H), 5.42 (t, *J*=6.3, 1H), 5.99 (d, *J*=9.0, 1H), 6.60 (dd, *J*=9.0, 4.3, 1H), 7.06 (t, *J*=7.2, 2H), 7.10 – 7.20 (m, 3H), 7.29 – 7.32 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=7.4, 1H), 7.56 – 7.60 (m, 2H), 13.47 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 21.1, 31.6, 93.3, 108.2, 121.2, 121.9, 126.8, 127.3, 127.9, 128.1, 128.8, 129.4, 130.3, 132.0, 132.6, 135.7, 136.9, 141.5, 142.1, 185.9, 195.9, 197.9.

21. Метил 7-(2,4-диоксопентан-3-илиден)-6,7-дигидро-1*H*- о о азепин-4-карбоксилат (5сd)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (177 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл)

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5cd** выделен с выходом 52% (129 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 91 – 93 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2.22 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.96 (d, *J*=7.4, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.45 (d, *J*=9.2, 1H), 6.65 (dd, *J*=9.2, 4.5, 1H), 6.73 (t, *J*=7.3, 1H), 13.37 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 29.6, 32.0, 33.1, 52.4, 113.2, 114.9, 129.4, 132.6, 133.3, 154.7, 165.5, 196.7, 202.6.

OMe

NH

NH

22. Изопропил 7-(2,4-диоксопентан-3-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5dd)

Смесь изопропил 4-азидобензоата **1d** (205 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл)

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5dd** выделен с выходом 41% (114 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 85 – 87 °C.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.28 (d, *J*=6.3, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.95 (d, *J*=7.4, 2H), 5.09 (h, *J*=6.1, 1H), 6.46 (d, *J*=9.2, 1H), 6.64 (dd, *J*=9.2, 4.5, 1H), 6.69 (t, *J*=7.3, 1H), 13.40 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 22.0, 29.6, 31.9, 33.2, 69.0, 113.2, 115.3, 129.2, 132.7, 133.3, 154.9, 164.5, 196.7, 202.7.

23. 7-(2,4-Диоксопентан-3-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4- о сульфонамид (5ed)

Смесь 4-азидобензолсульфонамида **1e** (198 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг,

2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5ed** выделен с выходом 50% (135 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде белых кристаллов, т. разл.: 164 – 166 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 12.65 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.00 (d, *J*=8.8, 1H), 6.31 – 6.26 (m, 1H), 6.16 (d, *J*=9.2, 1H), 2.89 (d, *J*=7.2, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 152.7, 144.2, 132.4, 125.8, 113.5, 108.9, 32.8, 30.7, 29.2.

NH

NΗ

SO₂NH₂

24. 7-(2,4-Диоксопентан-3-илиден)-*N*,*N*-диэтил-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксамид (5bd)

Смесь 4-азидо-*N*,*N*-диэтилбензамида **1b** (218 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v*/*v*) (120 мл)

NH

облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5bd** выделен с выходом 66% (191 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 85 – 87°С.

¹H ЯМР (400 МΓц, CDCl₃) δ: 1.07 – 1.19 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=7.0, 2H), 3.14 – 3.47 (m, 4H), 5.73 (t, *J*=6.7, 1H), 6.09 (d, *J*=9.0, 1H), 6.63 (dd, *J*=8.9, 4.5, 1H), 13.44 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 12.9, 14.4, 29.6, 31.8, 33.1, 39.4, 43.2, 113.0, 116.3, 123.1, 129.3, 138.2, 155.8, 168.8, 196.6, 202.7.

25. 3-(1,3-Дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)пентан-2,4-дион (5fd)

Смесь фенилазида **1f** (119 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг,

2.0 ммоль, 2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси этанол/вода (5:1, *v*/*v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5fd** выделен с выходом 50% (95 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (20:1, *v*/*v*) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл.: 57 – 59 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.83 (d, *J*=6.8, 2H), 5.63 – 5.71 (m, 1H), 6.01 (dd, *J*=8.9, 5.4, 1H), 6.28 (dd, *J*=9.2, 5.5, 1H), 6.57 (dd, *J*=8.8, 4.5, 1H), 13.52 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 29.4, 32.1, 33.0, 112.4, 117.9, 124.6, 128.4, 128.7, 155.2, 196.4, 203.0.

26. 3-(5-Метил-1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)пентан-2,4дион (5gd)

Смесь 1-азидо-4-метилбензола **1g** (133 мг, 1.0 ммоль), ацетилацетона **4d** (200 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг,

NH

2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5gd** выделен с выходом 67% (137 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, *v/v*) в виде светложелтых кристаллов, т. пл.: 85 – 87 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.87 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.73 – 2.77 (m, 2H), 5.34 – 5.42 (m, 1H), 5.89 (d, *J*=8.9, 1H), 6.48 (dd, *J*=9.0, 4.4, 1H), 13.36 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 21.1, 29.4, 31.7, 33.0, 112.3, 120.2, 121.4, 127.2, 137.3, 156.3, 196.2, 203.2.

27. Диэтил 2-(1,3-дигидро-2*H*-азепин-2-илиден)малонат о с (5fe)

Смесь фенилазида 1f (119 мг, 1.0 ммоль), диэтилмалоната 4e

(320 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5fe** выделен с выходом 88% (221 мг) с использованием петролейного эфира в виде оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.20 (t, *J*=7.1, 3H), 1.27 (t, *J*=7.2, 3H), 2.95 (d, *J*=6.9, 2H), 4.10 (q, *J*=7.2, 2H), 4.20 (q, *J*=7.2, 2H), 5.59 (dt, *J*=9.3, 6.8, 1H), 5.72 (dd, *J*=9.0, 5.5, 1H), 6.15 (dd, *J*=9.2, 5.4, 1H), 6.43 (dd, *J*=9.0, 4.7, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.2, 32.0, 60.0, 60.5, 92.3, 114.5, 124.4, 128.2, 128.3, 156.0, 168.1, 170.0.

28. Метил 7-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексилиден)-6,7дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5сf)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (177 мг, 1.0 ммоль), димедона **4f** (280 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) (120 мл) облучали в течение

2 часов. Гетероцикл 5сf выделен с выходом 53% (153 мг) с использованием

OMe

NH

OEt

NH

смеси петролейный эфир/этилацетат (2:1, *v/v*) в виде белых кристаллов, т. пл.: 164 – 166 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.04 (s, 6H), 2.42 (d, *J*=17.7, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.73 – 6.81 (m, 2H), 6.91 (t, *J*=7.5, 1H), 14.73 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 28.5, 30.4, 31.7, 52.1, 52.4, 53.5, 105.8, 119.2, 128.0, 132.3, 132.7, 133.0, 159.6, 165.3, 197.2, 200.8.

29. Метил 7-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (5сg)

Смесь метил 4-азидобензоата **1с** (177 мг, 1.0 ммоль), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **4g** (288 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) и КОН (112

мг, 2.0 ммоль, 2 экв.) в смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, v/v) (120

мл), облучали в течение 2 часов. Гетероцикл **5сg** выделен с выходом 50% (146 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (1:1, *v/v*) в виде белых кристаллов, т. пл.: 173 – 175 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.71 (s, 6H), 3.73 – 3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.76 (d, *J*=2.4, 2H), 6.85 (t, *J*=7.4, 1H), 12.57 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 26.8, 31.3, 52.6, 84.5, 103.4, 118.8, 127.9, 132.7, 132.8, 162.0, 163.0, 165.0, 168.0.

30. Метил 2-этокси-3*Н*-азепин-5-карбоксилат (6с)

Метил 4-азидобензоат **1c** (177 мг, 1.0 ммоль) растворяли в 100 мл этанола, облучали в течение 1.5 часов. Гетероцикл **6c** выделен с выходом 50% (98 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (5:2, *v/v*) в виде вязкой оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.22 (t, *J*=7.1, 3H), 2.72 (d, *J*=7.2, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (q, *J*=7.2, 2H), 6.33 (tt, *J*=7.2, 1.0, 1H), 6.45 (dd, *J*=8.4, 1.1, 1H), 7.03 (d, *J*=9.2,

OEt

OMe

NH

OMe

1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.1, 33.8, 52.1, 63.8, 112.0, 124.9, 131.3, 139.1, 150.8, 166.9.

31. Метил 7-оксо-6,7-дигидро-1*Н*-азепин-4-карбоксилат (6'с)

Метил 4-азидобензоат 1с (177 мг, 1.0 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (4:1, v/v) (100 мл), облучали в течение 1.5 часов. Соме Гетероцикл 7с выделен с выходом 48% (80 мг) с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1, v/v) в виде белых кристаллов, т. пл.: 109 – 111 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.02 (d, *J*=7.3, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.31 (d, *J*=3.0, 2H), 6.6 (t, *J*=7.3, 1H), 8.42 (s, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 37.4, 52.3, 111.9, 126.9, 129.9, 131.8, 165.9, 168.3.

3.4. Синтез 2-амино-ЗН-феноксазин-З-онов

Синтез 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов проведен по методике, описанной в работе [119].



Схема 3.3. Общая схема синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-ононов

1. 2-Амино-ЗН-феноксазин-З-он (7h)

2-Азидофенол (135 мг, 1.0 ммоль) **1h** растворяли в смеси $\sqrt[N]{N} \sqrt[N]{NH_2}$ этанол/вода (3:2, v/v) (100 мл), помещали в кварцевый реактор и облучали в течение 1 часа ртутно-кварцевой лампой при постоянном перемешивании до полного разложения азида (степень конверсии азида определяли методом ВЭЖХ). Далее растворитель испаряли при пониженном давлении, гетероцикл **7h** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента. Гетероцикл **7h** получен с выходом 99% (104 мг) в виде красных кристаллов.

¹Η ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6.36 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 7.39 (ddd, J_1 =7.8, J_2 = 7.0, J_3 =1.7 Γц, 1H), 7.43 – 7.52 (m, 2H), 7.71 (dd, J_1 =7.9, J_2 =1.5 Γц, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 98.3, 103.4, 115.9, 125.3, 128.0, 128.8, 133.7, 141.9, 147.4, 148.2, 154.3, 180.2. УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\text{max/HM}}$ (log ε) 237 (3.88), 438 (3.83).

2. 2-Амино-8-нитро-3*Н*-феноксазин-3-он (7hi)

2-Азидофенол (135 мг, 1.0 ммоль) **1h** и 2-амино-4- O_2N NH₂ нитрофенол (231 мг, 1.5 экв.) (**2i**) растворяли в смеси этанол/вода (1:1, v/v) (100 мл), помещали в кварцевый реактор и облучали в течение 1 часа ртутно-

кварцевой лампой при постоянном перемешивании до полного разложения азида (степень конверсии азида определяли методом ВЭЖХ). Далее растворитель испаряли при пониженном давлении, гетероцикл 7hi выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат (1:1, v/v) в качестве элюента. Гетероцикл 7hi 65% выходом (167 мг) получен с В виде красных кристаллов, т. пл.: 260 – 262 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6.36 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.68 (d, *J*=8.4, 1H), 8.22 (d, *J*=6.7, 1H), 8.40 (s, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ: 98.4, 105.0, 117.6, 123.1, 123.2, 134.0, 144.4, 146.7, 148.6, 148.9, 150.3, 181.0.
Выводы

 Разработан одностадийный синтетический подход получения замещенных азепинов с высокими выходами на основе фотоинициированной реакции арилазидов с N- и С-центрированными нуклеофилами. Синтезированы 48 гетероциклов, 45 из которых впервые, структура полученных соединений подтверждена комплексом физико-химических методов анализа.

2) Разработана препаративная методика синтеза 2-аминозамещенных 3*Н*-азепинов фотоинициированной реакцией ароматических азидов С замещенными анилинами. Установлено влияние условий проведения реакции региоселективность процесса, в частности на показана зависимость соотношения выходов изомерных 3*H*-азепинов от доли воды в реакционной смеси при их синтезе из орто-замещенных арилазидов. Показано, что наличие электронодонорного заместителя в ариламине приводит к росту выходов азепинов в случае их синтеза из *пара*-замещенных арилазидов.

3) Разработана фотоинициированная методика синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов. Показано, что фотолиз *орто*-азидофенола в присутствии производных *орто*-аминофенолов приводит к образованию замещенных 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов, а не к ожидаемым 3*H*-азепинам.

4) Впервые пронуклеофильных изучена реакция 1,3-дикарбонильных соединений с арилазидами в ходе фотоинициированного синтеза азепинов. Показано, что В присутствии оснований 1,3-дикарбонильные соединения вступают в реакцию нуклеофильного присоединения к фотогенерированным циклическим кетениминам как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями. кристаллической Установлено, что И В растворе, И В фазе (1,3-дикарбонил)замещенные азепины существуют преимущественно в виде Е-изомера.

109

5) Разработана препаративная методика синтеза (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов фотоинициированной реакцией ароматических азидов с 1,3-дикарбонильными соединениями. Обнаружена корреляция выходов азепинов с С-Н кислотностью 1,3-дикарбонильных соединений: уменьшение С-Н кислотности приводит к увеличению выходов образующихся гетероциклов. Показано, что усиление электроноакцепторных свойств заместителя в пара-замещенном арилазиде увеличивает выходы азепинов, а ослабление – уменьшает.

Список используемых сокращений

- АРО 2-амино-3*Н*-феноксазин-3-он
- АZР азепин
- \mathbf{B}^{-} основание
- **BQI** 2-бензоиминохинон
- Bu^t –трет-бутил
- **DH** донор водорода
- Et этил
- ¹Н-¹Н COSY гомоядерная корреляционная спектроскопия
- ¹Н-¹³С HSQС гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
- ¹Н-¹³С НМВС гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
- HNu нуклеофил
- Ме метил
- **MeCN** ацетонитрил
- NaOAc ацетат натрия
- N¹ синглетный арилнитрен
- **Рh** фенил
- РісН пиридин-2-карбоновая кислота
- \mathbf{Pr}^{i} изопропил
- Т триплетный арилнитрен
- **ТfOH** трифторметансульфокислота
- **ТsOH** *пара*-толуолсульфоновая кислота
- ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
- ДМФА *N*,*N*-диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

- икк интеркомбинационная конверсия
- м.д. миллионные доли
- РСА рентгеноструктурный анализ
- ТГФ тетрагидрофуран
- т. пл. температура плавления
- т. разл. температура разложения
- УФ-спектроскопия ультрафиолетовая спектроскопия
- ЭПР электронный парамагнитный резонанс
- ЯМР ядерный магнитный резонанс

Список литературы

 Leśniewska A., Przybylski P. Seven-membered N-heterocycles as approved drugs and promising leads in medicinal chemistry as well as the metal-free domino access to their scaffolds // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2024. – P. 116556.
 Kaur M., Garg S., Malhi D. S., Sohal H. S. A review on synthesis, reactions and biological properties of seven membered heterocyclic compounds: azepine, azepane,

azepinone // Current Organic Chemistry. - 2021. - V. 25, № 4. - P. 449-506.

3. Wolff L. Verhalten von Diazobenzolimid gegen Anilin und p-Toluidin // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1912. – V. 394, № 1. – P. 59-68.

4. Huisgen R., Vossius D., Appl M. Die Thermolyse des Phenylazids in primären Aminen; die Konstitution des Dibenzamils // Chemische Berichte. – 1958. – V. 91, N_{2} 1. – P. 1-12.

5. Huisgen R., Appl M. Der Chemismus der Ringerweiterung beim Zerfall des Phenylazids in Anilin // Chemische Berichte. – 1958. – V. 91, № 1. – P. 12-21.

6. Doering W. v. E., Odum R. Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide // Tetrahedron. – 1966. – V. 22, № 1. – P. 81-93.

7. Smolinsky G., Wasserman E., Yager W. The EPR of ground state triplet nitrenes // Journal of the American Chemical Society. – 1962. – V. 84, № 16. – P. 3220-3221.

8. Reiser A., Frazer V. Ultra-violet Absorption Spectra of Aromatic Nitrenes and Dinitrenes // Nature. – 1965. – V. 208, № 5011. – P. 682-683.

9. Splitter J. S., Calvin M. Irradiation of 3-substituted-2-phenyloxaziridines—direct evidence for phenylnitrene // Tetrahedron Letters. – 1968. – V. 9, № 12. – P. 1445-1448.

10. DeGraff B. A., Gillespie D. W., Sundberg R. J. Phenyl nitrene. Flash photolytic investigation of the reaction with secondary amines // Journal of the American Chemical Society. -1974. - V. 96, No 24. - P. 7491-7496.

11. Leyva E., Platz M. S., Persy G., Wirz J. Photochemistry of phenyl azide: the role of singlet and triplet phenylnitrene as transient intermediates // Journal of the American Chemical Society. – 1986. – V. 108, № 13. – P. 3783-3790.

12. Schuster G. B., Platz M. S. Photochemistry of phenyl azide // Advances in photochemistry. – 1992. – V. 17. – P. 69-143.

13. Chapman O. L., Le Roux J. P. 1-Aza-1,2,4,6-cycloheptatetraene // Journal of the American Chemical Society. – 1978. – V. 100, № 1. – P. 282-285.

14. Chapman O., Sheridan R., LeRoux J. Photochemical interconversion of phenylnitrene and the isomeric pyridylmethylenes // Journal of the American Chemical Society. $-1978. - V. 100, N_{2} 19. - P. 6245-6247.$

15. Leyva E., Young M. J. T., Platz M. S. High yields of formal CH insertion products in the reactions of polyfluorinated aromatic nitrenes // Journal of the American Chemical Society. – 1986. – V. 108, No 26. – P. 8307-8309.

16. Dunkin I. R., Thomson P. C. Infrared evidence for tricyclic azirines and didehydrobenzazepines in the matrix photolysis of azidonaphthalenes // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1980. № 11. – P. 499-501.

17. Kuhn A., Vosswinkel M., Wentrup C. Carbene and nitrene rearrangements: A theoretical study of cyclic allenes and carbenes, carbodiimides, and azirines // The Journal of Organic Chemistry. -2002. - V. 67, No 25. - P. 9023-9030.

18. Gritsan N. P., Zhu Z., Hadad C. M., Platz M. S. Laser Flash Photolysis and Computational Study of Singlet Phenylnitrene // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – V. 121, N_{0} 6. – P. 1202-1207.

19. Gritsan N., Platz M. S. Kinetics, spectroscopy, and computational chemistry of arylnitrenes // Chemical reviews. – 2006. – V. 106, № 9. – P. 3844-3867.

20. Borden W. T., Gritsan N. P., Hadad C. M., Karney W. L., Kemnitz C. R., Platz M. S. The interplay of theory and experiment in the study of phenylnitrene // Accounts of Chemical Research. -2000. - V. 33, No 11. - P. 765-771.

21. Gritsan N. P., Yuzawa T., Platz M. S. Direct observation of singlet phenylnitrene and measurement of its rate of rearrangement // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – V. 119, № 21. – P. 5059-5060.

22. Wentrup C. Flash vacuum pyrolysis of azides, triazoles, and tetrazoles // Chemical Reviews. -2017. - V. 117, No 5. - P. 4562-4623.

23. Born R., Burda C., Senn P., Wirz J. Transient absorption spectra and reaction kinetics of singlet phenylnitrene and its 2,4,6-tribromo derivative in solution // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – V. 119, № 21. – P. 5061-5062.
24. Schrock A. K., Schuster G. B. Photochemistry of naphthyl and pyrenyl azides: chemical properties of the transient intermediates probed by laser spectroscopy // Journal of the American Chemical Society. – 1984. – V. 106, № 18. – P. 5234-5240.
25. Gas-phase and matrix studies. / Wentrup C.: Academic Press, Inc.: New York, 1984.

26. Maltsev A., Bally T., Tsao M.-L., Platz M. S., Kuhn A., Vosswinkel M., Wentrup C. The rearrangements of naphthylnitrenes: UV/Vis and IR spectra of azirines, cyclic ketenimines, and cyclic nitrile ylides // Journal of the American Chemical Society. -2004. - V. 126, No 1. - P. 237-249.

27. Budyka M. F., Kantor M. M., Alfimov M. V. The photochemistry of phenyl azide // Russian Chemical Reviews. – 1992. – V. 61, № 1. – P. 25.

28. Budyka M. F. Photodissociation of aromatic azides // Russian Chemical Reviews. – 2008. – V. 77, № 8. – P. 709.

29. Gritsan N. P., Pritchina E. A. The mechanism of photolysis of aromatic azides // Russian Chemical Reviews. – 1992. – V. 61, № 5. – P. 500.

30. Wentrup C. Carbenes and nitrenes: recent developments in fundamental chemistry // Angewandte Chemie International Edition. – 2018. – V. 57, № 36. – P. 11508-11521.

31. Iddon B., Meth-Cohn O., Scriven E. F. V., Suschitzky H., Gallagher P. T. Developments in Arylnitrene Chemistry: Syntheses and Mechanisms [New synthetic methods (31)] // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1979. – V. 18, N 12. – P. 900-917.

32. Wentrup C. Nitrenes, carbenes, diradicals, and ylides. Interconversions of reactive intermediates // Accounts of Chemical Research. -2011. - V. 44, No 6. - P. 393-404.

33. Leyva E., Platz M. S., Moctezuma E. Investigation of phenyl azide photochemistry by conventional and time-resolved spectroscopy. Elucidation of

intermediates and reaction mechanisms // Journal of Photochemistry and Photobiology. – 2022. – V. 11. – P. 100126.

34. Tückmantel W. Synthesis of Pyrano[4,3-b]Azepines by [4+2] Cycloaddition of Photochemically Generated 3-Alkoxycarbonyl-1,2-Didehydroazepines with Enol Ethers // Liebigs Annalen der Chemie. – 1994. – V. 1994, № 12. – P. 1165-1171.

35. Sundberg R. J., Suter S. R., Brenner M. Photolysis of o-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of 2-diethylamino-1H-azepine intermediates // Journal of the American Chemical Society. – 1972. – V. 94, N_{2} 2. – P. 513-520.

36. Murata S., Nakatsuji R., Tomioka H. Mechanistic studies of pyrene-sensitized decomposition of p-butylphenyl azide: generation of nitrene radical anion through a sensitizer-mediated electron transfer from amines to the azide // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1995. No 4. – P. 793-799.

37. Smalley R., Suschitzky H. 1142. Decomposition of halogen-substituted phenyl azides // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1964. – P. 5922-5925.

38. Mair A., Stevens M. Triazines and related products. Part VIII. Potential irreversible chymotrypsin inhibitors: 3-alkyl-1, 2, 3-benzotriazin-4(3H)-ones and o-azidobenzamides // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1971. – P. 2317-2324.

39. Berwick M. A. Comparative study of the photolytic decompositions of 2azidoacetophenone and 3-methylanthranil // Journal of the American Chemical Society. – 1971. – V. 93, No 22. – P. 5780-5786.

40. Purvis R., Smalley R. K., Strachan W. A., Suschitzky H. The photolysis of oazidobenzoic acid derivatives: a practicable synthesis of 2-alkoxy-3alkoxycarbonyl-3H-azepines // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. - 1978. No 3. - P. 191-195.

41. Purvis R., Smalley R. K., Suschitzky H., Alkhader M. A. 3 H-azepines and related systems. Part 2. The photolyses of aryl azides bearing electron-withdrawing substituents // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1984. – P. 249-254.

42. Mustill R. A., Rees A. H. Approaches to azepines: a new azepine by the photolysis of dimethyl p-azidosalicylate // The Journal of Organic Chemistry. – 1983. – V. 48, No 25. – P. 5041-5043.

43. Ulfa S. M., Okamoto H., Satake K. Steric effect on the formation of 3H-azepine derivatives from o-alkylphenylnitrene and alcohol as a nucleophilic media // Heterocycles. -2011. - V. 83, $N_{2} 6. - P. 1259-1265$.

44. Takeuchi H., Koyama K. Photolysis and thermolysis of phenyl azide in acetic acid. Trapping of 1-azacyclohepta-1,2,4,6-tetraene and nucleophilic aromatic substitution // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1982. – P. 1269-1273.

45. Lamara K., Smalley R. K. 3H-Azepines and related systems. Part 4. Preparation of 3H-azepin-2-ones and 6H-azepino[2,1-b]quinazolin-12-ones by photo-induced ring expansions of aryl azides // Tetrahedron. – 1991. – V. 47, № 12-13. – P. 2277-2290.

46. Lamara K., Redhouse A. D., Smalley R. K., Thompson J. R. 3H-Azepines and related systems. Part 5. Photo-induced ring expansions of o-Azidobenzonitriles to 3-Cyano-and 7-Cyano-3H-azepin-2(1H)-ones // Tetrahedron. – 1994. – V. 50, № 18. – P. 5515-5526.

47. Bou-Hamdan F. R., Lévesque F., O'Brien A. G., Seeberger P. H. Continuous flow photolysis of aryl azides: Preparation of 3H-azepinones // Beilstein journal of organic chemistry. – 2011. – V. 7, № 1. – P. 1124-1129.

48. Carroll S. E., Nay B., Scriven E. F., Suschitzky H., Thomas D. R. Decomposition of aromatic azides in ethanethiol // Tetrahedron Letters. – 1977. – V. 18, № 36. – P. 3175-3178.

49. Patai S., Gotshal Y. Organic reactions in melts and solids. Part II. Decomposition of dissolved and neat 4-substituted 2-nitrophenyl azides // Journal of the Chemical Society B: Physical Organic. – 1966. – P. 489-492.

50. McCulla R. D., Burdzinski G., Platz M. S. Ultrafast study of the photochemistry of 2-azidonitrobenzene // Organic Letters. – 2006. – V. 8, № 8. – P. 1637-1640.

51. Hall J. H., Behr F. E., Reed R. L. Cyclization of 2-azidobenzophenones to 3phenylanthranils. Examples of an intramolecular 1,3-dipolar addition // Journal of the American Chemical Society. – 1972. – V. 94, № 14. – P. 4952-4958.

52. Smith P. A., Clegg J. M., Hall J. Synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. IV. Benzo-, Methoxy-, and Chloro-carbazoles1, 2 // The Journal of Organic Chemistry. – 1958. – V. 23, No 4. – P. 524-529.

53. Gritsan N. P., Polshakov D. A., Tsao M.-L., Platz M. S. A study of 2-azido-3,5dichlorobiphenyl by nano-and picosecond laser flash photolysis and computational methods // Photochemical & Photobiological Sciences. -2005. - V. 4, No 1. - P. 23-32.

54. Dzhons D. Y., Budruev A. V. Synthesis of 2, 1-benzisoxazole-3 (1H)-ones by base-mediated photochemical N–O bond-forming cyclization of 2-azidobenzoic acids // Beilstein journal of organic chemistry. -2016. - V. 12, No 1. - P. 874-881.

55. Dyall L. Pyrolysis of aryl azides. IV. Neighbouring group effects by ortho carbonyl groups // Australian Journal of Chemistry. – 1977. – V. 30, № 12. – P. 2669-2678.

56. Dyall L., Kemp J. Neighbouring-group participation in pyrolysis of aryl azides // Journal of the Chemical Society B: Physical Organic. – 1968. – P. 976-979.

57. Smith P., Rowe C., Hansen Jr D. Stereochemistry in the cyclization of oazidophenylalkenes to indoles // Tetrahedron letters. – 1983. – V. 24, N_{2} 47. – P. 5169-5172.

58. Morawietz J., Sander W. Matrix Isolation of o-Quinoid Compounds–6-Imino-2,
4-cyclohexadien-1-one and 1,2-Diimino-3,5-cyclohexadiene // Liebigs Annalen. –
1996. – V. 1996, № 12. – P. 2029-2037.

59. Szigyártó I. C., Simándi T. M., Simándi L. I., Korecz L., Nagy N. A functional phenoxazinone synthase model based on dioximatomanganese(II): Kinetics and mechanism of the catalytic oxidation of 2-aminophenols by dioxygen // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2006. – V. 251, No 1-2. – P. 270-276.

60. Koshibu-Koizumi J., Akazawa M., Iwamoto T., Takasaki M., Mizuno F., Kobayashi R., Abe A., Tomoda A., Hamatake M., Ishida R. Antitumor activity of a

phenoxazine compound, 2-amino-4, 4 α -dihydro-4 α , 7-dimethyl-3H-phenoxazine-3one against human B cell and T cell lymphoblastoid cell lines: induction of mixed types of cell death, apoptosis, and necrosis // Journal of cancer research and clinical oncology. – 2002. – V. 128. – P. 363-368.

61. Nakachi T., Tabuchi T., Takasaki A., Arai S., Miyazawa K., Tomoda A. Anticancer activity of phenoxazines produced by bovine erythrocytes on colon cancer cells // Oncology reports. -2010. - V. 23, No 6. - P. 1517-1522.

62. Lu J., Arai C., Md A. B., Ihara M. Plasmodium berghei proteome changes in response to SSJ-183 treatment // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2011. – V. 19, № 13. – P. 4144-4147.

63. Kozlovsky A., Zhelifonova V., Antipova T., Adanin V., Novikova N., Deshevaya E., Schlegel B., Dahse H., Gollmik F., Grafe U. Penicillium expansum, a resident fungal strain of the orbital complex Mir, producing xanthocyllin X and questiomycin A // Applied Biochemistry and Microbiology. – 2004. – V. 40. – P. 291-295.

64. Hassanein M., Abdo M., Gerges S., El-Khalafy S. Study of the oxidation of 2aminophenol by molecular oxygen catalyzed by cobalt(II) phthalocyaninetetrasodiumsulfonate in water // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. -2008. - V. 287, $N_{2} 1-2. - P. 53-56$.

65. Simándi T. M., Simándi L. I., Győr M., Rockenbauer A., Gömöry Á. Kinetics and mechanism of the ferroxime(II)-catalysed biomimetic oxidation of 2-aminophenol by dioxygen. A functional phenoxazinone synthase model // Dalton Transactions. – 2004. No 7. – P. 1056-1060.

66. Giurg M., Piekielska K., Gębala M., Ditkowski B., Wolański M., Peczyńska-Czoch W., Młochowski J. Catalytic Oxidative Cyclocondensation of o-Aminophenols to 2-Amino-3H-phenoxazin-3-ones // Synthetic Communications. – $2007. - V. 37, N \ge 11. - P. 1779-1789.$

67. Barry III C. E., Nayar P. G., Begley T. P. Phenoxazinone synthase: mechanism for the formation of the phenoxazinone chromophore of actinomycin // Biochemistry. -1989. - V. 28, No 15. - P. 6323-6333.

68. Horváth T., Kaizer J., Speier G. Functional phenoxazinone synthase models: Kinetic studies on the copper-catalyzed oxygenation of 2-aminophenol // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2004. – V. 215, N_{2} 1-2. – P. 9-15.

69. Gritsan N. P., Gudmundsdottir A. D., Tigelaar D., Zhu Z., Karney W. L., Hadad C. M., Platz M. S. A laser flash photolysis and quantum chemical study of the fluorinated derivatives of singlet phenylnitrene // Journal of the American Chemical Society. -2001. - V. 123, No 9. - P. 1951-1962.

70. Liang T. Y., Schuster G. B. Photochemistry of 3- and 4-nitrophenyl azide: detection and characterization of reactive intermediates // Journal of the American Chemical Society. $-1987. - V. 109, N \ge 25. - P. 7803-7810.$

71. Leyva E., Sagredo R. Photochemistry of fluorophenyl azides in diethylamine.
Nitrene reaction versus ring expansion // Tetrahedron. – 1998. – V. 54, № 26. – P.
7367-7374.

72. Bátori S., Gompper R., Meier J., Wagner H.-U. Reactions of 2-dialkylamino-3H-azepines with oxidants and electrophiles // Tetrahedron. – 1988. – V. 44, № 11.
– P. 3309-3318.

73. Song L., Tian X., Farshadfar K., Shiri F., Rominger F., Ariafard A., Hashmi A. S. K. An unexpected synthesis of azepinone derivatives through a metal-free photochemical cascade reaction // Nature Communications. -2023. - V. 14, $N_{\rm P} 1. - P. 831$.

74. Patel S. C., Burns N. Z. Conversion of aryl azides to aminopyridines // Journal of the American Chemical Society. – 2022. – V. 144, № 39. – P. 17797-17802.

75. Qiu X., Wang Y., Leopold S., Lebedkin S., Schepers U., Kappes M. M., Biedermann F., Bräse S. Modulating Aryl Azide Photolysis: Synthesis of a Room-Temperature Phosphorescent Carboline in Cucurbit [7] uril Host // Small. – 2024. – V. 20, № 16. – P. 2307318.

76. Pearson T. J., Shimazumi R., Driscoll J. L., Dherange B. D., Park D.-I., Levin M. D. Aromatic nitrogen scanning by ipso-selective nitrene internalization // Science. – 2023. – V. 381, № 6665. – P. 1474-1479.

77. Mykura R., Sánchez-Bento R., Matador E., Duong V. K., Varela A., Angelini L., Carbajo R. J., Llaveria J., Ruffoni A., Leonori D. Synthesis of polysubstituted azepanes by dearomative ring expansion of nitroarenes // Nature Chemistry. – 2024. – P. 1-9.

78. Sánchez-Bento R., Bui L., Duong V. K., Ruffoni A., Leonori D. A Photochemical Strategy for the Synthesis of Caprolactams via Dearomative Ring Expansion of Nitroarenes // Synthesis. – 2024.

79. Li G., Lavagnino M. N., Ali S. Z., Hu S., Radosevich A. T. Tandem C/Ndifunctionalization of nitroarenes: reductive amination and annulation by a ring expansion/contraction sequence // Journal of the American Chemical Society. – 2022. - V. 145, No 1. - P. 41-46.

80. Sirvinskaite G., Nardo C. S., Müller P., Gasser A. C., Morandi B. Direct Synthesis of Unprotected Indolines Through Intramolecular sp3 C–H Amination Using Nitroarenes as Aryl Nitrene Precursors // Chemistry–A European Journal. – 2023. – V. 29, № 54. – P. e202301978.

81. Sánchez-Bento R., Roure B., Llaveria J., Ruffoni A., Leonori D. A strategy for ortho-phenylenediamine synthesis via dearomative-rearomative coupling of nitrobenzenes and amines // Chem. -2023 - V. 9, No 12. -P. 3685-3695.

82. Cadogan J., Sears D., Smith D., Todd M. Reduction of nitro-and nitrosocompounds by tervalent phosphorus reagents. Part V. Reduction of alkyl-and methoxy-nitrobenzenes, and nitrobenzene by trialkyl phosphites // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1969. No 20. – P. 2813-2819.

83. Cadogan J., Todd M. On the mechanism of reductive cyclisation of nitrocompounds by tervalent organophosphorus compounds // Chemical Communications (London). – 1967. N_{2} 4. – P. 178-179.

84. Saranya P. V., Neetha M., Radhika S., Anilkumar G. An overview of palladiumcatalyzed synthesis of seven-membered heterocycles // Journal of Heterocyclic Chemistry. -2021. - V.58, $N_{2} 3. - P.673-684$.

85. Ouyang W., Rao J., Li Y., Liu X., Huo Y., Chen Q., Li X. Recent Achievements in the Rhodium-Catalyzed Concise Construction of Medium N-Heterocycles, Azepines and Azocines // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2020. – V. 362, № 24. – P. 5576-5600.

86. Zhu C. Z., Feng J. J., Zhang J. Rhodium (I)-Catalyzed Intermolecular Aza-[4+ 3] Cycloaddition of Vinyl Aziridines and Dienes: Atom-Economical Synthesis of Enantiomerically Enriched Functionalized Azepines // Angewandte Chemie International Edition. -2017. - V. 56, No 5. -P. 1351-1355.

87. Barbero A., Diez-Varga A., Pulido F. J., Gonzalez-Ortega A. Synthesis of azepane derivatives by silyl-aza-Prins cyclization of allylsilyl amines: influence of the catalyst in the outcome of the reaction // Organic letters. -2016. - V. 18, $N_{2} 9. - P. 1972-1975$.

88. Liu H., Li X., Chen Z., Hu W.-X. Azepine synthesis from alkyl azide and propargylic ester via gold catalysis // The Journal of Organic Chemistry. – 2012. – V. 77, № 11. – P. 5184-5190.

89. Zhou M. B., Song R. J., Wang C. Y., Li J. H. Synthesis of azepine derivatives by silver-catalyzed [5+2] cycloaddition of γ -amino ketones with alkynes // Angewandte Chemie. – 2013. – V. 125, No 41.

90. Long J., Lu Z., Li X. L., Xue P., Liu W. B. Ni-Catalyzed Enantioselective Difunctionalization of Alkynes to Azepine Derivatives Bearing a Quaternary Center and an Unprotected Imine // Chinese Journal of Chemistry. $-2024. - V. 42, N \ge 8. - P. 873-878.$

91. Nedolya N. Reactions of Acetylenic and Allenic Carbanions with Heterocumulenes: A Straightforward Route to Fundamental Heterocycles // Russian Journal of Organic Chemistry. -2023. - V. 59, No 10. - P. 1676-1703.

92. Yoshimatsu M., Tanaka M., Fujimura Y., Ito Y., Goto Y., Kobayashi Y., Wasada H., Hatae N., Tanabe G., Muraoka O. Synthesis of Azepines via a [6+1]Annulation of Ynenitriles with Reformatsky Reagents // The Journal of Organic Chemistry. - 2015. - V. 80, No 19. - P. 9480-9494.

93. Stogryn E. L., Brois S. J. The valence isomerization of 1,2-divinylaziridines.
Synthetic and kinetic studies // Journal of the American Chemical Society. – 1967.
– V. 89, № 3. – P. 605-609.

94. Mailloux M. J., Fleming G. S., Kumta S. S., Beeler A. B. Unified synthesis of azepines by visible-light-mediated dearomative ring expansion of aromatic N-ylides // Organic Letters. -2021. - V. 23, No 2. - P. 525-529.

95. Horner L., Christmann A. Nitrenes // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1963. – V. 2, № 10. – P. 599-608.

96. Schrock A. K., Schuster G. B. Photochemistry of phenyl azide: chemical properties of the transient intermediates // Journal of the American Chemical Society. – 1984. – V. 106, № 18. – P. 5228-5234.

97. Ulfa S. M., Okamoto H., Satake K. Unprecedented Temperature-dependent Formation of 3-and 7-Methyl-3H-azepine Derivatives by the Reaction of o-Nitrotoluene with Tributylphosphine in Nucleophilic Media // Chemistry Letters. – 2012. - V. 41, No 4. – P. 400-402.

98. Moghaddam F. M., Mohammadi M., Hosseinnia A. Water promoted Michael addition of secondary amines to α , β -unsaturated carbonyl compounds under microwave irradiation // Synthetic Communications. – 2000. – V. 30, No 4. – P. 643-650.

99. Brotzel F., Chu Y. C., Mayr H. Nucleophilicities of primary and secondary amines in water // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – V. 72, № 10. – P. 3679-3688.

100. Tandon V. K., Maurya H. K. 'On water': unprecedented nucleophilic substitution and addition reactions with 1,4-quinones in aqueous suspension // Tetrahedron Letters. -2009. - V. 50, No 43. - P. 5896-5902.

101. Bentley T. W. Nucleophilicity parameters for amines, amino acids and peptides in water. Variations in selectivities for quinone methides // Organic & Biomolecular Chemistry. -2011. - V. 9, No 19. - P. 6685-6690.

102. Buncel E., Um I.-H. The α -effect and its modulation by solvent // Tetrahedron. - 2004. - V. 60, No 36. - P. 7801-7825.

103. McClelland R. A., Kanagasabapathy V., Banait N. S., Steenken S. Reactivities of diarylmethyl and triarylmethyl cations with primary amines in aqueous

acetonitrile solutions. The importance of amine hydration // Journal of the American Chemical Society. – 1992. – V. 114, № 5. – P. 1816-1823.

104. Yamamoto Y., Al-Masum M. Palladium Catalyzed α -Addition of Certain Pronucleophiles to Alkoxyallenes // Synlett. – 1995. – V. 1995, No 09. – P. 969-970. 105. Trost B. M., Gerusz V. J. Palladium-catalyzed addition of pronucleophiles to allenes // Journal of the American Chemical Society. – 1995. – V. 117, No 18. – P. 5156-5157.

106. Trost B. M., Simas A. B., Plietker B., Jäkel C., Xie J. Enantioselective Palladium-Catalyzed Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to an Allene Derivative // Chemistry–A European Journal. – 2005. – V. 11, № 23. – P. 7075-7082.

107. Blieck R., Abed Ali Abdine R., Taillefer M., Monnier F. Regio-and stereoselective copper-catalyzed allylation of 1,3-dicarbonyl compounds with terminal allenes // Organic letters. -2018 - V. 20, No 8 - P. 2232-2235.

108. Chang W., Li Z., Yuan C., Liu X., Feng J., Pang S., Duan L., Zhang Z. Synthesis of Highly Substituted 2-Aminopyridines with Vinyl Azides, Isonitriles, and Ketones // Chemistry–An Asian Journal. – 2022. – V. 17, № 9. – P. e202200083.

109. Zhang B., Yang X. H., Huang J., Tao C. a., Wang J. Cobalt-Catalyzed Cascade Reaction of Ynamides and 1,3-Dicarbonyl Compounds for Selective Synthesis of Differently Sized N-Heterocycles // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2023. – V. 365, № 5. – P. 753-759.

110. Bordwell F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution // Accounts of Chemical Research. – 1988. – V. 21, № 12. – P. 456-463.

111. Bordwell F. G., Harrelson Jr J. A. Acidities and homolytic bond dissociation energies of the α C—H bonds in ketones in DMSO // Canadian Journal of Chemistry. – 1990. – V. 68, No 10. – P. 1714-1718.

112. Olmstead W. N., Bordwell F. G. Ion-pair association constants in dimethyl sulfoxide // The Journal of Organic Chemistry. – 1980. – V. 45, № 16. – P. 3299-3305.

113. Arnett E. M., Maroldo S. G., Schilling S. L., Harrelson J. A. Ion pairing and reactivity of enolate anions. 5. Thermodynamics of ionization of. beta.-di-and tricarbonyl compounds in dimethyl sulfoxide solution and ion pairing of their alkali salts // Journal of the American Chemical Society. – 1984. – V. 106, No 22. – P. 6759-6767.

114. Rigaku O. D. CrysAlisPro Software System // Book CrysAlisPro Software System / Editor, 2018. – C. l.

115. Sheldrick G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. – 2015. - V. 71, No 1. - P. 3-8.

116. Organic solvents: physical properties and methods of purification. / Riddick J.
A., Bunger W. B., Sakano T. K.: Wiley-Interscience; 4th edition: New York, 1986.
117. Giricheva M. A., Budruev A. V. Effects of the Solvent and the Nucleophile on the Photochemical Synthesis of Azepines // ChemistrySelect. – 2024. – V. 9, № 15.
– P. e202400057.

118. Giricheva M. A., Vorobiev I. G., Belikov A. A., Fukin G. K., Budruev A. V. Synthesis of 1,3-Dicarbonyl Azepines via Photoinitiated Reactions of Aryl Azides with Carbon-Based Nucleophiles // The Journal of Organic Chemistry. -2024. - V. 89, N 14. - P. 10283-10292.

119. Giricheva M., Pokrovskaya A., Davydov D., Budruev A. Synthesis of 2aminophenoxazin-3-ones by photolysis of 2-azidophenol and 2-aminophenols // Russian Chemical Bulletin. -2023. - V. 72, No 9. - P. 2133-2137.