

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



Давыдов Денис Александрович

**ФОТОИНИЦИИРОВАННЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ
АРОМАТИЧЕСКИХ АЗИДОВ В 2-АМИНОПИРИДИНЫ С УЧАСТИЕМ
НУКЛЕОФИЛОВ**

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

2025 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗИДОВ И ИХ ИНТЕРМЕДИАТОВ	9
1.2. РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРЕНОВ	12
1.3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗИДОВ	17
1.4. ОБРАЗОВАНИЕ АЗЕПИНОВ	20
1.5. ПЕРЕГРУППИРОВКИ АЗЕПИНОВ	26
1.6. СУЖЕНИЕ СЕМИЧЛЕННЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЦИКЛОВ	28
1.6.1. <i>Равновесие циклогептатриен-норкарадиен</i>	28
1.6.2. <i>Сужение циклогептатриенов до бензольных производных</i>	32
1.6.3. <i>Сужение до бицикло[3.2.0]гепта-2,6-диенов</i>	38
1.6.4. <i>Скелетные перегруппировки тропонов и трополонов</i>	41
1.6.5. <i>Перегруппировки конденсированных трополонов</i>	46
1.6.6. <i>Сужение азепинов до пиридинов</i>	49
1.6.7. <i>Перегруппировки 1,4-бензодиазепинов</i>	58
ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	62
2.1. ФОТОХИМИЧЕСКАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АЗИДОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ	62
2.2. СИНТЕЗ 2-((2-КАРБОКСИФЕНИЛ)АМИНО)-6-ФОРМИЛНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ФОТОЛИЗЕ 2-АЗИДОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В СЛАБООСНОВНЫХ УСЛОВИЯХ	64
2.3. ФОТОИНИЦИИРОВАННАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА ЭФИРОВ 2-АЗИДОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В 2-АМИНОНИКОТИНАТЫ	76
2.4. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА ТЕРМОРАСПАД АЗЕПИНА	90
2.5. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ АЗЕПИНА В ПИРИДИН	95
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	99
3.1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ	102

<i>Синтез 2-азидобензойной кислоты</i>	102
<i>Синтез 5-бром- и 3,5-дибром-2-азидобензойных кислот</i>	102
<i>Синтез 2-азидо-5-йодбензойной кислоты.....</i>	104
<i>Общая методика синтеза эфиров 2-азидобензойной кислоты.....</i>	105
3.2. СИНТЕЗ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ	107
<i>Синтез 3H-азепин-2(1H)-он-3-карбоновой кислоты 2a</i>	107
<i>Синтез бензо[с]изоксазол-3(1H)-онов.....</i>	107
<i>Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты 5a</i>	109
<i>Общая методика синтеза замещенных 2-анилино-3H-азепинов</i>	110
<i>Общая методика синтеза замещенных 2-аминопиридинов 5.....</i>	112
ВЫВОДЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

Введение

Актуальность темы исследования. Азагетероциклы, благодаря своему структурному разнообразию, распространенности в природе и биологической активности, находят применение во многих областях науки, включая фармацевтику, в качестве психоактивных, противомикробных, противовирусных и анальгетических агентов.

Традиционные методы синтеза азотсодержащих гетероциклов, несмотря на свою эффективность, требуют многоступенчатых процессов и жестких условий реакции, что приводит к образованию значительного количества побочных продуктов. В связи с этим разработка новых методов конструирования азотсодержащих гетероциклических систем, а в частности включение атома азота в молекулярные структуры, является актуальной задачей в органическом синтезе.

В последние годы достигнут значительный прогресс в области модификации гетероциклов [1]. Этот подход основан на применении перегруппировок, приводящих к замене, добавлению или удалению атомов в цикле, и является мощным инструментом получения новых соединений с улучшенными или измененными свойствами.

Фотохимические методы синтеза азагетероциклов из ароматических азидов позволяют создавать сложные каркасы из относительно простых исходных материалов, уменьшив количество стадий и исключив из реакционной смеси дорогостоящие катализаторы. Так, при поглощении света арилазидом бензольное кольцо расширяется в результате последовательной обратимой электроциклической перегруппировки арилнитрена в бензазирин и 1,2-дидегидроазепин, который подвергается нуклеофильной атаке с образованием азепинов. В 1972 году изучение этих реакций послужило толчком к обнаружению окислительного сужения азепинового кольца с ароматизацией и сохранением азота в кольце с образованием 2-аминопиридинов [2]. Несмотря на потенциальную возможность практического применения этой реакции, надежных методов реализации

данного синтетического подхода не существует. Таким образом, азиды, благодаря их способности избирательно вводить атом азота в органические молекулы, могут стать важным инструментом для молекулярного редактирования и синтеза различных азотсодержащих гетероциклов.

Степень разработанности. К моменту начала этой работы в литературе было описано большое число фотохимических реакций с участием замещенных ароматических азидов. В основном они представляют собой расширение бензольного кольца до азепинового в присутствии нуклеофилов различной природы. И хотя реакции по сужению семичленных ненасыщенных колец с ароматизацией были открыты давно, существует лишь несколько работ, описывающих и подтверждающих образование замещенных пиридинов, что открывает широкие возможности для дальнейших исследований в этой области.

Целью работы является исследование фотоинициированной перегруппировки ароматических азидов в замещенные 2-аминопиридины в присутствии нуклеофилов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Исследование влияния основности среды и добавок, содержащих тяжелые атомы, на фотоинициированные реакции 2-азидобензойной кислоты;
2. Изучение роли растворителя и нуклеофилов в реакции 2-анилинозамещенных 3*H*-азепинов, образующихся при фотолизе ароматических азидов с ариламинами, и определение структуры продуктов реакции;
3. Установление влияния заместителей в субстратах на выходы продуктов реакции и разработка метода синтеза 2-аминопиридинов в ходе фотоинициированных перегруппировок ароматических азидов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан одnoreакторный метод синтеза замещенных 2-аминопиридинов при фотоинициируемой реакции арилазидов с замещёнными ариламинами.

Изучена фотоинициированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту в слабоосновных условиях. Показано, что реакция протекает в две фотохимические стадии: через нуклеофильное присоединение полученного *in situ* бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину.

Установлено, что для протекания как фото-, так и термически инициируемой перегруппировки 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов в 2-аминопиридины необходимо наличие электронодонорного заместителя в ариламине, присоединенном во втором положении азепина, и электроноакцепторного заместителя в третьем положении азепина. Показано, что как арилазиды с акцепторными группами в *пара*-положении при реакции с ариламинами, так и ариламины с акцепторными группами в *орто*- и *пара*-положениях при реакции с арилазидами не приводят к перегруппировке в пиридины, а лишь расширяются до 3*H*-азепинов.

Объекты исследования. Объектами исследования являются 2-аминопиридины, 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновая кислота, бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-он, ароматические азиды, ароматические амины.

Методы исследования. При выполнении данной работы был применен комплексный подход, включающий в себя методы тонкого органического синтеза и современные физико-химические методы исследования. Синтез исходных веществ был осуществлен по стандартным методикам. Для идентификации и определения структуры полученных соединений использовались методы: инфракрасная (ИК) и ультрафиолетовая (УФ) спектроскопии, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ (РСА). Анализ качественных и количественных изменений в реакционной смеси осуществляли методом колоночной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Достоверность результатов. Структуры полученных соединений идентифицированы современными методами физико-химического анализа: ^1H , ^{13}C , ^{19}F 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. Результаты диссертационных исследований докладывались на научных международных и всероссийских конференциях: XXII, XXIII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2019, 2020); VI International Symposium «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems» (Санкт-Петербург, 2021); Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева (Тюмень, 2023); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2023). Основное содержание диссертационной работы опубликовано в виде 9 научных работ, среди которых 3 статьи в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, и 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов, анализе, обсуждении и оформлении полученных результатов. Разработка методик разделения фотолитических смесей методом препаративной колоночной хроматографии и ВЭЖХ, регистрация УФ- и ИК-спектров были выполнены лично автором, ЯМР-спектры зарегистрированы к.х.н. Малышевой Ю. Б. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), масс-спектрометрические исследования проведены к.х.н. Фаерманом В. И. (НИИ химии при ННГУ им. Н. И. Лобачевского) и д.х.н. Гришиным И. Д. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), рентгеноструктурный анализ проведен д.х.н. Фукиным Г. К. (ИМХ РАН).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав литературного обзора, результатов и обсуждений,

экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающей 256 наименований. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста и содержит 6 таблиц, 89 схем и 22 рисунка.

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. за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Фаерману В. И. и д.х.н. Гришину И. Д. за регистрацию масс-спектров, д.х.н. Фукину Г. К. за проведение рентгеноструктурного анализа.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Фотохимические реакции ароматических азидов и их интермедиатов

Ароматические азиды представляют собой класс органических соединений с азидной функциональной группой ($-N_3$), присоединенной к ароматическому кольцу. Эти соединения проявляют уникальные химические свойства из-за высокой реакционной способности азидного фрагмента, что позволяет им участвовать в различных реакциях. Например, они могут подвергаться восстановлению с образованием аминов [3-5] и участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения [6], включая катализируемые солями меди (I) реакции «Click» с терминальными алкинами [7-10]. Однако основное применение арилазиды получили в фотохимии как светочувствительные соединения из-за лабильности связи $N-N_2$ азидной группы [11].

Время-разрешенные ИК-, КР- и УФ-спектроскопии с применением лазерного флэш-фотолиза позволили изучить короткоживущие реакционноспособные интермедиаты, образующиеся при распаде азидов, методами прямого наблюдения [12, 13]. Ароматические азиды **1** при фото- или термическом воздействии [14-16] распадаются с выбросом молекулы азота и образованием высокореакционного короткоживущего синглетного нитрена **A**. Так, в растворе при комнатной температуре время жизни синглетного фенилнитрена (^1PhN) составляет около 1 нс [17] из-за последующих внутримолекулярных перегруппировок или интеркомбинационной конверсии (ИКК) в более низкое по энергии триплетное состояние **A'** (Схема 1.1) [18].

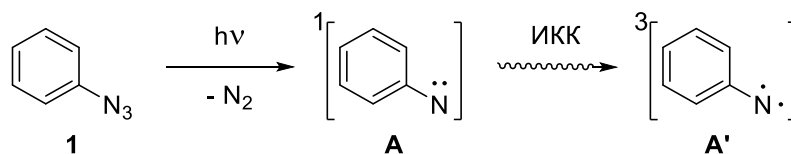


Схема 1.1. Первичные стадии фотолиза ароматических азидов

При комнатной температуре ИКК синглетного нитрена в триплетный протекает слишком медленно, чтобы конкурировать с внутримолекулярной циклизацией. Поэтому, синглетный нитрен **A** в ходе 4π -электроциклического закрытия цикла (4π -ERC) образует бензазирин **B** [19-21], который, в свою очередь, в результате 6π -электроциклического открытия цикла (6π -ERO) перегруппировывается в 1,2-дидегидроазепин **C** [22]. Образование интермедиата **C** было подтверждено Чапманом (Chapman) и Ле Ру (Le Roux) в 1978 году методом ИК-спектроскопии при изучении фотолиза тонкой пленки фенилазида в аргоновой матрице при 8 К по характерному поглощению кетениминового фрагмента интермедиата **C** на 1895 см^{-1} [23].

Поскольку большинство фотохимических исследований проводились при температурах, близких к комнатной, некоторые исследователи усомнились в обоснованности использования результатов низкотемпературных экспериментов для объяснения фотоинициированных реакций в растворах. Они предполагали, что в реакции нуклеофильного присоединения вступает не циклический кетенимин **C**, а бензазирин **B**. Более того, при фотолизе винилазида был препаративно выделен азирин, подтверждающий это предположение [24, 25]. Однако Ли (Li) с соавторами удалось подтвердить образование 1,2-дидегидроазепина **C** с помощью время-разрешенной ИК-спектроскопии при фотолизе дегазированного раствора фенилазида в гептане при комнатной температуре [26]. Теоретические расчеты показали, что в этих условиях происходит быстрое превращение интермедиата **B** в **C**, что делает промежуточное соединение **B** трудно обнаруживаемым или улавливаемым [27]. А циклизация в замещенные бензазирины (шаг **A** $\rightarrow$ **B**) является лимитирующей стадией всего процесса [12].

Впоследствии, *sp*-гибридизованный атом углерода 1,2-дидегидроазепина **C** атакуется нуклеофилом (HNu: амины, спирты [28, 29], вода [30, 31], 1,3-дикарбонильные соединения [32]) с образованием 1*H*-азепина **D** [33] (Схема 1.2).

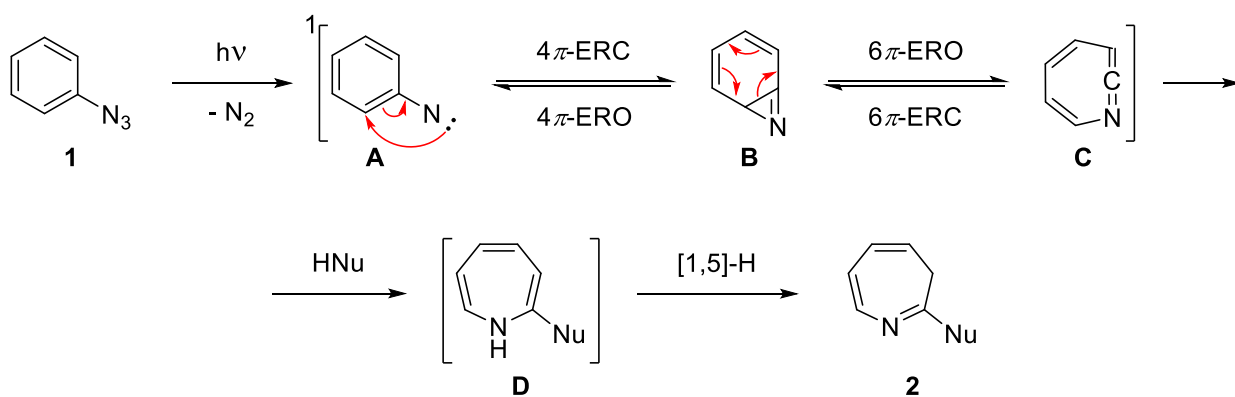


Схема 1.2. Фотохимическое образование *3H*-азепинов

1H-Азепин **D** неустойчив [34], он в три последовательных сигматропных [1,5]-водородных сдвига ([1,5]-H) [35, 36] таутомеризуется в наиболее стабильный *3H*-азепин **2** (Схема 1.3), образование которого подтверждено данными РСА и ЯМР-спектроскопии [37].

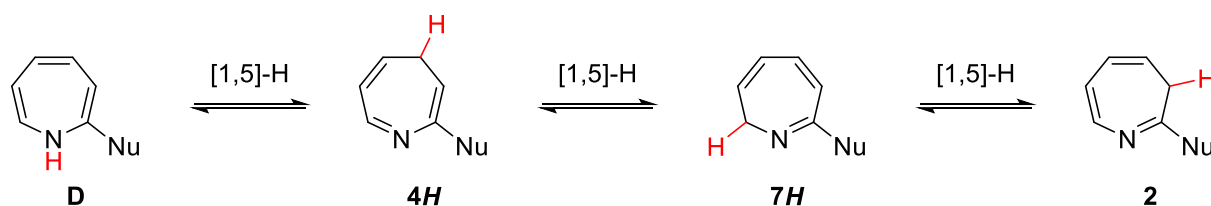


Схема 1.3. Таутомеризация азепинов

1.2. Реакции ароматических нитренов

Из-за протекания побочных реакций синглетных нитренов фотолиз арилазидов может не приводить к образованию азепинов [38] (Схема 1.4). Так, было показано, что нитро-заместители, сильные электронодонорные (метил-, метокси-, диметиламино-) группы, а также «тяжелые атомы» [39] за счет увеличения эффективности спин-орбитального взаимодействия облегчают интеркомбинационную конверсию синглетного нитрена **A** в триплетное состояние **A'**, что снижает выходы циклического кетенимина **C** [26].

Впервые триплетный фенилнитрен **A'** был зарегистрирован Смолинским (Smolinsky), Вассерманом (Wasserman) и Ягером (Yager) в 1962 году методом ЭПР при фотолизе фенилазида в политрифторхлорэтилене при 77 К [40], так как при этой температуре ИКК является доминирующим процессом [41]. Было установлено, что в этих условиях нитрен **A'** стабилен в темноте, но очень чувствителен к свету, при облучении переходит в синглетное состояние и перегруппировывается в циклический кетенимин **C**. При размораживании низкотемпературного стекла триплетный фенилнитрен димеризуется в азобензол [13].

Рекомбинация двух нитренов (как в синглетном, так и триплетном состояниях) кажется наиболее очевидной реакцией (Схема 1.4, Путь 1), хотя на практике образование азосоединений наблюдается редко и с низкими выходами. Причиной служит низкая концентрация нитренов при фотолизе азидов [42]. Однако при флэш-фотолизе их концентрация резко повышается, и рекомбинация нитренов является основным направлением реакции даже при комнатных температурах. Например, при фотолизе концентрированных растворов 4-азидоанизола **3** и 4-азидобифенила **4** в бензоле при 20 °С наблюдается образование сразу трех азосоединений **5-7** в равных количествах из-за рекомбинации разных нитренов [43] (Схема 1.5):

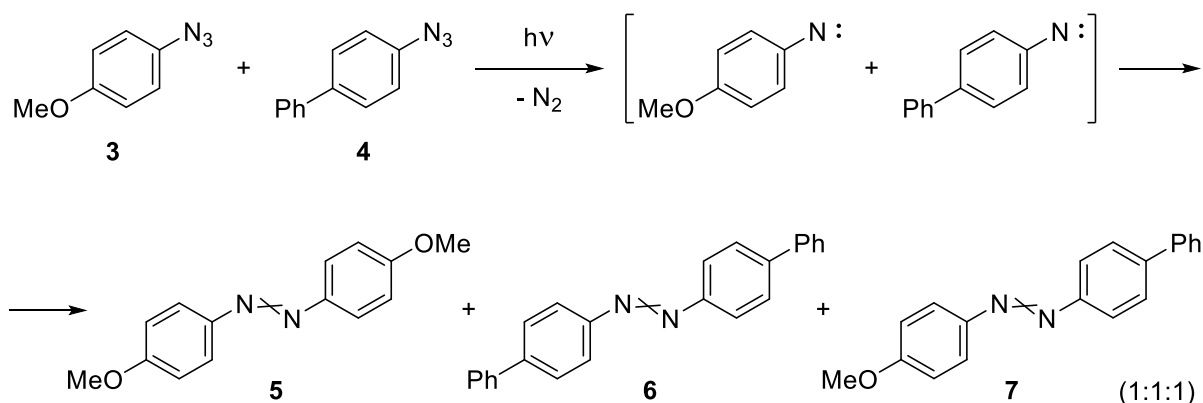


Схема 1.5. Фотолиз 4-азидоанизола **3** и 4-азидобифенила **4**

При исследовании фотолиза 2-азидобифенила **8** кроме соответствующего симметричного азосоединения было обнаружено образование карбазола **9** в качестве основного продукта [44] (Схема 1.6). Показано, что при сенсibilизированном ацетофеноном ($E_T = 74.6$ ккал/моль) фотолизе выходы азосоединения растут, а выходы карбазола уменьшаются до следовых. Полученные данные свидетельствуют о «триплетном» пути образования азосоединений (Таблица 1.1).

Таблица 1.1. Фотолиз 2-азидобифенила с использованием сенсibilизатора

Сенсibilизатор	E_T , ккал/моль	Выход азосоединения, %	Выход карбазола, %
—	—	11	71
Ацетофенон	74.6	5	0
<i>мета</i> -Метоксияцетофенон	72.4	39	0
Бензофенон	68.5	41	0
Трифенилен	66.6	16	70

Считается, что образование азосоединения может происходить по двум путям: димеризацией нитренов или реакцией нитрена с исходным азидом [45]. Препятствием пути рекомбинации может стать растворитель, в котором

производят эксперимент [46], так как отрыв атомов водорода триплетными нитренами является конкурирующей реакцией.

Специфичной реакцией арилнитренов является их внедрение по С-Н [47, 48], О-Н и N-Н [49] связям (Схема 1.6).

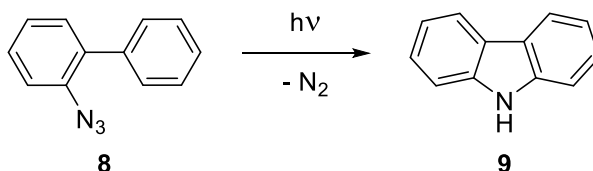


Схема 1.6. Образование карбазола [50]

Эта реакция возможна только для синглетных нитренов с образованием вторичных аминов, тогда как триплетные часто отрывают водород и образуют как первичные амины (последовательный отрыв двух атомов водорода) (Схема 1.4, Путь 2) и реже вторичные (рекомбинация радикалов) [51] (Схема 1.4, Путь 3). В углеводородных растворителях основными продуктами реакции являются азосоединения и олигомерные продукты конденсации (смолы). Под смолами подразумевают продукты полимеризации 1,2-дидегидроазепина [52] или продукты внедрения синглетного нитрена в ароматическое кольцо исходного азида с последующим распадом азидной группы, повторного внедрения и т. д. [53] (Схема 1.7).

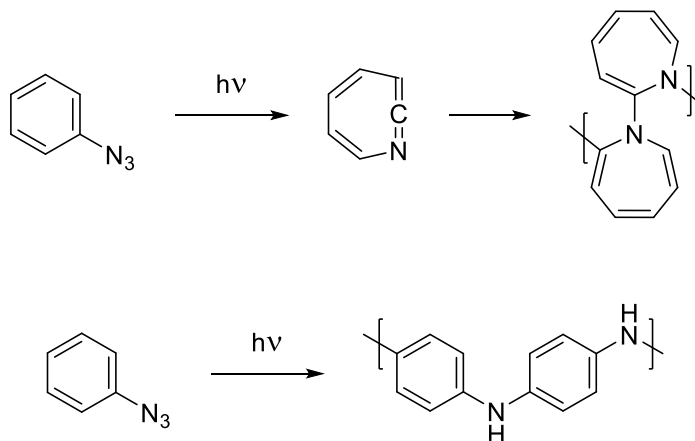


Схема 1.7. Предполагаемые реакции образования «смол»

Лейва (Leyva) и Сагредо (Sagredo) обнаружили, что при фотолизе азидов **10**, у которых оба *орто*-положения замещены фтором, в алифатических аминах образуется существенное количество (~50%) гидразинов **11** [54] (Схема 1.8). Фторирование повышает энергетический барьер для циклизации нитрена **A** в кетенимин **B** в 2-3 раза [55], что и приводит к внедрению синглетного нитрена в N-H связь.

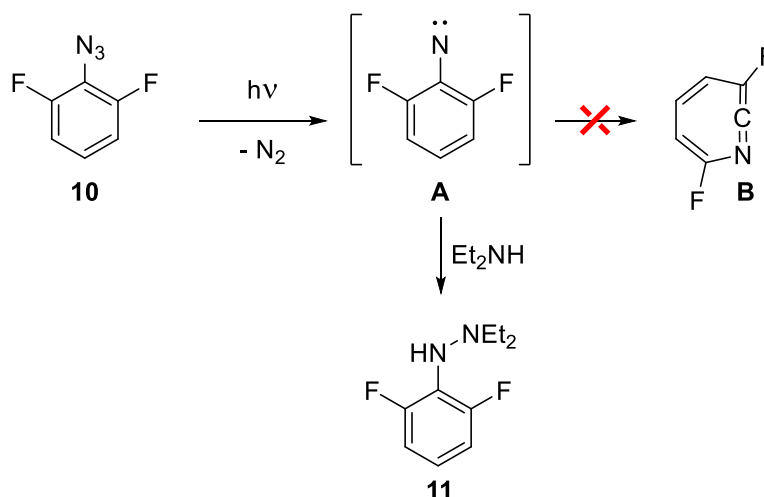


Схема 1.8. Механизм фотоинициированного образования гидразинов

Одум (Odum) и Вольф (Wolf) отметили, что если облучать раствор 1-азидо-4-этинилбензола в диметилаmine источником света с максимумом испускания 350 нм, то мольное отношение гидразина к азепину составляет 88/12, тогда как при 254 нм – 56/44 [56]. Это является примером внедрения нитрена по N-H связи (Схема 1.4, Путь 4).

Наличие свободной электронной пары в нитрене делает возможным его присоединение по кратной связи олефинов. И хотя этот процесс является важным методом синтеза азиридинов, препаративные способы их получения были показаны на небольшом числе примеров [57-59] (Схема 1.4, Путь 5). Азиридины, полученные из синглетных нитренов, сохраняют стереоспецифическую конфигурацию исходного олефина, триплетные же присоединяются в две последовательные стадии с образованием

бирадикального интермедиата без сохранения стереоспецифичности аддукта [60].

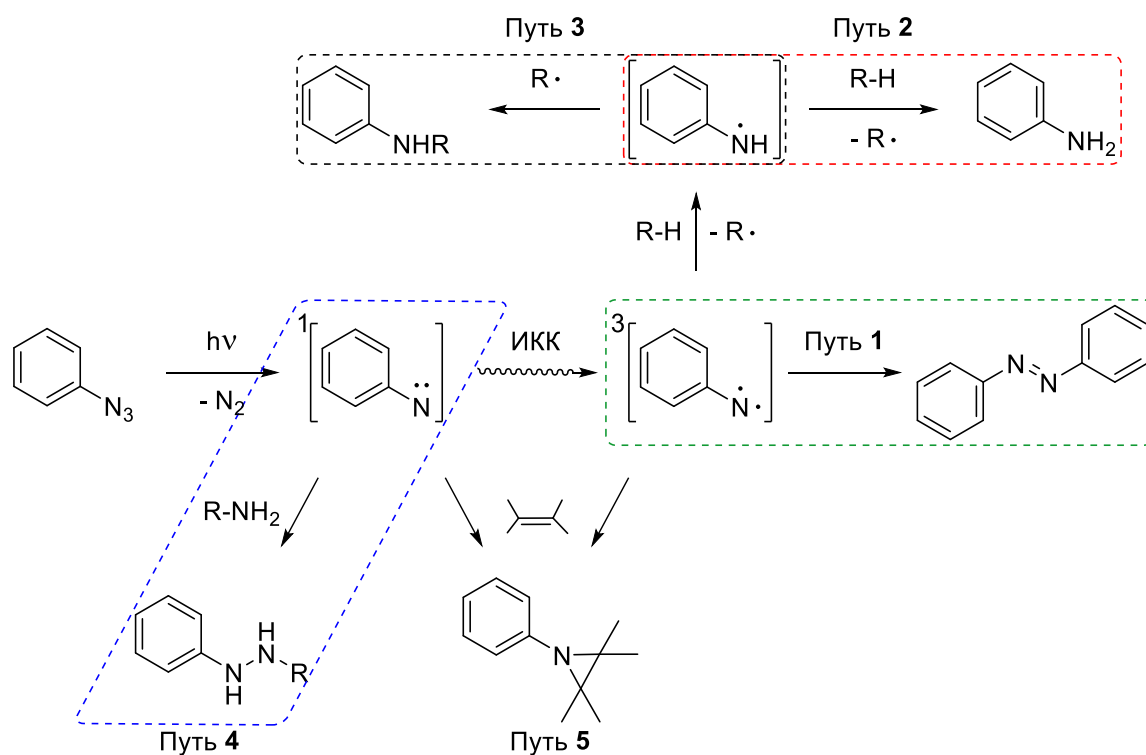


Схема 1.4. Побочные фотолитические реакции ароматических азидов

1.3. Внутримолекулярные превращения азидов

При наличии в *орто*-положении арилазида заместителей с кратными связями возможно протекание внутримолекулярных реакций. Например, 2-азидонитробензол **12**, как в термо-, так и фотоинициированном процессе в ходе 6π -электроциклизации преобразуется в бензофуроксан **13** [61] (Схема 1.9).

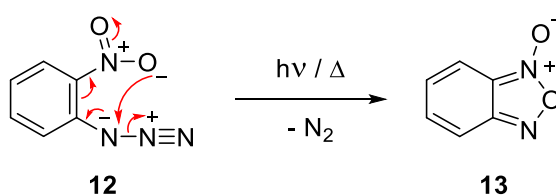


Схема 1.9. Внутримолекулярная циклизация 2-азидонитробензола **12** в бензофуроксан **13**

По аналогичному механизму протекает фотолиз замещенной 2-азидобензойной кислоты **14** в основной среде до бензо[с]изоксазолов **15** [62] (Схема 1.10), однако при термоинициированной циклоконденсации 2-азидобензофенонов **16** они образуются с большими выходами [63] (Схема 1.11).

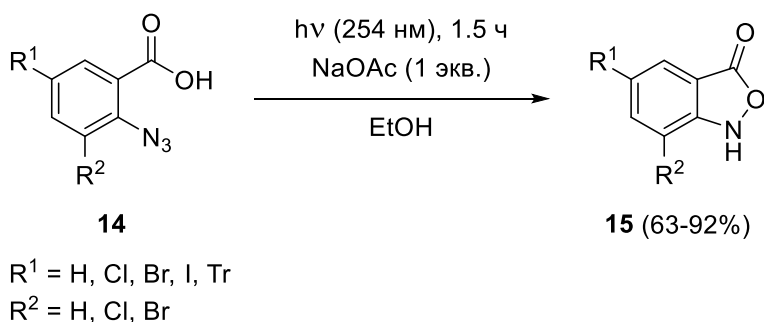


Схема 1.10. Фотоинициированная 6π -электроциклизация 2-азидобензойных кислот **14**

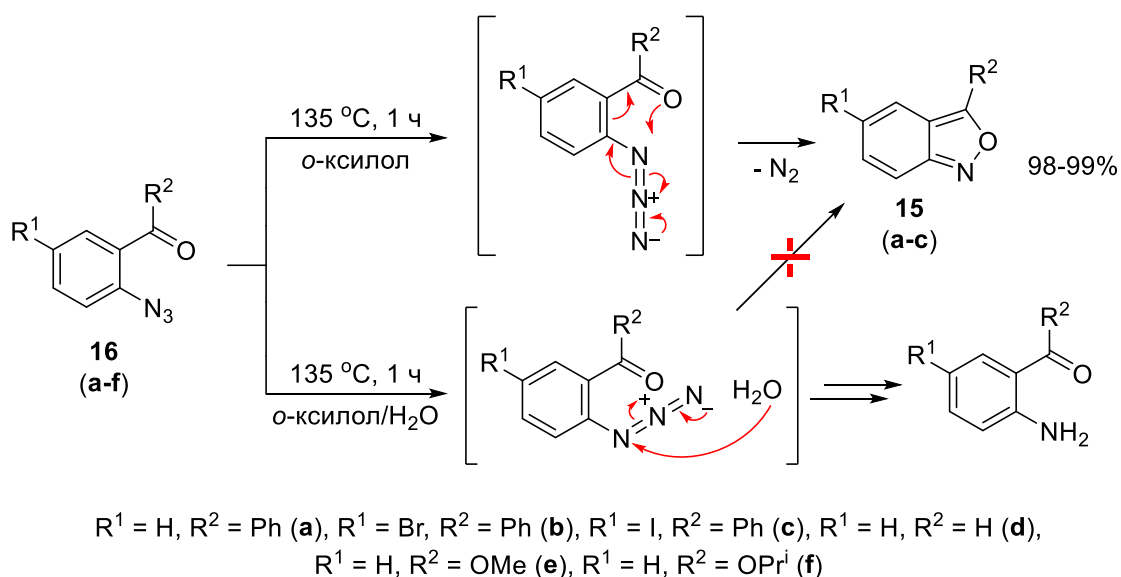


Схема 1.11. Термоинициированное образование бензо[с]изоксазолов **15**

Механизм реакции, изображенной на схеме 1.10, можно представить следующим образом. При фотолизе 2-азидобензойных кислот **14** в присутствии основания происходит образование ионной формы 2-азидобензойной кислоты **14'**. Далее, при облучении образуется электронодефицитный синглетный нитрен **A**. Электроноизбыточная карбоксильная группа интермедиата **A** отдает электронную пару, и в результате 6π -электроциклизации происходит формирование новой N-O связи с образованием интермедиата **B**, который в дальнейшем протонируется с образованием бензо[с]изоксазола **15** (Схема 1.12, Путь 1). В качестве побочной фотохимической реакции арилазида **14** идет образование замещенных 3*H*-азепин-2-онов **17** [64] (Схема 1.12, Путь 2). Чтобы увеличить выход **15**, необходимо сдвинуть равновесие в сторону ионной формы **14'** (образование соли *in situ*).

1.4. Образование азепинов

Как показано ранее на схеме 1.3, существует несколько таутомерных форм замещенных азепинов с наиболее стабильной 3*H*-формой. Стабильные 1*H*-, 2*H*- и 4*H*-формы азепинов были препаративно выделены лишь в единичных случаях. Однако устойчивость различных форм азепинов во многом определяется природой заместителей в азепиновом кольце.

Так, 2*H*-азепин, как структурный мотив алкалоида хальципорона [65], обнаружен в грибах *Chalciporus piperatus*, а также впервые был синтетически получен в виде 3,6-ди-*трет*-бутил-2*H*-азепина [66].

Азепины в 1*H*-форме крайне малоустойчивы, однако *N*-замещенные азепины удается выделить из реакционной смеси. Так, в 1964 году Гафнером (Hafner) был получен этил 1*H*-азепин-1-карбоксилат [67]. Стабилизация 1*H*-формы азепина также увеличивается при наличии в положении С-2 кольца заместителя с карбонильной группой за счет образования внутримолекулярной водородной связи NH-группы кольца с C=O заместителя [68]. Донирование же электронной плотности на азепиновое кольцо, по всей видимости, способствует его дестабилизации и таутомеризации в 3*H*-форму. Так, диметил 2,7-диметил-4*H*-азепин-3,6-дикарбоксилат при нагревании или при обработке этилатом натрия в этаноле количественно перегруппировывается в 3*H*-изомер [69].

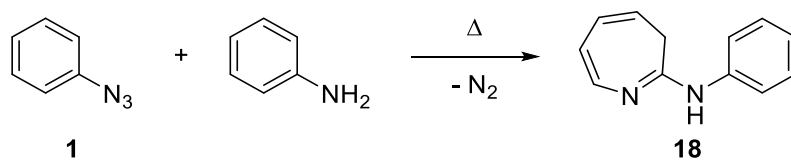


Схема 1.13. Синтез 2-анилино-3*H*-азепина **18** при термоллизе фенилазида **1** в анилине

Впервые методика синтеза 2-анилино-3*H*-азепина **18** при термоллизе раствора фенилазида **1** в анилине была описана в работе Вольфа (Wolff) в 1912

году [70] (Схема 1.13). Позже, Деринг (Doering) и Одум (Odum) осуществили фотохимическую реакцию фенилазида **1** с использованием диэтиламина в качестве нуклеофила [37], а Сплиттер (Splitter) и Кальвин (Calvin) показали, что азепин образуется только из синглетного нитрена [71].

ДеГрафф (DeGraff) с сотрудниками были первыми, кто исследовал влияние низких температур на фотохимические реакции фенилазида [33]. Они обнаружили, что абсолютная скорость образования 1*H*-азепина практически не зависит от температуры. Позже, при облучении фенилазида в растворе 2-метилтетрагидрофурана с диэтиламином было обнаружено, что с понижением температуры количество азепина уменьшалось и при температуре 173 К регистрировалось в следовых количествах [39].

Тогда было сделано предположение, что фотолиз фенилазида при 77 К в стеклующейся при замораживании смеси пяти частей диэтилового эфира, пяти частей изопентана и двух частей этанола ведет к образованию 1,2-дидегидроазепина и триплетного фенилнитрена в качестве стабильных соединений. Кратковременный фотолиз низкотемпературной стеклообразной матрицы с последующим плавлением приводил к димеризации триплетных нитренов с образованием небольшого количества (8%) азобензола. При продолжении облучения соотношение этих продуктов достигало 1/1 по молям, а уже через час облучения азепин становился основным продуктом реакции. В то время как выход азепина постоянно увеличивался с увеличением воздействия света, выход азобензола оставался неизменным [72]. Хейес (Hayes) и Шеридан (Sheridan) обнаружили, что фотолиз фенилазида при 10 К дает смесь 80% триплетного фенилнитрена и 20% 1,2-дидегидроазепина, и что это соотношение не зависит от матрицы (аргон, азот или 2-метилбутан) [73].

Эти эксперименты показывают, что нитрен является продуктом первичного фотолиза, а 1,2-дидегидроазепин – вторичного, который присоединяет нуклеофилы с образованием азепинов.

В спиртах ароматические азиды также перегруппировывались с расширением бензольного цикла до азепинового. Фенилазид **1** при фотолизе в

метаноле образует 11% 2-метокси-3*H*-азепина **19** [74]. Однако в присутствии сильных оснований, таких как метилат калия, фотолиз фенилазида **1** приводил к образованию 3*H*-азепин-2-она **20** [75] (Схема 1.14). Образование азепин-2-онов при фотолизе арилазидов в метаноле в присутствии метилата калия было показано авторами на нескольких примерах [76], но механизм этой реакции предложен не был.

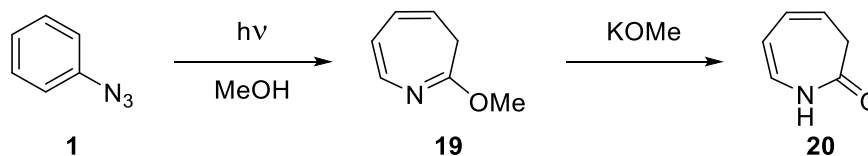


Схема 1.14. Фотолиз фенилазида **1** в метаноле

Как и в реакциях с *N*-центрированными нуклеофилами в случае спиртов на выходы продуктов существенно влияют заместители арилазида. В работе [29] утверждается, что расширение кольца *орто*-замещенных ароматических азидов обусловлено стабилизацией образующегося синглетного нитрена атомом кислорода карбонильной группы. Так, арилазиды, имеющие карбонильную группу в *орто*-положении, подвергаются расширению кольца до 2-метокси-3*H*-азепинов с хорошими выходами при фотолизе в метаноле [77]. Браун (Brown) и сотрудники обнаружили, что азиды, содержащие в *пара*- и *орто*-положениях некоторые акцепторные ($-\text{SO}_2\text{NHR}$, $-\text{CONH}_2$) группы, также перегруппировывались в азепины [78]. А уже через год Пурвис (Purvis) с коллегами показал, что не только 2-замещенные электроноакцепторными ($-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}$) группами азиды способствуют образованию азепинов, но и в любом другом положении (*мета*- CO_2Me , *пара*- CO_2Me , *пара*- CN), хотя и с меньшими выходами [30] (Схема 1.15). Доноры электронной плотности, наоборот, подавляют образование 1,2-дидегидроазепина, предположительно, нитрен должен быть достаточно электрофильным для того, чтобы произошла циклизация [79].

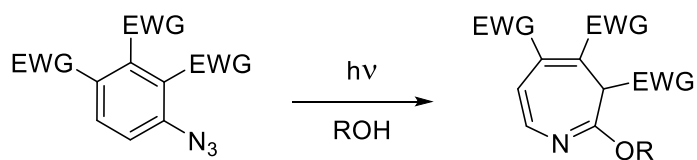


Схема 1.15. Фотохимическая реакция арилазидов со спиртами

Необычным можно считать 2-азидобензонитрил, как и ряд некоторых других 2-замещенных арилазидов, при фотолизе которых образуется не один, а сразу два 3*H*-азепина. Это связано с различной атакой углеродного атома электронной пары атома азота арилнитрена [30, 80, 81] (Схема 1.16).

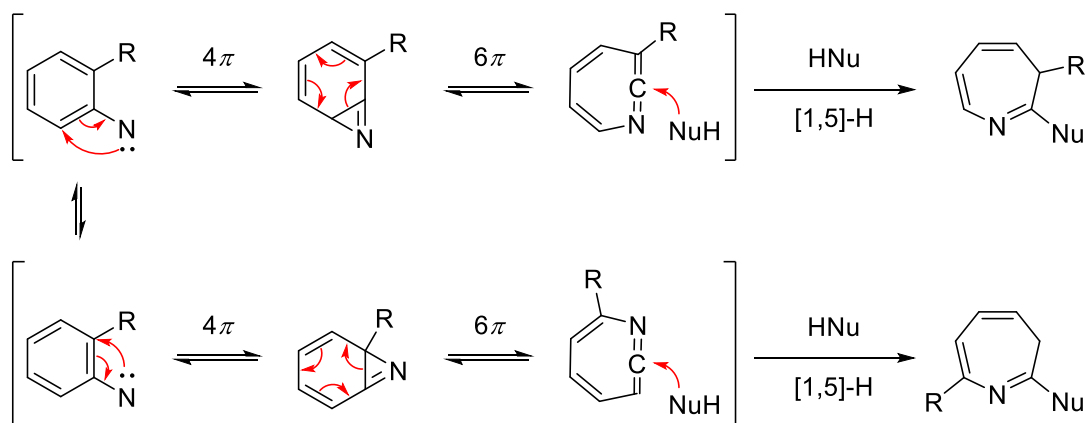


Схема 1.16. Образование 2,3- и 2,7-дизамещенных азепинов

Аналогичные результаты получаются при действии нуклеофилов на *орто*-замещенный нитрен, полученный в результате термолиза 2-нитротолуола **21** с трибутилфосфином [82]. Стоит заметить, что после проведения реакции основным продуктом является 2,3-дизамещенный 3*H*-азепин, содержание которого со временем только увеличивается. Так, после 24 часов нагрева при 100 °С образуются два азепина в мольном соотношении 90/10 в метаноле (67/33 в диэтилаmine) (Схема 1.17). В результате недельного нагрева при 70 °С отношение уже становится 99/1 (91/9) соответственно.

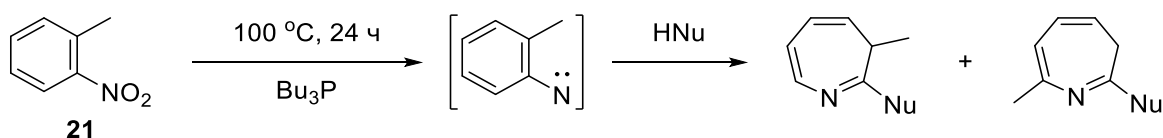


Схема 1.17. Реакция 2-нитротолуола **21** с трибутилфосфином

С другой стороны, 2,7-дизамещенный азепин становится основным продуктом при более высоких температурах: при 150 °С соотношение 50/50 в метаноле (20/80 в диэтилаmine). При более низких температурах реакция контролируется кинетически, а при повышенной температуре - через термодинамически стабильный промежуточный продукт, несмотря на более высокую энергию активации и низкую скорость (Рисунок 1.1).

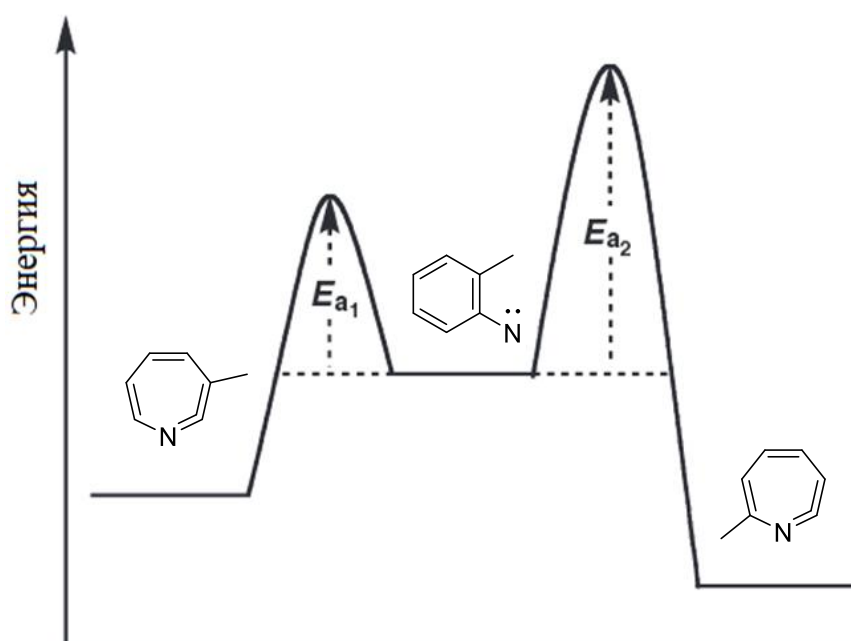
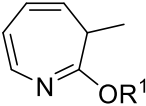
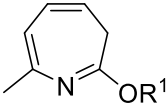
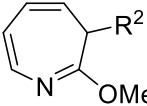
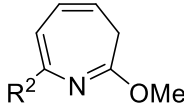


Рисунок 1.1. Энергетический профиль реакции образования 1,2-дидегидроазепинов

В работе [83] было показано, что при увеличении размера заместителя как в бензольном кольце, так и нуклеофиле, из-за стерического фактора образуется в основном 2,7-дизамещенный азепин (Таблица 1.2).

Таблица 1.2. Зависимость выходов от заместителей


 +
 


 +
 

R ¹	Соотношение выходов 2,3- к 2,7-азепину
Me	1.00
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	0.33
Pr ⁱ	0.05
Bu ^t	0.00

R ²	Соотношение выходов 2,3- к 2,7-азепину
Me	1.00
Et	0.17
Pr ⁱ	0.09
Bu ^t	0.00

При *para*-замещении наблюдается единственный 5-замещенный азепин, потому что вне зависимости от направления циклизации нитрена, образуется один и тот же 1,2-дидегидроазепин. А вот при фотохимической реакции *мета*-замещенных азидов **22** ожидалось образование сразу двух продуктов из-за включения нитрена во 2 или 4 положение по отношению к заместителю и отсутствие между ними сопряжения. Но был получен лишь один азепин **23** с «орто-вставкой» [30] (Схема 1.18).

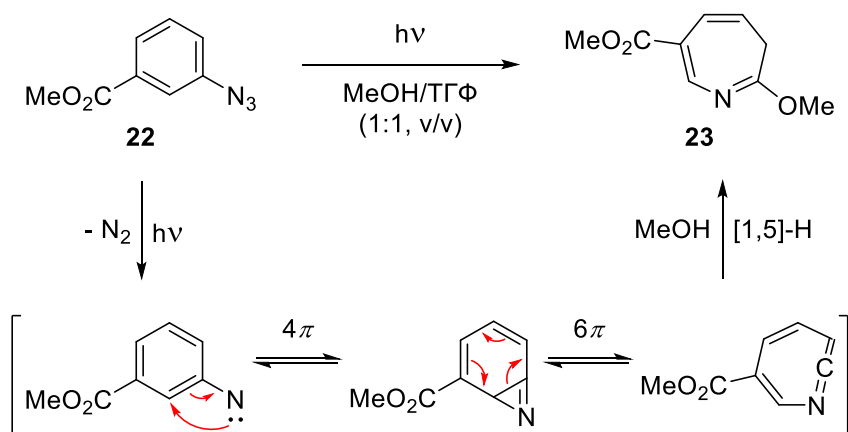


Схема 1.18. Фотолиз метилового эфира 3-азидобензойной кислоты **22**

1.5. Перегруппировки азепинов

Как говорилось ранее, самой стабильной формой азепина является цикл с sp^3 -гибридизованным углеродом в третьем положении кольца (3*H*-азепин). Но существуют условия, в которых появляются и другие формы или совсем другие соединения. Так, при термоллизе предварительно не выделяемого метил 7-фенил-2*H*-азепин-2-карбоксилата **24** образуется 1*H*-азепин **25**, дополнительно стабилизированный водородной связью [84] (Схема 1.19).

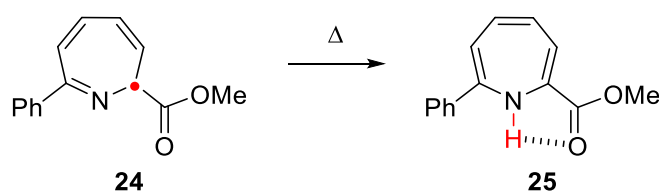


Схема 1.19. Образование 1*H*-азепина **25**

Кимуре (Kimura) с соавторами удалось превратить 3*H*-азепин **26** в 2*H*-форму **27** под действием брома [85]. Однако после выделения из реакционной смеси азепин **27** обратно таутомеризовался в более стабильную 3*H*-форму **26** (Схема 1.20).

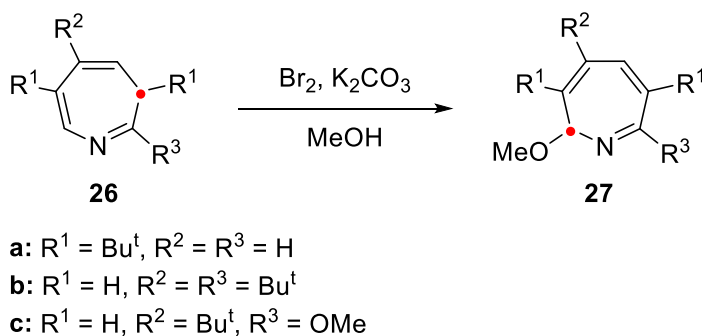


Схема 1.20. Превращение 3*H*-азепинов **26** в 2*H*-форму **27**

В полностью замещенных 3*H*-азепинах **28** также возможна таутомеризация. Это может происходить потому, что [1,5]-водородные сдвиги

всегда движутся в направлении двойной связи C=N, а не в направлении двойной связи N=C [86] (Схема 1.21).



Схема 1.21. Таутомеризация 3*H*-азепина **28**

Длительное облучение тоже негативно сказывается на азепинах [87]. Так, 2-замещенные 3*H*-азепины **29** после нескольких часов облучения ртутной лампой (> 280 нм, Согах-фильтр) перегруппировывались в 3-замещенные 2-азабицикло[3.2.0]гепта-2,6-диены **30** [88], то есть происходит внутримолекулярная [2+2]-электроциклизация (Схема 1.22).

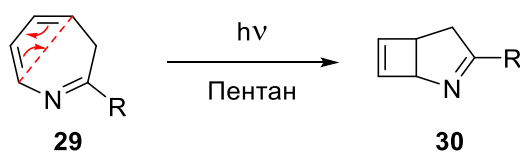


Схема 1.22. Внутримолекулярная [2+2]-электроциклизация 3*H*-азепинов

Эта реакция протекает иначе, чем фотолиз углеродного аналога азепинов – циклогепта-1,3,5-триена (более подробно описано ниже), который при наличии заместителя в С-1 положении изомеризуется в 5-замещенный бицикло[3.2.0]гепта-2,6-диен [89] (Схема 1.23).

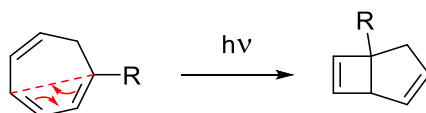


Схема 1.23. Внутримолекулярная [2+2]-электроциклизация 1-замещенных циклогептатриенов

1.6. Сужение семичленных ненасыщенных циклов

1.6.1. Равновесие циклогептатриен-норкарадиен

Простейшим семичленным ненасыщенным циклом является 1,3,5-циклогептатриен (тропилиден), впервые полученный Ладенбургом (Ladenburg) в 1881 году [90]. Одной из главных особенностей циклогептатриена является наличие трех двойных связей в цикле [91], что делает молекулу менее стабильной и более реакционноспособной, чем более распространенные ароматические соединения. Циклогептатриены получают по реакции, открытой Бюхнером (Buchner) и Курциусом (Curtius) в 1885 году [92]. Она заключается в термическом или фотохимическом разложении диазосоединения **31** с образованием свободного карбена, который может циклопропанировать бензол, образуя производное норкарадиена **A**, которое подвергается 6π -электроциклическому дисротаторному раскрытию с образованием циклогептатриена **32** (Схема 1.24).

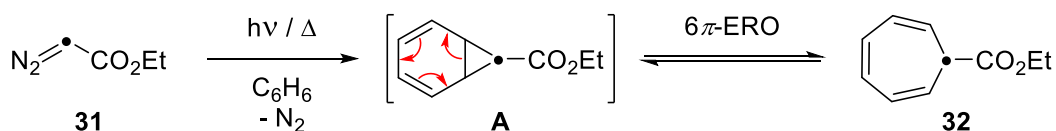


Схема 1.24. Образование циклогептатриена (реакция Бюхнера)

Продукт **32** существует как смесь изомерных циклогептатриенов **33-35**, которые появляются после серии [1,5]-водородных сдвигов, тем самым подтверждая существование циклогептатриена [93] (Схема 1.25).

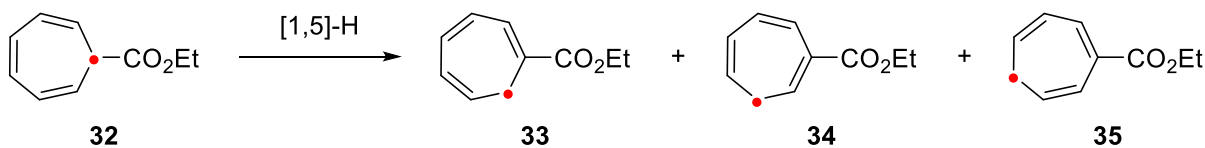


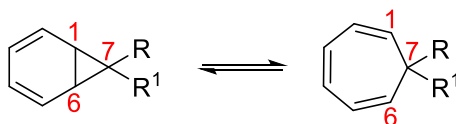
Схема 1.25. Изомерия циклогептатриена **32**

Хотя тропилиден был знаком химикам в течение длительного времени, его валентный изомер - норкарадиен, образующийся при 6π -электроциклическом замыкании кольца циклогептатриена, обычно не наблюдается. Однако, как видно из схемы 1.24, циклогептатриены **32** находятся в таутомерном равновесии с соответствующими им норкарадиенами **A**. В целом равновесие смещено в сторону семичленного цикла из-за напряженного циклопропанового кольца бицикла **A** [94]. Существование норкарадиена было предметом многочисленных споров, которые, в итоге, были разрешены в 1980-х годах. Так, Венер (Wehner) и Гюнтер (Guenther) при низкотемпературном ЯМР-анализе циклогепта-2,4,6-триен-1-карбоновой кислоты («кислоты Бюхнера») обнаружили 3% бицикла [95]. Рубину (Rubin) методом УФ-спектроскопии при 77 К удалось зарегистрировать норкарадиен и снять кинетику его превращения в циклогептатриен [96]. Существование таутомера норкарадиена также было неопровержимо подтверждено посредством улавливания этого соединения в реакциях циклоприсоединения и анализа циклоаддуктов [97-99].

Как уже говорилось, циклогептатриен является более стабильным изомером, чем норкарадиен, потому что его энтропия больше энтропии бициклического продукта [100]. Однако положение равновесия может быть сдвинуто за счет стерических и электронных факторов, благоприятствуя норкарадиену [101].

Так, было обнаружено, что если в таблице 1.3 $R = CN$, $R^1 = H$, то преобладает форма циклогептатриена [102], однако, если оба заместителя являются нитрильными группами, то наблюдается исключительно форма бицикла **36** [103]. Гидролиз этого 7,7-дицианоноркарадиена **36** перекисью водорода в присутствии карбоната натрия приводит к сохранению норкарадиеновой структуры **37** [104] (Схема 1.26).

Таблица 1.3. Влияние заместителей в С-7 положении на равновесие



R	R ¹	Основной продукт
H	H	Циклогептатриен
EDG	EDG	Циклогептатриен
EWG	H / Alk	Циклогептатриен
CN	CF ₃	Циклогептатриен / Норкарадиен
EWG	EWG	Норкарадиен

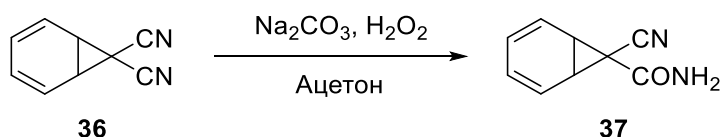


Схема 1.26. Гидролиз 7,7-дицианоноркарадиена **36**

При замене одной группы на CF₃ равновесие смещается в сторону семичленного цикла в мольном соотношении 80/20 [105], при замене и второй группы – 100/0 [106]. Если в качестве заместителей были карбоксильная и алкильная группы, то с увеличением размера алкильной группы равновесие смещалось в сторону циклогептатриена из-за стерических затруднений [107]. Аналогичные результаты получились при замене карбоксильной группы на нитрильную кроме случая, когда в качестве второго заместителя была *трет*-бутильная группа [108]. Если R и R¹ – алкилы, то наблюдается только форма циклогептатриена [109].

Таким образом, электронодонорные заместители сдвигают равновесие в сторону циклогептатриена [110], а π -акцепторы стабилизируют форму бицикла [111]. Такие выводы подкрепляются изучением циклопропанов в качестве ближайших структурных аналогов [94, 112]. Это подтверждают

Дурмаз (Durmaz) и Коллмар (Kollmar), отметившие, что заместители, отнимающие σ -электроны, дестабилизируют норкарадиен, в результате чего преобладает циклогептатриен [113].

Структурные модификации в самом кольце тоже заслуживают особого внимания. В частности, включение метокси-группы [114], хлора [115] и брома в 2,5- и 3,4-положения стабилизирует структуру норкарадиена. В целом, снижение влияния заместителей при стабилизации норкарадиена можно представить следующим порядком: 2-Ph > 2-Br ~ 2-Me > 3-Me > H > 1-Me [116]. Введение объемных заместителей в положения C-1 и C-6 дестабилизирует циклогептатриен.

1.6.2. Сужение циклогептатриенов до бензольных производных

Наличие таутомера норкарадиена увеличивает реакционную способность циклогептатриена. Из-за малой стабильности циклопропанового кольца разрыв С-С связи является довольно частым явлением. В процессе термоллиза при высоких температурах незамещенный циклогептатриен **38** переходит в толуол **40** [117, 118], а 7-метилциклогептатриен **39** – в этилбензол **41** [119] (Схема 1.27).

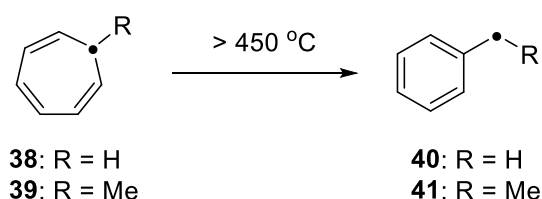


Схема 1.27. Термоиницированная перегруппировка циклогептатриенов

7-Метокси- **42** и 7-этокси- **43** циклогептатриены в тех же условиях образуют 4 основных продукта: *орто*-крезол **44** (37/20%), толуол **40** (8/26%), фенол **45** (18/11%) и 25% изомерного крезол **46** [120] (Схема 1.28).

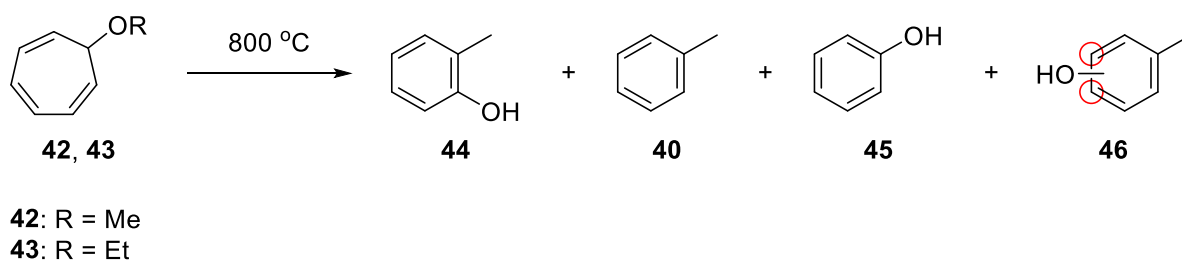


Схема 1.28. Пиролиз 7-алкоксциклогептатриенов

Электроноакцепторные заместители в кольце облегчают перегруппировку. Так, при сольволизе в водном ацетоне 7-(трихлорметил)циклогептатриена **47** наблюдается образование β,β -дихлорстирола **48**. Аналогичная реакция наблюдается при замещении двух групп хлора на карбоэтильные, вероятно, по E2-механизму [121] (Схема 1.29).

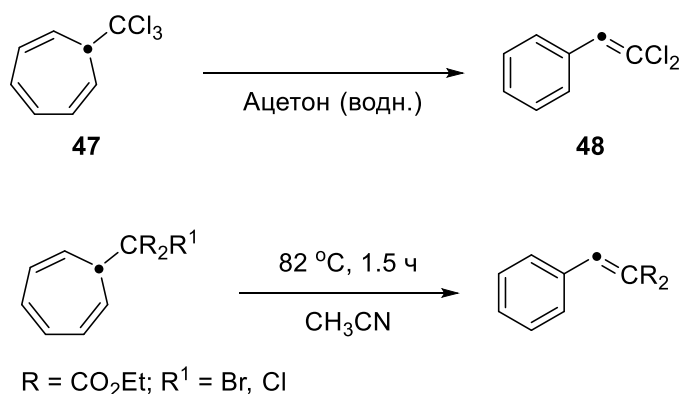


Схема 1.29. Сужение циклогептатриенов до стиролов

Енольный таутомер дигидротропонового производного **49** при перемешивании в хлористом метиле при 0 °C в течение 2 часов превращается в производное фенола **50** с выходом 72% [122] (Схема 1.30).

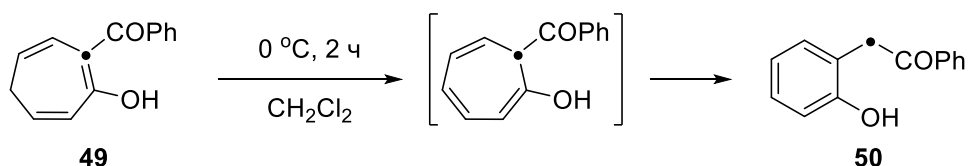


Схема 1.30. Образование замещенного фенола

7-Этинилциклогептатриен **51** с добавкой трифторуксусной кислоты количественно изомеризуется в фенилаллен **52**. Примечательно, что наличие *tert*-бутильных групп в положении C-2 и C-5 семичленного кольца ускоряет протекание реакции в 370 раз из-за стабилизации таутомера – норкарадиена [123] (Схема 1.31).

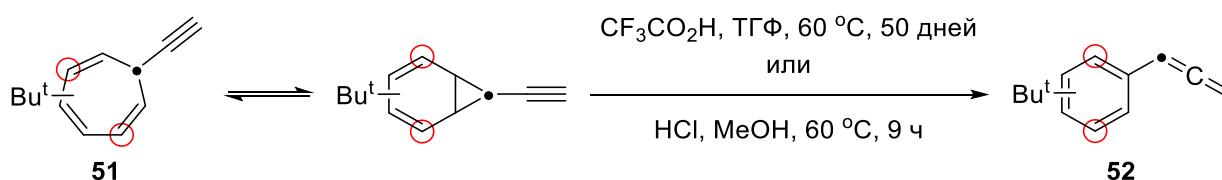


Схема 1.31. Образование фенилаллена **52**

Если *трет*-бутильная группа находится в С-1 положении, то перегруппировка проходит, преимущественно, с сохранением этой группы в конечном продукте [124] (Схема 1.32).

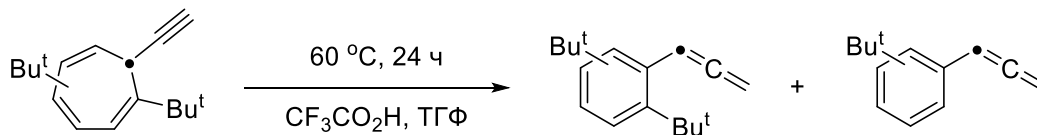


Схема 1.32. Влияние *трет*-бутильной группы

Реакция сужения семичленного цикла до бензилгалогенида демонстрируется при воздействии хлорида теллура (IV) на 3,7,7-триметилциклогептатриен **53** в хлористом метиле. В этих условиях через 15 минут образовывался 3-метил-1-(2-хлорпропан-2-ил)бензол **54** с хорошими выходами [125, 126] (Схема 1.33).

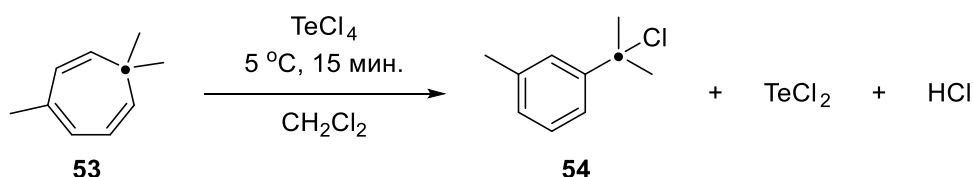


Схема 1.33. Реакция 3,7,7-триметилциклогептатриена и хлорида теллура (IV)

При кипячении циклогепта-2,4,6-триен-1-карбонитрила в ацетонитриле в течение 4 часов в присутствии ацетата палладия (II) наблюдалось сужение семичленного кольца с образованием *орто*- и *пара*-формилбензонитрилов с очень низкими выходами (2 и 1% соответственно) (Схема 1.34А). Если в реакции участвует этил циклогепта-2,4,6-триен-1-карбоксилат, то выходы обоих этил формилбензоатов составляют уже по 8%, и появляются два новых бензольных производных: первый – результат сохранения CH_2 -группы, второй – ее выброса (3 и 8%) [127] (Схема 1.34В).

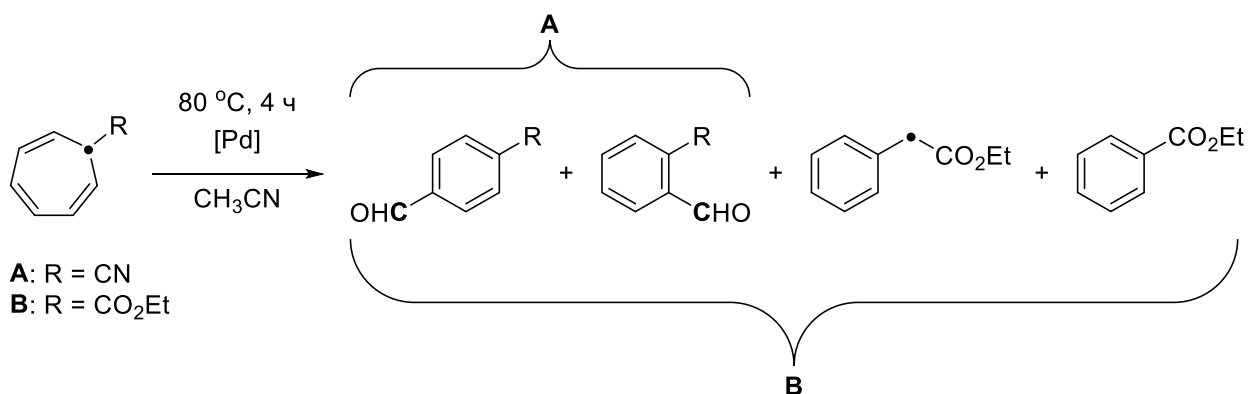


Схема 1.34. Сужение 7-замещенных циклогептатриенов в присутствии ацетата палладия (II)

Подобные результаты с образованием замещенных бензальдегидов прослеживались окислением 7-замещенных циклогептатриенов **55** в присутствии хлорида меди (I) и нитрозобензола, катализируемых золотом (I). Реакция протекает через образование нитрона **56**, гидратация которого дает альдегиды (преимущественно в *пара*- **57** (30-60%) и *орто*- **58** (~30%) положениях) [128] (Схема 1.35).

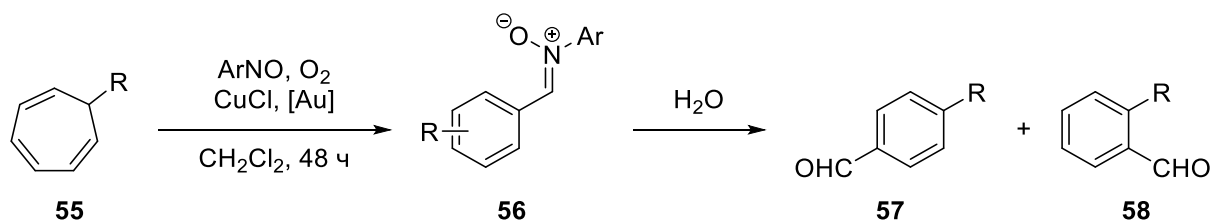


Схема 1.35. Окислительное сужение цикла

Во всех этих случаях можно отметить некое сходство, заключающееся в том, что сужение циклогептатриенового кольца облегчается наличием таутомера норкарадиена, в котором за счет специфически расположенной уходящей группы циклопропановое кольцо диссоциирует в алкен (аллен [129-131], илид [132, 133]).

Еще более распространенными реакциями сужения семичленных циклов являются реакции окисления солей тропилия **59**. Наиболее значимыми можно считать перегруппировки с использованием пероксида водорода [134-

136] и *мета*-хлорнадбензойной кислоты [137] до бензола **60** (Схема 1.36, 1), хромовой кислоты [102, 138] до бензальдегида **61** (Схема 1.36, 2), а также аммоний-церий (IV) нитрата [139], пероксида натрия и надпероксида калия [140] с образованием сразу двух продуктов (Схема 1.36, 3).

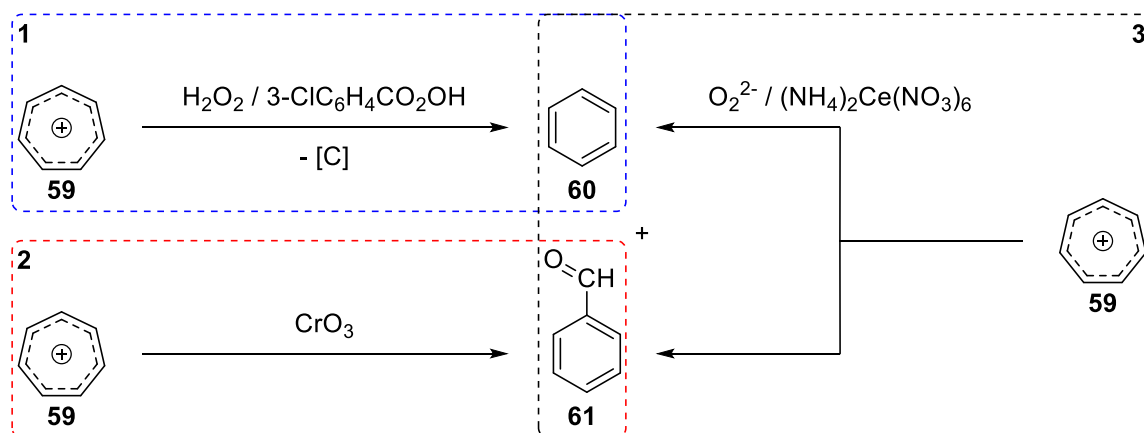


Схема 1.36. Окисление катиона тропиля **59**

С развитием исследований каталитических реакций циклогептатриены стали активно применяться в качестве источника карбенов, улавливаемых алкенами, в так называемых реакциях «ретро-Бюхнера». Например, при воздействии родиевого катализатора на смесь гексаметилциклогептатриенов **62-65** были получены гекса- **66** и пентаметилбензолы **67**, что указывает на выброс sp^3 -гибридизованного атома углерода семичленного цикла [141] (Схема 1.37).

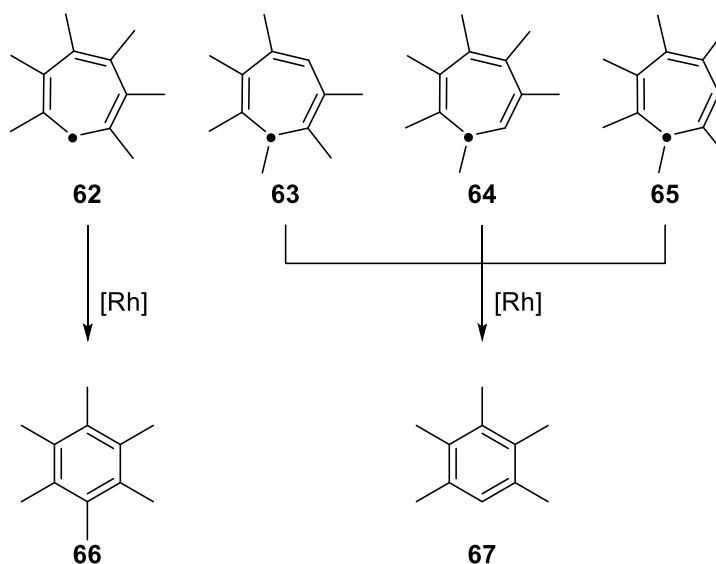


Схема 1.37. Образование замещенных бензолов **66** и **67** в присутствии $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$

В подобных процессах используются катализаторы на основе золота (I) [142-145], родия (II) [146], железа (III) [147], цинка (II) [148]. Примечательно, что зачастую описываются работы с использованием только 7-замещенных тропилиденов с сужением до бензола, реже с выделением 1,3,5-триметилбензола или гексаметилбензола (Схема 1.38).

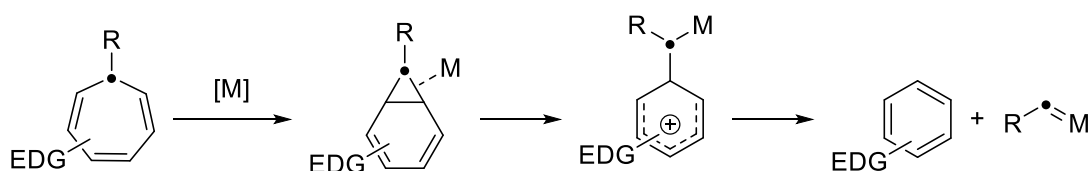


Схема 1.38. Реакция «ретро-Бюхнера»

1.6.3. Сужение до бицикло[3.2.0]гепта-2,6-диенов

Циклогептатриены, как уже упоминалось ранее в главе «Перегруппировки азепинов», также могут перегруппировываться в фотоинициированной реакции. В статье Добена (Dauben) и Каргилла (Cargill) [149] тропилиден **38** подвергался облучению в течение 200 часов ртутно-кварцевой лампой высокого давления с образованием 34% продукта [2+2]-циклоприсоединения (Схема 1.39). Образование бицикло[3.2.0]гепта-2,6-диена **68**, как полагают, происходит из электронно-возбужденного циклогептатриена **38**. А вот изомеризация в толуол **40** (Схема 1.27) происходит из колебательно-возбужденного основного состояния молекулы, которая образуется в результате внутренней конверсии из электронно-возбужденного состояния [150].

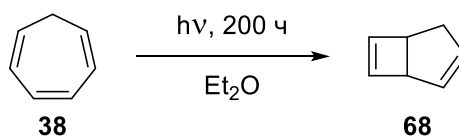


Схема 1.39. Фотолиз циклогептатриена **38**

При облучении циклов **42**, **43** с замещением в положении С-7 алкокси-группами наблюдается образование 5-алкоксибицикло[3.2.0]гепта-2,6-диенов **69** и **70** с количественными выходами [89] (Схема 1.40). Подтверждением положения алкокси-группы в бициклах **69**, **70** служил их термолиз с образованием 1-алкоксициклогептатриенов **71**, **72**.

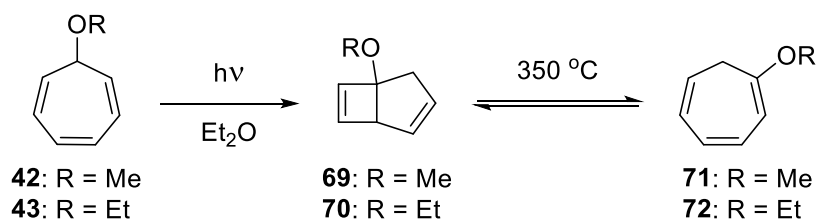


Схема 1.40. Фотолиз 7-алкоксициклогептатриенов **42** и **43**

Однако, если в С-7 положении находится карбоэтильная группа **32**, то реакция протекает по-другому [151, 152]. По мере увеличения времени облучения наблюдалось образование смеси 2- **34** и 3-замещенных **35** циклогептатриенов через [1,7]-водородные сдвиги с преобразованием в соответствующие бициклы **73-76** (Схема 1.41).

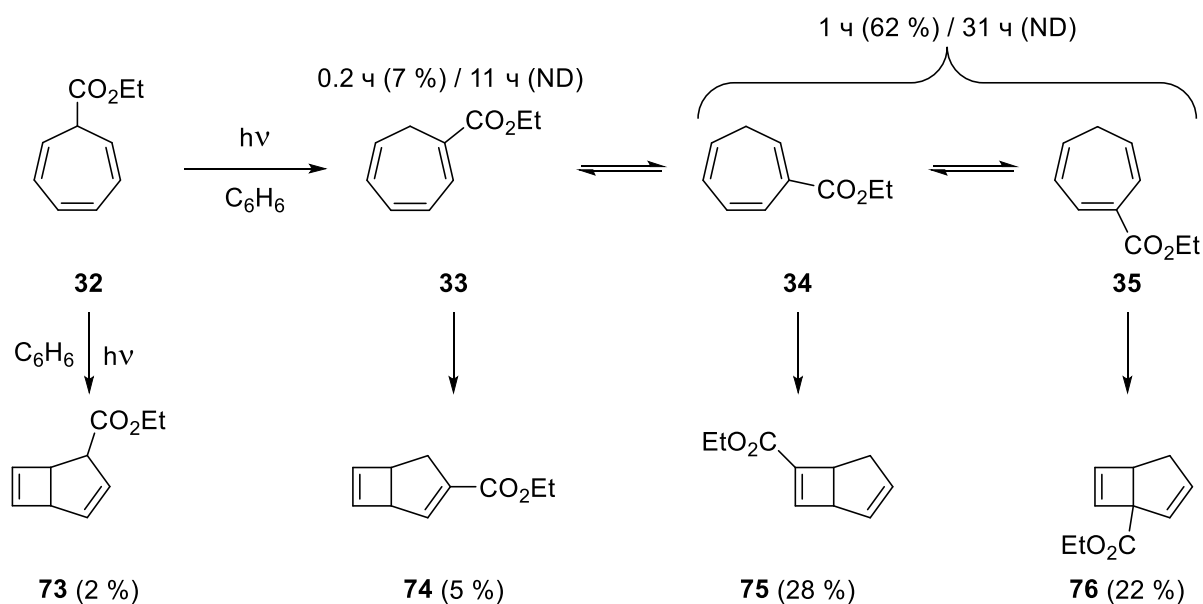


Схема 1.41. Фотолиз этил циклогепта-2,4,6-триен-1-карбоксилата **32**

При работе с триметил-замещенными циклогептатриенами было обнаружено, что, хотя тропилиден имеет несколько таутомеров из-за водородных и метильных сдвигов [153], в процессе облучения получается лишь один бициклический продукт. Так, 3,7,7-триметилциклогептатриен **53** в бензоле при облучении перегруппировывался в 4,4,7-триметилбицикло[3.2.0]гепта-2,6-диен **78** [154] (Схема 1.42, 2), фотолиз 2,7,7-триметилциклогептатриена **77** – одного из продуктов термоллиза 3,7,7-триметилциклогептатриена в газовой фазе [155], приводил к образованию 2,4,4-триметилбицикло[3.2.0]гепта-2,6-диена **79** с 35% выходом [156] (Схема 1.42, 1).

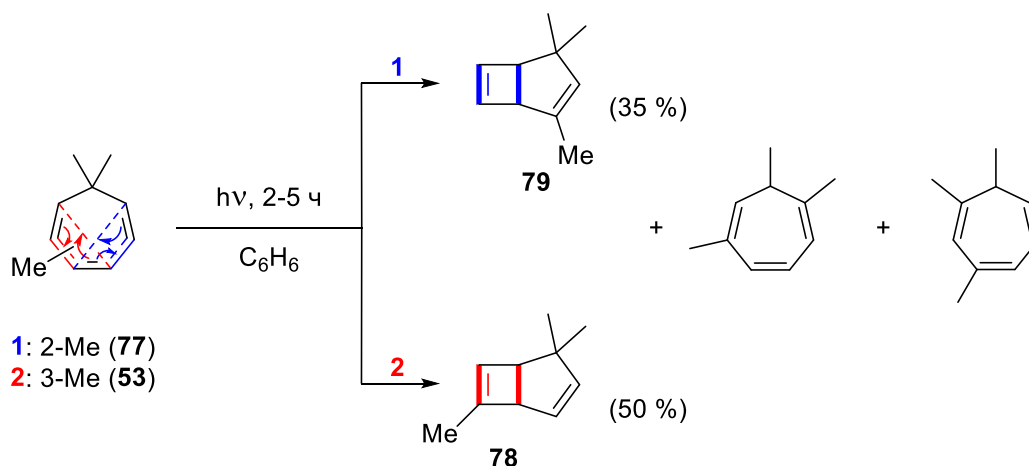


Схема 1.42. Влияние положения заместителя на образование бицикло[3.2.0]гепта-2,6-диена

Из этих данных можно сделать вывод, что электронодонорные заместители в положениях С-1, С-3, С-5 и электроноакцепторные заместители в положениях С-2, С-4, С-6 облегчают внутримолекулярное сужение цикла по положениям С-1 – С-4 [157]. Циклогептатриены, замещенные в положении С-7 акцептором, быстро перегруппировываются в 2-замещенные формы; если заместитель в положении С-7, С-1 или С-3 – донор, то основным продуктом является 7-замещенная форма.

1.6.4. Скелетные перегруппировки тропонов и трополонов

Тропон – это небензоидное ароматическое соединение, характеризующееся семичленным углеродным кольцом с тремя двойными связями и кето-группой, образованное путем окисления [158-161], циклизации [162-166] или циклоприсоединения [167, 168] соответствующих предшественников. Тропон и его производные, такие как трополоны, встречаются в различных природных продуктах и имеют потенциальное применение в фармацевтике и биотехнологии [169, 170].

Реакции с сужением этих семичленных циклов были известны еще с 50-х годов прошлого столетия, они до сих пор востребованы и проводятся для перестроек различных молекул. Так, замещенные хлором [171], бромом [172], йодом [173] и др. [174] тропоны **80** в растворе спиртовой щелочи перегруппировываются в замещенную бензойную кислоту **81** (Схема 1.43). Опыты с меченым углеродом ^{14}C доказали, что карбонильный углерод в исходном соединении становится углеродом в карбоксильной группе [175].

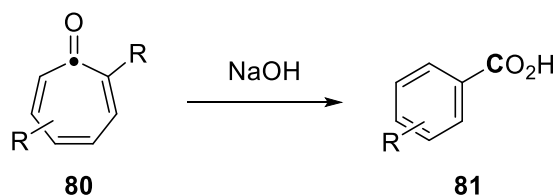


Схема 1.43. Сужение замещенных тропонов

Похоже себя ведут и производные тропона – трополоны **82** [176, 177]. Но реакция протекает очень медленно, при высокой температуре и только с щелочами [178] (Схема 1.44).

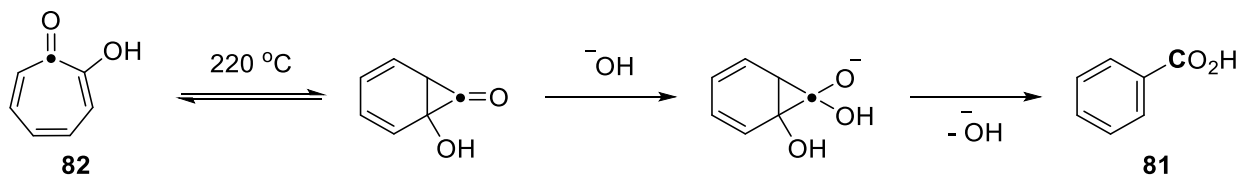


Схема 1.44. Сужение трополона **82**

Отмечается, что нитро-заместители облегчают эту реакцию настолько значительно, что динитротрополоны могут перегруппировываться в горячем водном или спиртовом растворе даже без добавления основания [179, 180].

Также есть предположения, что при высоких температурах циклогепта-2,4,6-триен-1-он **83** при декарбонилировании превращается в бензол **60** [119, 181] (Схема 1.45).

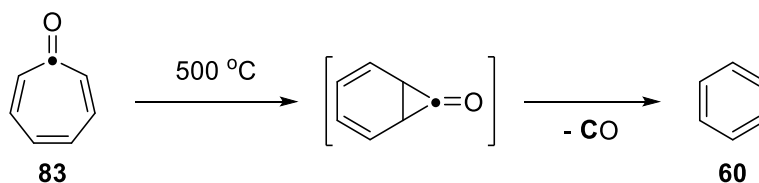


Схема 1.45. Термолиз тропона **83**

Внутримолекулярная обратимая фотоиницируемая 4π-электроциклизация [182] для тропонов и трополонов не является исключением. В работе Рейнгольда (Reingold) и др. [183] отмечается, что при облучении в течение недели обратимая циклизация тропона **83** в бицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-он **84** достигает фотостационарного равновесного состояния с образованием 33% бицикла **84** в растворе трифторуксусной кислоты (Схема 1.46). Замена растворителя на ацетонитрил [184] или хлористый метилен [185] с добавлением кислоты Льюиса (BF₃) уменьшали время реакции до 30 минут и повышали выход до 66%.

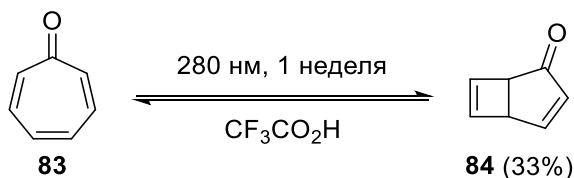


Схема 1.46. Фотоизомеризация тропона **83**

Чапман (Chapman) и Пасто (Pasto) были первыми, кто осуществил перегруппировку 4-метоксициклогепта-2,4,6-триен-1-она **85** в бицикл **86** [186] (Схема 1.47).

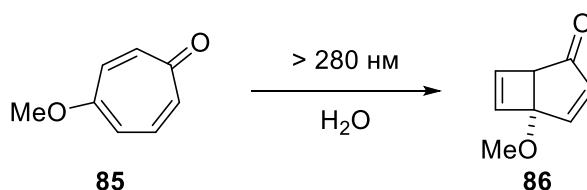


Схема 1.47. Фотоизомеризация 4-метоксициклогепта-2,4,6-триен-1-она **85** в воде

По аналогии с этим Добен (Dauben) с коллегами установил, что в тех же условиях 2-замещенный (метокси- **87** или гидроксид- **82**) циклогепта-2,4,6-триен-1-он претерпевает две перегруппировки с образованием метил 2-(4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата **88** или 2-(4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты **89** с выходами 38 и 16% соответственно [187] (Схема 1.48).

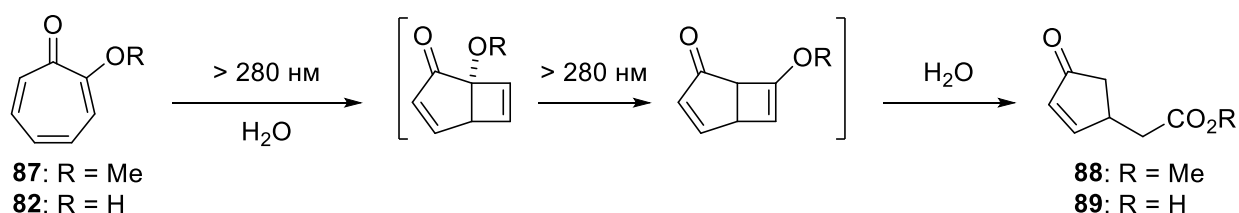


Схема 1.48. Фотоизомеризация α -трополонов в воде

Но облучение того же тропона в метаноле без дополнительного подкисления [188] или при низкой температуре [189] приводит только к бициклическим продуктам.

Группе Вульфа (Wulff) удалось получить 1-гидроксибицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-он **90** с выходом 83% в хлористом метиле с использованием 8-лампового фотореактора (300 нм) [190] (Схема 1.49).

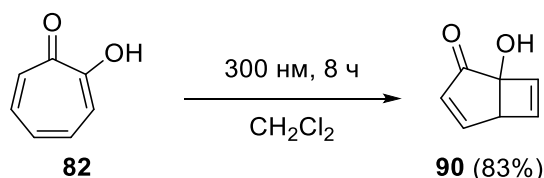


Схема 1.49. Облучение α -трополона **82** в хлористом метиле

В условиях, упомянутых ранее, а именно ацетонитрил с фторидом бора (III), 2-метоксициклогепта-2,4,6-триен-1-он **87** фотоизомеризуется в новый бицикл – 3-метоксибицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-он **91** с 67% выходом [184]. Он также может быть получен перегруппировкой 1-метоксибицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-она **92** в хлороформе при 189 °C [191] (Схема 1.50).

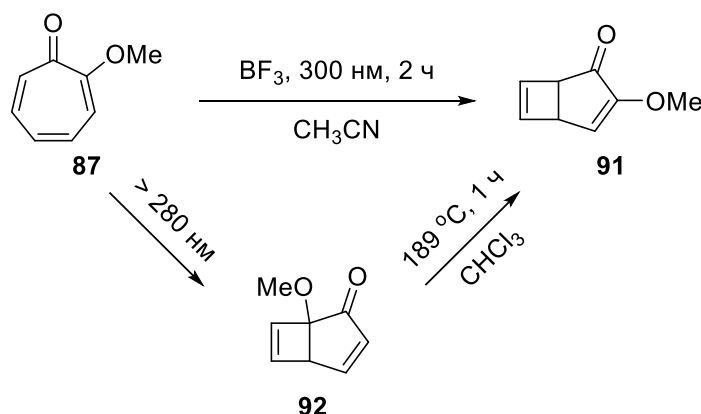


Схема 1.50. Синтез 3-метоксибицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-она **91**

Первым, кто сообщил о таком типе превращения, был Мукай (Mukai) с сотрудниками. Они, работая с 5-замещенными (фенил- [192] **87'** и хлор- [193] **87''**) 2-метоксициклогепта-2,4,6-триен-1-онами в метаноле и этаноле, обнаружили 6-замещенные 3-метоксибицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-2-оны **91'** и **91''** как основные продукты. Аналогичные производные трополона **82'**, **82''** фотоизомеризуются по схеме 1.48 с появлением одного нового продукта – 6-замещенного 2,2-диметоксибицикло[3.2.0]гепт-6-ен-3-она (**93'**, **93''**) (Схема 1.51).

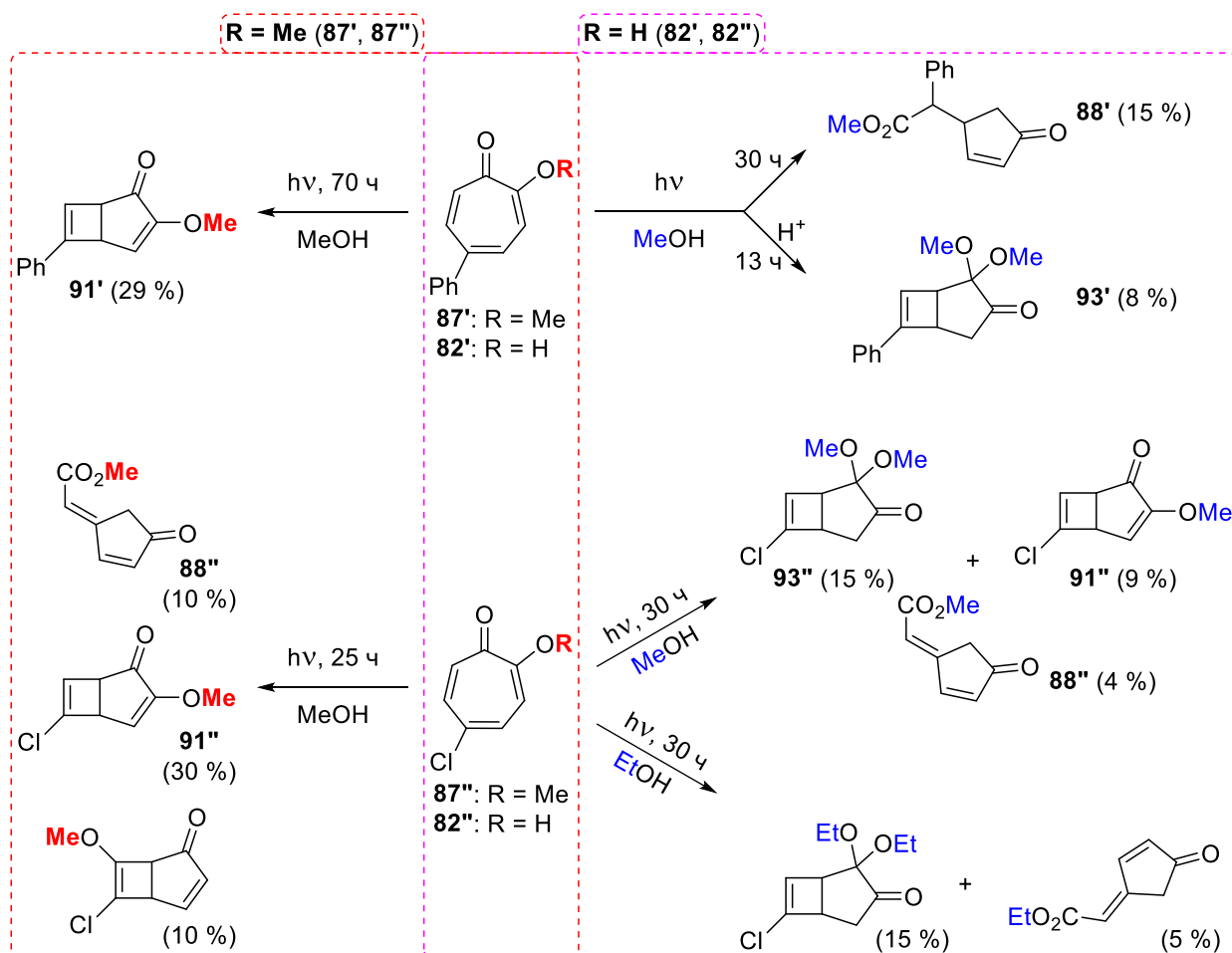


Схема 1.51. Фотохимические реакции 5-замещенных трополонов

1.6.5. Перегруппировки конденсированных трополонов

Говоря о перегруппировках циклогептатриенонов, следует упомянуть колхицин **94**, в структуру которого, как установил Дьюар (Dewar) [194], входит метиловый эфир трополона. Как и для ранее описанных циклов этой молекуле характерна реакция с сужением цикла. Такое превращение обнаружил Сантави (Santavy) в 1948 году [195] (Схема 1.52).

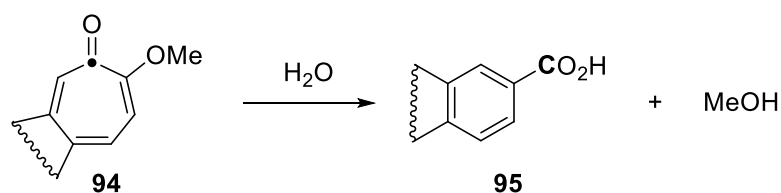


Схема 1.52. Колхицин-аллоколхициновая перегруппировка

Наилучшие выходы продукта перегруппировки наблюдались при действии метилата натрия на колхицин **94** в метаноле [196]. Такие условия стали называться «классическими условиями» колхицин-аллоколхициновой перегруппировки.

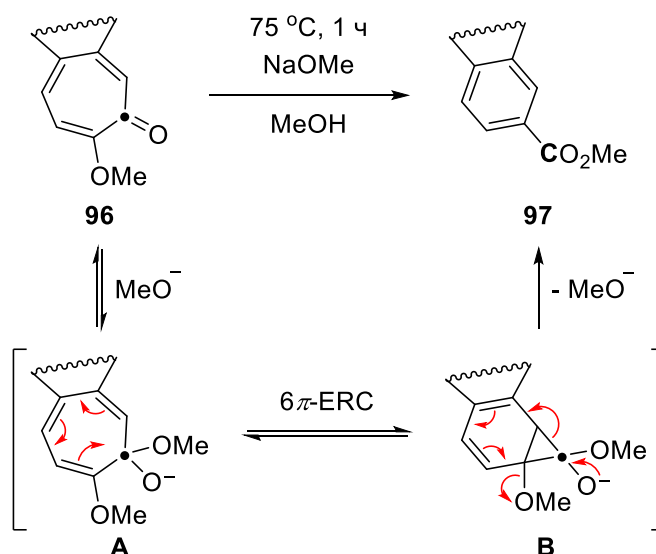


Схема 1.53. Механизм перегруппировки на примере (S)-7-азидо-1,2,3,10-тетраметокси-6,7-дигидробензо[а]гептален-9(5H)-она

Только лишь в 2011 году группой Шмальца (Schmalz) был предложен вероятный механизм этого превращения на примере (S)-7-азидо-1,2,3,10-тетраметокси-6,7-дигидробензо[а]гептален-9(5H)-она **96**. Они предполагают, что в результате атаки метокси-группы на карбонильный атом углерода трополона образуется интермедиат **A**, который в ходе термической 6π -электроциклизации перегруппировывается в производное норкарадиена **B**. При отщеплении метокси-группы циклопропановое кольцо деформируется с получением метил (5S)-5-азидо-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дибензо[а,с][7]аннулен-3-карбоксилата **97** [197] (Схема 1.53).

Другой механизм сужения цикла был предложен при фотоокислении колхицина **94** в растворе хлороформа в присутствии фотосенсибилизатора гематопорфирина, как генератора синглетного кислорода. На ключевой стадии синглетный кислород присоединяется к циклогептатриеновому кольцу с образованием эндопероксида **A**. Далее, в результате разрыва пероксидной связи трифенилфосфином образуется цвиттер-ион **B**, который после сужения цикла и выброса оксида трифенилфосфина переходит в производное β -пропиолактона **C**. При декарбоксилировании последнего получается метиловый эфир N-ацетилколхинола **98** [198] (Схема 1.54).

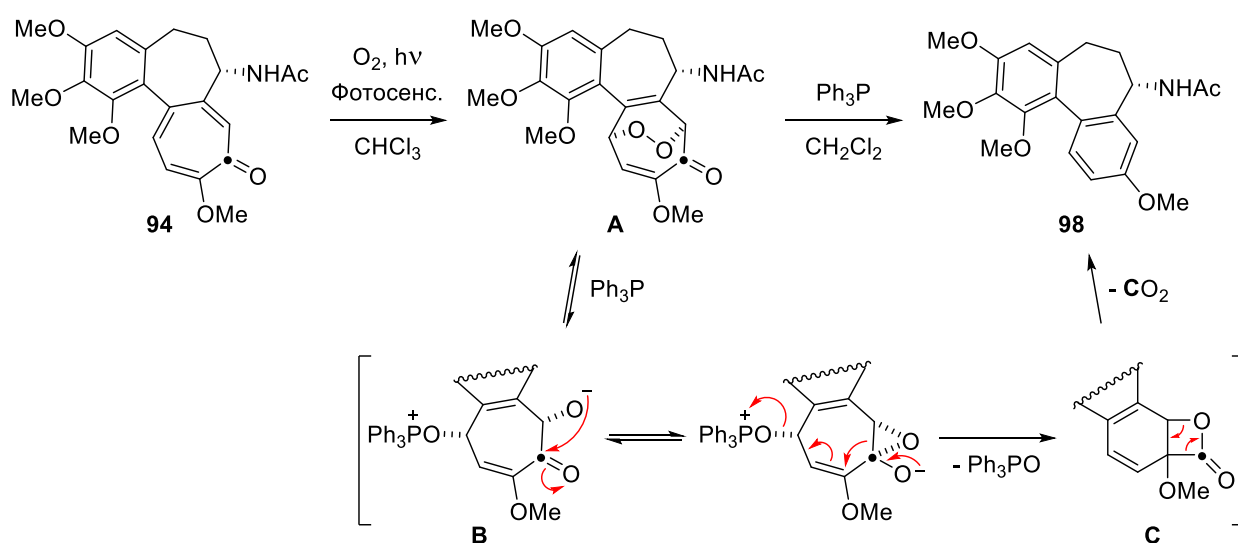


Схема 1.54. Фотоокисление колхицина **94**

Колхицин чувствителен к свету. Воздействие солнечного света на разбавленные водные растворы колхицина **94** в течение 5–7 недель приводит к смеси β - **99** и γ - **100** люмиколхицинов [199, 200], которые являются диастереомерами друг друга [201] (Схема 1.55). Результаты спектроскопии с временным разрешением и компьютерного моделирования показали, что 4π -фотоциклизация колхицина **94** протекает из его первого возбужденного синглетного состояния [202], а триплетные состояния не играют активной роли в этом процессе [203].

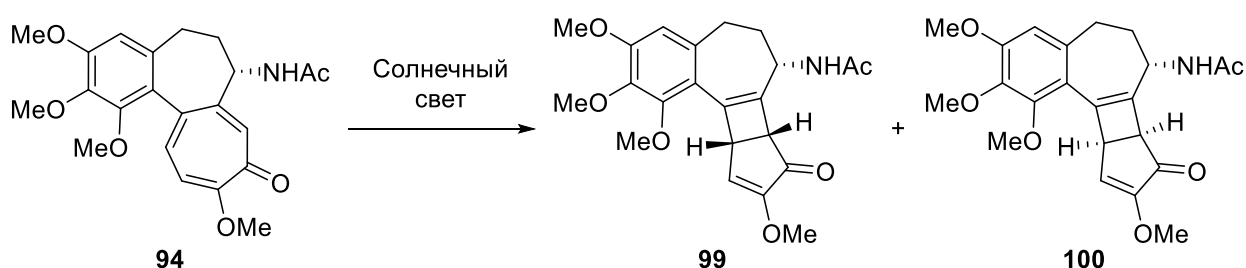


Схема 1.55. Реакция колхицина **94** на солнце

Образование только β -люмиколхицина **99** можно наблюдать при облучении колхицина **94** в смеси ацетонитрил/ацетон (10:1, v/v) с выходом 68%. Фотолиз выделенного продукта еще в течение 20 минут приводит к декарбонилированию и уже упомянутому метиловому эфиру *N*-ацетилколхинола **98** (54%), однако если реакцию не прерывать после первого этапа, то конечный продукт наблюдается лишь в следовых количествах [204] (Схема 1.56).

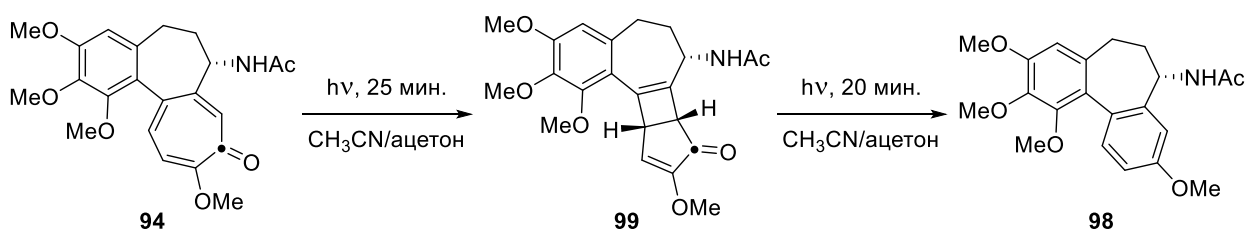


Схема 1.56. Фотохимическая двухстадийная перегруппировка колхицина **94**

1.6.6. Сужение азепинов до пиридинов

Хотя перегруппировки циклогептатриенов с сужением цикла до бензольного были исследованы достаточно подробно, возможность аналогичных реакций их гетероциклических аналогов до сих пор остается невыясненной.

Первые работы, посвященные реакциям сужения азепинового кольца в пиридиновое, появились в конце 60-х годов. Вентруп (Wentrup) при газофазном пиролизе фенилазида **1** предположил, что интермедиатом, находящимся в равновесии с фенилнитреном, является пиридилкарбен **101** [205, 206] (Схема 1.57).

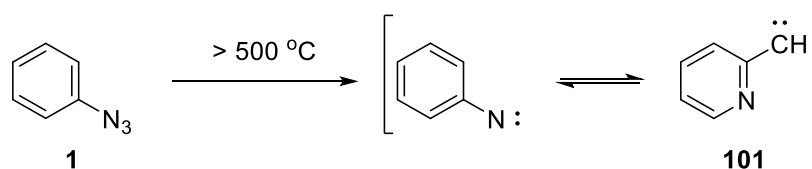


Схема 1.57. Интермедиаты, образующиеся при пиролизе фенилазида **1**

Позже, Огата (Ogata) с соавторами в 1969 году обнаружил, что не только пиролиз, но и фотолиз 2-метокси- **102** (Схема 1.58a) или 2-амино- **103** 3-ацил-3*H*-азепинов (Схема 1.58b) в спиртах вызывает сужение кольца в производные пиридина **104**, **105** с выносом одного атома углерода в заместитель по типу тропилидена (см. Схема 1.27). Далее, в результате внутримолекулярного аннелирования образуются производные фурана **106** или пиррола **107** [207]. Предложенные механизмы предполагают участие азаноркарадиенов в качестве промежуточных продуктов в таких превращениях.

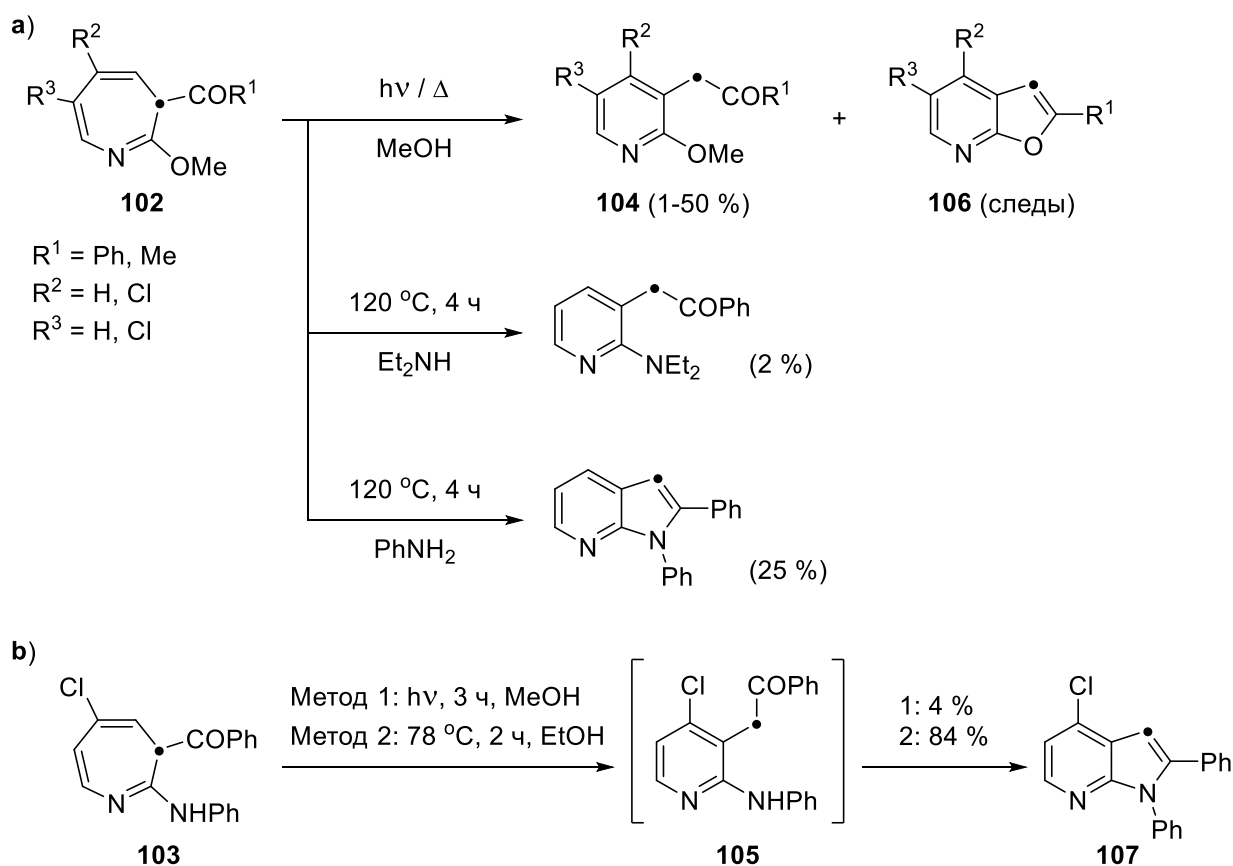


Схема 1.58. Пиролиз и фотолиз 3-ацил-3*H*-азепинов

В 1972 группа Сандберга (Sundberg) обнаружила, что при фотолизе замещенных ароматических азидов образуются не только азепины [33, 37, 208] и соответствующие азидам первичные амины [71, 209], но и небольшое количество пиридинов **108** и **109** [2]. Причем, по мнению авторов, реакция идет не из 3*H*-, а из 1*H*-формы азепина **1H**. При воздействии кислорода воздуха на реакционную смесь количество азепина значительно уменьшалось, а пиридина увеличивалось, что свидетельствовало об участии кислорода воздуха в окислительном механизме реакции (Схема 1.59).

Также было замечено, что в результате образования пиридинов происходит выброс четвертого атома углерода (С-4) исходного азиды, тогда как группы при остальных атомах сохраняются. Арилазиды с заместителем в С-4 положении имеют те же продукты фотолиза, что и азиды без этого замещения, но со значительно меньшим выходом. Также сообщается, что если в положении С-1 и С-3 1*H*-азепинового кольца присутствует акцептор

электронной плотности, то он стабилизирует этот гетероцикл [210, 211]. Структуры пиридинов были доказаны методом ЯМР-спектроскопии и встречным синтезом путем алкилирования 2-аминопиридинов [212].

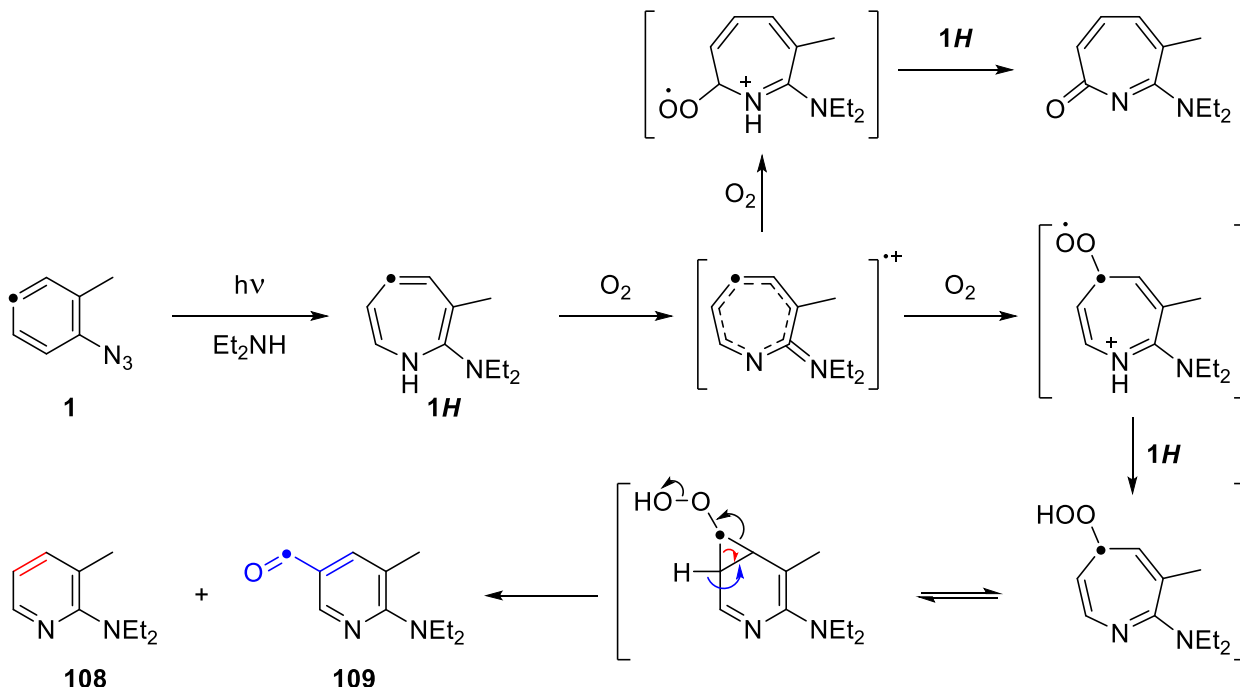


Схема 1.59. Превращение фенилазида **1** в пиридины **108** и **109**

Сатаке (Satake) с соавторами, исследуя фотохимические реакции азепинов, обнаружил, что при фотолизе в течение 24 часов 3,6-ди-*трет*-бутил-3*H*-азепина **26a** с конверсией 52% в гексане при комнатной температуре с выходом 8% наблюдается образование замещенного пиридина **110** при использовании светофильтра из стекла Pyrex: *cutoff* до $\lambda = 280$ нм ($\lambda = 290$ нм (10%), $\lambda = 300$ нм (40%)) [213]. Если вместо Pyrex используется кварц (*cutoff* < 200 нм), то реакция идет с образованием 4,7-ди-*трет*-бутил-2-азабицикло[3.2.0]гепта-2,6-диена **111** путем внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения [214] (Схема 1.60).

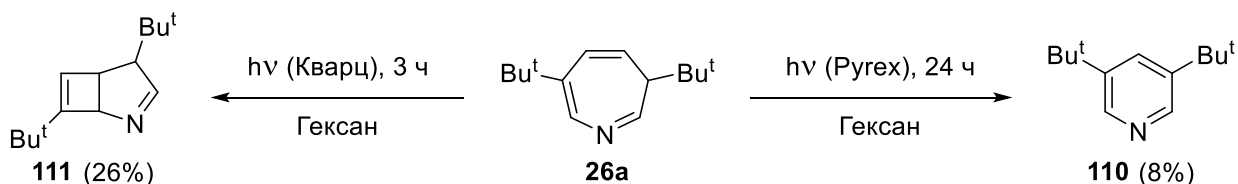


Схема 1.60. Влияние длины волны УФ-излучения на фотолиз 3,6-ди-*tert*-бутил-3*H*-азепина **26a**

Кимура (Kimura) и др., работая с различными окислителями, обнаружили, что при действии оксида селена (IV) 2,5-ди-*tert*-бутил-3*H*-азепин **26b** распадается на замещенные 4-оксоокта-2,5-диеналь **112**, пирролон **113**, пиридин **114** и 2-азатропон **115**, который был впервые получен именно по этой реакции. Если *tert*-бутильные группы находятся в С-3 и С-6 положениях азепинового кольца **26a**, то основным продуктом является 1-(5-(*tert*-бутил)пиридин-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол **116** [215] (Схема 1.61).

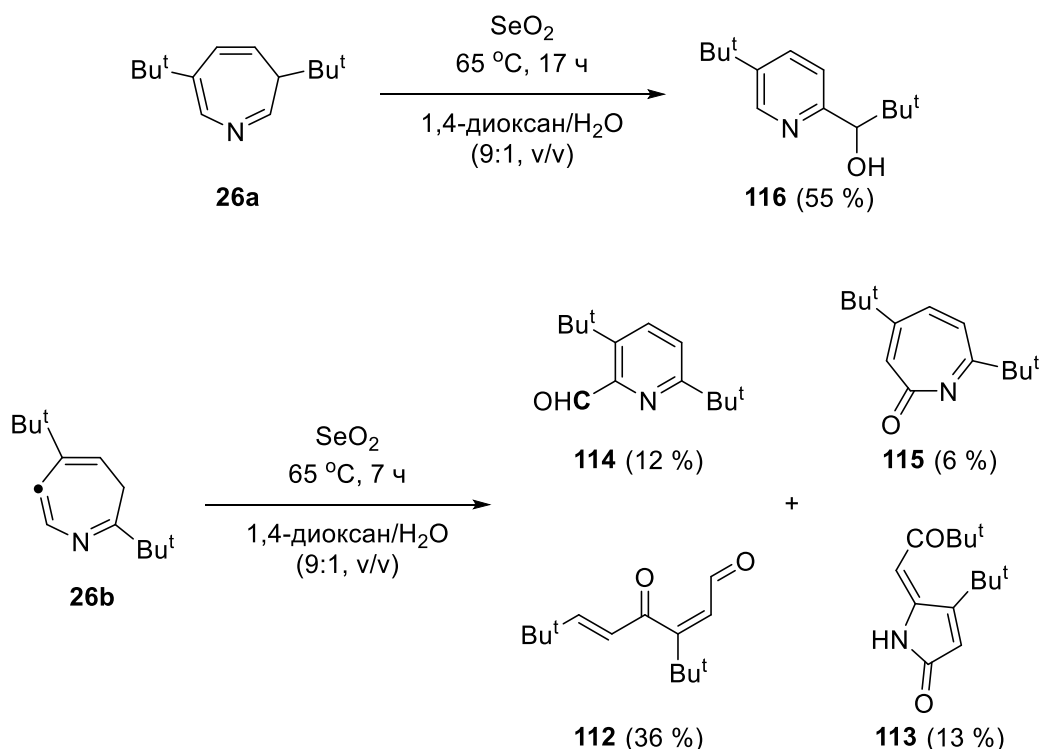


Схема 1.61. Окисление 3,6- **26a** и 2,5- **26b** ди-*tert*-бутил-3*H*-азепинов

Первичным продуктом этой реакции является диеналь **112**, который вступает в реакцию и полностью расходуется (через 24 часа) с постепенным

накоплением пирролона **113**. То есть, по мнению авторов, пятичленный цикл образуется из диена **112**, прореагировавшего с аммиаком. Это подтверждается реакцией диенала с раствором аммиака в водном диоксane при 70 °C. Сам 3-(*трет*-бутил)-7,7-диметил-4-оксоокта-2,5-диеналь **112** получается путем разложения азепина через оксепиновый интермедиат. Образование пиридина **114** можно объяснить электрофильной атакой оксида селена (IV) на связь C=N исходного азепина **26b** с одновременным отрывом атома водорода в положении C-3 (окисление по реакции Райли (Riley) [216]) (Схема 1.62).

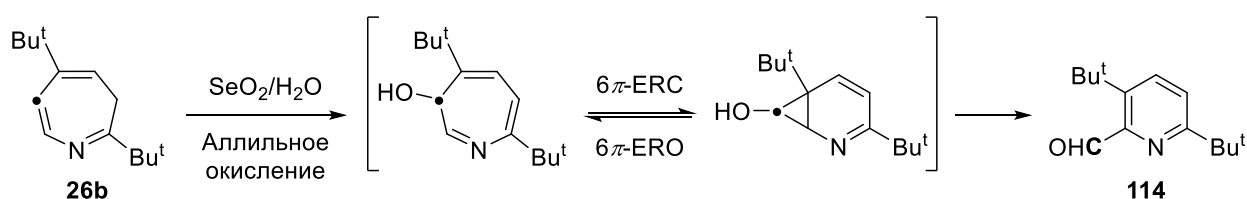


Схема 1.62. Образование 3,6-ди-*трет*-бутилпиколинальдегида **114**

При замене оксида селена (IV) на бром реакция протекает более селективно с образованием лишь 2,5-ди-*трет*-бутилпиридина **117** и замещенного пиридин-2-карбальдегида **114** или **118** [217] (Схема 1.63).

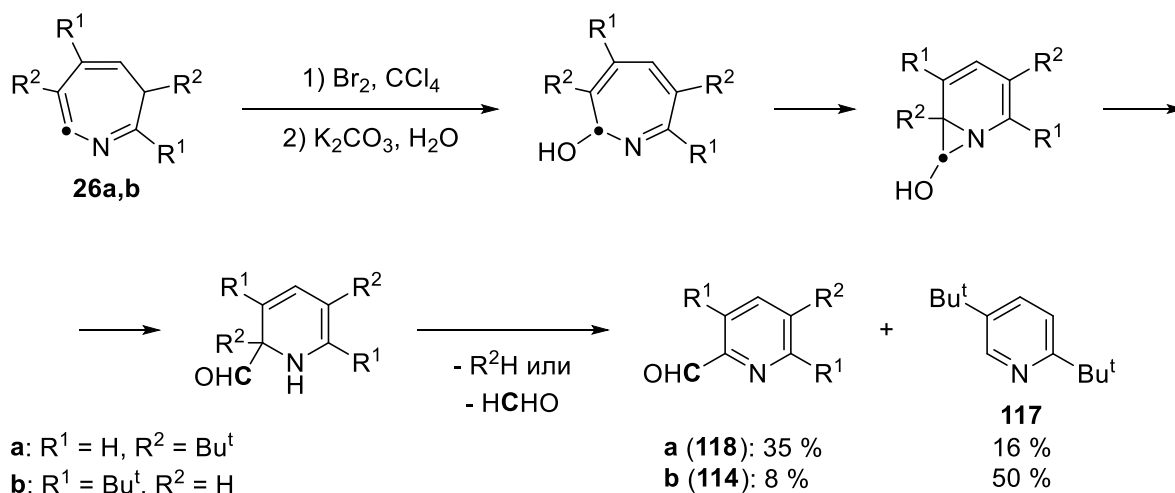


Схема 1.63. Сужение 3,6- **26a** и 2,5- **26b** ди-*трет*-бутил-3*H*-азепинов в присутствии брома

Было выдвинуто предположение, что это связано с образованием катиона азатропилия [218], который предполагает селективное нуклеофильное гидроксирование по положению С-2 (Рисунок 1.2).

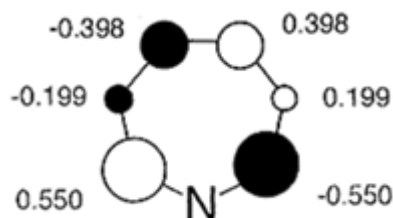


Рисунок 1.2. Расчет $\pi_{\text{НСМО}}$ с использованием AM1 [219]

С получением пиридинового производного **120** идет реакция диметил 2,7-диметил-3*H*-азепин-3,6-дикарбоксилата **119** в «классических условиях» колхицин-аллоколхициновой перегруппировки или при нагреве в сильных кислотах [220] (Схема 1.64).

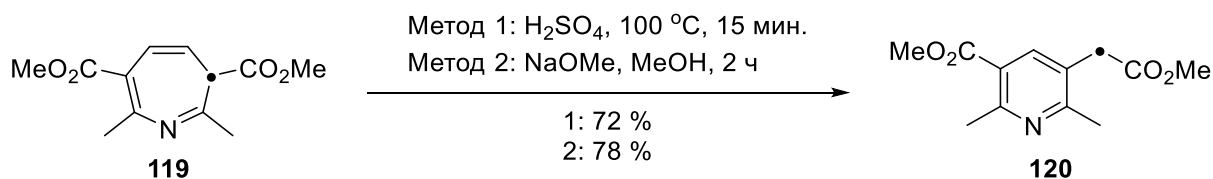


Схема 1.64. Перегруппировка диметил 2,7-диметил-3*H*-азепин-3,6-дикарбоксилата **119**

В работах [221, 222] говорится, что замещенные 3-гидрокси-2*H*-азепин-2-оны **121** не стабильны и в полярных растворителях в присутствии ацетата натрия количественно перегруппировываются до производных пиколиновой кислоты **122**, что по механизму очень похоже на сужение трополонов **82**, обсуждаемых ранее (Схема 1.65). Было также отмечено, что электронодонорные группы, а также отсутствие электроноакцепторных групп в азатрополонах сильно замедляют реакцию [223].

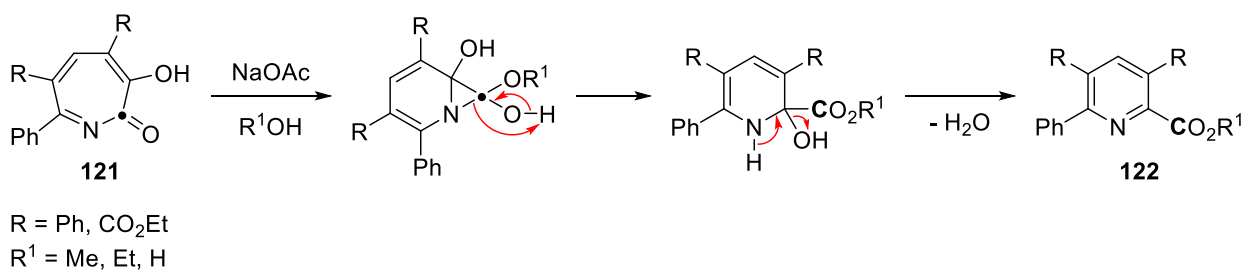


Схема 1.65. Сужение 3-гидрокси-2*H*-азепин-2-онов **121**

В параллельно проводимых с нами исследованиях группой Ли (Li) было показано, что нагрев полученного *in situ* азепина **123** в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) как окислителя при 80 °С в хлорбензоле приводит к образованию пиридина **124** с выходами около 50% [224] (Схема 1.66, Путь 1). Было также установлено, что заместители оказывают заметное влияние на выход продуктов: доноры электронов в фенильном кольце бензоильного фрагмента повышают выходы; галогены, смена растворителя и изменение температуры, наоборот, приводят к снижению. К тому же, если на стадии образования дигидроазепина **125** добавить основание, то реакция идет в сторону перегруппировки в замещенный бензофенон **126** (Схема 1.66, Путь 2).

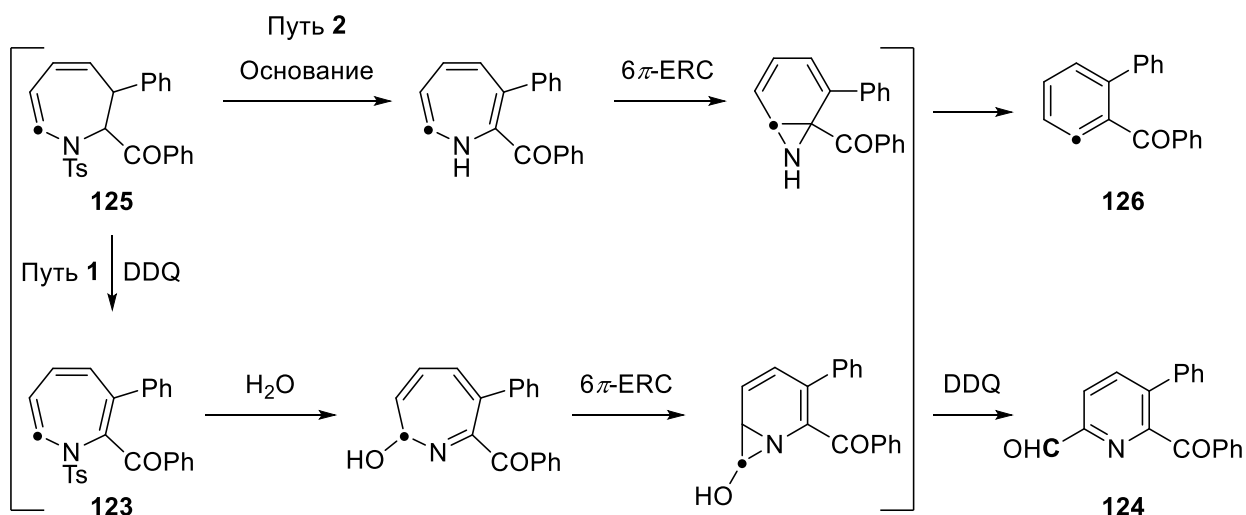


Схема 1.66. Ароматизация азепина

Опыты с меченым атомом кислорода воды показали образование карбонильной группы именно из добавленной воды (Схема 1.67).

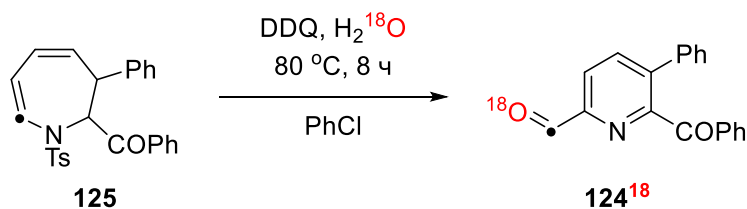


Схема 1.67. Опыт с меченым атомом кислорода воды

Патель (Patel) и Бёрнс (Burns) в 2022 году сообщили о фотолизе *para*-замещенных арилазидов **127** с диэтиламином (440 нм) [225]. В этих условиях выход пиридина **128** составил 7% на воздухе, в атмосфере синглетного кислорода – 21%, а в атмосфере азота образование этого продукта не наблюдалось. При добавлении аценафтилена ($E_T = 46\text{--}47$ ккал/моль [226]), как генератора синглетного кислорода, гетероцикл **128** был получен с выходом 54% (Схема 1.68).

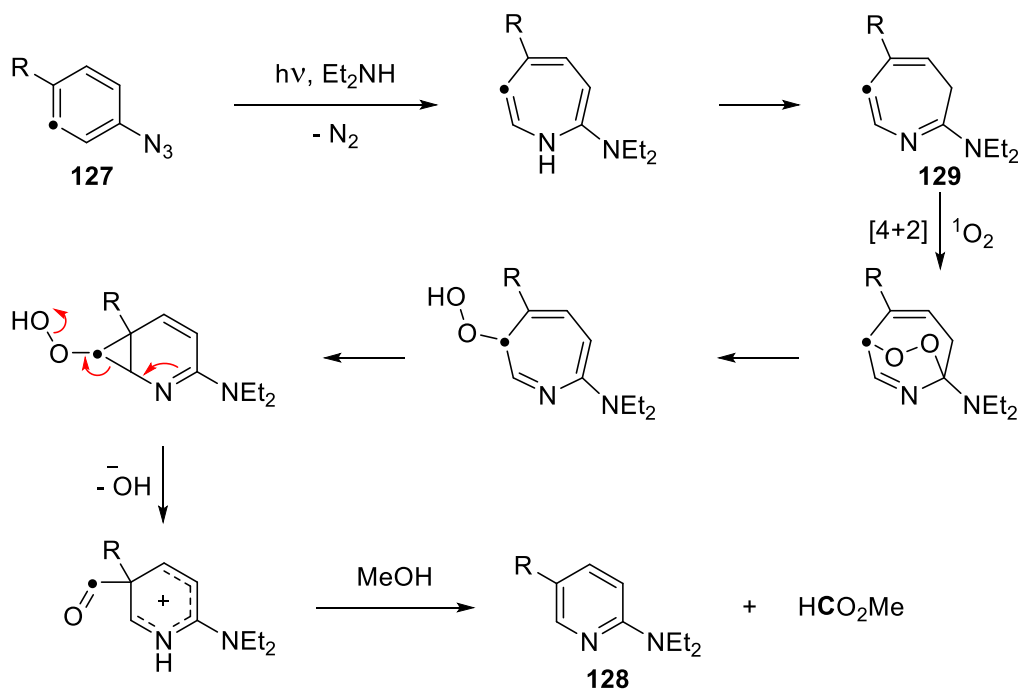


Схема 1.68. Фотохимическая реакция арилазидов **127** под действием синглетного кислорода

Эксперименты с мечеными атомами и отсутствие протекания некоторых реакций привели к выводу, что сужение кольца происходит с высвобождением атома углерода C-4 или C-6 промежуточного азепина **129** или из *мета*-положения исходного азида **127**.

Согласно их наблюдениям, азиды, имеющие в качестве заместителей доноры электронной плотности или сложноэфирные группы в *мета*-положении, а также 2-азидобензойная кислота практически не образовывали производных пиридина.

Левин (Levin) с соавторами использовал двухэтапную одnoreакторную процедуру фотолиза замещенных арилазидов **130**. Было обнаружено, что на первом этапе в присутствии 2-(этиламино)этан-1-ола **131** как нуклеофила происходит образование азепина **132**. На втором, без предварительной очистки 2-аминоазепин **132** под действием окислителя *N*-бромкапролактама переходит в *N,O*-кеталь **133**, нагревание которой приводит к выбросу карбена и сужению цикла до пиридина **134** [227] (Схема 1.69). Однако в этом случае выбор аминов сильно ограничен из-за их чувствительности к окислителям.

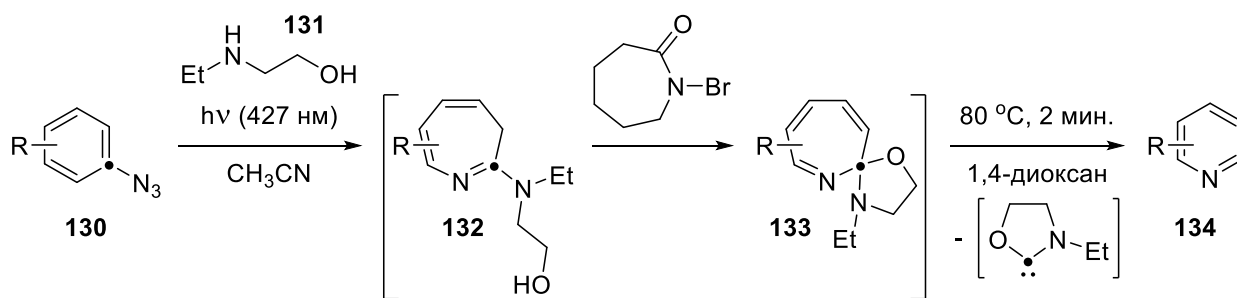


Схема 1.69. Одnoreакторный синтез пиридинов

1.6.7. Перегруппировки 1,4-бензодиазепинов

Близкими аналогами азепинов можно назвать 1,4-бензодиазепины, имеющие в кольце два гетероатома. Получить их можно по реакции фотолиза 4-азидохинолина **135** с диэтиламином или метанолом. В работе [228] было показано, что после такого взаимодействия образуются крайне нестабильные 1*H*-1,4-бензодиазепины **136**, легко разлагающиеся при хроматографической очистке или при стоянии в холодильнике. По этой причине их структуры были подтверждены только спектральными данными протонного ядерного магнитного резонанса. При дальнейшей обработке 1*H*-дiazепинов **136** метилатом натрия наблюдается образование 3*H*-дiazепинов **137** (Схема 1.70).

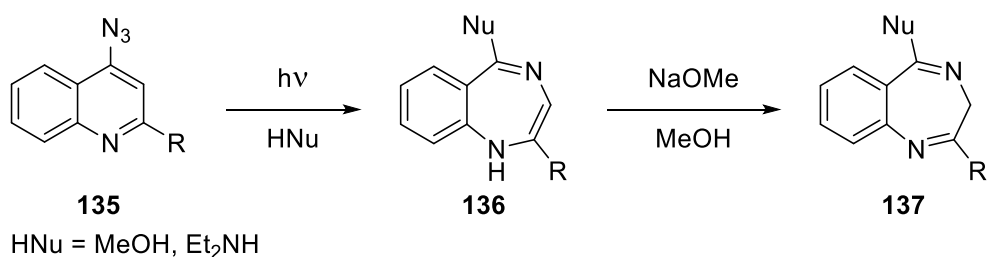


Схема 1.70. Образование 3*H*-1,4-бензодиазепинов **137**

На этом реакция для 5-метокси-3*H*-1,4-бензодиазепинов заканчивалась. Однако, при обработке метилатом натрия 5-(*N,N*-диэтиламино)-замещенного гетероцикла с фенильной группой во втором положении 1*H*-дiazепина **136'c** образовывался не только 3*H*-дiazепин **137'c**, но и продукт его перегруппировки – 4-(*N,N*-диэтиламино)-2-фенилхиназолин **138'c**, который постепенно накапливался при дальнейшей обработке метилатом натрия. Реакция ускорялась, если проводилось кипячение с обратным холодильником смеси в ксилоле. Незамещенные **136'a** и метил-замещенные **136'b** 1*H*-дiazепины переходили в хиназолины **138'a** и **138'b** без накопления гетероциклов **137' a** и **137'b** [229] (Схема 1.71).

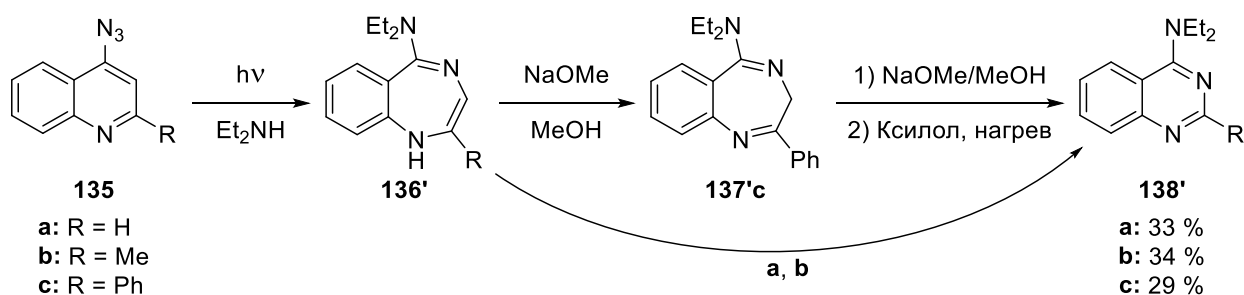


Схема 1.71. Фотолиз 4-азидохинолинов 135

Этими же авторами для проверки возможности перегруппировки диазепинов с сужением цикла проводился нагрев 5-метокси-3*H*-1,4-бензодиазепинов **137''**. Было обнаружено, что их нагревание при 160-180 °С в дифениловом эфире приводит к накоплению продуктов **138''** с выходами более 40% (Схема 1.72).

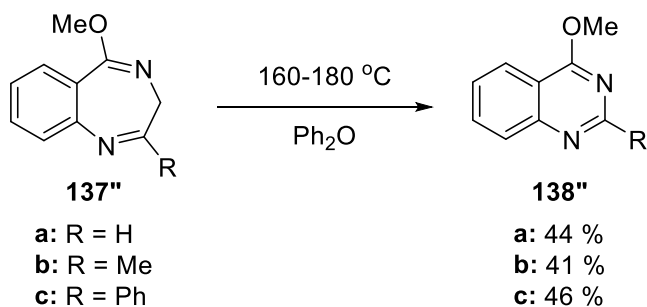


Схема 1.72. Сужение циклов 5-метокси-3*H*-1,4-бензодиазепинов 137''

Основываясь на полученных данных, видно, что реакция крайне неселективна, продукты и их выходы сильно разнятся в зависимости от наличия заместителей и условий, в которых проводится эксперимент.

Например, при действии соляной кислоты на 2-(*N*-метиламино)-5-фенил-7-хлор-3*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-3-ол **139** уходит *N*-метиламино-группа, и происходит сужение кольца, что приводит к образованию 4-фенил-6-хлор-хиназолин-2-карбальдегида **140**. Такой же продукт получается при нагреве в растворе диоксана и соляной кислоты 3-гидрокси-1,3-дигидро-5-фенил-7-хлор-2*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-2-она **141** [230] (Схема 1.73).

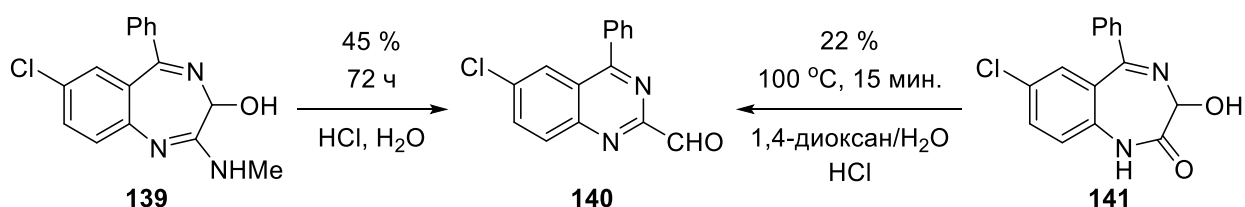


Схема 1.73. Образование 4-фенил-6-хлор-хиназолин-2-карбальдегида **140**

В том же направлении идет реакция окисления оксидом хрома (VI) метил 7-нитро-5-фенил-1*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-3-карбоксамида **142** с образованием метил 6-нитро-4-фенилхиназолин-2-карбоксамида **143**. Однако в условиях предыдущей реакции образуются только два производных индола **144**, **145** (Схема 1.74).

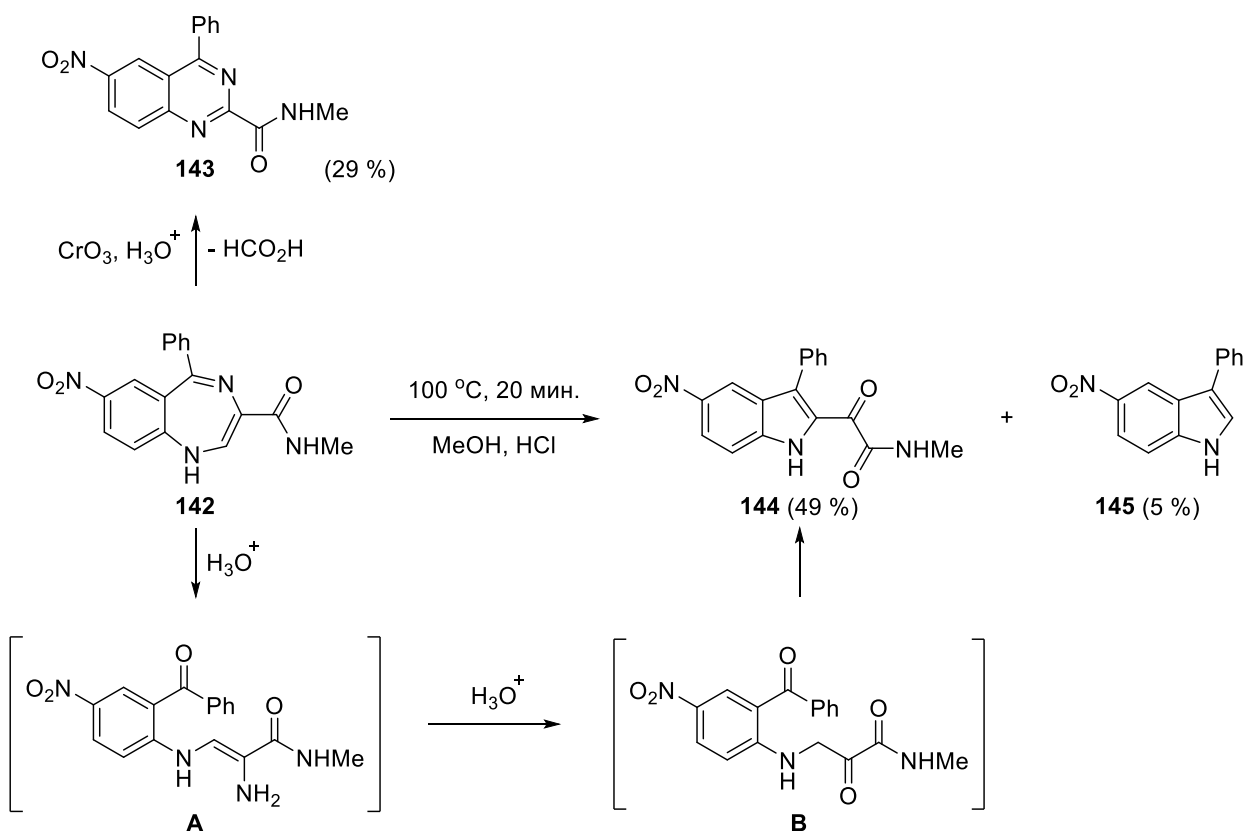


Схема 1.74. Перегруппировки метил 7-нитро-5-фенил-1*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин-3-карбоксамида **142**

Авторами было выдвинуто предположение, что гидролиз азометиновой связи а затем и полученного *in situ* енамина **A** приводит к интермедиату **B**,

активированная метиленовая группа которого вступает в реакцию конденсации с карбонильной группой бензофенона с образованием метил 2-(5-нитро-3-фенил-1*H*-индол-2-ил)-2-оксоацетамида **144** [231].

Таким образом, было обнаружено, что ненасыщенные семичленные циклы, обладая уникальным строением, перегруппировываются с сужением кольца. Если условия точечного редактирования структуры молекулы для циклогептатриенов изучены достаточно подробно, то вопросы перегруппировок азотсодержащих гетероциклов до сих пор не решены в полной мере: неясны оптимальные методы активации перегруппировки, каково влияние заместителей на выходы продуктов этой реакции и т. д. Поэтому изучение условий, инициирующих эти перегруппировки, и понимание границ применимости реакций является актуальным направлением исследований и позволит разработать новые подходы к синтезу других гетероциклических структур.

Глава 2. Результаты и обсуждения

Согласно литературным данным, по аналогии сужения трополонового кольца колхицина до бензольного фрагмента в ходе колхицин-аллоколхициновой перегруппировки, было установлено, что аналогичные превращения характерны и для других семичленных ненасыщенных гетероциклических систем: оксепинов [232], 1,4-оксазепинов [233], а также конденсированных *3H*-1-бензазепинов [234, 235], 1,4-бензодиазепинов [229], 1,4- [236] и 1,5-бензотиазепинов [237]. Несмотря на установленную общность данной ароматизирующей перегруппировки для различных типов ненасыщенных семичленных гетероциклов, ее механизм остается недостаточно изученным.

2.1. Фотохимическая циклизация 2-азидобензойной кислоты

Ранее при исследовании фотолиза 2-азидобензойной кислоты **1a** в органо-водных растворителях наблюдалось образование *3H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** наряду с бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-оном **3a** [238, 239], а добавление основания в эту реакционную смесь приводило к увеличению выхода последнего (Схема 2.1).

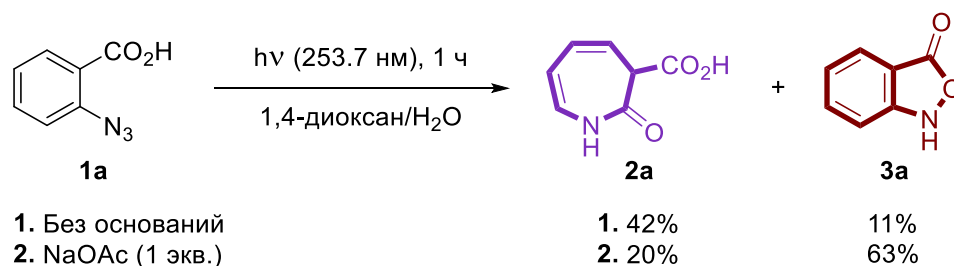


Схема 2.1. Фотоиницированная 6π-электроциклизация 2-азидобензойной кислоты **1a**

В отсутствие УФ-облучения реакция не протекала. Для инициирования гетероциклизации растворы азиды **1a** (концентрация 6 ммоль/л) в органо-водной смеси облучали при температуре 25 °С в кварцевом реакторе в течение

1 часа с использованием ртутно-кварцевой лампы низкого давления ($\lambda = 253.7$ нм) или ртутно-кварцевой лампы высокого давления со светофильтром СЗС-24 ($\lambda > 310$ нм). Количественное определение выходов соединений **2a** и **3a** осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием внешнего стандарта.

При проведении фотолиза в смеси 1,4-диоксан/вода наблюдалось возрастание выходов как азепина **2a**, так и конденсированного изоксазола **3a** с увеличением содержания воды в реакционной смеси и достижением максимальных значений 42% и 11% соответственно при 50 масс.% воды. Замена 1,4-диоксана на ацетонитрил или тетрагидрофуран не оказывала существенного влияния на выходы продуктов циклизации. Однако при фотолизе в азеотропе этанола выход бензизоксазола **3a** достиг 35%. Замена этанола на изопропанол не приводила к изменению выхода данного гетероцикла. Хроматографический анализ продуктов фотолиза азиды **1a** в спиртах показал отсутствие образования соответствующих 2-этокси- или 2-изопропокси-замещенных азепинов.

На основании литературных данных предполагается, что 3*H*-азепин-2(1*H*)-он **2a** образуется в результате нуклеофильного присоединения молекулы воды к 1,2-дидегидроазепину **C**, являющемуся продуктом тандемной 4*π*/6*π*-электроциклической перегруппировки синглетного нитрена **A**. В то же время, в ходе конкурирующей внутримолекулярной 6*π*-электроциклизации синглетного нитрена образуется бензо[*c*]изоксазол-3(1*H*)-он **3a**. Получение 2-аминобензойной кислоты **4a** возможно в результате отрыва триплетным нитреном **A'** атома водорода от растворителя (R-H) (Схема 2.2).

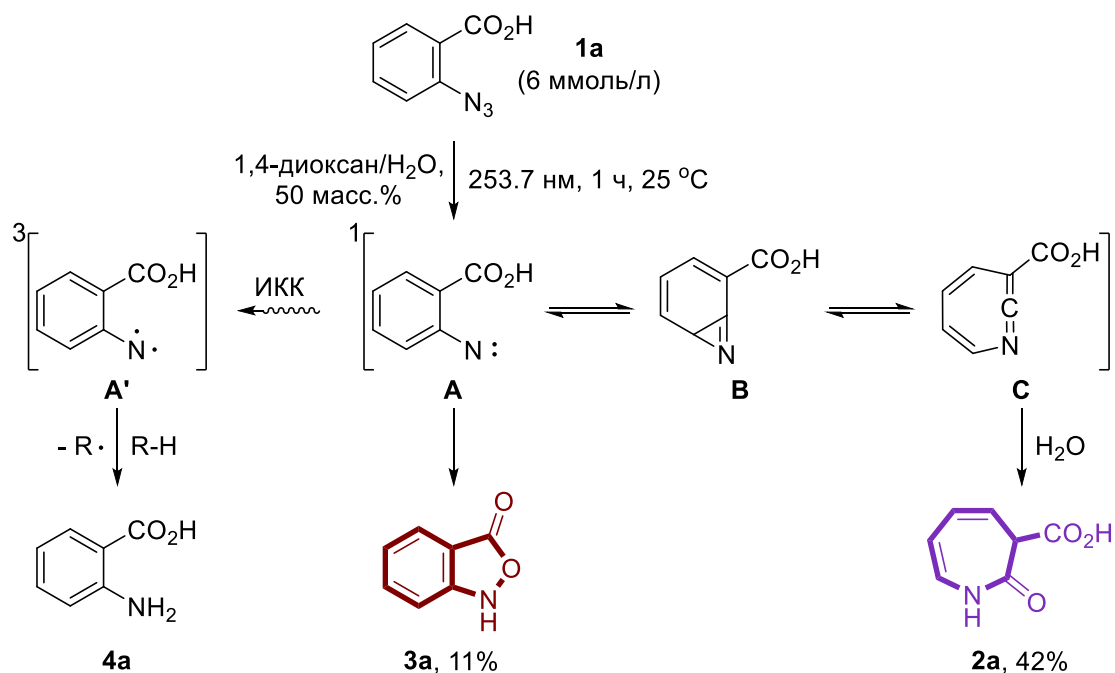


Схема 2.2. Фотолиз 2-азидобензойной кислоты **1a** в органо-водных растворителях

2.2. Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты при фотолизе 2-азидобензойной кислоты в слабощелочных условиях

Оптимальные выходы гетероцикла **3a** получаются при фотолизе азиды **1a** в азеотропе этанола в присутствии 1 молярного избытка ацетата натрия [64]. На основании полученных данных было выдвинуто предположение о том, что роль основания заключается в образовании 2-азидобензоат-аниона, а природа растворителя определяет эффективность данного процесса. Предполагается, что в фотохимической стадии реакции независимо участвуют как ионная, так и молекулярная формы арилазида **1a**, и для повышения выхода бензо[с]изоксазола **3a** необходимо смещение равновесия в сторону ионной формы арилазида **1a**, а для повышения выхода азепина **2a** — в сторону молекулярной формы.

С целью изучения роли синглетного и триплетного нитренов в качестве ключевых интермедиатов в реакции синтеза гетероциклов **2a** и **3a** было выдвинуто предположение, что введение в реакционную смесь соединений,

способствующих интеркомбинационной конверсии (ИКК) синглетного нитрена **A** в триплетное состояние **A'**, таких как соединения, содержащие атомы тяжелых элементов, может привести к изменению направления реакции, что позволит подтвердить или опровергнуть предполагаемый механизм.

В качестве первого этапа исследования влияния триплетного нитрена **A'** на фотохимическую гетероциклизацию азида **1a** было изучено влияние мольного избытка добавок бромида калия, этилбромида, *n*-бутилбромида и хлорида бария, введенных в реакционную смесь в мольных соотношениях азид **1a**/добавка: 1:1, 1:3, 1:5 и 1:10, на выходы гетероциклов **2a** и **3a**. Предполагалось, что данные добавки не будут вступать в химические реакции ни с азидом, ни с продуктами его фотолиза, образуя с ними лишь неустойчивые диффузионно-столкновительные комплексы. Таким образом, в данном эксперименте добавки должны проявлять исключительно эффект внешнего тяжелого атома.

В отсутствие добавок, содержащих тяжелые атомы, выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** и бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a** составляли 42% и 11% соответственно при конверсии азида 67%. Введение бромида калия в реакционную смесь приводило к снижению выхода 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **2a** до 36%. Замена бромида калия на этилбромид, *n*-бутилбромид и хлорид бария оказывала незначительное влияние на выходы гетероцикла **2a** (33%, 38% и 39% соответственно). Уменьшение содержания воды в реакционной смеси с 50 до 20 об.%, замена источника УФ-излучения с ртутно-кварцевой лампы низкого давления (253.7 нм) на ртутно-кварцевую лампу высокого давления (312, 365 нм), замена 1,4-диоксана на ацетонитрил, а также проведение фотолиза азида **1a** в присутствии 30-кратного мольного избытка *n*-бутилбромида приводили к снижению выходов 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **2a** до 27%. Выходы бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a** во всех случаях не изменялись и составляли ~ 10% [240] (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. Влияние добавок, содержащих тяжелые атомы, на выходы продуктов фотолиза **1a**

Выход, %	Условия						
	253.7 нм						365 нм
	—	KBr, 1 экв.	EtBr, 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 30 экв.	BaCl ₂ , 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 1 экв.
2a	42	36	33	38	27	39	33
3a	11	11	10	10	10	11	12

Добавление брома и йода в структуру арилазида приводило к снижению выходов соответствующих гетероциклов при фотолизе, что может быть обусловлено эффектом внутреннего тяжелого атома (Схема 2.3).

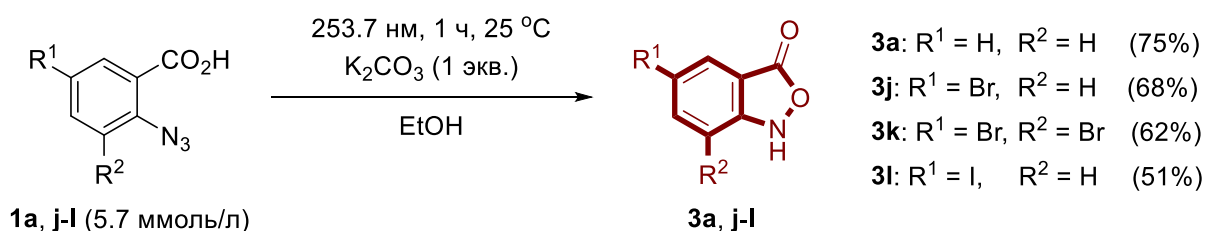


Схема 2.3. Влияние «внутренних тяжелых атомов» на выход бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-онов

Таким образом, наблюдаемое снижение выходов продуктов перегруппировки подтверждает гипотезу о синглетном механизме образования обоих продуктов реакции. Однако отсутствие значительных изменений выходов продуктов фотолиза при добавлении соединений, содержащих тяжелые атомы, свидетельствует о низкой вероятности образования диффузионно-столкновительных комплексов добавок с интермедиатами фотолиза азида, что, вероятно, обусловлено их коротким временем жизни и, следовательно, низкой концентрацией интермедиатов в растворе.

В продолжение исследования pH-зависимой фотоиндуцированной реакции 2-азидобензойной кислоты **1a** было изучено влияние слабощелочной среды на направление гетероциклизации. Значение константы диссоциации (pKa) 2-азидобензойной кислоты в водном растворе, определенное методом титрования, составило 3.04. Таким образом, смещение кислотно-основного равновесия в сторону увеличения концентрации 2-азидобензоат-анионов возможно добавлением в реакционную смесь соли кислоты, имеющей pKa выше, чем у 2-азидобензойной кислоты.

Для проведения реакции азид **1a** (концентрация 7 ммоль/л) и 10 эквивалентов моногидрата ацетата бария (концентрация 70 ммоль/л) (или соответствующий мольный избыток другой соли уксусной кислоты) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (1:1, v/v) и при интенсивном перемешивании облучали ртутно-кварцевой лампой низкого давления в течение 1 часа. Степень конверсии азида **1a** составила 70% [241].

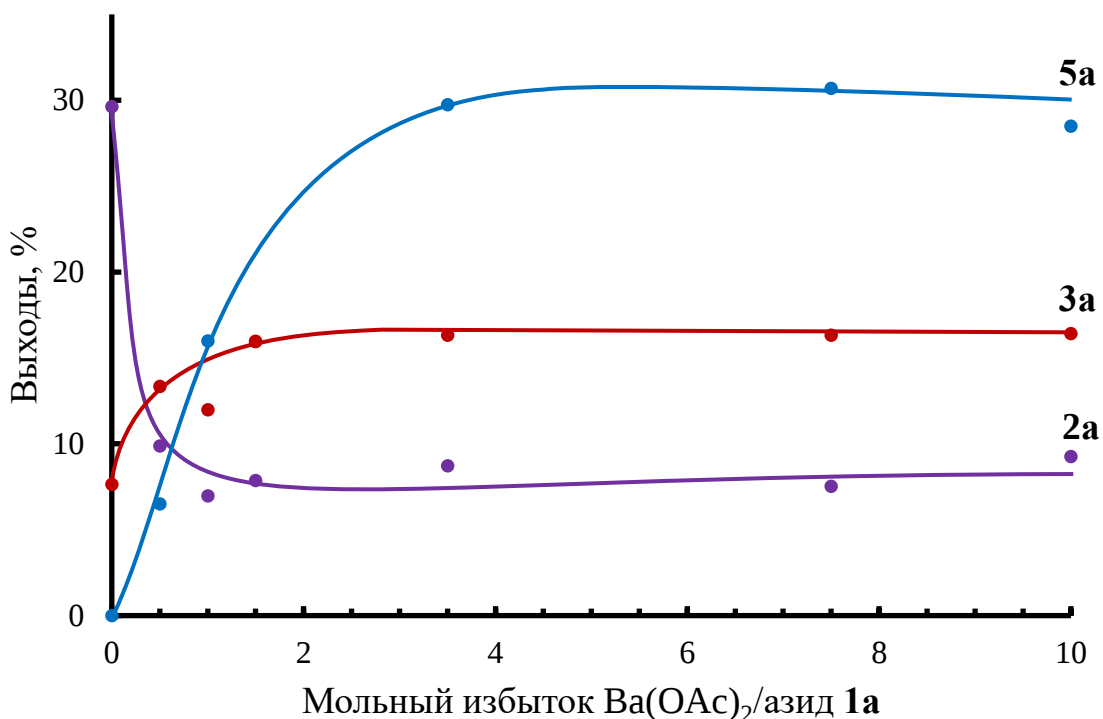


Рисунок 2.1. Влияние ацетата бария на выходы продуктов фотолиза

Установлено, что добавление ацетата бария в различных мольных избытках по сравнению с реакцией, проводимой в отсутствии данной соли, приводит к снижению выхода 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** и увеличению выхода бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a**. Так, при 1.5-кратном мольном избытке ацетата бария выход бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она увеличился с 7% до 17%, а выход азепина снизился с 30% до 9% (Рисунок 2.1).

Поскольку аналогичный эффект наблюдался при добавлении не только ацетата бария, но и ацетатов натрия (Рисунок 2.2) и магния (Рисунок 2.3), было сделано заключение о том, что спин-орбитальное возмущение, вызванное ионами бария и облегчающее синглет-триплетный переход нитрена, не оказывает существенного влияния на направление реакции.

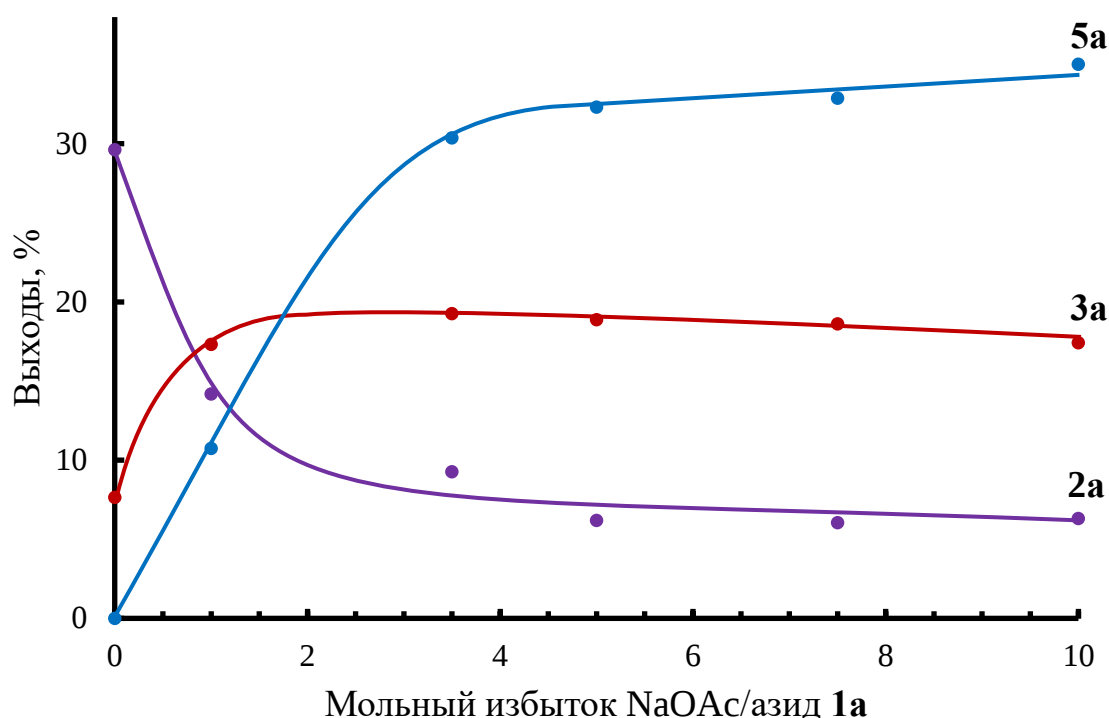


Рисунок 2.2. Влияние ацетата натрия на выходы продуктов фотолиза

Введение в реакционную смесь ацетата свинца (II), по сравнению с другими ацетатами, приводило к общему снижению выходов продуктов фотолиза, что, вероятно, обусловлено опалесценцией раствора, вызванной гидролизом ацетата свинца (II), и уменьшением pH среды до 6 (Рисунок 2.4).

Несмотря на общее снижение выходов гетероциклов **2a** и **3a**, соотношение их выходов оставалось неизменным.

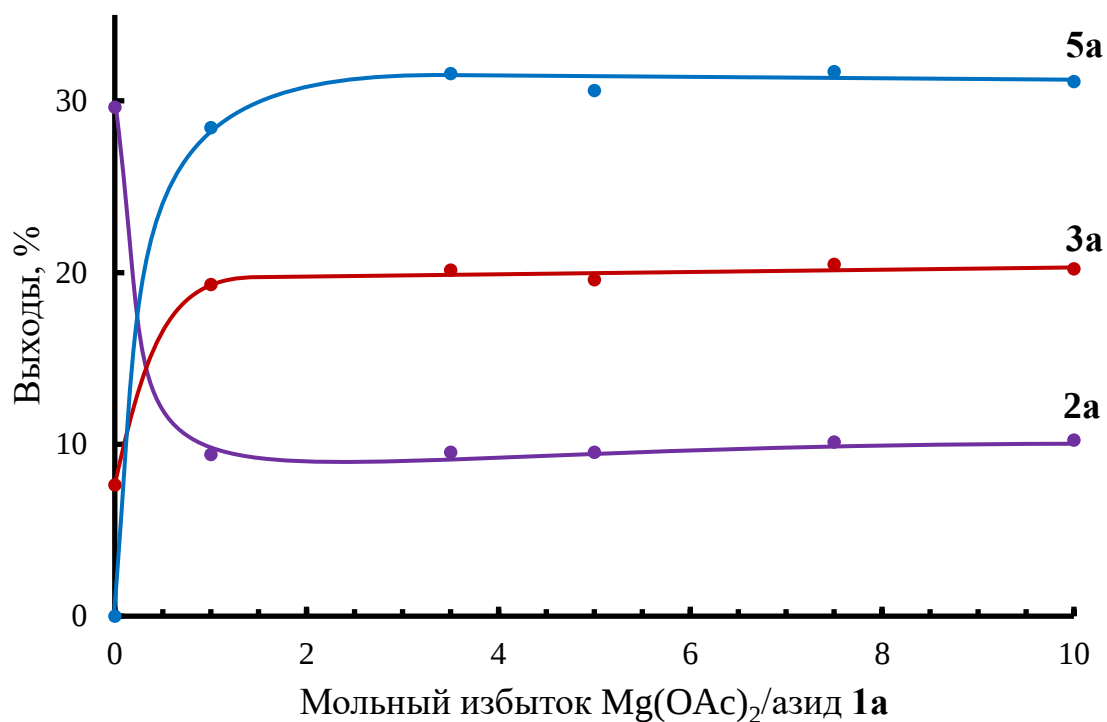


Рисунок 2.3. Влияние ацетата магния на выходы продуктов фотолиза

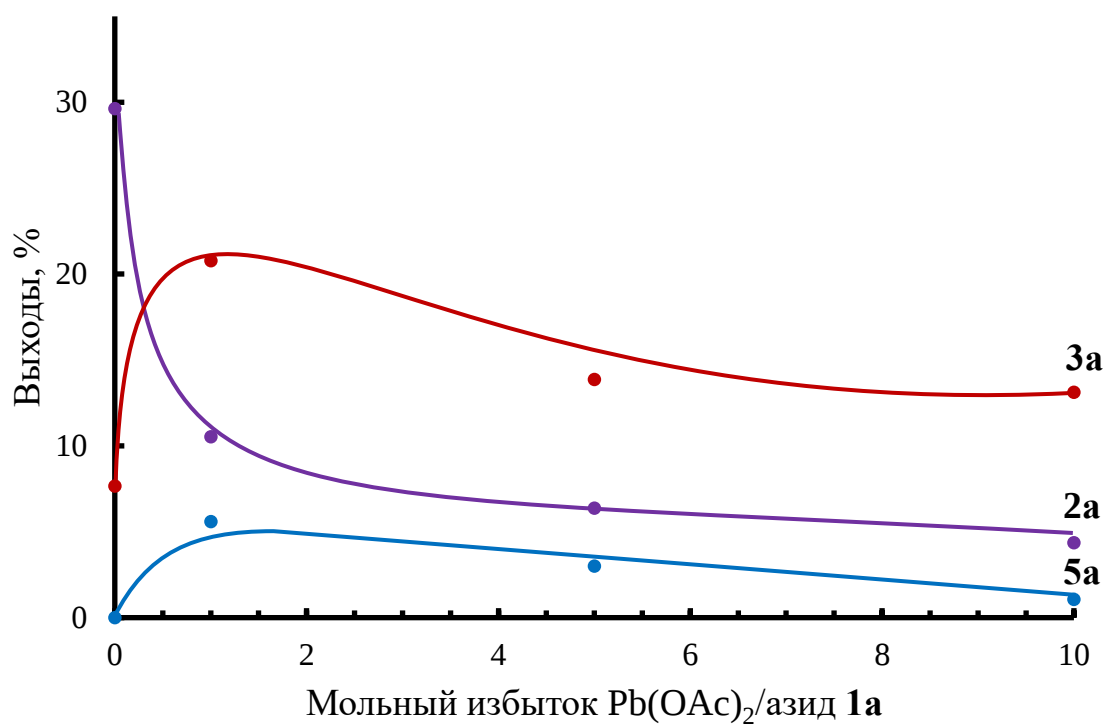


Рисунок 2.4. Влияние ацетата свинца (II) на выходы продуктов фотолиза

Замена солей уксусной кислоты на натриевую соль гликолевой кислоты ($pK_a = 3.83$) также не приводила к изменению соотношения продуктов реакции, что исключает существенную роль ацетат-анионов в данном процессе. Соотношение продуктов реакции сохранялось и при фотолизе 2-азидобензоатов лития, натрия, калия, кальция и бария.

Однако в слабощелочных органо-водных растворах, помимо гетероциклов **2a** и **3a**, из реакционной смеси был выделен новый продукт фотолиза азида **5a** (Схема 2.4). Структура данного соединения была установлена методами ЯМР и масс-спектрометрии с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) и электронной ионизации.

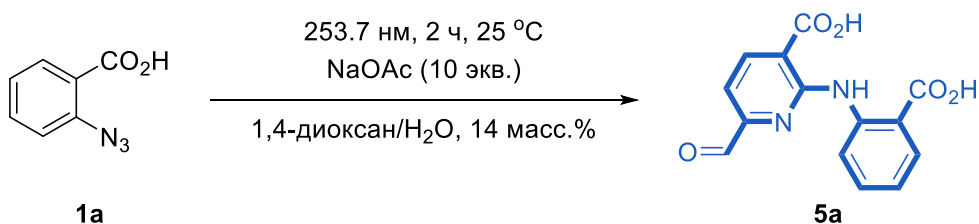


Схема 2.4. Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a**

Масс-спектрометрия с MALDI в режиме регистрации отрицательных ионов без добавления матричных соединений выявила пики с m/z 284.8 и 306.7, которые были отнесены к аниону 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a** и ее натриевой соли соответственно (Рисунок 2.5).

В масс-спектре положительных ионов, полученном методом электронной ионизации, пик молекулярного иона соединения **5a** не был обнаружен. Однако наиболее интенсивный пик (m/z 268) был отнесен к пику ангидрида молекулярного иона **5a**, а пик с m/z 224 – к пику декарбоксилированного ангидрида этого соединения (Рисунок 2.6).

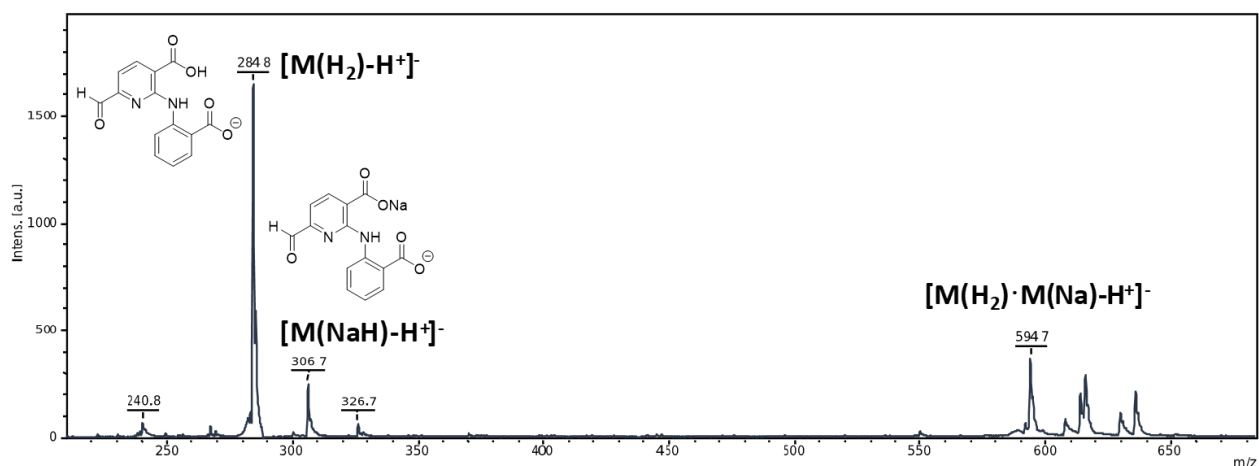


Рисунок 2.5. MALDI-TOF масс-спектр пиридина **5a** в отрицательных ионах

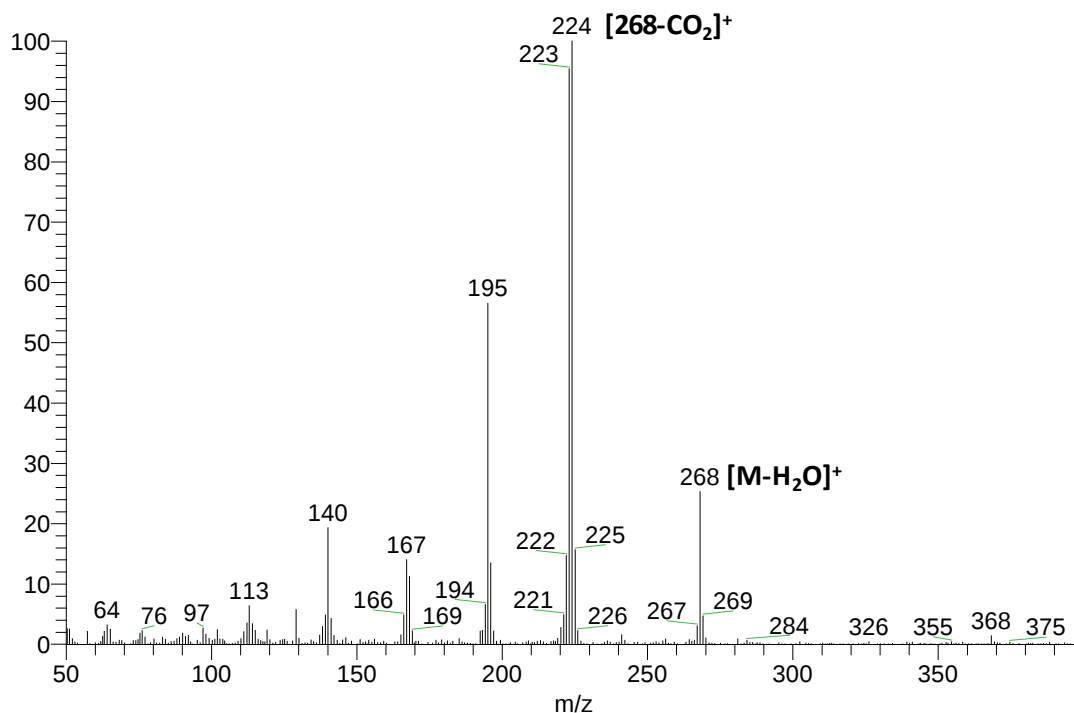


Рисунок 2.6. Масс-спектр электронной ионизации пиридина **5a**

Спектр ЯМР ^1H выявил триплеты при 7.18 ($^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц) и 7.56 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц) и дублеты при 7.94 ($^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц) и 8.34 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), соответствующие четырем протонам *орто*-замещенного бензольного кольца. Дублеты при 8.63 м.д. ($^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц) и 8.81 м.д. ($^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц) соответствуют двум протонам при C4'H и C5'H пиридинового кольца, а синглет при 9.90 м.д. – протону альдегидной группы (C8'H). В спектре ЯМР ^{13}C продукта **5a** наблюдался сигнал карбонильного углерода альдегида (C8') при 189.7 м.д. и

два пика углеродов карбоксильных групп при 167.2 (C7') и 168.1 (C7) м.д. Идентификация остальных сигналов была проведена на основании анализа двухмерных ЯМР-спектров COSY (Рисунок 2.7), HSQC (Рисунок 2.8) и HMBC (Рисунок 2.9). Протоны углеродов бензольного кольца: C3 (130.5 м.д.), C4 (123.1 м.д.), C5 (132.5 м.д.) и C6 (123.6 м.д.), а также протоны углеродов C4' (140.4 м.д.) и C5' (155.0 м.д.) пиридинового кольца образовывали две спиновые системы и не коррелировали с протоном углерода C8' альдегидной группы.

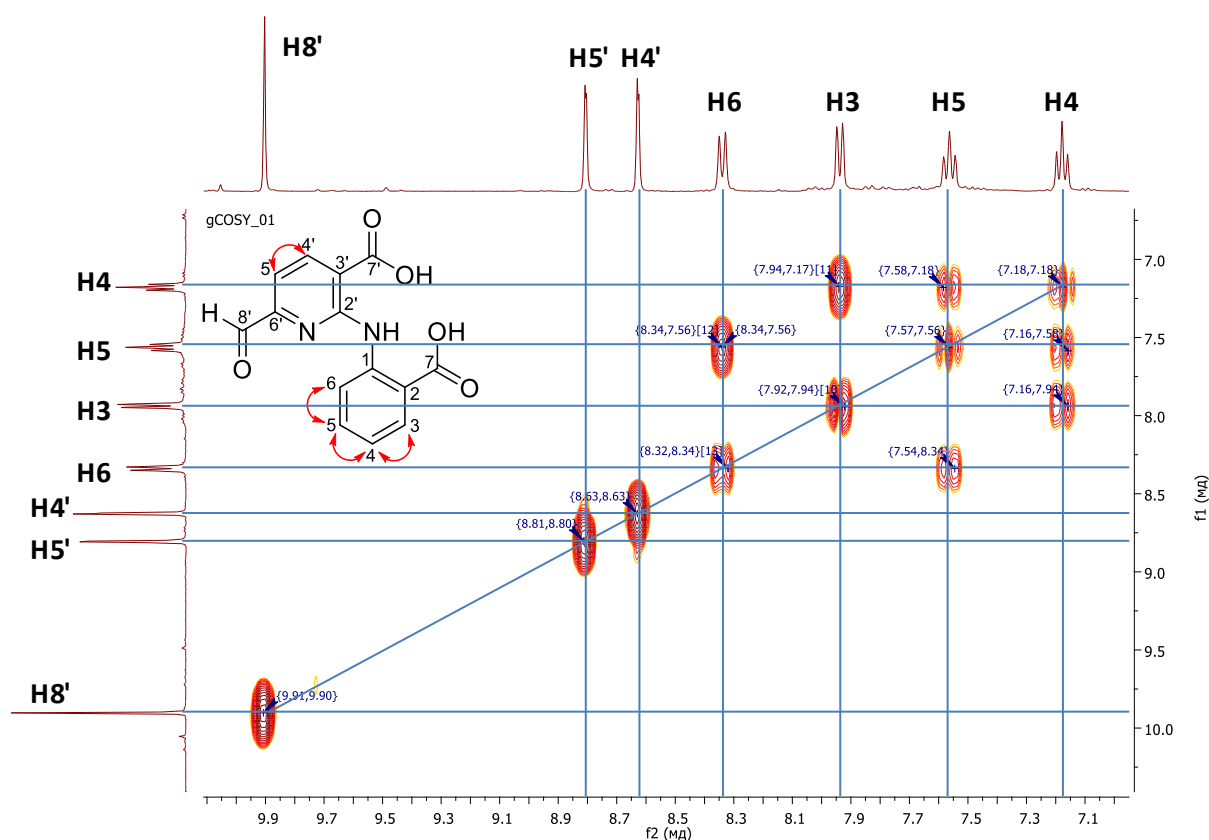


Рисунок 2.7. Двухмерный спектр ^1H - ^1H COSY пиридина **5a** в DMSO-d_6

В спектре HMBC ^1H - ^{13}C атом углерода карбоксильной группы C7 коррелировал с протоном C3H, а карбоксильный атом углерода C7' – с протоном C4'H. Протон альдегидной группы (C8') коррелировал с углеродами C4', C5' и C6' пиридинового кольца, а протон C4'H коррелировал с углеродом C8' альдегидной группы (Рисунок 2.9).

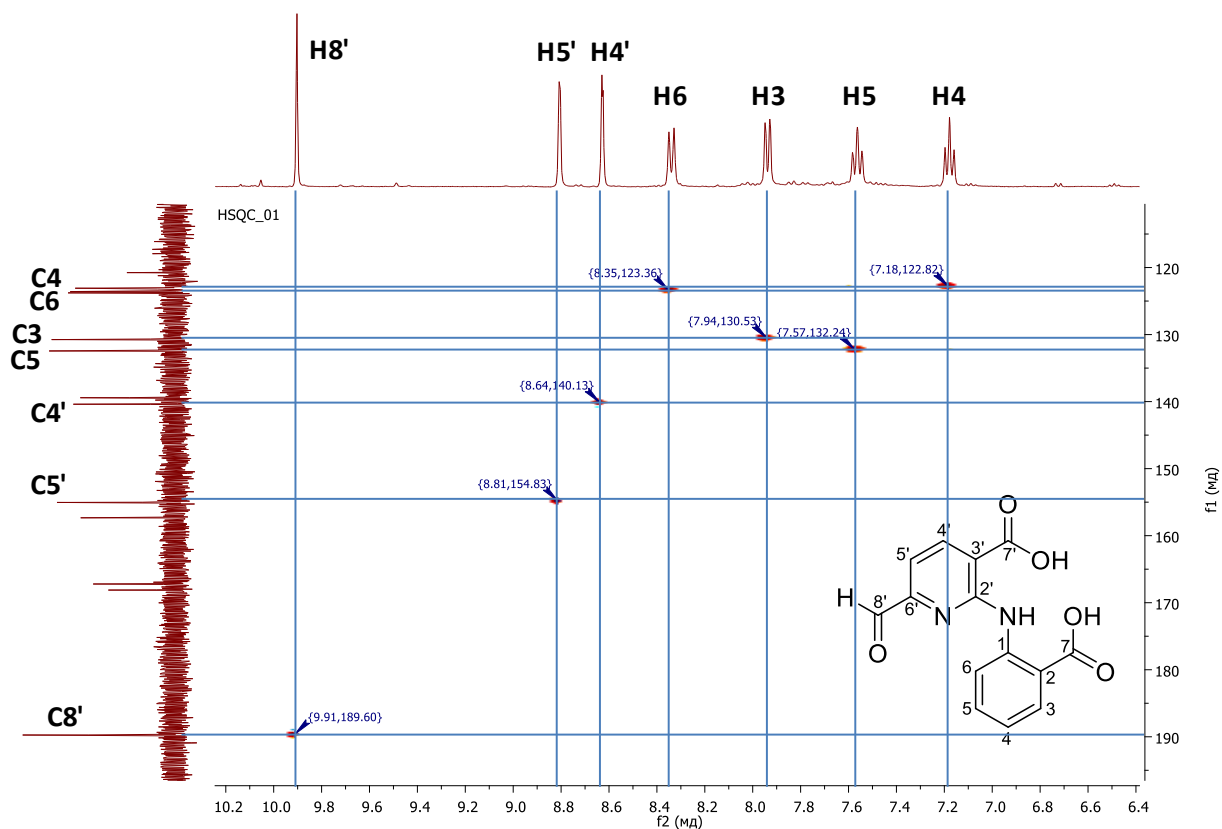


Рисунок 2.8. Двухмерный спектр ^1H - ^{13}C HSQC пиридина **5a** в DMSO-d_6

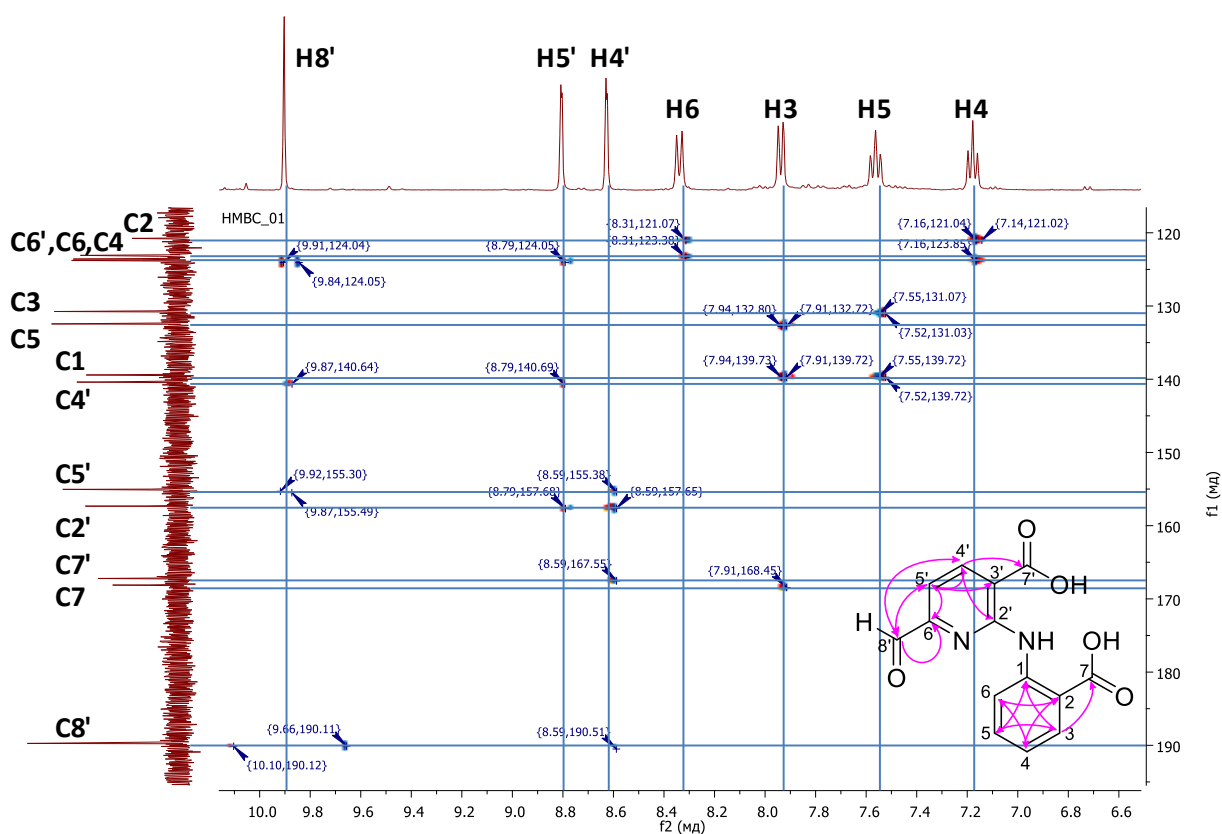


Рисунок 2.9. Двухмерный спектр ^1H - ^{13}C HMBC пиридина **5a** в DMSO-d_6

При фотолизе 2-азидобензоата натрия в органо-водных растворах с различным содержанием воды установлено, что увеличение доли воды в реакционной смеси мало влияет на выходы гетероциклов **2a** и **3a**, тогда как выход пиридина **5a** существенно снижается (Рисунок 2.10). Мы предполагаем, что увеличение содержания воды приводит к гидролизу натриевой соли азидата с увеличением доли его молекулярной формы, что приводит к повышению выходов 3*H*-азепин-2-он-3-карбоновой кислоты **2a**, снижению выходов бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a** и, как следствие, выходов целевого пиридина **5a**.

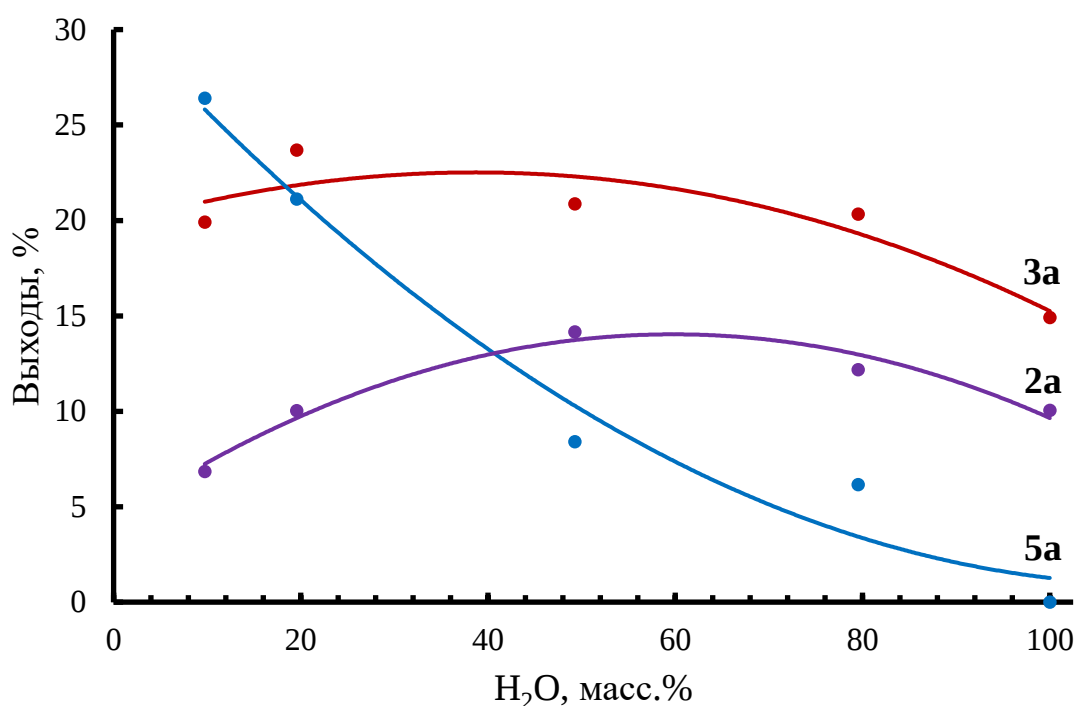


Рисунок 2.10. Зависимость выходов продуктов от содержания воды в смеси 1,4-диоксан/вода при фотолизе 2-азидобензоата натрия (6 ммоль/л)

На основании литературных данных фотоиндуцированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты **1a** в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту **5a** может быть представлена схемой 2.5.

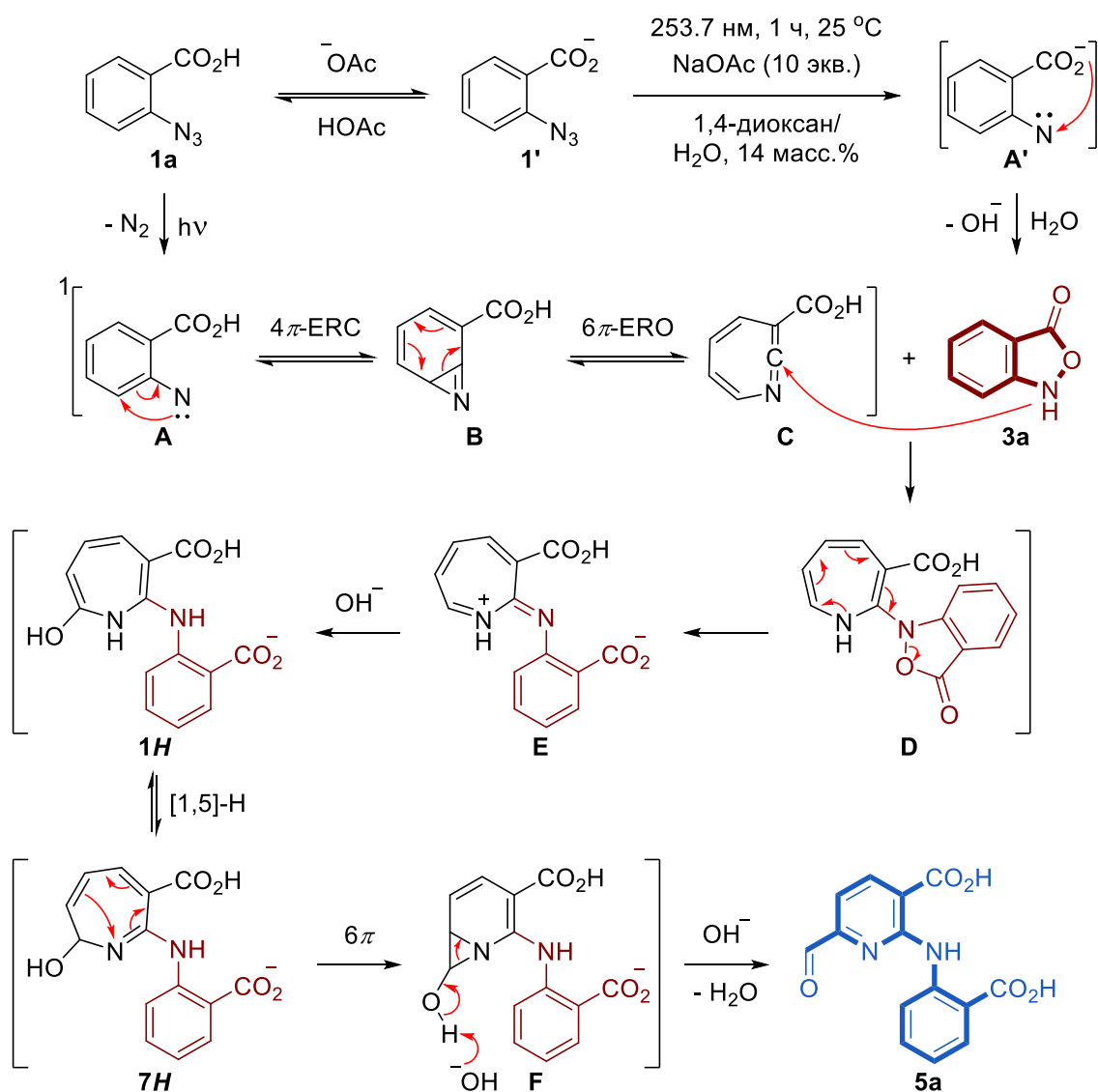


Схема 2.5. Предполагаемый механизм синтеза 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a**

На стадии фотоинициирования реакции азид **1a** распадается с образованием синглетного арилнитрена **A**. Этот нитрен **A** обратимо перегруппировывается в бензазирин **B** и циклический кетенимин **C**. В то же время 2-азидобензойная кислота **1a** взаимодействует с основанием с образованием 2-азидобензоат-аниона **1'**, который при облучении распадается до нитрена **A'**. Электронная пара карбоксилат-аниона в процессе 1,5-электроциклизации внутримолекулярно присоединяется к электронодефицитному синглетному нитрену **A'** с образованием аниона бензо[*c*]изоксазол-3(1*H*)-она, который затем нейтрализуется водой до **3a**.

Кетенимин **C**, образующийся при облучении азида **1a**, вступает в реакции нуклеофильного присоединения либо с водой, давая 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновую кислоту **2a**, либо с бензо[*c*]изоксазол-3(1*H*)-оном **3a** с одновременным раскрытием изоксазольного кольца, давая цвиттер-ион 2-антранило-1*H*-азепина **D** → **E**. За этим следует нуклеофильное присоединение гидроксид-аниона к катиону **E**, последовательное 6π-электроциклическое закрытие цикла и раскрытие цикла азиридина **F** с образованием замещенной 6-формилникотиновой кислоты **5a**.

2.3. Фотоиницированная перегруппировка эфиров 2-азидобензойной кислоты в 2-аминоникотинаты

Обнаружение азепин-пиридиновой перегруппировки в ходе фотоиницированной реакции 2-азидобензойной кислоты **1a** в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту **5a** послужило стимулом для дальнейших исследований такого типа перегруппировки.

В рамках продолжения изучения данной перегруппировки были предприняты попытки расширения круга субстратов, участвующих в реакции. Наиболее близкими аналогами 2-азидобензойной кислоты **1a** являются ее сложные эфиры.

Экспериментальная работа была начата с облучения смеси метил 2-азидобензоата **1b** и 2-аминофенола **4b** ультрафиолетовым излучением ртутно-кварцевой лампы низкого давления ($\lambda = 253.7$ нм) в растворе азеотропа этанола. Фотолиз приводил к образованию нескольких продуктов, включая метил 2-аминобензоат **4p**, метил 2-(2-гидроксианилино)-3*H*-азепин-3-карбоксилат **2bb** и метил 2-(2-гидроксианилино)никотинат **5bb** (Схема 2.6).

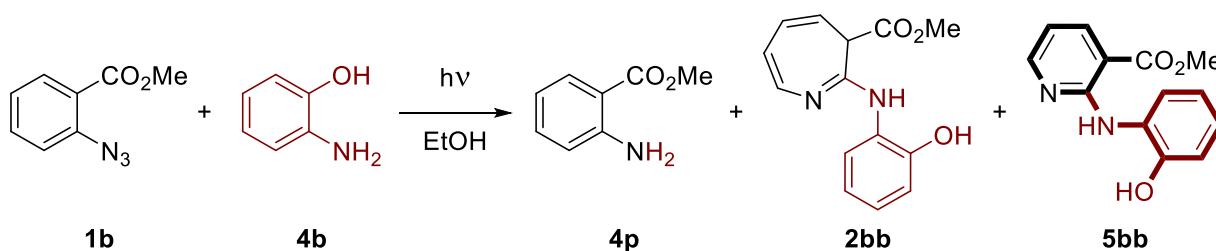


Схема 2.6. Фотолиз метилового эфира 2-азидобензойной кислоты **1b**

Выход никотината **5bb** составил 3% (Таблица 2.2, № 1). Увеличение мольного избытка 2-аминофенола **4b** до четырехкратного по отношению к азиду **1b** повысило выход никотината **5bb** до 14% (Таблица 2.2, № 3). Проведение реакции в абсолютном этаноле демонстрировало сопоставимые с азеотропным этанолом выходы никотината, достигающие 17% (Таблица 2.2, № 5). Замена азеотропа этанола на 1,4-диоксан или ацетонитрил привела к незначительному изменению выхода **5bb** до 14% и 17% соответственно (Таблица 2.2, № 6, 15). Добавка воды в ацетонитрил способствовала дальнейшему увеличению выхода никотината (Таблица 2.2, № 15-17).

С целью оптимизации условий реакции для достижения максимального выхода никотинатов были проведены эксперименты с использованием различных соотношений воды в нескольких органических растворителях, прозрачных в УФ-области спектра [242]. Выбор источника излучения был обусловлен совпадением длины волны испускания лампы с максимумами поглощения азидов и окном прозрачности ариламинов и продуктов реакции (Рисунок 2.11).

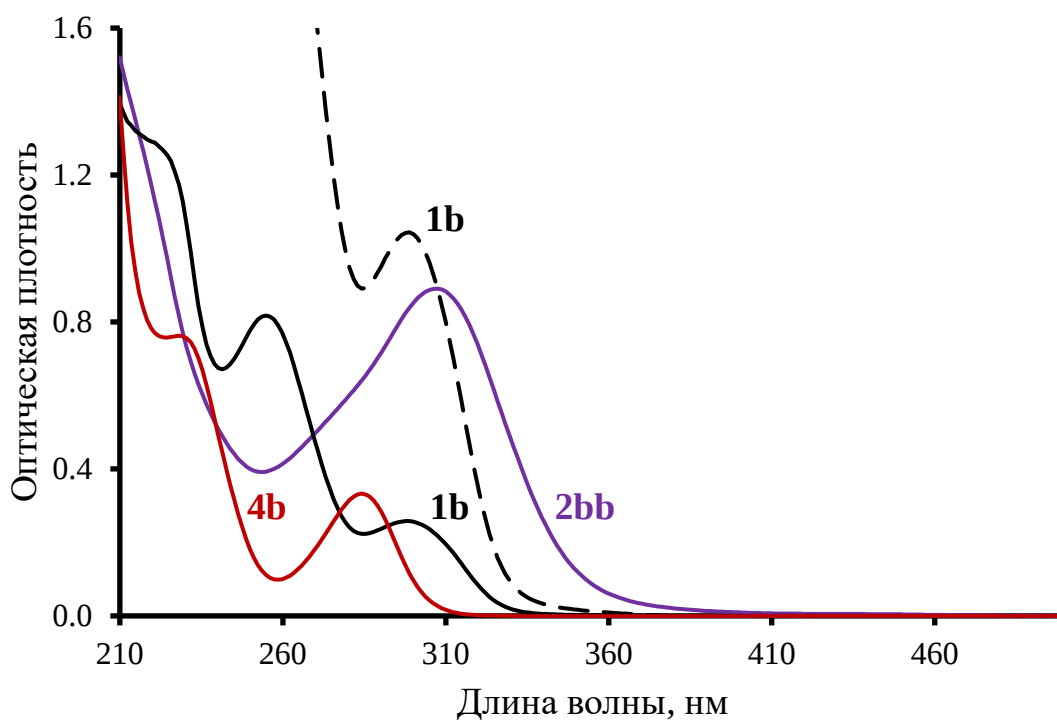
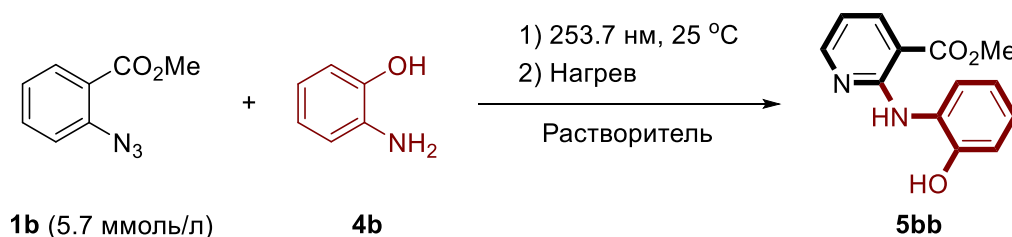


Рисунок 2.11. Спектры поглощения азида **1b**, 2-аминофенола **4b** и азепина **2bb** в этаноле

Таблица 2.2. Оптимизация условий синтеза
метил 2-(2-гидроксианилино)никотината **5bb**^a



№	Растворитель/ H ₂ O, масс. %	Облучение, ч	4b, экв.	Нагрев ^b , ч	Выход 5bb ^c , %
1	EtOH/4.4	3	1.3	—	3
2	EtOH/4.4	3	2	—	7
3	EtOH/4.4	3	4	—	14
4	EtOH/4.4	6	4	—	17
5	EtOH	6	4	—	17
6	1,4-диоксан	6	4	—	14
7 ^d	1,4-диоксан/15	—	2	3	NR ^e
8	1,4-диоксан/15	1	4	—	13
9	1,4-диоксан/15	2	4	—	16
10	1,4-диоксан/15	3	4	—	17
11	1,4-диоксан/15	6	4	—	20
12	1,4-диоксан/15	3	4	50	21
13	1,4-диоксан/15	3	4	101	23
14	1,4-диоксан/15	3	4	213	19
15	CH ₃ CN	6	4	—	17
16	CH ₃ CN/15	6	4	—	21
17	CH₃CN/25	6	4	—	24
18	CH ₃ CN/30	6	4	—	22
19	CH ₃ CN/50	6	4	—	18
20	CH ₃ CN/25	3	4	6	22
21 ^f	CH₃CN/25	6	4	—	27

Условия реакций для таблицы 2.2^a: 0.057 ммоль азида **1b** и мольный эквивалент амина **4b** в 10 мл растворителя; УФ лампа низкого давления 2×15 W (253.7 нм). ^bНагрев облученной реакционной смеси при 50 °С. ^cВыход определяли методом ВЭЖХ с использованием внешнего стандарта на основе выделенного пиридина **5bb**. ^dНагревание необлученной реакционной смеси при 88 °С. ^eNR – не реагирует. ^fРеакция в масштабе 3.54 ммоль (627 мг) относительно азида **1b**.

Хроматографический анализ облученных растворов на момент полного распада азида **1b** показал, что перегруппировка азепина **2bb** в никотинат **5bb** не завершена. Нагревание облученного раствора после полного распада азида **1b** или продолжение облучения реакционной смеси способствовало завершению перегруппировки азепина (Рисунок 2.12). Данный факт указывает на то, что перегруппировка азепина в никотинат протекает преимущественно в основном электронном состоянии при термической или фотохимической активации после внутренней релаксации электронно-возбужденных молекул.

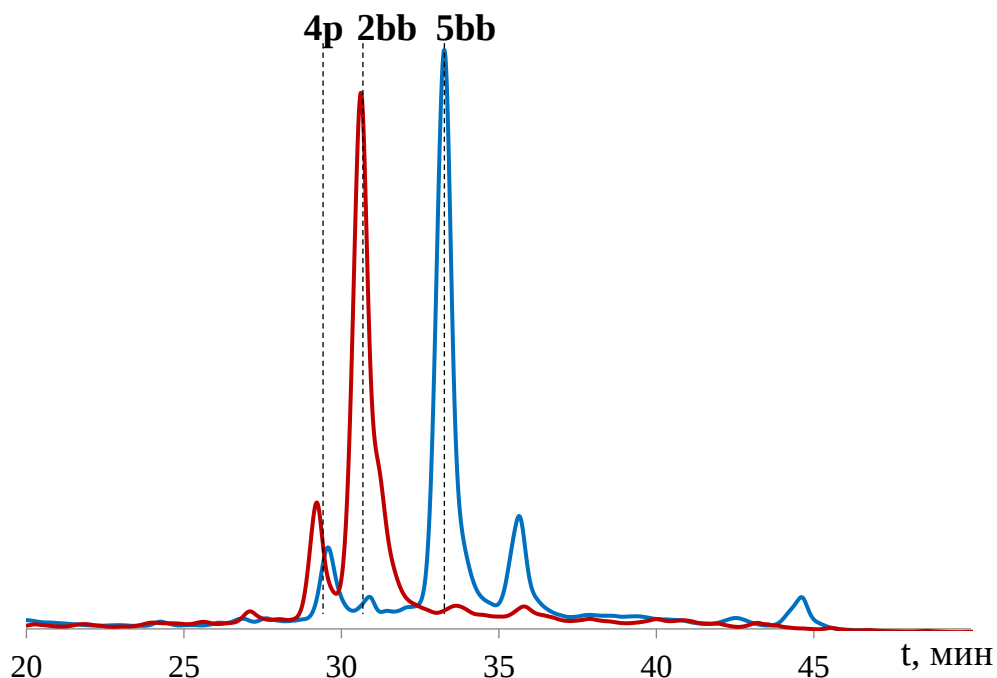


Рисунок 2.12. Хроматограмма реакционной смеси после 1.5 часов фотолиза (—) и после 6 часов (—)

Независимо от метода активации выходы никотината существенно не различались. Основное различие между термической и фотохимической активацией заключалось во времени, необходимом для завершения процесса. Термическая активация при 50 °С приводила к завершению перегруппировки приблизительно за 100 часов, в то время как фотохимическое облучение требовало всего 5 часов. Таким образом, растворы с начальной концентрацией азида **1b** (5.7 ммоль/л) облучали в течение 6 часов в ацетонитриле с 25 масс.% воды, что обеспечивало максимальный выход никотината **5bb**, достигающий 24% (Таблица 2.2, № 17).

В процессе оптимизации условий реакции было исследовано влияние воды на выход никотината **5bb** в смеси 1,4-диоксана и воды. Результаты показали, что максимальный выход никотината достигается при мольном соотношении 1,4-диоксан/вода, близком 1:1, что свидетельствует о специфическом влиянии воды на выход целевого продукта (Рисунок 2.13).

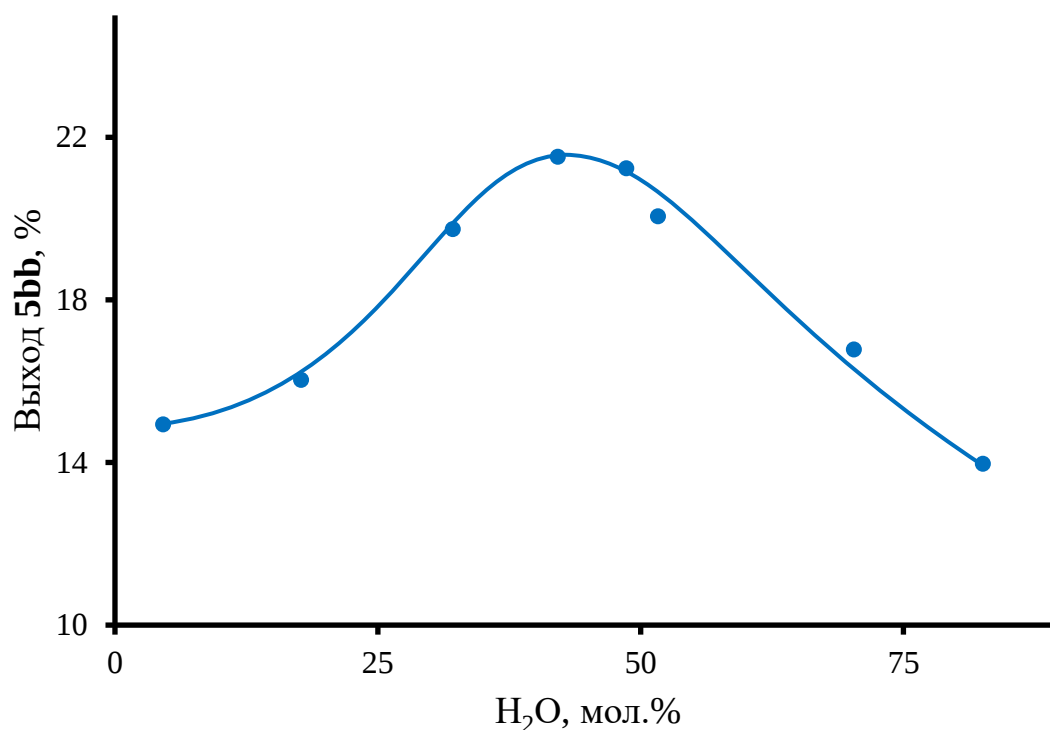


Рисунок 2.13. Зависимость между выходом никотината **5bb** и мольной долей воды в растворах 1,4-диоксана

Предполагается, что при высоких концентрациях вода может эффективно конкурировать с ариламином в реакции нуклеофильного присоединения к 1,2-дидегидроазепину. Данная конкуренция приводит к снижению выхода 2-аминозамещенных азепинов и увеличению выхода *ЗН*-азепин-2-онов (Схема 2.2, **C** → **2a**) до 5%. Низкие выходы последних обусловлены значительно большей нуклеофильностью ариламинов по сравнению с водой.

Следует отметить, что увеличение эффективности образования азепина может оказывать влияние на выход никотинатов. В данном случае мольный избыток анилина (Рисунок 2.14) и добавление воды в реакционную смесь приводят к увеличению нуклеофильности анилинов [243] и эффективности их присоединения к 1,2-дидегидроазепину и, как следствие, к увеличению выходов азепинов **2** и их продуктов перегруппировки – никотинатов **5**.

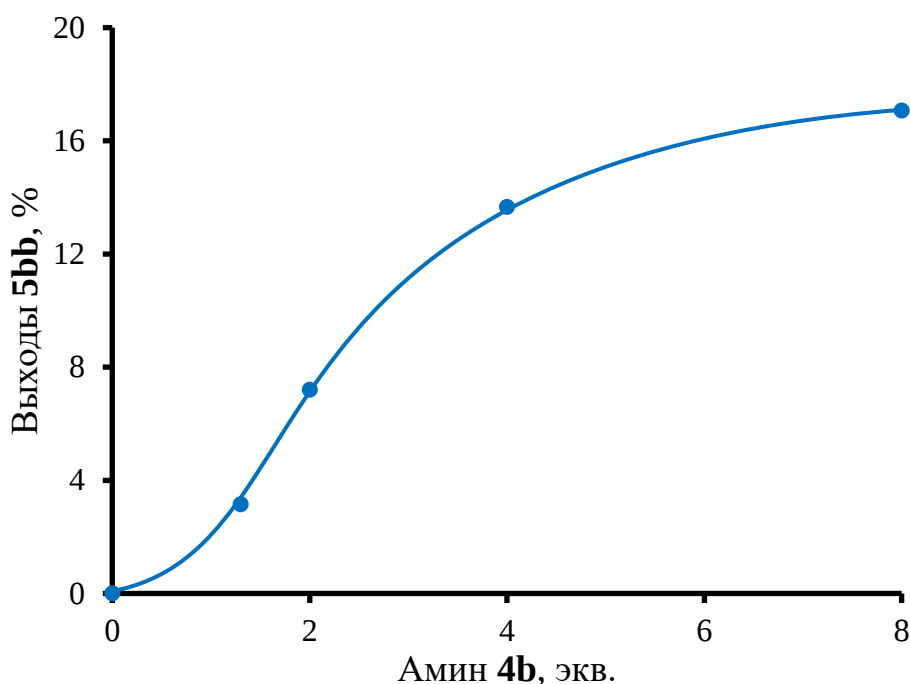


Рисунок 2.14. Зависимость между выходом никотината **5bb** и мольным избытком амина **4b** в этаноле

Принимая во внимание образование никотинатов **5** не только в органо-водных смесях, но и в сухих протонных и апротонных растворителях, было исследовано возможное влияние нуклеофилов, отличных от воды, таких как

анилины, присутствующих в реакционной смеси, на процесс сужения кольца азепинов. С этой целью было проведено наблюдение за накоплением азепина **2bc** и никотината **5bc** в ходе реакции в сухом 1,4-диоксане при различных молярных избытках анилина **4c** (Рисунок 2.15). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение мольного избытка анилина **4c** с 1.5 (Рисунок 2.15a) до 10 эквивалентов (Рисунок 2.15b) приводило к ускорению перегруппировки азепина **2bc** в никотинат **5bc**, не оказывая существенного влияния на его выход.

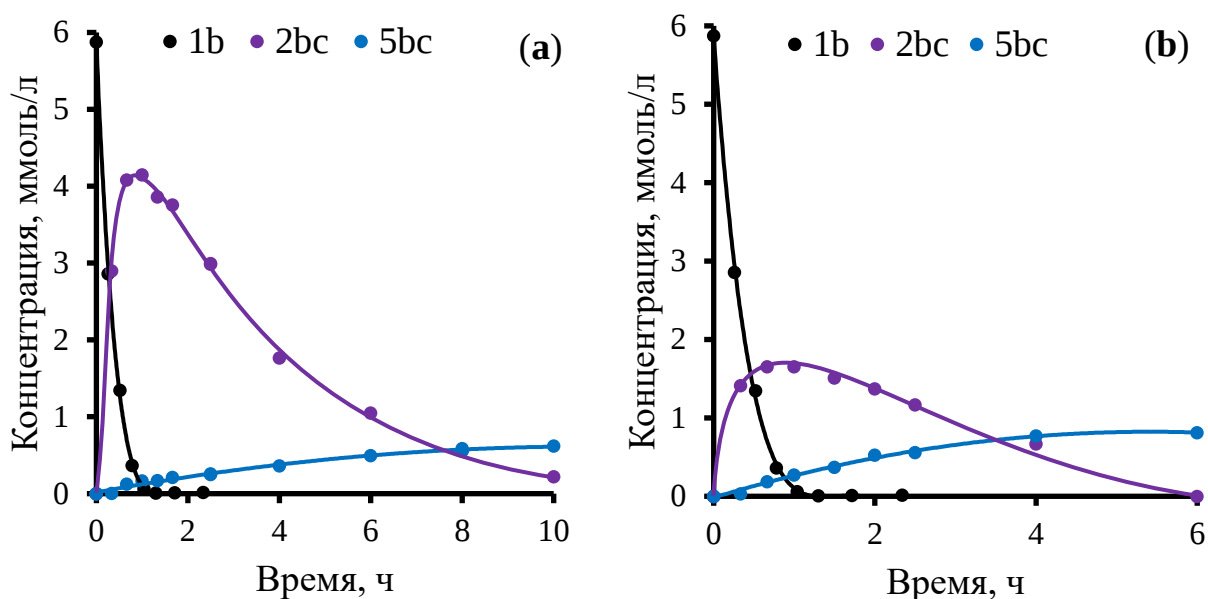


Рисунок 2.15. Фотоинициируемая перегруппировка азида **1b** в азепин **2bc** и никотинат **5bc** при 1.5 экв. (a) и 10 экв. (b) анилина **4c**

Несмотря на большую нуклеофильность аминов по сравнению с водой, использование значительного избытка анилина не является практически целесообразным, поскольку анилин поглощает излучение источника света, что замедляет фотолиз азида.

В растворе метил 2-азидобензоата **1b** в 1,4-диоксане (7 ммоль/л) с 1.2 эквивалентами анилина **4c** после 1 часа облучения образовывался азепин **2bc** и никотинат **5bc** с выходом всего 2%. Все эксперименты проводили при 25 °С. Увеличение времени облучения до 6 часов повышало выход никотината до 8%. Примечательно, что длительное хранение облученного раствора в темноте

(25 суток), так же как использование четырехкратного избытка анилина с облучением в течение 6 часов, приводило к увеличению выхода до 11%. Однако при фотолизе азида **1b** в течение часа и уже после этого добавке другого замещенного анилина (**4b**, **4i**, **4e**) и продолжении облучения еще 5 часов было обнаружено, что 4-трифторметоксианилин **4e**, в отличие от добавок других аминов (**4b**, **4i**), приводил к образованию 23% никотината **5bc** (Схема 2.7). При этом трифторметокси-замещенный никотинат **5be** в этом случае не образовывался. Данный результат подтверждает гипотезу о нуклеофильном катализе перегруппировки азепина в пиридин.

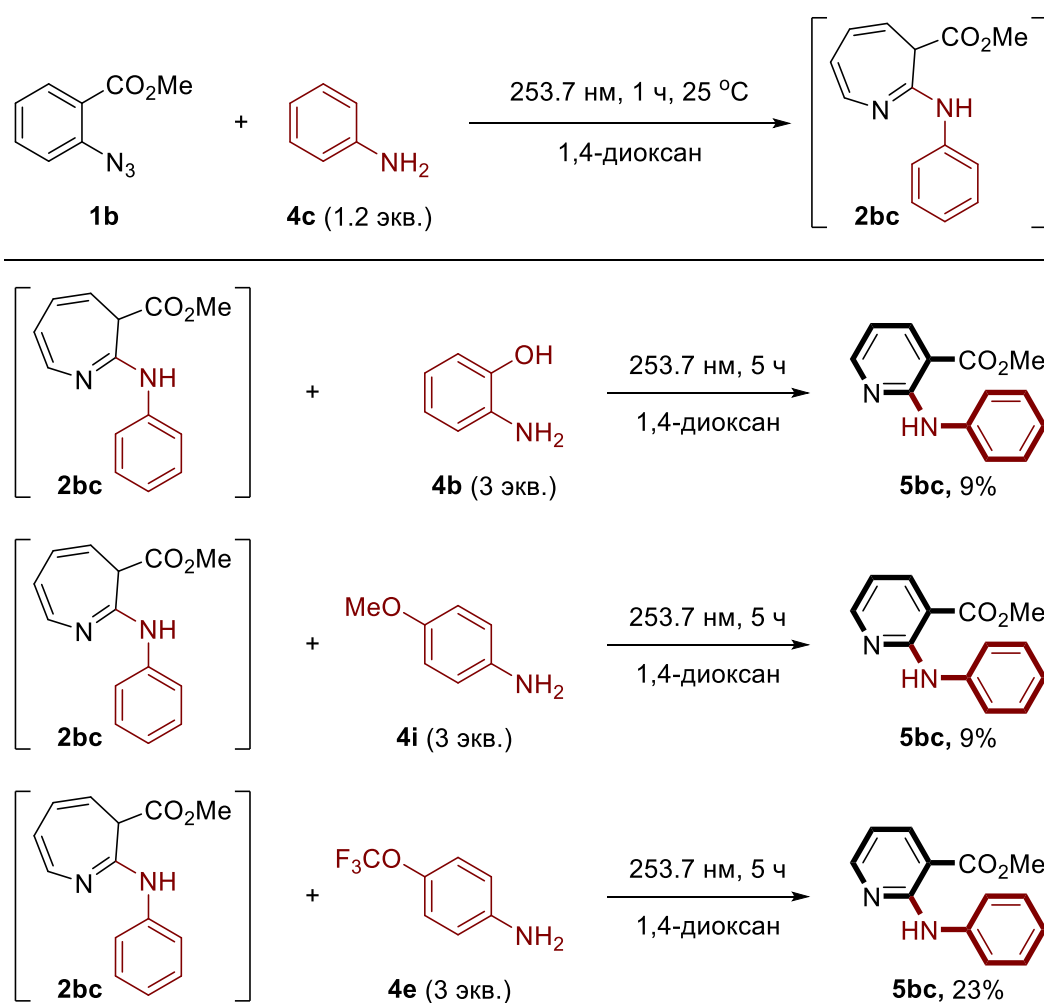


Схема 2.7. Влияние добавок анилинов на выход никотината **5bc**

После оптимизации условий реакции был расширен круг субстратов, участвующих в перегруппировке. Реакции проводили с использованием эфиров 2-азидобензойной (**1b-e**) и 4-азидобензойной (**1f-h**) кислот с

анилинами (**4b-o**), содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители (Схема 2.8).

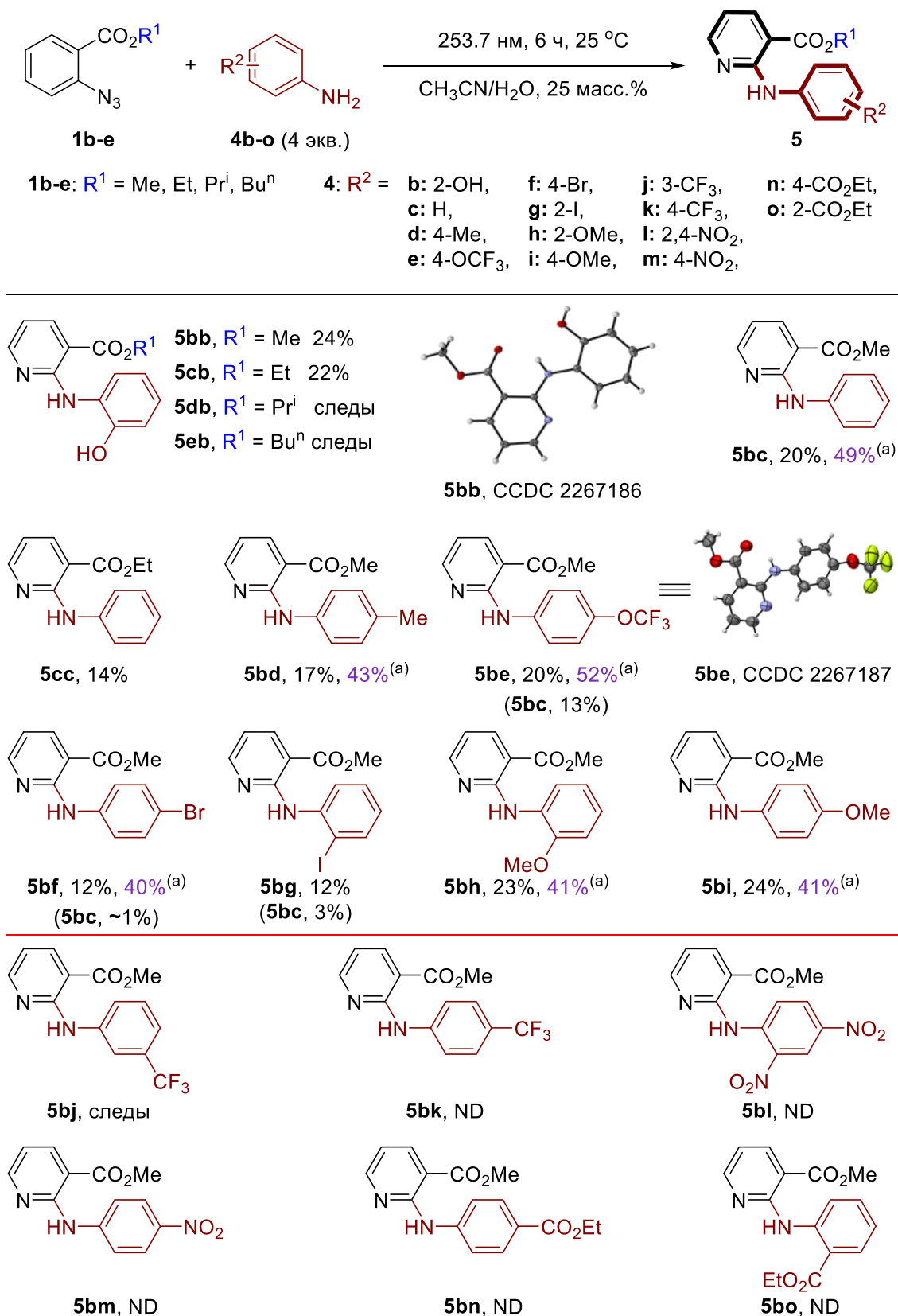


Схема 2.8. 2-Аминопиридины **5**, полученные фотохимической реакцией из арилазидов **1b-e** или азепинов^(a) **2bc-2bf, 2bh, 2bi**

Фотолиз азидов во всех изученных случаях приводил к образованию азепинов **2**. Некоторые из эфиров 2-ариламино-3*H*-азепин-3-карбоновой кислоты, образующихся при облучении, учитывая их склонность к перегруппировке, были синтезированы и препаративно выделены в условиях, которые предотвращали как фото-, так и термоинициированные реакции (Схема 2.9).

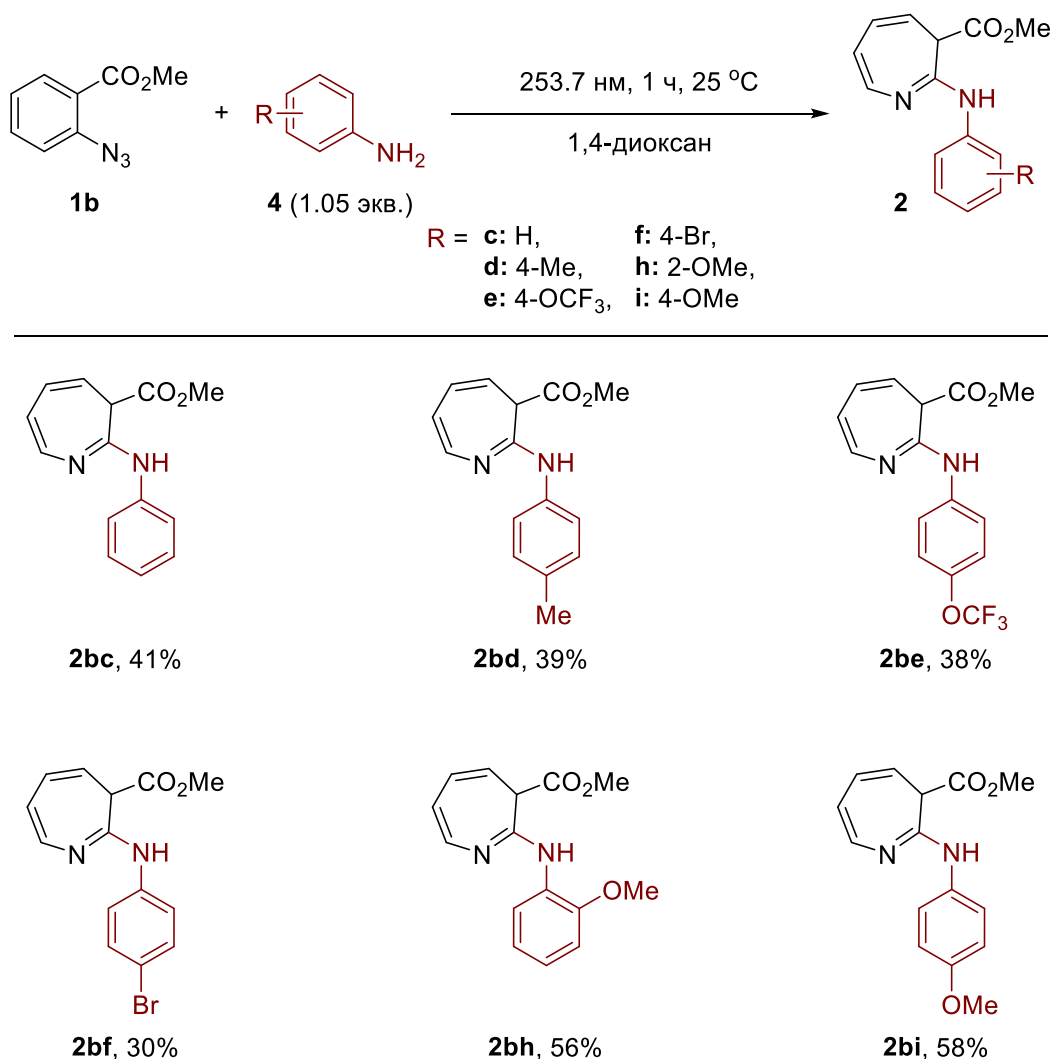


Схема 2.9. 2-Анилино-3*H*-азепины **2**, полученные фотохимической реакцией арилазидов **1b** с аминами **4**

В связи с тем, что в процессе очистки азепины **2** перегруппировывались в никотинаты **5**, их идентификацию проводили методом ВЭЖХ-анализа реакционной смеси с использованием УФ-спектроскопии и масс-

спектрометрии (ионизация распылением в электрическом поле, ESI) без выделения.

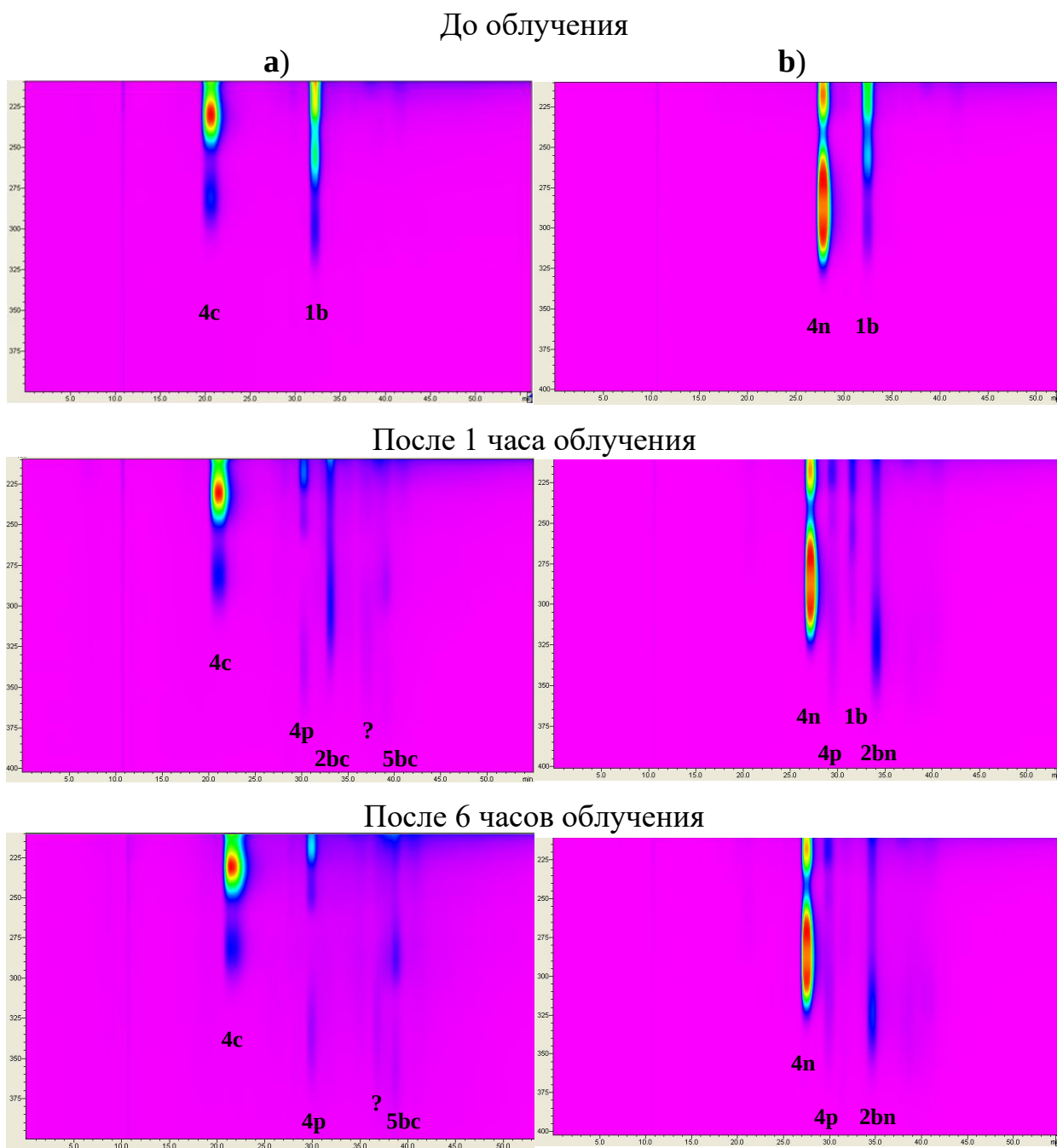


Рисунок 2.16. Хроматограммы фотолиза азида **1b** и амина **4c** (a) и **4n** (b)

Установлено, что азепины **2** с электронодонорными заместителями в анилиновом фрагменте подвергались перегруппировке в никотинаты **5**, в то время как азепины с электроноакцепторными группами в *орто*- или *пара*-положениях анилина не реагировали с образованием продуктов **5bk**, **5bl**, **5bm**,

5bn, 5bo. Примеры хроматограмм, иллюстрирующих фотолиз азида **1b** в присутствии анилинов **4c** и **4n**, представлены на рисунке 2.16a и 2.16b соответственно. Предполагается, что уменьшение электронной плотности на атоме С-2 азепинов препятствует перегруппировке. Замена заместителя в положении С-3 в соединениях **5bb, 5cb, 5db** и **5eb** на менее сильные электроноакцепторные группы приводила к снижению выходов соответствующих никотинатов. А при облучении 2-азидо-*N,N*-диэтилбензамида **1i** в присутствии 2-аминофенола **4b** образовывался азепин, который, однако, не подвергался перегруппировке с образованием соответствующего пиридина [81] (Схема 2.10).

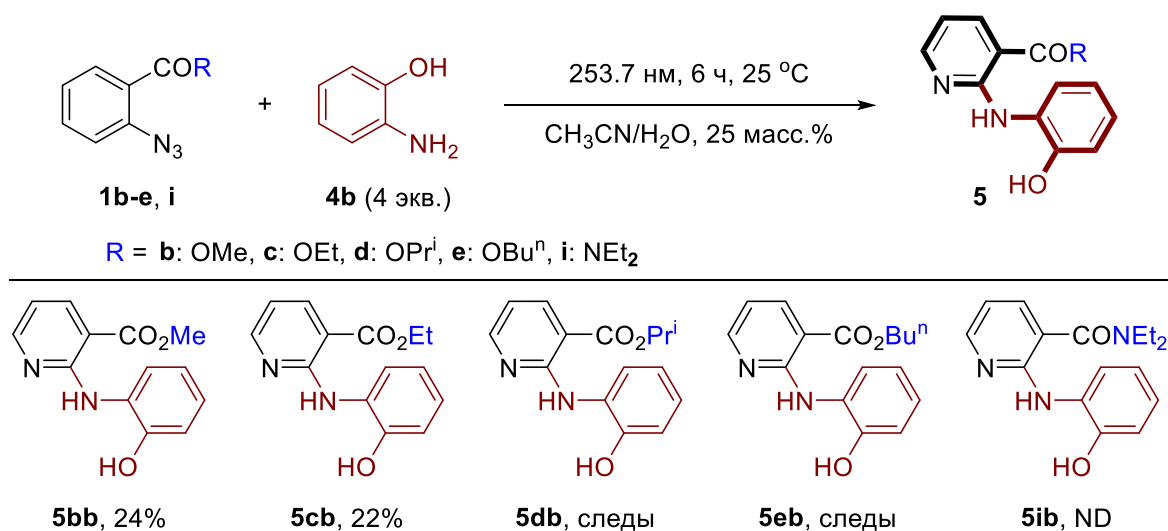


Схема 2.10. Влияние карбонильной группы в *орто*-положении азида

При синтезе гетероциклов **5be, 5bf** и **5bg** помимо целевых продуктов образовывался никотинат **5bc**, что, вероятно, обусловлено фотохимическим элиминированием заместителя в анилиновом фрагменте. Низкие выходы никотинатов **5bf** и **5bg** объясняются фотохимической активностью связей С-Br и С-I. Поэтому облучение реакционной смеси более 3 часов приводило к снижению выходов данных никотинатов (Схема 2.11).

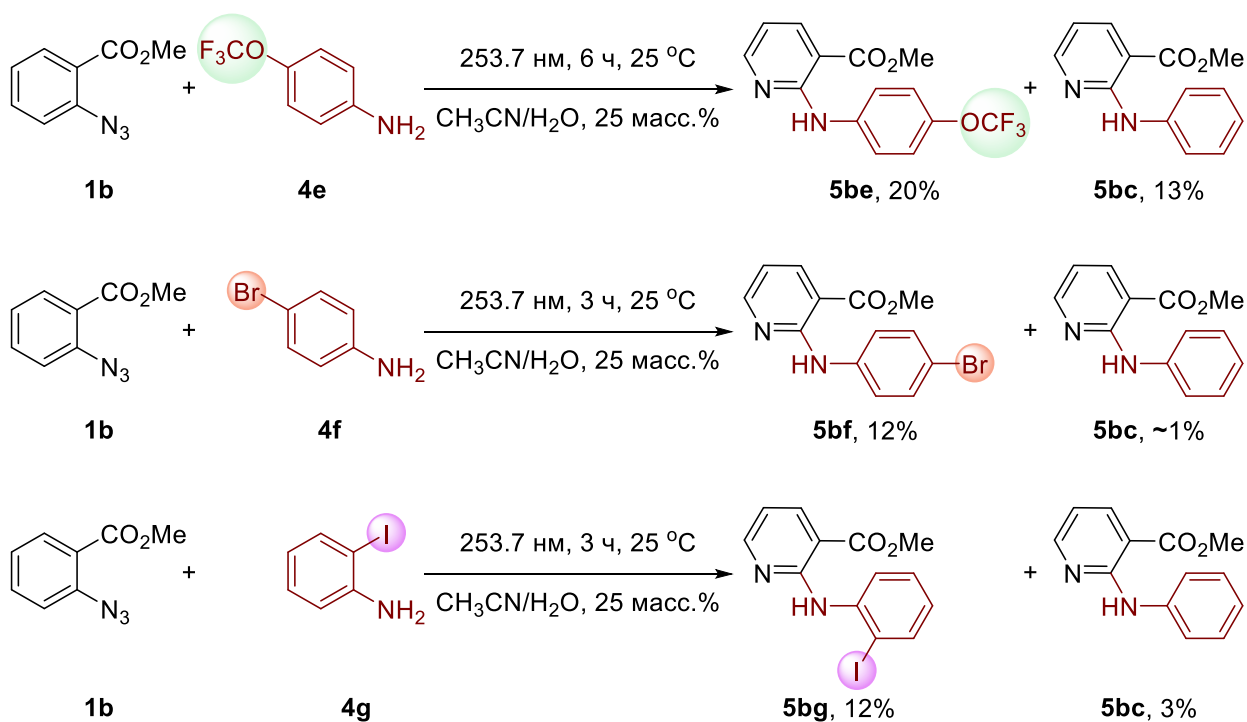


Схема 2.11. Фотохимическое элиминирование заместителя

В литературном обзоре было показано, что фотолиз производных 2-азидобензойной кислоты приводит к образованию 2,3- и 2,7-дизамещенных 3*H*-азепинов посредством циклизации синглетного нитрена **A** по часовой стрелке или против нее (Схема 1.16). Однако было установлено, что только 2,3-дизамещенные 3*H*-азепины подвергаются перегруппировке с образованием никотинатов. Симметричные производные 4-азидобензойной кислоты образуют исключительно 2,5-дизамещенные 3*H*-азепины с общим выходом, превышающим выход обоих 3*H*-азепинов, образующихся при фотолизе производных 2-азидобензойной кислоты. Следовательно, выходы пиридинов при фотолизе 4-замещенных арилазидов должны быть выше, чем при фотолизе 2-замещенных арилазидов.

В отличие от данных, представленных Пателем (Patel) и Бернсом (Burns) [225], облучение растворов 4-азидобензоатов **1f-h** и анилинов не приводило к образованию пиридинов (Схема 2.12).

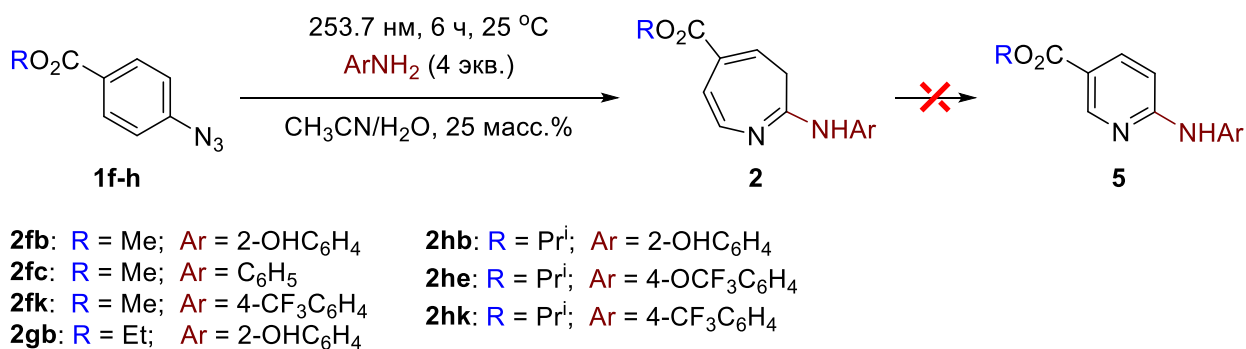


Схема 2.12. Фотолиз сложных эфиров 4-азидобензойных кислот **1f-h**

Предполагается, что электронодонорной способности анилино-группы в положении С-2 азепина недостаточно для осуществления перегруппировки азепина **2** в пиридин **5** в отличие от диэтиламино-группы, использованной в работе указанных авторов. Поскольку в проведенных экспериментах азепины **2** претерпевали перегруппировку в никотинаты **5** при нагревании, фотогенерируемые интермедиаты были исключены из рассмотрения механизма перегруппировки. В частности, это относится к синглетному кислороду, являющемуся ключевым промежуточным продуктом в механизме, предложенном Пателем и Бернсом. Эксперименты по облучению азиды **1b** с анилином **4c** в 1,4-диоксане как в присутствии кислорода (1 атм.), так и при барботировании реакционной смеси аргоном в ходе реакции не показали увеличения выхода никотината **5bc**. Замена источника излучения с ртутно-кварцевой лампы низкого давления (253.7 нм) на ртутно-кварцевую лампу высокого давления (365 нм) и светодиодные лампы (405 и 435 нм) приводила лишь к увеличению времени реакции в 15 раз без увеличения выхода пиридина.

Согласно литературным данным, исследования сужения кольца трополона продемонстрировали каталитическое действие сильных оснований на данную реакцию. В настоящем исследовании также наблюдалось изменение выходов никотината при добавлении оснований в реакционную смесь. Однако введение метилата или гидроксида натрия приводило к снижению выхода искомого гетероцикла, а при добавлении ацетата натрия

наблюдалось незначительное увеличение. Введение фосфорной кислоты не оказывало никакого влияния.

На заключительном этапе эксперимента была оценена возможность препаративного масштабирования разработанного метода синтеза путем облучения раствора, содержащего 3.54 ммоль (627 мг) метил 2-азидобензоата **1b** и 4 эквивалента 2-аминофенола **4b**, в течение 6 часов в смеси ацетонитрил/вода (25 масс.%). Выход никотината **5bb** в данном случае составил 27% (Схема 2.13).

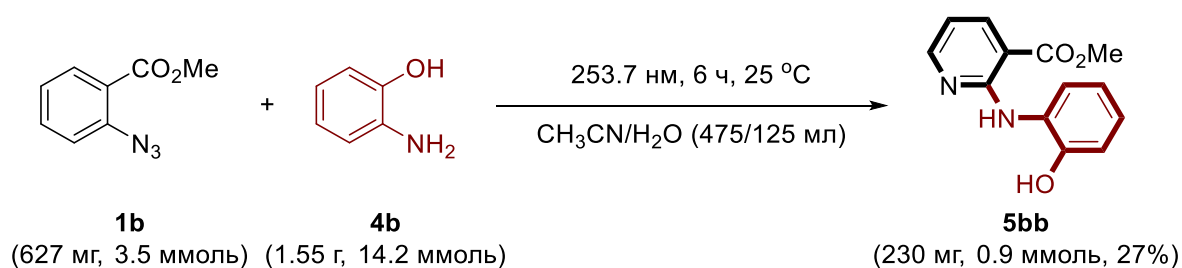


Схема 2.13. Масштабированный однореакторный синтез пиридина **5bb**

2.4. Влияние растворителя на термораспад азепина

Для изучения возможного механизма азепин-пиридиновой перегруппировки проводили синтез азепина, облучая метил 2-азидобензоат в 1,4-диоксане с 1.05 эквивалентами анилина в течение 1 часа. Эти условия обеспечивают оптимальный выход азепина, но при этом препятствуют его перегруппировке в пиридин.

В ходе дальнейшего исследования было установлено (Рисунок 2.17), что термолит азепина при 353 К подчиняется уравнению реакции первого порядка (Рисунок 2.18). Однако, принимая во внимание сложный механизм процесса, полученные константы скорости рассматриваются как эффективные константы псевдопервого порядка.

При фиксированной температуре в 353 К было исследовано влияние природы растворителя на скорость распада азепина. Для этого был выбран ряд растворителей с различной диэлектрической проницаемостью.

Анализ полученных данных показал, что скорость разложения азепина увеличивается с ростом диэлектрической проницаемости растворителя при переходе от 1,4-диоксана к ДМСО. Согласно литературным данным [244], этот эффект обусловлен стабилизацией переходного состояния и промежуточных соединений в более полярных средах. Это связано с тем, что такие состояния обладают большим дипольным моментом, чем исходное соединение, и поэтому более эффективно сольватируются посредством диполь-дипольных взаимодействий с молекулами растворителя.

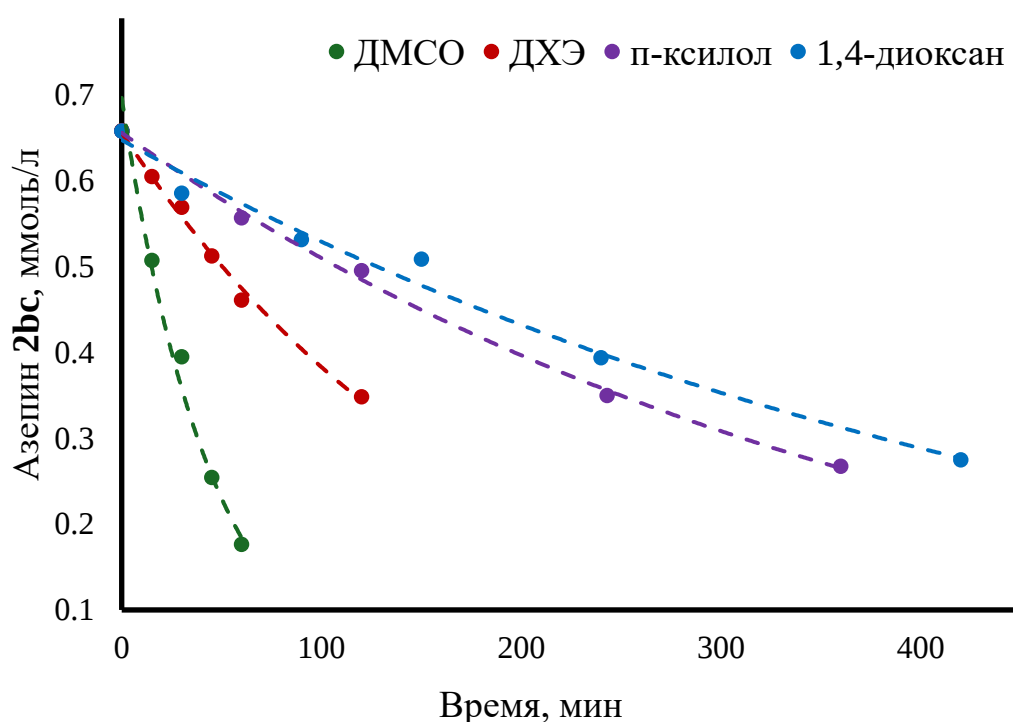


Рисунок 2.17. Кинетические кривые термолиза азепина

Эффективные константы скорости реакции и рассчитанные константы диэлектрической проницаемости растворителей приведены в таблице 2.3.

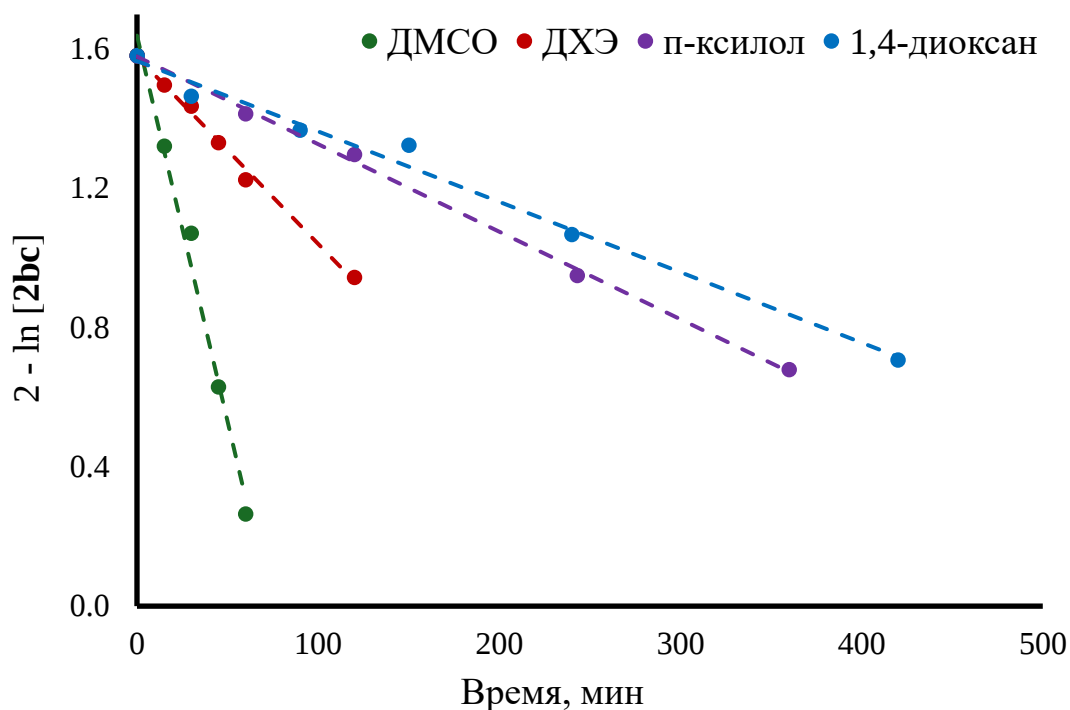


Рисунок 2.18. Кинетические кривые термолитиза азепина в полулогарифмических координатах

Таблица 2.3. Установленные эффективные константы скорости реакции и диэлектрическая проницаемость растворителей

Растворитель	ϵ_r (353 K)	$k_{эфф}, \text{мин}^{-1} \cdot 10^4$	R^2
1,4-диоксан	2.1 – 2.2	9	0.982
<i>n</i> -ксилол	2.2 – 2.25	11	0.998
1,2-дихлорэтан	7.5 – 8.0	23	0.994
ДМСО	38 - 40	96	0.984

Теория абсолютных скоростей реакций учитывает влияние сольватационной стабилизации активированного комплекса и исходных реагентов. В этом контексте количественный анализ изменений константы

скорости реакции сводится к вычислению разности энергий Гиббса сольватации реагентов и переходного состояния:

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{1}{RT} (\Delta G_{A,\text{solv}} - \Delta G_{(A)^\ddagger,\text{solv}})$$

где,

k_0 — константа скорости реакции в стандартном растворителе или в газовой фазе,

k — константа скорости в рассматриваемом растворителе,

ΔG — энергия Гиббса реагента А и переходного состояния $A^\ddagger$,

R — универсальная газовая постоянная,

T — температура в кельвинах.

Электростатические взаимодействия нейтральных дипольных молекул с растворителем можно описать в рамках модели Кирквуда-Онзагера, согласно которой стандартная энергия Гиббса переноса молекулы из газовой фазы в раствор зависит от ее радиуса и дипольного момента:

$$\Delta G_{\text{solv}}^\circ = -\frac{N_A}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{\mu^2}{r^3} \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1}$$

где,

μ — дипольный момент реагентов или переходного состояния,

N_A — число Авогадро,

r — характерное расстояние между диполями,

ϵ_0 — диэлектрическая проницаемость вакуума,

ϵ_r — диэлектрическая проницаемость растворителя,

$(\epsilon_r - 1)/(2\epsilon_r + 1)$ — функция, описывающая влияние растворителя.

Однако следует учитывать, что используемая модель предполагает сферическую симметрию молекулы, что может вносить погрешности при анализе соединений со сложной геометрией, таких как азепины.

Применяя эту модель к теории абсолютных скоростей реакций, можно вывести выражение для константы скорости реакции двух дипольных молекул:

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{N_A}{RT} \cdot \left(\frac{\mu_A^2}{r_A^3} - \frac{\mu_{\ddagger}^2}{r_{\ddagger}^3} \right) \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1}$$

Согласно этому уравнению, увеличение диэлектрической проницаемости растворителя ускоряет реакции с сильно полярными переходными состояниями, что согласуется с экспериментальными данными по термолизу азепина (Рисунок 2.19).

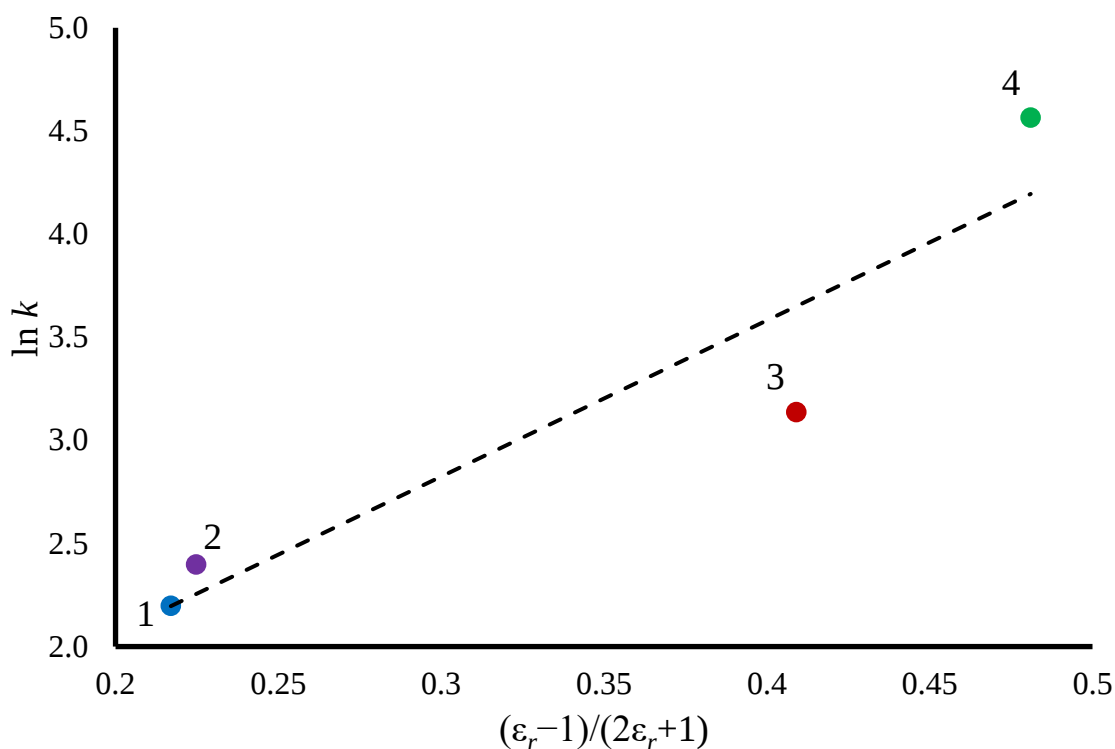


Рисунок 2.19. Зависимость логарифма константы скорости термолиза азепина от функции, описывающей влияние диэлектрической проницаемости растворителя: 1,4-диоксан (1), *n*-ксилол (2), ДХЭ (3), ДМСО (4)

Полученные данные демонстрируют отклонения от предсказанных зависимостей модели Кирквуда, что может быть связано с рядом факторов. В

частности, модель не учитывает сложную пространственную структуру молекул, специфические взаимодействия с растворителем и особенности распределения заряда в переходном состоянии. Дополнительно возможны отклонения, связанные с квадрупольными эффектами, влияющими на электрические свойства системы, а также экспериментальными погрешностями и упрощениями теоретических расчетов.

Таким образом, исследование показало, что термолиз азепина при 353 К согласуется с кинетическим уравнением первого порядка, а его скорость значительно зависит от свойств растворителя. Установлено, что увеличение диэлектрической проницаемости среды приводит к росту эффективной константы скорости реакции, что обусловлено стабилизацией переходного состояния за счет усиленных сольватационных взаимодействий. Это указывает на то, что реакция протекает через переходные состояния с высокой полярностью.

2.5. Квантово-химическое исследование перегруппировки азепина в пиридин

Фотоиницированная перегруппировка метил 2-азидобензоата **1b** в 1,2-дидегидроазипин **С** была подробно исследована ранее с использованием наносекундного лазерного импульсного фотолиза и пикосекундной КР-спектроскопии. Дополнительно ее расчет проводился методами теории функционала плотности (DFT) и полного активного пространственного самосогласованного поля (CASSCF) с поправками теории возмущений второго порядка (CASPT2) на уровне CASPT2/сс-pVDZ и CASSCF(10,10)/6-31G* [245].

Поэтому, для конкретизации механизма перегруппировки азепина в пиридин на примере перегруппировки 7*H*-формы азепина **2bc** в никотинат **5bc** была проведена серия квантово-химических расчетов. Предварительно с использованием алгоритма глобальной оптимизации (GOAT/GFN2-хТВ), реализованного в программном комплексе ORCA 6.0, для каждого продукта

реакции проведен поиск геометрии конформеров с минимальной энергией. Выбранные геометрии оптимизировали с использованием расчетов, основанных на методологии теории функционала плотности (DFT) на уровне теории ω B97X-D4/def2-TZVPP. Для моделирования сольватационной оболочки использовалась модель поляризуемого континуума (CPCM/SMD) для воды при 298 К. Энергетические характеристики всех оптимизированных структур определялись одноточечными расчетами на уровне ω B97M-D4/def2-TZVPP с учетом CPCM/SMD (вода). Используемые методы учитывают энергию нулевых колебаний. Отсутствие мнимых частот в рассчитанных ИК-спектрах подтверждало, что структуры находятся в стационарных состояниях. Выбор функционалов ω B97X-D4 и ω B97M-D4 был обусловлен их высокой точностью в описании дальнедействующих взаимодействий, что важно для моделирования реакций в полярных растворителях.

Рассчитанные изменения энергии Гиббса приведены на схеме 2.14. На первом этапе была проведена оптимизация структур 1*H*-, 4*H*-, 7*H*- и 3*H*-форм 2-анилинозамещенных азепинов, находящихся в таутомерном равновесии. На основании полученных данных и ранее опубликованных результатов самой стабильной оказалась 3*H*-форма азепина. В то же время, наименее устойчивой была 4*H*-форма, причем разница в энергии Гиббса между этими таутомерами составила 8.1 ккал/моль.

Было отмечено, что атомы азота и углерода в положениях С-2 и С-3 азепинового кольца, а также их заместители, сохраняют структурную целостность данного фрагмента в процессе перегруппировки. Данный факт может быть объяснен стабилизацией 1,1-ендиаминовой формы указанного фрагмента за счет сопряжения электроноакцепторной группы в третьем положении азепинового кольца с амидиновой группой азепина, что приводит к перераспределению электронной плотности в азепиновом кольце и обуславливает таутомерное равновесие амидин – 1,1-ендиамин в дополнение к ранее описанному таутомерному равновесию четырех форм азепина (Схема 2.14). Кроме того, увеличение электронодонорных свойств amino-заместителя

в положении С-2 азепина усиливает основные свойства амидиновой группы, облегчая ее протонирование.

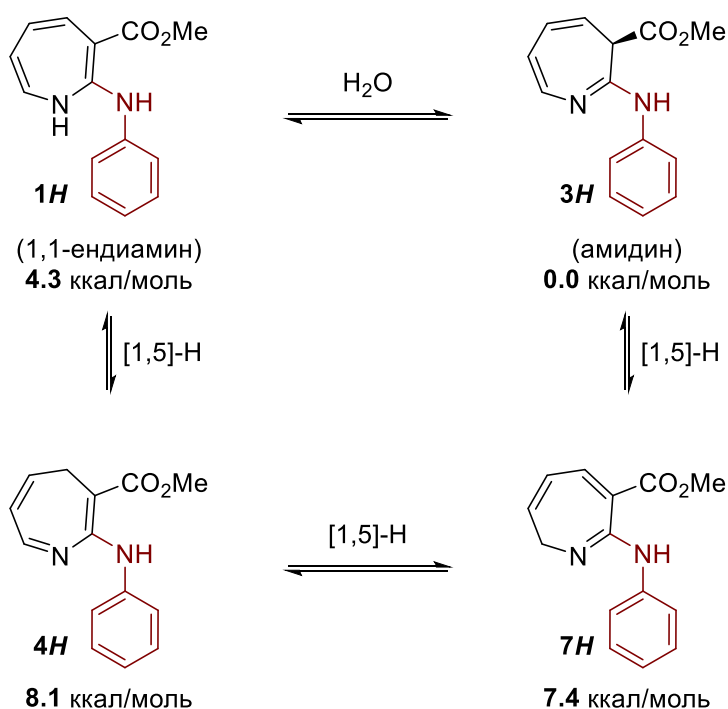


Схема 2.14. Энергия Гиббса таутомерных форм 2-анилинозамещенных азепинов после оптимизации

Подводя итог, в фотоинициированном процессе азид образует синглетный арилнитрен **A**, перегруппировывающийся в ходе тандемной электроциклизации в 1,2-дидегидроазепин **C**. Интермедиат **C** вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с ариламином, давая 2-анилинозамещенный азепин. Этот гетероцикл перегруппировывается в 1-азабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен, который подвергается раскрытию цикла азиридинового кольца в результате нуклеофильной атаки с образованием 1,6-дигидропиридина, который, теряя заместитель, ароматизируется в никотинат **5** (Схема 2.15).

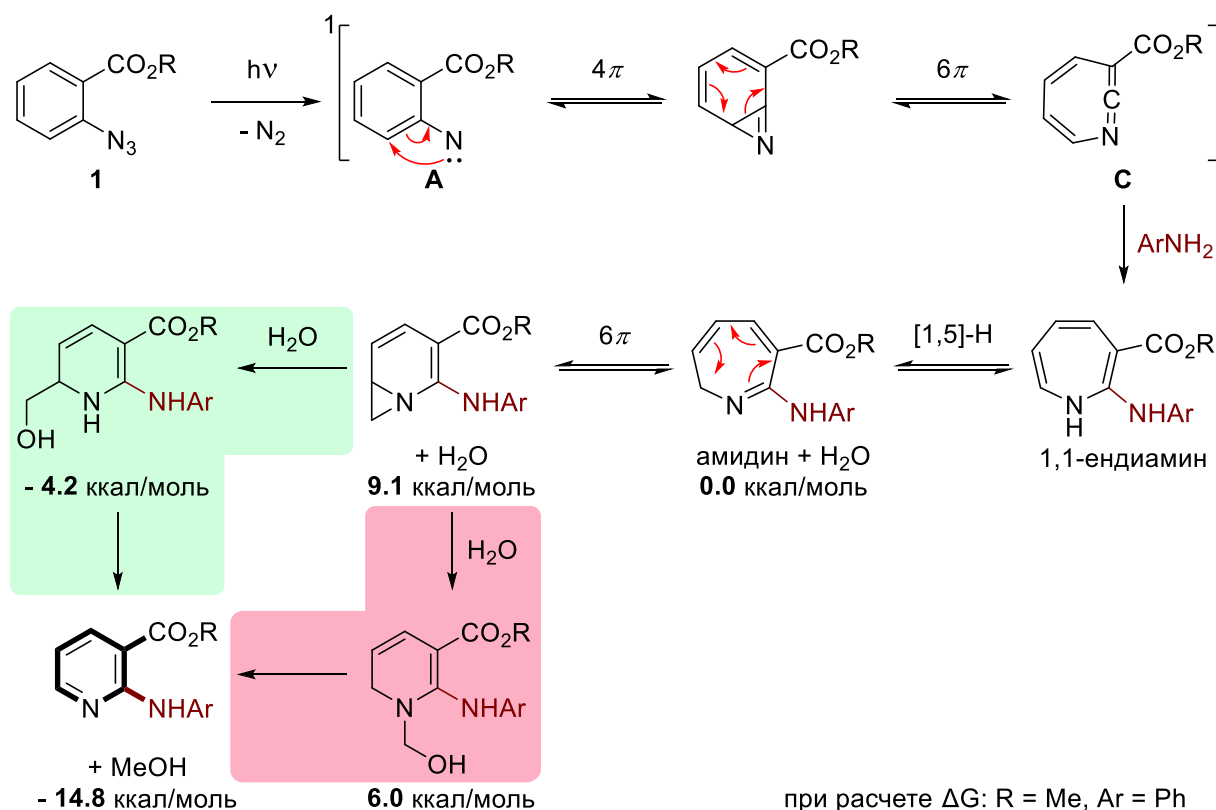


Схема 2.15. Предполагаемый механизм фотоинициированной перегруппировки арилазидов в 2-аминопиридины

Таким образом, перегруппировка азепина, образующегося при фотолизе, происходит как за счет термической, так и за счет фотохимической активации реакции. Для этого необходимо наличие электронодонорного заместителя во втором положении и электроноакцепторного заместителя в третьем положении азепина. Для объяснения роли нуклеофилов и природы азепиновых заместителей был предложен механизм реакции. Проводятся дальнейшие исследования для лучшего понимания механизма реакции и его потенциального использования для получения новых структур.

Обобщая, ключевыми стадиями двух предполагаемых механизмов перегруппировки являются: образование 2-ариламинозамещенных азепинов и их 6π -электроциклизация до 1-азабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диенов, а также раскрытие азиридинового цикла по связи C-N в ходе нуклеофильной атаки, приводящей к образованию никотината или формилникотината.

Глава 3. Экспериментальная часть

Реакционная установка. Фотохимические реакции проводили в реакторе из оптически прозрачного кварца ($\lambda > 200$ нм) (внутренний диаметр 21 мм) с магнитной мешалкой и внешним облучением с помощью: ртутно-кварцевой лампы низкого давления (Philips, 2 × TUV 15W SLV/25, УФ-излучение с $\lambda_{\text{макс}} = 253.7$ нм (4.9 Вт)), ртутно-кварцевой лампы сверхвысокого давления ДРК-120 со светофильтром СЗС-24 ($\lambda > 310$ нм), а также светодиодных ламп Indmird (15 Вт; 390-420 нм) и Par38 (30 Вт; 420-450 нм), расположенных на расстоянии 9 см от реакционной пробирки без каких-либо светофильтров. Термоиницированные реакции проводили при перемешивании в термостатируемой глицериновой бане, используя герметично закрытые пробирки для обеспечения стабильных условий процесса.

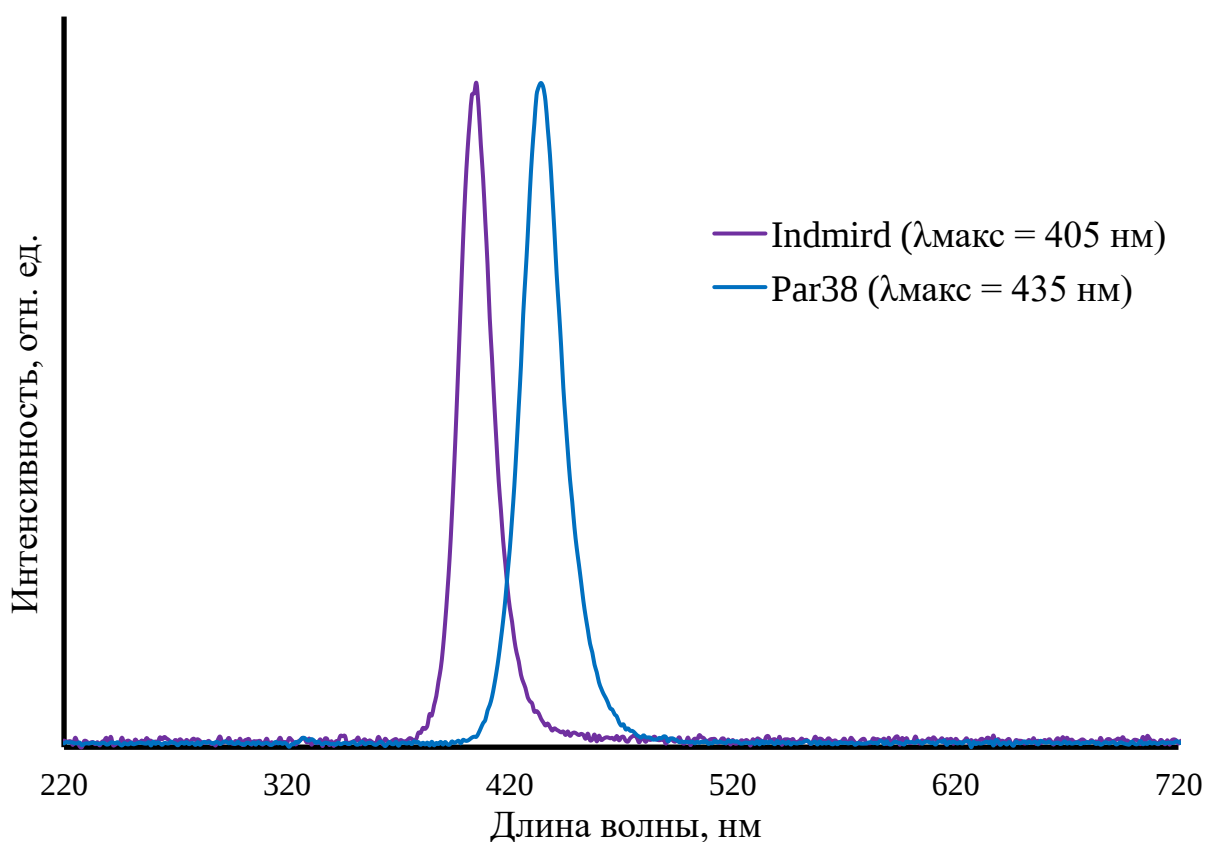


Рисунок 3.1. Спектры испускания светодиодных источников света

Хроматография. Конверсию азидов и накопление продуктов контролировали методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD с детектором SPD-M20A и петлей 20 мкл; колонка Discovery C-18 (5 мкм, $d = 3$ мм, $l = 25$ см); градиентное элюирование:

методика 1: этанол (10%) - вода (90%) с линейным уменьшением воды до 0% в течение 35 мин. и последующим промыванием этанолом в течение 25 мин.; скорость потока 0.15 мл/мин.;

методика 2: этанол (10%) – 2% фосфорная кислота в воде (10%) – вода (80%) с линейным уменьшением последних двух компонентов до 0% к 20 мин. и продолжением элюирования этанолом до 45 мин.; скорость потока 0.15 мл/мин.

Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля марки Merck 60 (0.040-0.063 мм) (230-400 меш).

ЯМР-спектроскопия. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC регистрировали на ЯМР-спектрометрах Varian 400 MR и Agilent DD2 400 (400, 101 и 376 МГц, соответственно) в ДМСО- d_6 и CDCl_3 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала растворителя: ^1H (ДМСО- $\text{d}_6 = \delta$ 2.50, $\text{CDCl}_3 = \delta$ 7.26), ^{13}C (ДМСО- $\text{d}_6 = \delta$ 39.52, $\text{CDCl}_3 = \delta$ 77.16). Кратности пиков обозначены 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).

УФ-спектроскопия. Электронные спектры поглощения (UV/Vis) регистрировали в этаноле в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 10.02 мм на спектрофотометре AnalytikJena Specord 40.

Инфракрасная спектроскопия. Инфракрасные (ИК) спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 с образцом, нанесенным на пластину NaCl в виде тонкого слоя или суспензии в минеральном масле (Nujol).

Масс-спектрометрия. Масс-спектры регистрировали на линейном квадрупольном масс-спектрометре Thermo Electron DSQ II, ионизация электронным ударом (70 эВ), Bruker Microflex LRF MALDI-TOF с прямым вводом и на жидкостном хроматографе Shimadzu LCMS-8050 с тройным квадрупольным масс-детектором с ионизацией электрораспылением.

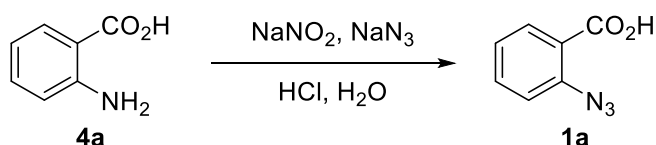
Рентгеноструктурный анализ. Рентгеновские дифракционные данные были получены на дифрактометре Oxford Xcalibur Eos (излучение Mo-K α , метод ω -сканирования, $\lambda = 0.71073$ Å). Данные интенсивности были проинтегрированы программой CrysAlisPro [246]. Для проведения коррекции поглощения использовался алгоритм масштабирования SCALE3 ABSPACK [247]. Все соединения были определены двойным методом [248]. Структуры уточнялись на F_{hkl}^2 с помощью пакета SHELXTL [249]. Неводородные атомы уточнялись анизотропно. Все атомы водорода располагались в расчетных позициях и уточнялись в модели катания ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп).

Квантово-химическое моделирование реакции. Предварительно с использованием алгоритма глобальной оптимизации GOAT/GFN2-хТВ [250], реализованного в программном комплексе ORCA 6.0 [251], для каждого соединения проведен поиск геометрии конформеров с минимальной энергией. Выбранные геометрии оптимизировали с использованием расчетов, основанных на методологии теории функционала плотности (DFT) в этом же программном комплексе на уровне теории $\omega\text{B97X-D4/def2-TZVPP}$ [252]. Для моделирования сольватационной оболочки использовалась модель поляризуемого континуума CPCM/SMD [253, 254] для воды при 298 К. Энергетические характеристики всех оптимизированных структур определялись одноточечными расчетами на уровне $\omega\text{B97M-D4/def2-TZVPP}$ с учетом CPCM/SMD (вода). Используемые методы учитывают энергию нулевых колебаний. Отсутствие мнимых частот в рассчитанных ИК-спектрах подтверждало, что структуры находятся в стационарных состояниях.

3.1. Синтез исходных материалов

Синтез 2-азидобензойной кислоты

2-Азидобензойную кислоту 1a получали по модифицированной методике [255].



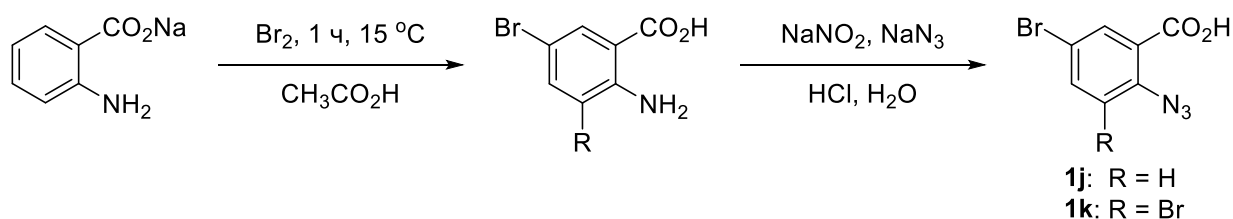
В емкость с охлажденным раствором антраниловой кислоты **4a** (4 г) и воды (30 мл) приливали HCl (35 мл). При интенсивном перемешивании в течение 15 минут каплями вводился водный раствор (20 мл) NaNO₂ (2 г). После полного растворения всех компонентов добавлялся водный раствор (20 мл) NaN₃ (2.1 г). Полученные через 2 часа белые игольчатые кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали смесью петролейный эфир/бензол (5:2, v/v). Выход 78% (3.7 г), т. пл. = 144 °С (с разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.18 – 7.32 (m, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 9.0, 7.8, 1.7 Гц, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Гц, 1H), 10.65 (s, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 119.7, 120.9, 125.1, 133.4, 134.6, 140.4, 168.8.

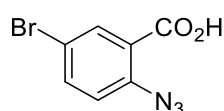
ИК-спектр (см⁻¹) ν: 2109, 1693, 1307, 1268.

Синтез 5-бром- и 3,5-дибром-2-азидобензойных кислот



Раствор брома (7.2 г) в ледяной уксусной кислоте (47 мл) приливали по каплям к смеси 2-аминобензоата натрия (6.4 г) и ледяной уксусной кислоты

(32 мл) и перемешивали в течение часа при температуре 15 °С. Осадок отфильтровывали, промывали бензолом и высушивали. Смесь 2-амино-бромбензойных кислот добавляли к 10 мл кипящей воды, приливали 1.3 мл HCl и фильтровали. Нерастворимый осадок являлся 2-амино-3,5-дибромбензойной кислотой, охлажденный фильтрат кристаллизовался в 2-амино-5-бромбензойную кислоту. Соответствующий амин (15.3 ммоль) растворяли в воде (15 мл) и HCl (1 мл), охлаждали до 5 °С и при перемешивании приливали раствор нитрита натрия (1.06 г) в 10 мл воды. Затем добавляли раствор азидата натрия (1.08 г) в 10 мл воды, нагревали до комнатной температуры. Кристаллы азидата отфильтровывали, промывали холодной водой, высушивали и перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир/бензол (1:1, v/v).

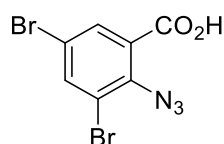


2-Азидо-5-бромбензойная кислота 1j была получена в виде бледно-желтых игольчатых кристаллов с выходом 78% (2.9 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.16 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Гц, 1H), 8.21 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 117.9, 121.4, 122.3, 136.0, 137.3, 167.2.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2144, 2119, 2085, 1697, 1301.



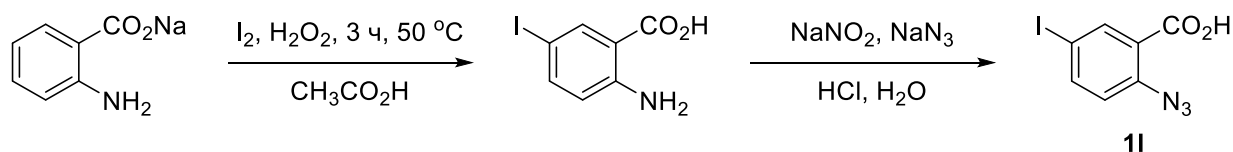
2-Азидо-3,5-дибромбензойная кислота 1k была получена в виде светло-желтых игольчатых кристаллов с выходом 78% (3.8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.14 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 119.0, 120.6, 125.9, 134.5, 138.4, 140.5, 166.8.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2151, 2112, 1694, 1296.

Синтез 2-азидо-5-йодбензойной кислоты



Раствор йода (2.31 г) в 30% перекиси водорода (5 мл) приливали по каплям к смеси 2-аминобензоата натрия (2.89 г) и ледяной уксусной кислоты (40 мл) и перемешивали в течение 3 часов при температуре 50 °С. Добавляли 400 мл воды, отфильтровывали и перекристаллизовывали из бензола. Полученную 2-амино-5-йодбензойную кислоту (15.3 ммоль) растворяли в воде (15 мл) и HCl (1 мл), охлаждали до 5 °С и при перемешивании приливали раствор нитрита натрия (1.06 г) в 10 мл воды. Затем добавляли раствор азидата натрия (1.08 г) в 10 мл воды, нагревали до комнатной температуры. Желтые кристаллы азидата отфильтровывали, промывали холодной водой, высушивали и перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир/бензол (1:1, v/v). Выход 78% (3.4 г).

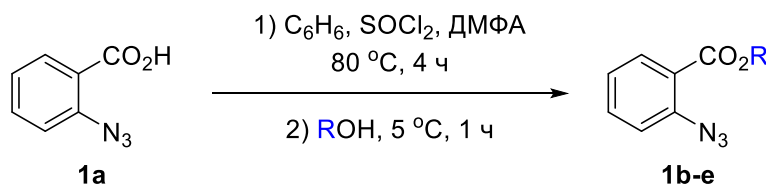
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.02 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Гц, 1H), 8.36 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 10.23 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 87.8, 121.6, 122.6, 140.4, 141.8, 143.1, 167.7.

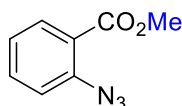
ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2120, 2081, 1696, 1308.

Общая методика синтеза эфиров 2-азидобензойной кислоты

Исходные азиды **1b-e** получали в соответствии с методикой **1** [256].



В круглодонной колбе смешивали 2-азидобензойную кислоту **1a** (2.5 г), 25 мл бензола, 10 мл тионилхлорида (SOCl_2) и 2 капли ДМФА. Полученную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником на протяжении 4 часов. Затем проводили отгонку избытка растворителя и тионилхлорида. Остаток охлаждали и перемешивали в течение 1 часа после добавления 10 мл сухого спирта. По окончании реакции избыток спирта отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в четыреххлористом углероде (CCl_4), фильтровали через силикагель и удаляли растворитель.

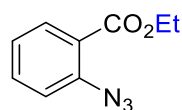


Метилловый эфир 2-азидобензойной кислоты 1b был получен в виде желтой маслянистой жидкости с выходом 85% (2.3 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 7.17 (dd, $J = 15.2, 0.9$ Гц, 1H), 7.21 – 7.27 (m, 1H), 7.46 – 7.58 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.5, 120.0, 122.7, 124.6, 131.9, 133.3, 140.1, 165.9.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2128, 1730, 1303, 1258.

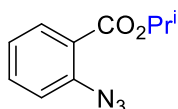


Этиловый эфир 2-азидобензойной кислоты 1c был получен в виде желтой маслянистой жидкости с выходом 74% (2.16 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1.39 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.14 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 1H), 7.51 (td, $J = 8.1, 1.4$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 14.4, 61.8, 120.0, 123.2, 124.6, 131.8, 133.2, 140.2, 165.5.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2127, 1727, 1301, 1256.

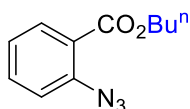


Изопропиловый эфир 2-азидобензойной кислоты 1d был получен в виде желтой маслянистой жидкости с выходом 71% (2.22 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1.36 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 5.24 (hept, $J = 6.2$ Гц, 1H), 7.03 – 7.08 (m, 2H), 8.00 – 8.05 (m, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 22.1, 68.7, 118.9, 127.6, 131.5, 144.7, 165.4.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2125, 1724, 1299, 1259.



Бутиловый эфир 2-азидобензойной кислоты 1e был получен в виде желтой маслянистой жидкости с выходом 75% (2.51 г).

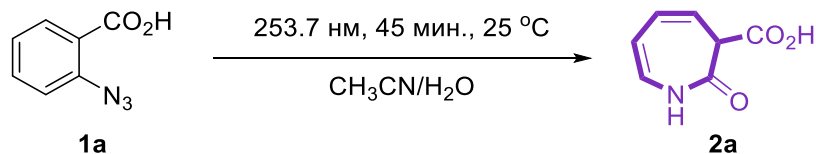
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0.97 (d, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.44 – 1.51 (m, 2H), 1.75 (p, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 7.15 – 7.21 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.48 – 7.56 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 13.9, 19.4, 30.9, 65.3, 120.0, 123.2, 124.5, 131.8, 133.2, 140.1, 165.6.

ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 2127, 1721, 1298, 1255.

3.2. Синтез продуктов реакции

Синтез 3H-азетин-2(1H)-он-3-карбоновой кислоты **2a**



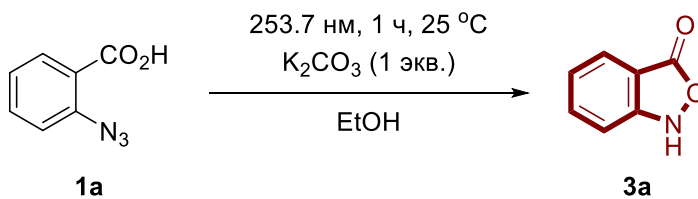
Смесь 2-азидобензойной кислоты **1a** (350 мг, 2.15 ммоль), 12 мл ацетонитрила и 30 мл воды облучали при интенсивном перемешивании 45 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии элюентом состава ацетон/этанол (1:1, v/v). Выход 50% (164 мг). Желтые кристаллы, т. пл. = 196 - 200 °C (с разл.).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.53 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Гц, 1H), 5.87 – 5.99 (m, 2H), 6.17 – 6.31 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.8, 52.9, 114.8, 121.3, 125.5, 126.8, 164.6, 168.9.

Синтез бензо[с]изоксазол-3(1H)-онов

Бензо[с]изоксазол-3(1H)-он **3a** получали по методике [64].

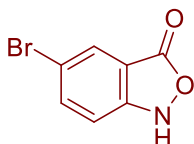


Смесь 2-азидобензойной кислоты **1a** (131 мг, 0.80 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0.81 ммоль) в 100 мл этанола облучали при интенсивном перемешивании 1 час. В реакционную смесь добавляли 500 мл воды, экстрагировали бензолом и фильтровали через силикагель, растворитель испаряли при пониженном давлении без нагревания. Выход 75% (81 мг).

Светло-желтые кристаллы, краснеющие при комнатной температуре, т. пл. = 105 - 110 °С (с разл.).

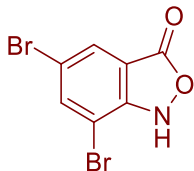
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.13 – 7.21 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.62 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 112.0, 112.8, 124.9, 126.0, 135.4, 155.7, 169.2.



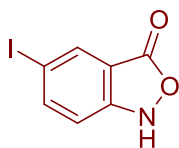
5-Бромбензо[с]изоксазол-3(1H)-он 3j получали по методике [64].

Смесь 2-азидо-5-бромбензойной кислоты **1j** (194 мг, 0.80 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0.81 ммоль) в 100 мл этанола облучали при интенсивном перемешивании 1 час. В реакционную смесь добавляли 500 мл воды, экстрагировали бензолом и фильтровали через силикагель, растворитель испаряли при пониженном давлении без нагревания. Выход 68% (116 мг), желтые кристаллы, краснеющие при комнатной температуре.



5,7-Дибромбензо[с]изоксазол-3(1H)-он 3k получали по методике [64].

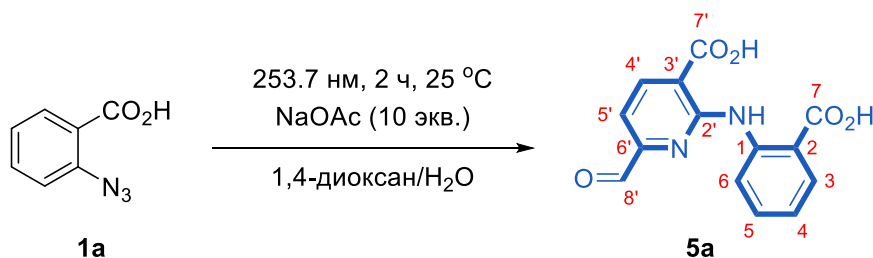
Смесь 2-азидо-3,5-дибромбензойной кислоты **1k** (257 мг, 0.80 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0.81 ммоль) в 100 мл этанола облучали при интенсивном перемешивании 1 час. В реакционную смесь добавляли 500 мл воды, экстрагировали бензолом и фильтровали через силикагель, растворитель испаряли при пониженном давлении без нагревания. Выход 62% (145 мг), желтые кристаллы, краснеющие при комнатной температуре.



5-Йодбензо[с]изоксазол-3(1H)-он 31 получали по методике [64].

Смесь 2-азидо-5-йодбензойной кислоты **11** (231 мг, 0.80 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0.81 ммоль) в 100 мл этанола облучали при интенсивном перемешивании 1 час. В реакционную смесь добавляли 500 мл воды, экстрагировали бензолом и фильтровали через силикагель, растворитель испаряли при пониженном давлении без нагревания. Выход 51% (106 мг), белые кристаллы, краснеющие при комнатной температуре.

Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты 5a



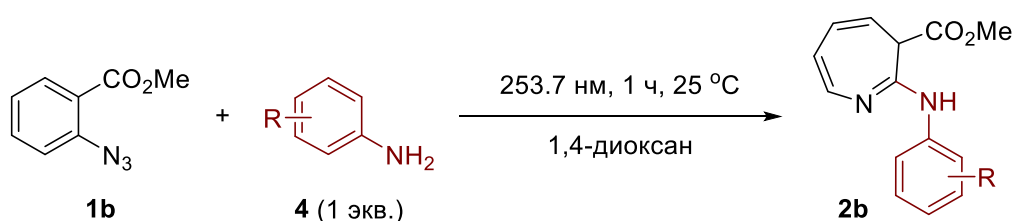
Смесь 2-азидобензойной кислоты **1a** (56.6 мг, 0.347 ммоль) и ацетата натрия тригидрата (472 мг, 3.47 ммоль, 10 экв.) растворяли в 35 мл смеси 1,4-диоксан/вода (6:1, v/v) и облучали при интенсивном перемешивании 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, добавляли хлороформ и несколько капель уксусной кислоты до слабокислой реакции водной фазы, экстрагировали хлороформом и при охлаждении осаждали гексаном. Выход 34% (16.8 мг). Желтый мелкокристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.18 (C4H, t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.56 (C5H, t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.94 (C3H, d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.34 (C6H, d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.63 (C4'H, d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 8.81 (C5'H, d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 9.90 (C8'(O)H, s, 1H).

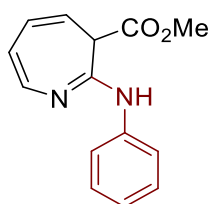
^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ : 110.2 (C3'), 120.8 (C2), 123.1 (C4), 123.6 (C6), 123.8 (C6'), 130.8 (C3), 132.5 (C5), 139.4 (C1), 140.4 (C4'), 155.0 (C5'), 157.3 (C2'), 167.2 (C7), 168.1 (C7'), 189.7 (C8').

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (5), 268 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (25), 225 (16), 224 $[268 - \text{CO}_2]^+$ (100), 223 (95), 222 (15), 221 (5), 196 (14), 195 (57), 194 (7), 168 (11), 167 (14), 166 (5), 141 (4), 140 (19), 139 (5), 129 (6), 114 (3), 113 (6), 112 (4).

Общая методика синтеза замещенных 2-анилино-3H-азепинов

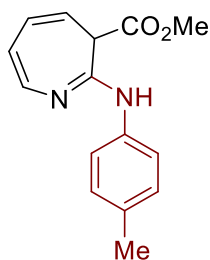


Навески метил 2-азидобензоата **1b** (101 мг, 0.57 ммоль) и аминов **4** (0.57 ммоль, 1 экв.) помещали в кварцевую пробирку. Добавляли 100 мл 1,4-диоксана и облучали при постоянном перемешивании в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном Al_2O_3 .



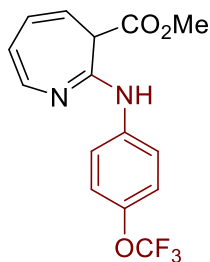
Метил 2-(фениламино)-3H-азепин-3-карбоксилат 2bс был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (21:1, v/v). Выход 41% (56 мг). Белые кристаллы.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.29 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 5.45 (t, $J = 8.9$ Гц, 1H), 5.76 (t, $J = 6.7$ Гц, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Гц, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 7.19 – 7.28 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 9.17 (s, 1H).



Метил 2-(*n*-толиламино)-3*H*-азепин-3-карбоксилат 2bd был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (21:1, v/v). Выход 39% (57 мг). Белые кристаллы.

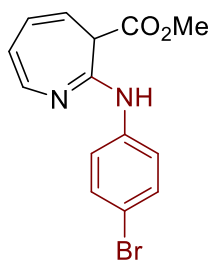
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.23 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 5.43 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 5.74 (t, J = 7.0 Гц, 1H), 6.39 (dd, J = 9.0, 5.0 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Гц, 2H).



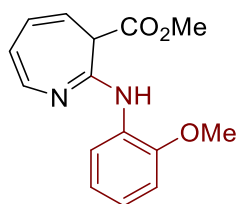
Метил 2-((4-(трифторметокси)фенил)амино)-3*H*-азепин-3-карбоксилат 2be был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (20:1, v/v). Выход 38% (70 мг). Белые кристаллы.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.30 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 5.47 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 5.80 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.41 (dd, J = 9.3, 5.8 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 7.69 (d, J = 9.1 Гц, 2H).

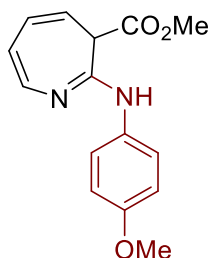
^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ : 56.96.



Метил 2-((4-бромфенил)амино)-3H-азепин-3-карбоксилат 2bf был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (21:1, v/v). Выход 30% (55 мг). Белые кристаллы.

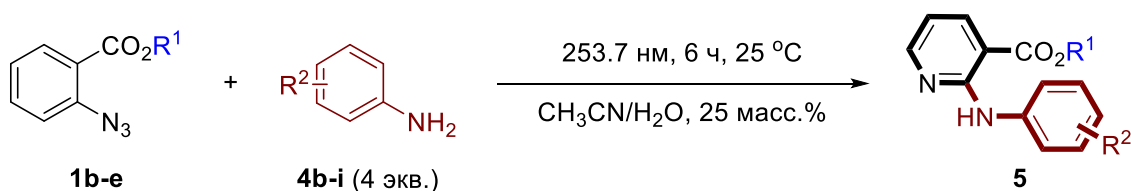


Метил 2-((2-метоксифенил)амино)-3H-азепин-3-карбоксилат 2bh был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (21:1, v/v). Выход 56% (86 мг). Желтая вязкая жидкость.

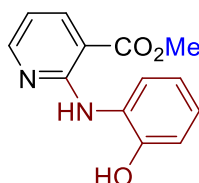


Метил 2-((4-метоксифенил)амино)-3H-азепин-3-карбоксилат 2bi был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (21:1, v/v). Выход 58% (90 мг). Белые кристаллы.

Общая методика синтеза замещенных 2-аминопиридинов 5



Навески соответствующих азидов **1** (0.57 ммоль) и аминов **4** (2.3 ммоль, 4 экв.) помещали в кварцевую пробирку. Добавляли 100 мл раствора ацетонитрил/вода и облучали при постоянном перемешивании в течение 6 часов. Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, остаток очищали колоночной хроматографией.



Метил 2-((2-гидроксифенил)амино)никотинат 5bb был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (25:1, v/v). Выход 27% (37.5 мг). Желтые кристаллы, т. пл. = 102 - 105 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.96 (s, 3H), 6.73 (dd, $J = 7.0, 5.1$ Гц, 1H), 6.83 – 6.92 (m, 1H), 7.03 – 7.16 (m, 3H), 8.25 (d, $J = 4.0$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 10.24 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.8, 108.7, 112.8, 120.4, 123.9, 126.6, 127.9, 142.5, 149.9, 150.9, 155.6, 167.4.

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 $[\text{M}]^+$ (22), 228 (7), 227 (47), 211 (9), 196 (12), 195 (100), 184 (15), 183 (12), 167 (6), 155 (9).

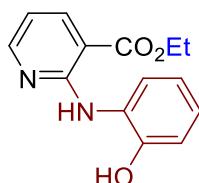
ИК-спектр (cm^{-1}) ν : 3488, 3266, 2508, 1686, 1613, 1592, 1523, 1498, 1465, 1432, 1306, 1293, 1264, 1219, 1135, 1112, 854, 763, 676.

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм ($\log \epsilon$) 280.5 (4.13), 303.5 (4.22), 363.5 (3.61).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}}$ = 33.17 мин.

РСА. Кристаллы **5bb** ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 244.25$) орторомбическая сингония, пространственная группа $P2_12_12_1$, $a = 6.30370(10)$ Å, $b = 11.4508(2)$ Å, $c = 15.6857(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1132.23(3)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{расч}} = 1.433$ кг/м³, $\mu = 0.104$ мм⁻¹, $F(000)$ 512, $3.148^\circ < \theta < 30.508^\circ$; получены при перекристаллизации из гексана при комнатной температуре. Интенсивности 22175 отражений (3444 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0282$) измерены на дифрактометре Oxford Xcalibur Eos (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) =$

0.71073 Å, температура 100(2) K). Финальные факторы расхожимости: $R_1 = 0.0297$ ($I > 2\sigma(I)$), $\omega R_2 = 0.0782$ (уточнены по F^2_{hkl} для всех независимых отражений), $S(F^2) = 1.043$, $\rho_{\max/\min} = 0.295 / -0.192$ е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **5bb** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2267186).



Этил 2-((2-гидроксифенил)амино)никотинат 5cb был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (30:1, v/v). Выход 22% (32 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 69 - 71 °С.

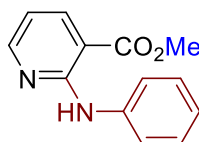
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.44 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 6.78 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Гц, 1H), 6.89 (td, $J = 7.8, 1.4$ Гц, 1H), 7.05 – 7.21 (m, 3H), 8.26 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Гц, 1H), 8.39 – 8.44 (m, 1H), 10.33 (s, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 14.4, 62.2, 109.8, 112.2, 120.3, 120.5, 124.7, 126.2, 127.4, 143.4, 149.0, 150.5, 154.6, 166.5.

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 (6), 258 [M]⁺ (39), 242 (14), 241 (100), 213 (25), 212 (6), 211 (13), 196 (9), 195 (71), 185 (7), 184 (19), 183 (10), 167 (8), 156 (9), 155 (26).

УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\max}$ нм (log ε) 281 (4.12), 304 (4.20), 364 (3.61).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 35.70$ мин.



Метил 2-(фениламино)никотинат 5bc был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (60:1, v/v). Выход 20% (26 мг). Желто-зеленая жидкость.

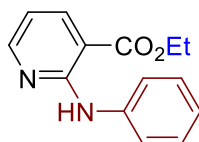
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 7.06 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Гц, 1H), 7.30 – 7.38 (m, 2H), 7.66 – 7.74 (m, 2H), 8.23 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 2.0$ Гц, 1H), 10.16 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.4, 107.1, 113.4, 121.1, 123.1, 129.0, 139.8, 140.0, 140.3, 153.3, 156.3, 168.1.

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 (8), 228 $[\text{M}]^+$ (65), 227 (100), 197 (7), 196 (13), 195 (48), 169 (14), 168 (51), 167 (20), 142 (5), 141 (8), 140 (9), 139 (5), 77 (6).

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм ($\log \varepsilon$) 287 (4.28), 354 (3.66).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 38.47$ мин.



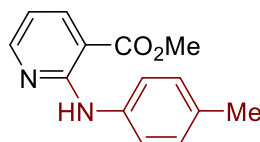
Этил 2-(фениламино)никотинат 5ss был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (40:1, v/v). Выход 14% (20 мг). Белые кристаллы, т. пл. = 50 - 51 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1.42 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 6.72 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.30 – 7.41 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 8.25 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Гц, 1H), 10.21 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 14.4, 61.4, 107.4, 113.3, 121.1, 123.0, 128.6, 129.0, 139.8, 140.3, 148.2, 153.1, 156.3, 167.6.

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм ($\log \varepsilon$) 288 (4.33), 353 (3.69).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 40.39$ мин.



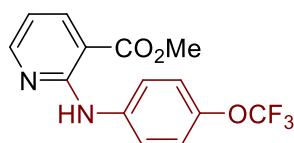
Метил 2-(*n*-толиламино)никотинат 5bd был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (150:1, v/v). Выход 17% (23 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 77 - 80 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.67 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 8.21 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.7, 2.0$ Гц, 1H), 10.03 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 21.0, 52.3, 106.8, 113.0, 121.6, 129.5, 132.8, 137.1, 140.3, 153.5, 156.6, 168.1.

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм ($\log \varepsilon$) 288 (4.35), 358 (3.71).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 41.98$ мин.



Метил 2-((4-(трифторметокси)фенил)амино)никотинат 5be был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (100:1, v/v). Выход 20% (36 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 75 - 76 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 3H), 6.76 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Гц, 1H), 7.14 – 7.23 (m, 2H), 7.67 – 7.79 (m, 2H), 8.25 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Гц, 1H), 10.23 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.5, 107.3, 113.9, 120.73 (q, $J = 256.3$ Гц), 120.75, 121.8, 138.6, 140.4, 144.3 (q, $J = 2.0$ Гц), 153.2, 156.0, 168.1.

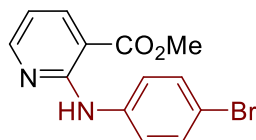
^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : 58.13.

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм ($\log \varepsilon$) 287 (4.42), 350 (3.77).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 44.40$ мин.

РСА. Кристаллы **5be** ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 312.25$) триклинная сингония, пространственная группа P-1, $a = 5.70340(10)$ Å, $b = 9.0016(2)$ Å, $c = 14.2014(3)$ Å, $\alpha = 72.873(2)^\circ$, $\beta = 82.875(2)^\circ$, $\gamma = 88.354(2)^\circ$, $V = 691.36(3)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{расч}} = 1.500$ кг/м³, $\mu = 0.133$ мм⁻¹, F(000) 320, $3.162^\circ < \theta < 26.999^\circ$; получены при перекристаллизации из гексана при комнатной температуре. Интенсивности 10063 отражений (3009 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0411$) измерены на дифрактометре Oxford Xcalibur Eos (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073$ Å, температура 298(2) К). Финальные факторы расхожимости: $R_1 =$

0.0489 ($I > 2\sigma(I)$), $\omega R_2 = 0.1423$ (уточнены по F^2_{hkl} для всех независимых отражений), $S(F^2) = 1.066$, $\rho_{\max/\min} = 0.248 / -0.234$ е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **5be** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2267187).



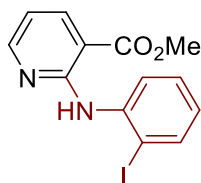
Метил 2-((4-бромфенил)амино)никотинат 5bf был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (40:1, v/v) с последующей перекристаллизацией в петролейном эфире. Выход 12% (21 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 89 - 91 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.93 (s, 3H), 6.75 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Гц, 1H), 7.39 – 7.46 (m, 2H), 7.59 – 7.65 (m, 2H), 8.24 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Гц, 1H), 10.20 (s, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ: 52.5, 107.1, 107.4, 113.8, 115.2, 122.5, 131.8, 139.0, 140.4, 153.2, 156.0, 167.5, 168.0.

УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\max}$ нм (log ε) 292 (4.46), 352 (3.76).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{уд} = 43.24$ мин.



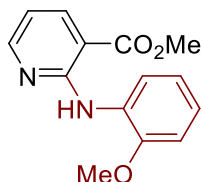
Метил 2-((2-йодофенил)амино)никотинат 5bg был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (150:1, v/v). Выход 12% (24 мг). Бледно-розовые кристаллы, т. пл. = 82 - 83 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.97 (s, 3H), 6.74 – 6.85 (m, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Гц, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.7, 2.0$ Гц, 1H), 10.07 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.6, 92.3, 108.0, 114.2, 123.6, 125.1, 128.6, 139.5, 140.5, 140.9, 153.1, 155.9, 167.6.

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм (log ϵ) 289 (4.25), 345 (3.67).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}}$ = 40.55 мин.



Метил 2-((2-метоксифенил)амино)никотинат 5bh был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (65:1, v/v) с последующей перекристаллизацией в петролейном эфире. Выход 23% (34 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 116 - 117 °С.

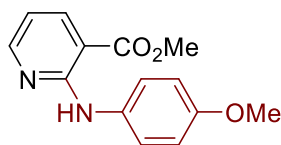
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.72 (dd, J = 7.8, 4.8 Гц, 1H), 6.94 (dd, J = 7.2, 2.2 Гц, 1H), 7.01 (td, J = 4.4, 2.0 Гц, 2H), 8.27 (dd, J = 7.7, 2.1 Гц, 1H), 8.42 (dd, J = 4.9, 2.1 Гц, 1H), 8.56 (dd, J = 6.8, 2.9 Гц, 1H), 10.54 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.5, 56.2, 108.3, 110.7, 113.0, 121.0, 123.2, 128.9, 141.1, 149.9, 152.0, 155.4, 167.6, 189.1.

m/z ESI-MS/MS ($I_{\text{отн}}$, %): 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 227.1 (11), 213.2 (5), 212.0 (100), 195.1 (14), 184.1 (50), 156.1 (3).

УФ-спектр (EtOH): λ_{max} нм (log ϵ) 281 (4.21), 302 (4.32), 363 (3.69).

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}}$ = 37.13 мин.



Метил 2-((4-метоксифенил)амино)никотинат 5bi был получен по общей методике и очищен элюентом состава петролейный эфир/этилацетат (65:1, v/v) с последующей перекристаллизацией в петролейном эфире. Выход 23% (34 мг). Бледно-желтые кристаллы, т. пл. = 80 - 82 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.69 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Гц, 1H), 6.89 – 6.95 (m, 2H), 7.46 – 7.53 (m, 2H), 8.25 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.34 – 8.39 (m, 1H), 10.00 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 52.4, 55.5, 107.4, 112.5, 114.1, 114.4, 114.6, 123.4, 124.3, 131.0, 141.6, 151.5, 156.8, 167.4.

ВЭЖХ (Методика 1): $t_{\text{уд}} = 34.78$ мин.

Выводы

1. Разработан однореакторный метод получения 2-аминопиридинов при фотоинициируемой реакции арилазидов с замещенными ариламинами. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами анализа.
2. Впервые показано, что фотоиницированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту протекает в слабоосновных условиях в две независимые фотохимические стадии: через нуклеофильное присоединение полученного *in situ* бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину.
3. Установлено, что как добавление в реакционную смесь соединений, содержащих тяжелые атомы и обладающих сильным спин-орбитальным взаимодействием, так и введение их в структуры арилазидов уменьшает выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты, что подтверждает синглетный путь ее образования.
4. Установлено, что для фото- и термоиницированной перегруппировки 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов в 2-аминопиридины необходимо наличие электронодонорного заместителя в ариламине и электроноакцепторного заместителя во втором положении азида. Напротив, арилазиды с акцепторными группами в четвертом положении с ариламинами, а также ариламины с акцепторными группами во втором и четвертом положениях с арилазидами не перегруппировываются в пиридины, а только расширяются до 3*H*-азепинов.

Список сокращений

Ac – ацетил

Ar – арил

Bu^t – *tert*-бутил

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

EDG – электронодонорные группы

ERC – электроциклическое закрытие цикла

ERO – электроциклическое открытие цикла

Et – этил

EWG – электроноакцепторные группы

[1,5]-H – [1,5]-водородный сдвиг

¹H-¹H COSY – гомоядерная корреляционная спектроскопия

¹H-¹³C HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия

¹H-¹³C HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HNu – нуклеофил

MALDI – масс-спектрометрия с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации

Me – метил

ND – не обнаружено

NR – не реагирует

Ph – фенил

¹PhN – синглетный фенилнитрен

Prⁱ – изопропил

t_{уд} – время удерживания

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – *N,N*-диметилформамид

ДХЭ – 1,2-дихлорэтан

ИКК – интеркомбинационная конверсия

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

КР-спектроскопия – спектроскопия комбинационного рассеяния

м.д. – миллионные доли

разл. – разложение

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

т. пл. – температура плавления

УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Список литературы

1. Xu Y.-A., Xiang S.-H., Che J.-T., Wang Y.-B., Tan B. Skeletal Editing of Cyclic Molecules Using Nitrenes // Chinese Journal of Chemistry. – 2024. – V. 42. – №. 21. – P. 2656-2667.
2. Sundberg R. J., Suter S. R., Brenner M. Photolysis of *o*-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of 2-diethylamino-1*H*-azepine intermediates // Journal of the American Chemical Society. – 1972. – V. 94. – №. 2. – P. 513-520.
3. Capperucci A., Degl'Innocenti A., Funicello M., Mauriello G., Scafato P., Spagnolo P. Hexamethyldisilathiane: Its Use in the Conversion of Aromatic and Heteroaromatic Azides to Amines // The Journal of Organic Chemistry. – 1995. – V. 60. – №. 7. – P. 2254-2256.
4. Staros J. V., Bayley H., Standring D. N., Knowles J. R. Reduction of aryl azides by thiols: Implications for the use of photoaffinity reagents // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1978. – V. 80. – №. 3. – P. 568-572.
5. Henthorn H. A., Pluth M. D. Mechanistic Insights into the H₂S-Mediated Reduction of Aryl Azides Commonly Used in H₂S Detection // Journal of the American Chemical Society. – 2015. – V. 137. – №. 48. – P. 15330-15336.
6. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1963. – V. 2. – №. 10. – P. 565-598.
7. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // Angewandte Chemie International Edition. – 2001. – V. 40. – №. 11. – P. 2004-2021.
8. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – V. 41. – №. 14. – P. 2596-2599.
9. Bock V. D., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective // European Journal of Organic Chemistry. – 2006. – V. 2006. – №. 1. – P. 51-68.

10. Barral K., Moorhouse A. D., Moses J. E. Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides: A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages // *Organic Letters*. – 2007. – V. 9. – №. 9. – P. 1809-1811.
11. Budyka M. F. Photodissociation of aromatic azides // *Russian Chemical Reviews*. – 2008. – V. 77. – №. 8. – P. 709.
12. Platz M. S. Nitrenes // *Reactive Intermediate Chemistry* / под ред. Moss R. A., Platz M. S., Jones Jr. M. – Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2004. – P. 501-559.
13. Gritsan N. P., Platz M. S. Kinetics, Spectroscopy, and Computational Chemistry of Arylnitrenes // *Chemical reviews*. – 2006. – V. 106. – №. 9. – P. 3844-3867.
14. Huisgen R., Vossius D., Appl M. Die Thermolyse des Phenylazids in primären Aminen; die Konstitution des Dibenzamils // *Chemische Berichte*. – 1958. – V. 91. – №. 1. – P. 1-12.
15. Ohba Y., Kubo S., Nakai M., Nagai A., Yoshimoto M. Synthesis of the 3*H*-azepines utilizing the thermolysis of substituted aryl azides // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1986. – V. 59. – №. 7. – P. 2317-2320.
16. Horner L., Christmann A. Nitrenes // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – V. 2. – №. 10. – P. 599-608.
17. 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.
18. Wang J., Burdzinski G., Platz M. S. Ultrafast Time-Resolved Studies of the Photochemistry of Aryl Azides // *Nitrenes and Nitrenium Ions* / под ред. Falvey D. E., Gudmundsdottir A. D. – Hoboken, NJ: Wiley, 2013. – P. 1-31.
19. Huisgen R., Appl M. Der Chemismus der Ringerweiterung beim Zerfall des Phenylazids in Anilin // *Chemische Berichte*. – 1958. – V. 91. – №. 1. – P. 12-21.
20. Shillady D. D., Trindle C. Semiempirical description of the C₆H₅N reactive intermediate in phenyl azide photolysis // *Theoretica chimica acta*. – 1976. – V. 43. – №. 2. – P. 137-144.

21. Dunkin I. R., Thomson P. C. P. 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.
22. Karney W. L., Borden W. T. *Ab Initio* Study of the Ring Expansion of Phenylnitrene and Comparison with the Ring Expansion of Phenylcarbene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – V. 119. – №. 6. – P. 1378-1387.
23. 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.
24. Smolinsky G. Formation of Azacyclopropenes by Pyrolysis of Vinyl Azides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – V. 27. – №. 10. – P. 3557-3559.
25. Abramovitch R. A., Davis B. A. Preparation and Properties of Imido Intermediates (Imidogens) // *Chemical reviews*. – 1964. – V. 64. – №. 2. – P. 149-185.
26. Li Y. Z., Kirby J. P., George M. W., Poliakoff M., Schuster G. B. 1,2-Didehydroazepines from the photolysis of substituted aryl azides: analysis of their chemical and physical properties by time-resolved spectroscopic methods // *Journal of the American Chemical Society*. – 1988. – V. 110. – №. 24. – P. 8092-8098.
27. 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.
28. Berwick M. A. Comparative study of the photolytic decompositions of 2-azidoacetophenone and 3-methylantranil // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – V. 93. – №. 22. – P. 5780-5786.
29. Purvis R., Smalley R. K., Strachan W. A., Suschitzky H. The photolysis of *o*-azidobenzoic acid derivatives: a practicable synthesis of 2-alkoxy-3-alkoxycarbonyl-3*H*-azepines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1978. – №. 3. – P. 191-195.
30. 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.
31. Lamara K., Smalley R. K. 3*H*-azepines and related systems. Part 4. Preparation of 3*H*-azepin-2-ones and 6*H*-azepino[2,1-*b*]quinazolin-12-ones by photo-induced ring expansions of aryl azides // Tetrahedron. – 1991. – V. 47. – №. 12-13. – P. 2277-2290.
32. 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. – №. 14. – P. 10283-10292.
33. 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. – №. 24. – P. 7491-7496.
34. Vaquero J. J., Cuadro A. M., Herradón B. Seven-Membered Heterocycles: Azepines, Benzo Derivatives and Related Systems // Modern Heterocyclic Chemistry / под ред. Alvarez-Builla J., Vaquero J. J., Barluenga J. – Hoboken, NJ: Wiley-VCH, 2011. – P. 1865-1988.
35. Tückmantel W. Synthesis of Pyrano[4,3-*b*]Azepines by [4+2] Cycloaddition of Photochemically Generated 3-Alkoxy carbonyl-1,2-Didehydroazepines with Enol Ethers // Liebigs Annalen der Chemie. – 1994. – V. 1994. – №. 12. – P. 1165-1171.
36. Woodward R. B., Hoffmann R. Selection Rules for Sigmatropic Reactions // Journal of the American Chemical Society. – 1965. – V. 87. – №. 11. – P. 2511-2513.
37. Doering W. v. E., Odum R. A. Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide // Tetrahedron. – 1966. – V. 22. – №. 1 – P. 81-93.
38. de Loera Carrera D. A., Leyva E., Cataño R. J. Fotoquímica de azidas aromáticas: intermediarios, reacciones y su aplicación biológica // Bol. Soc. Quím. Méx. – 2009. – V. 3. – №. 2. – P. 93-106.

39. 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.
40. Smolinsky G., Wasserman E., Yager W. A. The E.P.R. of Ground State Triplet Nitrenes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1962. – V. 84. – №. 16 – P. 3220-3221.
41. Leyva E., Platz M. S. The temperature dependent photochemistry of phenyl azide in diethylamine // *Tetrahedron Letters*. – 1985. – V. 26. – №. 18. – P. 2147-2150.
42. Go C. H. L., Waddell W. H. Photoinitiated autocatalytic chain decomposition of phenyl azide // *Journal of the American Chemical Society*. – 1984. – V. 106. – №. 3. – P. 715-718.
43. Horner L., Christmann A., Gross A. Über Lichtreaktionen, XIV Bildung und Chemische Eigenschaften photolytisch erzeugter Arylimene // *Chemische Berichte*. – 1963. – V. 96. – №. 2. – P. 399-406.
44. Swenton J. S., Ikeler T. J., Williams B. H. Photochemistry of singlet and triplet azide excited states // *Journal of the American Chemical Society*. – 1970. – V. 92. – №. 10. – P. 3103-3109.
45. Lehman P. A., Berry R. S. Flash photolytic decomposition of aryl azides. Measurement of an intramolecular closure rate // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – V. 95. – №. 26. – P. 8614-8620.
46. Budyka M. F., Kantor M. M., Alfimov M. V. The photochemistry of phenyl azide // *Russian Chemical Reviews*. – 1992. – V. 61. – №. 1. – P. 25.
47. Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – V. 44. – №. 33. – P. 5188-5240.
48. 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. – №. 26. – P. 8307-8309.

49. Poe R., Schnapp K., Young M. J. T., Grayzar J., Platz M. S. Chemistry and kinetics of singlet pentafluorophenyl nitrene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1992. – V. 114. – №. 13. – P. 5054-5067.
50. Reiser A., Wagner H., Bowes G. The nitrene intermediate in the photo-formation of carbazole from 2-azidobiphenyl // *Tetrahedron Letters*. – 1966. – V. 7. – №. 23. – P. 2635-2641.
51. Reiser A., Willets F. W., Terry G. C., Williams V., Marley R. Photolysis of aromatic azides. Part 4.—Lifetimes of aromatic nitrenes and absolute rates of some of their reactions // *Transactions of the Faraday Society*. – 1968. – V. 64. – P. 3265-3275.
52. Meijer E. W., Nijhuis S., Van Vroonhoven F. C. B. M. Poly-1,2-azepines by the photopolymerization of phenyl azides. Precursors for conducting polymer films // *Journal of the American Chemical Society*. – 1988. – V. 110. – №. 21. – P. 7209-7210.
53. Reiser A., Leyshon L. J. Spin state of photogenerated phenyl nitrene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – V. 93. – №. 16. – P. 4051-4052.
54. Leyva E., Sagredo R. Photochemistry of fluorophenyl azides in diethylamine. Nitrene reaction versus ring expansion // *Tetrahedron*. – 1998. – V. 54. – №. 26. – P. 7367-7374.
55. Gritsan N. P., Zhai H. B., Yuzawa T., Karweik D., Brooke J., Platz M. S. Spectroscopy and Kinetics of Singlet Perfluoro-4-biphenyl nitrene and Singlet Perfluorophenyl nitrene // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 1997. – V. 101. – №. 15. – P. 2833-2840.
56. Odum R. A., Wolf G. Effect of wavelength on the photolysis of *p*-cyanophenyl azide in dimethylamine // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1973. – №. 11. – P. 360-361.
57. Jin L.-M., Xu X., Lu H., Cui X., Wojtas L., Zhang X. P. Effective Synthesis of Chiral *N*-Fluoroaryl Aziridines through Enantioselective Aziridination of Alkenes with Fluoroaryl Azides // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2013. – V. 52. – №. 20. – P. 5309-5313.

58. Cramer S. A., Jenkins D. M. Synthesis of Aziridines from Alkenes and Aryl Azides with a Reusable Macrocyclic Tetracarbene Iron Catalyst // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – V. 133. – №. 48 – P. 19342-19345.
59. Liu Q.-H., Liu J., Han Y.-P., Liang Y.-M., Peng L.-Z. Synthetic Approaches for the Construction of Chiral Aziridines // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2025. – V. 28. – №. 2. – P. e202401048.
60. Lwowski W. Nitrenes and the Decomposition of Carbonylazides // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1967. – V. 6. – №. 11. – P. 897-906.
61. Dyall L. K. Pyrolysis of aryl azides. III. Steric and electronic effects upon reaction rate // *Australian Journal of Chemistry*. – 1975. – V. 28. – №. 10. – P. 2147-2159.
62. Budruev A. V., Dzhons D. Y. Synthesis of 2,1-benzisoxazoles (microreview) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – V. 52. – №. 7. – P. 441-443.
63. Odinokov A. V., Plekhovich S. D., Budruev A. V. Synthesis of 3-phenylbenzo[c]isoxazoles by thermocyclization of 2-azidobenzophenones // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – V. 68. – №. 6. – P. 1298-1300.
64. Dzhons D. Y., Budruev A. V. Synthesis of 2,1-benzisoxazole-3(1*H*)-ones by base-mediated photochemical N–O bond-forming cyclization of 2-azidobenzoic acids // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2016. – V. 12. – P. 874-881.
65. Sterner O., Steffan B., Steglich W. Novel azepine derivatives from the pungent mushroom *chalciporus piperatus* // *Tetrahedron*. – 1987. – V. 43. – №. 6. – P. 1075-1082.
66. Satake K., Okuda R., Hashimoto M., Fujiwara Y., Okamoto H., Kimura M., Morosawa S. Demethoxycarbonylation of methyl 2,5- and methyl 3,6-dialkyl-1*H*-azepine-1-carboxylates: formation and characterization of 2*H*-, 3*H*- and 4*H*-azepines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1994. – №. 13. – P. 1753-1757.
67. Hafner K. Structure and Aromatic Character of Non-benzenoid Cyclically Conjugated Systems // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1964. – V. 3. – №. 3. – P. 165-173.

68. Smalley R. K. 5.16 - Azepines // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / под ред. Katritzky A. R., Rees C. W. – Oxford: Pergamon, 1984. – P. 491-546.
69. Anderson M., Johnson A. W. 443. Preparation and reactions of some derivatives of azepine // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1965. – P. 2411-2422.
70. Wolff L. Verhalten von Diazobenzolimid gegen Anilin und *p*-Toluidin // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1912. – V. 394. – №. 1. – P. 59-68.
71. Splitter J. S., Calvin M. Irradiation of 3-substituted-2-phenyloxaziridines—direct evidence for phenylnitrene // *Tetrahedron Letters*. – 1968. – V. 9. – №. 12. – P. 1445-1448.
72. Schuster G. B., Platz M. S. Photochemistry of phenyl azide // *Advances in Photochemistry* / под ред. Volman D. H., Hammond G. S., Neckers D. C. – New York: Wiley-Interscience, 1992. – V. 17. – P. 69-143.
73. Hayes J. C., Sheridan R. S. The IR spectrum of triplet phenylnitrene. On the origin of didehydroazepine in low temperature matrices // *Journal of the American Chemical Society*. – 1990. – V. 112. – №. 15. – P. 5879-5881.
74. Sundberg R. J., Smith R. H. Nucleophilic aromatic substitution during deoxygenation. Deoxygenation of nitrosobenzene by triethyl phosphite in alcohols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1971. – V. 36. – №. 2. – P. 295-300.
75. Scriven E. F. V., Turnbull K. Azides: their preparation and synthetic uses // *Chemical reviews*. – 1988. – V. 88. – №. 2. – P. 297-368.
76. Hollywood F., Khan Z. U., Scriven E. F. V., Smalley R. K., Suschitzky H., Thomas D. R., Hull R. Photolysis of quinolyl and isoquinolyl azides in the presence of methoxide ions. Synthesis of benzodiazepines and pyridoazepines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1982. – P. 431-433.
77. Mair A. C., Stevens M. F. G. Triazines and related products. Part VIII. Potential irreversible chymotrypsin inhibitors: 3-alkyl-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ones and *o*-azidobenzamides // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – P. 2317-2324.

78. Brown T. B., Lowe P. R., Schwalbe C. H., Stevens M. F. G. Ring-expansion of azidobenzenesulphonamides and azidobenzamides // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1983. – P. 2485-2490.
79. Wentrup C. Carbenes and Nitrenes in Heterocyclic Chemistry: Intramolecular Reactions // Advances in Heterocyclic Chemistry. – 1981. – V. 28. – P. 231-361.
80. Gritsan N. P., Likhovorik I., Tsao M.-L., Çelebi N., Platz M. S., Karney W. L., Kemnitz C. R., Borden W. T. Ring-Expansion Reaction of Cyano-Substituted Singlet Phenyl Nitrenes: Theoretical Predictions and Kinetic Results from Laser Flash Photolysis and Chemical Trapping Experiments // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – V. 123. – №. 7. – P. 1425-1433.
81. Giricheva M. A., Pokrovskaya A. V., Davydov D. A., Budruev A. V. Influence of Solvents on the Efficiency of Photoinitiated Formation of 2,3- and 2,7-Substituted 3*H*-Azepines // High Energy Chemistry. – 2021. – V. 55. – №. 6. – P. 539-540.
82. Ulfa S. M., Okamoto H., Satake K. Unprecedented Temperature-dependent Formation of 3- and 7-Methyl-3*H*-azepine Derivatives by the Reaction of *o*-Nitrotoluene with Tributylphosphine in Nucleophilic Media // Chemistry Letters. – 2012. – V. 41. – №. 4. – P. 400-402.
83. Ulfa S. M., Okamoto H., Satake K. Steric effect on the formation of 3*H*-azepine derivatives from *o*-alkylphenylnitrene and alcohol as a nucleophilic media // Heterocycles. – 2011. – V. 83. – №. 6. – P. 1259-1265.
84. Padwa A., Smolanoff J., Tremper A. Photochemical transformations of small ring heterocyclic compounds. 71. Intramolecular reorganization of some unsaturated 2*H*-azirines // The Journal of Organic Chemistry. – 1976. – V. 41. – №. 3. – P. 543-549.
85. Cordonier C. E. J., Satake K., Atarashi M., Kawamoto Y., Okamoto H., Kimura M. Reaction of 2-Methoxy-3*H*-azepine with NBS: Efficient Synthesis of 2-Substituted 2*H*-Azepines // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – V. 70. – №. 9. – P. 3425-3436.
86. Hassner A., Anderson D. J. Cycloadditions. XVII. Cycloaddition of 1-azirines with cyclopentadienones. Formation of 2*H*- and 3*H*-azepines, and mechanistic

- interpretation // The Journal of Organic Chemistry. – 1974. – V. 39. – №. 21. – P. 3070-3076.
87. Lamara K., Redhouse A. D., Smalley R. K., Thompson J. R. 3*H*-Azepines and related systems. Part 5. Photo-induced ring expansions of *o*-Azidobenzonitriles to 3-Cyano- and 7-Cyano-3*H*-azepin-2(1*H*)-ones // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. – №. 18. – P. 5515-5526.
88. Odum R. A., Schmall B. Photoisomerization of 3*H*-azepines // Journal of Chemical Research, Synopses. – 1997. – №. 8. – P. 276-277.
89. Borden G. W., Chapman O. L., Swindell R., Tezuka T. Photochemical conversion of 7-methoxycycloheptatriene to 1-methoxybicyclo[3.2.0]hepta-3,6-diene // Journal of the American Chemical Society. – 1967. – V. 89. – №. 12. – P. 2979-2986.
90. Ladenburg A. Zerlegung des Tropins // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1881. – V. 14. – №. 2. – P. 2126-2131.
91. Willstätter R. Synthesen in der Tropicgruppe. I. Synthese des Tropilidens // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1901. – V. 317. – №. 2. – P. 204-265.
92. Buchner E., Curtius T. Ueber die Einwirkung von Diazoessigäther auf aromatische Kohlenwasserstoffe // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1885. – V. 18. – №. 2. – P. 2377-2379.
93. Doering W. v. E., Laber G., Vonderwahl R., Chamberlain N. F., Williams R. B. The Structure of the Buchner Acids // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – V. 78. – №. 20. – P. 5448-5448.
94. Hoffmann R. The norcaradiene-cycloheptatriene equilibrium // Tetrahedron Letters. – 1970. – V. 11. – №. 33. – P. 2907-2909.
95. Wehner R., Guenther H. Direct observation of Buchner's acid using carbon-13 and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy // Journal of the American Chemical Society. – 1975. – V. 97. – №. 4. – P. 923-924.
96. Rubin M. B. Photolysis of two tricyclic nonenediones. Direct observation of norcaradiene // Journal of the American Chemical Society. – 1981. – V. 103. – №. 26. – P. 7791-7792.

97. Vogel E., Reel H. Bent [14] annulenes. Synthesis of 1,6:8,13-ethanediylidene[14]annulene // Journal of the American Chemical Society. – 1972. – V. 94. – №. 12. – P. 4388-4389.
98. Manitto P., Monti D., Speranza G. Rhodium(II)-Catalyzed Decomposition of 1-Diazo-4-(2-naphthyl)butan-2-one. Direct Chemical Evidence for the Formation of the Norcaradiene System in the Intramolecular Buchner Reaction // The Journal of Organic Chemistry. – 1995. – V. 60. – №. 3. – P. 484-485.
99. Doyle M. P., Ene D. G., Forbes D. C., Pillow T. H. Chemoselectivity and enantiocontrol in catalytic intramolecular metal carbene reactions of diazo acetates linked to reactive functional groups by naphthalene-1,8-dimethanol // Chemical Communications. – 1999. – №. 17 – P. 1691-1692.
100. Liebman J. F., Greenberg A. Survey of the heats of formation of three-membered-ring species // Chemical reviews. – 1989. – V. 89. – №. 5. – P. 1225-1246.
101. McNamara O. A., Maguire A. R. The norcaradiene–cycloheptatriene equilibrium // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – №. 1. – P. 9-40.
102. Doering W. v. E., Knox L. H. Reactions of the Cycloheptatrienylium (Tropylium) Ion // Journal of the American Chemical Society. – 1957. – V. 79. – №. 2. – P. 352-356.
103. Ciganek E. 7,7-Dicyanonorcaradienes // Journal of the American Chemical Society. – 1965. – V. 87. – №. 3. – P. 652-653.
104. Ciganek E. The Cycloheptatriene-Norcaradiene System. II.¹Reactions of 7,7-Dicyanonorcaradienes // Journal of the American Chemical Society. – 1967. – V. 89. – №. 6. – P. 1458-1468.
105. Ciganek E. The Direct Observation of a Norcaradiene-Cycloheptatriene Equilibrium // Journal of the American Chemical Society. – 1965. – V. 87. – №. 5. – P. 1149-1150.
106. Gale D. M., Middleton W. J., Krespan C. G. Perfluorodiazo Compounds // Journal of the American Chemical Society. – 1966. – V. 88. – №. 15. – P. 3617-3623.

107. Tsuruta H., Mori S., Mukai T. Synthesis and Valence Isomerization of 7-Alkyl-7-Methoxycarbonylcycloheptatrienes // *Chemistry Letters*. – 2006. – V. 3. – №. 10. – P. 1127-1130.
108. Takahashi K., Takase K., Toda H. Norcaradiene–Cycloheptatriene Equilibrium in 7-Alkyl-7-Cyanocycloheptatrienes // *Chemistry Letters*. – 2006. – V. 10. – №. 7. – P. 979-982.
109. Günther H., Görlitz M., Hinrichs H. H. Protonenresonanz-spektroskopie ungesättigter ringsysteme—VII: 7-Monosubstituierte cycloheptatriene // *Tetrahedron*. – 1968. – V. 24. – №. 16. – P. 5665-5676.
110. Clark T., Spitznagel G. W., Klose R., Schleyer P. v. R. Substituent effects on the geometries and energies of cyclopropanes and the corresponding 2-propyl derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. – 1984. – V. 106. – №. 16. – P. 4412-4419.
111. Bateman L. M., McNamara O. A., Buckley N. R., O'Leary P., Harrington F., Kelly N., O'Keeffe S., Stack A., O'Neill S., McCarthy D. G., Maguire A. R. A study of the norcaradiene–cycloheptatriene equilibrium in a series of azulenes by NMR spectroscopy; the impact of substitution on the position of equilibrium // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V. 13. – №. 45. – P. 11026-11038.
112. Günther H. Zur wechselwirkung des cyclopropanringes mit benachbarten π -zentren // *Tetrahedron Letters*. – 1970. – V. 11. – №. 59. – P. 5173-5176.
113. Durmaz S., Kollmar H. Influence of substituents having lone pairs on the structure of cyclopropanes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – V. 102. – №. 23. – P. 6942-6945.
114. Matsumoto M., Shiono T., Kasuga N. C. 7-alkyl-7-hydroxymethyl-3,4-dimethoxynorcaradienes: A new type of norcaradiene stabilized by π -donors // *Tetrahedron Letters*. – 1995. – V. 36. – №. 48. – P. 8817-8820.
115. Scherer H., Hartmann A., Regitz M., Tunggal B. D., Günther H. Carbene, V. 7-Phosphono-7-aryl-norcaradiene // *Chemische Berichte*. – 1972. – V. 105. – №. 10. – P. 3357-3381.

116. Klärner F.-G. Substituenteneffekte im norcaradien-cycloheptatrien-gleichgewicht // *Tetrahedron Letters*. – 1974. – V. 15. – №. 1. – P. 19-22.
117. Woods W. Notes - Mechanism of the Thermal Isomerization of Bicyclo[2,2,1]heptadiene // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1958. – V. 23. – №. 1. – P. 110-112.
118. Herndon W. C., Lowry L. L. Mechanism of the Pyrolysis of Bicyclo[2.2.1]heptadiene. Kinetics of the Bicyclo[2.2.1]heptadiene to Toluene Isomerization // *Journal of the American Chemical Society*. – 1964. – V. 86. – №. 10. – P. 1922-1926.
119. Harrison A. G., Honnen L. R., Dauben Jr. H. J., Lossing F. P. Free Radicals by Mass Spectrometry. XX. Ionization Potentials of Cyclopentadienyl and Cycloheptatrienyl Radicals // *Journal of the American Chemical Society*. – 1960. – V. 82. – №. 21. – P. 5593-5598.
120. Tezuka T., Handa K., Mukai T. Thermal Reactions of Alkoxy-cycloheptatrienes at 300–800 °C // *Chemistry Letters*. – 2006. – V. 3. – №. 11. – P. 1341-1346.
121. Kohen S., Weininger S. J. The fate of 7-cycloheptatrienyl cations // *Tetrahedron Letters*. – 1972. – V. 13. – №. 43. – P. 4403-4406.
122. Do Y.-S., Sun R., Kim H. J., Yeo J. E., Bae S.-H., Koo S. Ring-Expansion Protocol: Preparation of Synthetically Versatile Dihydrotropes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74. – №. 2. – P. 917-920.
123. Kitagawa T., Kamada J., Minegishi S., Takeuchi K. Acid-Catalyzed Rearrangement of Ethynylcycloheptatriene to Phenylallene // *Organic Letters*. – 2000. – V. 2. – №. 19. – P. 3011-3013.
124. Minegishi S., Kamada J., Takeuchi K., Komatsu K., Kitagawa T. Acid-Catalyzed Conversion of 7-Ethynyl- and 7-Vinylcyclohepta-1,3,5-trienes to Substituted Benzene Derivatives // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – V. 2003. – №. 18. – P. 3497-3504.
125. Albeck M., Tamari T., Sprecher M. Formation of benzylic chlorides by rearrangement of cycloheptatrienes with tellurium tetrachloride // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1983. – V. 48. – №. 13. – P. 2276-2278.

126. Lyons D., Dinh A. H., Ton N. N. H., Crocker R., Mai B. K., Nguyen T. V. Ring Contraction Reactions of a Non-Benzenoid Aromatic Cation and a Neutral Homoaromatic System into Benzene Derivatives // ChemRxiv. – 2021.
127. Saito K., Kozaki M., Takahashi K. Aromatization and Hydrogen-Shift of 7-Substituted 1, 3, 5-Cycloheptatrienes in the Presence of Palladium(II) Acetate // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1993. – V. 41. – №. 12. – P. 2187-2189.
128. More S. A., Kardile R. D., Kuo T.-C., Cheng M.-J., Liu R.-S. Gold Catalysts Can Generate Nitron Intermediates from a Nitrosoarene/Alkene Mixture, Enabling Two Distinct Catalytic Reactions: A Nitroso-Activated Cycloheptatriene/Benzylidene Rearrangement // Organic Letters. – 2021. – V. 23. – №. 14. – P. 5506-5511.
129. Vayer M., Bour C., Gandon V. Exploring the Versatility of 7-Alkynylcycloheptatriene Scaffolds Under π -Acid Catalysis // European Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 2020. – №. 33. – P. 5350-5357.
130. Vayer M., Guillot R., Bour C., Gandon V. Revealing the Activity of π -Acid Catalysts using a 7-Alkynyl Cycloheptatriene // Chemistry – A European Journal. – 2017. – V. 23. – №. 56. – P. 13901-13905.
131. Vayer M., Guillot R., Bour C., Gandon V. Synthesis of 3-Substituted 3-Bromo-1-phenylallenes from Alkynylcycloheptatrienes // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 83. – №. 18. – P. 11309-11317.
132. Alsamarrai A. S. H., Al-Rifaie D. A. A reaction of stabilized arsonium ylide of dicarboxylate ester with tropylium fluoroborate: An efficient strategy for ring contraction of cycloheptatriene // Journal of King Saud University - Science. – 2020. – V. 32. – №. 2. – P. 1332-1338.
133. Cavicchio G., D'Antonio M., Gaudiano G., Marchetti V., Ponti P. P. The reaction of stabilized ylides and related onium salts with tropylium ion // Tetrahedron Letters. – 1977. – V. 18. – №. 39. – P. 3493-3496.
134. Volpin M. E., Kursanov D. N., Dulova V. G. Tropylium salts and benzene // Tetrahedron. – 1960. – V. 8. – №. 1-2. – P. 33-37.

135. Jutz C., Voithenleitner F. Über Carbonium-Ionen, I. Substituierte Phenyltropylium-Ionen // *Chemische Berichte*. – 1964. – V. 97. – №. 1. – P. 29-48.
136. Lyons D. J. M., Dinh A. H., Ton N. N. H., Crocker R. D., Mai B. K., Nguyen T. V. Ring Contraction of Tropylium Ions into Benzenoid Derivatives // *Organic Letters*. – 2022. – V. 24. – №. 13. – P. 2520-2525.
137. Nakasuji K., Nakamura T., Murata I. The chemistry of phenalenium systems. XXIX novel ring contraction during *m*-chloroperbenzoic acid oxidation of mutagenic azuleno[1,2,3-*cd*]phenalene. A model for metabolic activation and binding of mutagenic nonalternant hydrocarbon // *Tetrahedron Letters*. – 1978. – V. 19. – №. 18. – P. 1539-1542.
138. Mueller P., Rocek J. Oxidation of hydroaromatic systems. IV. Chromic acid oxidation of cycloheptatriene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974. – V. 96. – №. 9. – P. 2836-2840.
139. Trahanovsky W. S., Young L. B., Robbins M. D. Oxidation of organic compounds with cerium(IV). X. Oxidation of 1,3,5-cycloheptatriene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1969. – V. 91. – №. 25. – P. 7084-7089.
140. Kobayashi S., Tezuka T., Ando W. A novel conversion of tropylium ion to benzenoid compounds in the reaction with peroxide ion // *Tetrahedron Letters*. – 1979. – V. 20. – №. 3. – P. 261-262.
141. Volger H. C., Hogeveen H., Roobeek C. F. Transition-metal-catalysed cheletropic elimination of carbene and oxygen from seven-membered ring systems // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1973. – V. 92. – №. 11. – P. 1223-1231.
142. Solorio-Alvarado C. R., Wang Y., Echavarren A. M. Cyclopropanation with Gold(I) Carbenes by Retro-Buchner Reaction from Cycloheptatrienes // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – V. 133. – №. 31. – P. 11952-11955.
143. Herlé B., Holstein P. M., Echavarren A. M. Stereoselective *cis*-Vinylcyclopropanation *via* a Gold(I)-Catalyzed Retro-Buchner Reaction under Mild Conditions // *ACS Catalysis*. – 2017. – V. 7. – №. 5. – P. 3668-3675.

144. Mato M., García-Morales C., Echavarren A. M. Generation of Gold(I) Carbenes by Retro-Buchner Reaction: From Cyclopropanes to Natural Products Synthesis // *ChemCatChem*. – 2019. – V. 11. – №. 1. – P. 53-72.
145. Wang Y., McGonigal P. R., Herlé B., Besora M., Echavarren A. M. Gold(I) Carbenes by Retro-Buchner Reaction: Generation and Fate // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – V. 136. – №. 2. – P. 801-809.
146. Mato M., Echavarren A. M. Donor Rhodium Carbenes by Retro-Buchner Reaction // *Angewandte Chemie*. – 2019. – V. 131. – №. 7. – P. 2110-2114.
147. Tamoto A., Aratani N., Yamada H. Contraction of π -Conjugated Rings upon Oxidation from Cyclooctatetraene to Benzene *via* the Tropylium Cation // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – V. 23. – №. 64. – P. 16388-16392.
148. Mato M., Herlé B., Echavarren A. M. Cyclopropanation by Gold- or Zinc-Catalyzed Retro-Buchner Reaction at Room Temperature // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – №. 14. – P. 4341-4345.
149. Dauben W. G., Cargill R. L. Photochemical transformations-VI: Isomerization of cycloheptadiene and cycloheptatriene // *Tetrahedron*. – 1961. – V. 12. – №. 3. – P. 186-189.
150. Srinivasan R. Photoisomerization of 1,3,5-Cycloheptatriene and its Relation to Internal Conversion of Electronic Energy // *Journal of the American Chemical Society*. – 1962. – V. 84. – №. 18. – P. 3432-3436.
151. Linstumelle G. Decomposition photochimique du diazoacetate d'ethyle dans le benzene. Photoisomerisation des produits formes // *Tetrahedron Letters*. – 1970. – V. 11. – №. 1. – P. 85-88.
152. Bremner A. R., Freestone V. C., Gorman A. A., Sheridan J. B. The solution photochemistry of substituted cycloheptatrienes // *Tetrahedron*. – 1979. – V. 35. – №. 19. – P. 2311-2322.
153. Ter Borg A. P., Kloosterziel H. The chemistry of cycloheptatriene: Part XI: A further study of transannular 1,5-shifts of hydrogen in phenylcycloheptatrienes // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1965. – V. 84. – №. 2. – P. 245-250.

154. Jones L. B., Jones V. K. Photolyses of Trienes. Selective Photoreactions of 3,7,7-Trimethylcycloheptatriene // Journal of the American Chemical Society. – 1967. – V. 89. – №. 8. – P. 1880-1883.
155. Berson J. A., Willcott III M. R. Thermally Induced Skeletal Rearrangements of Tropilidenes¹ // Journal of the American Chemical Society. – 1966. – V. 88. – №. 11. – P. 2494-2502.
156. Jones L. B., Jones V. K. Photolyses of trienes. II. Selective photoreactions of 2,7,7-trimethylcycloheptatriene // Journal of the American Chemical Society. – 1968. – V. 90. – №. 6. – P. 1540-1543.
157. Brember A. R., Gorman A. A., Leyland R. L., Sheridan J. B. The photochemistry of cycloheptatrienes - directive effect of substituents on ring closure // Tetrahedron Letters. – 1970. – V. 11. – №. 29. – P. 2511-2516.
158. Shono T., Okada T., Furuse T., Kashimura S., Nozoe T., Maekawa H. Regioselective synthesis of substituted tropones and azulenes using anodic oxidation of cycloheptatriene systems as the key reaction // Tetrahedron Letters. – 1992. – V. 33. – №. 30. – P. 4337-4340.
159. Breton T., Liaigre D., Belgsir E. M. Allylic oxidation: easy synthesis of alkenones from activated alkenes with TEMPO // Tetrahedron Letters. – 2005. – V. 46. – №. 14. – P. 2487-2490.
160. Knight J. D., Cram D. J. Mold Metabolites. VI. The Synthesis of Tropolone // Journal of the American Chemical Society. – 1951. – V. 73. – №. 9. – P. 4136-4138.
161. Doering W. v. E., Knox L. H. Synthesis of Tropolone // Journal of the American Chemical Society. – 1950. – V. 72. – №. 5. – P. 2305-2306.
162. Kende A. S., Koch K. Intramolecular radical cyclization of phenolic nitronates: Facile synthesis of annelated tropones and tropolone derivatives // Tetrahedron Letters. – 1986. – V. 27. – №. 50. – P. 6051-6054.
163. Roberts V. A., Garst M. E., Torres N. E. Synthesis of 3-methoxycycloheptatrienones // The Journal of Organic Chemistry. – 1984. – V. 49. – №. 6. – P. 1136-1138.

164. Komissarov V. N., Bang D. N., Minkin V. I., Aldoshin S. M., Tkachev V. V., Shilov G. V. Synthesis and structural characterization of novel β -tropolone derivatives // *Mendeleev Communications*. – 2003. – V. 13. – №. 5. – P. 219-221.
165. Mori M., Inouye Y., Kakisawa H. Synthesis of Salviolone, a Cytotoxic Benzotropolonoid Bisnorditerpene from *Salvia miltiorrhiza* // *Chemistry Letters*. – 2006. – V. 18. – №. 6. – P. 1021-1022.
166. Graening T., Schmalz H.-G. Total Syntheses of Colchicine in Comparison: A Journey through 50 Years of Synthetic Organic Chemistry // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2004. – V. 43. – №. 25. – P. 3230-3256.
167. Ylijoki K. E. O., Stryker J. M. [5+2] Cycloaddition Reactions in Organic and Natural Product Synthesis // *Chemical reviews*. – 2013. – V. 113. – №. 3. – P. 2244-2266.
168. Liu N., Song W., Schienebeck C. M., Zhang M., Tang W. Synthesis of naturally occurring tropones and tropolones // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – №. 49. – P. 9281-9305.
169. Zhao J. Plant troponoids: chemistry, biological activity, and biosynthesis // *Current medicinal chemistry*. – 2007. – V. 14. – №. 24. – P. 2597-2621.
170. Duan Y., Petzold M., Saleem-Batcha R., Teufel R. Bacterial Tropone Natural Products and Derivatives: Overview of their Biosynthesis, Bioactivities, Ecological Role and Biotechnological Potential // *ChemBioChem*. – 2020. – V. 21. – №. 17. – P. 2384-2407.
171. Doering W. v. E., Knox L. H. Rearrangement of Halotropones. Chloride Exchange in Tribromotropolone // *Journal of the American Chemical Society*. – 1952. – V. 74. – №. 22. – P. 5683-5687.
172. Doering W. v. E., Hiskey C. F. Reactions of Halotropones and Related Compounds // *Journal of the American Chemical Society*. – 1952. – V. 74. – №. 22. – P. 5688-5693.
173. Forbes E. J., Warrell D. C., Fry W. J. Tropones. Part I. The action of alkali on 2-halogenotropones // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1967. – P. 1693-1696.

174. Pauson P. L. Tropones and Tropolones // Chemical reviews. – 1955. – V. 55. – №. 1. – P. 9-136.
175. Doering W. v. E., Denney D. B. The Structural Fate of the Carbonyl Carbon Atom in the Tropolone-Benzoic Acid Rearrangement¹ // Journal of the American Chemical Society. – 1955. – V. 77. – №. 17. – P. 4619-4622.
176. Doering W. v. E., Knox L. H. Tropolone // Journal of the American Chemical Society. – 1951. – V. 73. – №. 2. – P. 828-838.
177. Cook J. W., Loudon J. D. The tropolones // Quarterly Reviews, Chemical Society. – 1951. – V. 5. – №. 2. – P. 99-130.
178. Birkinshaw J. H., Chambers A. R., Raistrick H. Studies in the biochemistry of micro-organisms // Biochemical Journal. – 1942. – V. 36. – №. 1-2. – P. 242-251.
179. Haworth R. D., Jefferies P. R. 459. Purpurogallin. Part VIII. Nitration and nitrosation of β -methyltropolone // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1951. – P. 2067-2071.
180. Nozoe T., Kitahara Y., Yamane K., Yamaki K. On Dinitroisohinokitiol // Proceedings of the Japan Academy. – 1950. – V. 26. – №. 8. – P. 14-18.
181. Amano A., Mukai T., Nakazawa T., Okayama K. Thermal decarbonylation of tropone // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1976. – V. 49. – №. 6. – P. 1671-1675.
182. Coote S. C. 4- π -Photocyclization: Scope and Synthetic Applications // European Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 2020. – №. 10. – P. 1405-1423.
183. Reingold I. D., Kwong K. S., Menard M. M. On the photochemistry of tropone in acidic media // The Journal of Organic Chemistry. – 1989. – V. 54. – №. 3. – P. 708-710.
184. Cavazza M., Zandomeneghi M., Pietra F. Changes in the photochemistry of tropone or 2-methoxytropone on complexation with acids // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1990. – №. 19. – P. 1336-1337.

185. Lowe J. P., Halcovitch N. R., Coote S. C. Preparation and Synthetic Applications of Phototropone // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – №. 13. – P. 9514-9517.
186. Chapman O. L., Pasto D. J. Photo- γ -Tropolone Methyl Ether // *Journal of the American Chemical Society*. – 1958. – V. 80. – №. 24. – P. 6685-6686.
187. Dauben W. G., Koch K., Smith S. L., Chapman O. L. Photoisomerizations in the α -Tropolone Series: The Mechanistic Path of the α -Tropolone Methyl Ether to Methyl 4-Oxo-2-cyclopentenylacetate Conversion // *Journal of the American Chemical Society*. – 1963. – V. 85. – №. 17. – P. 2616-2621.
188. Zandomeneghi M., Cavazza M., Festa C., Pietra F. Chiroptical studies of labile or difficult-to-resolve molecules generated by chiral laser photochemistry. 2. Products and steric course of the phototransformation of the racemate // *Journal of the American Chemical Society*. – 1983. – V. 105. – №. 7. – P. 1839-1843.
189. Lv F.-F., Chen B., Wu L.-Z., Zhang L.-P., Tung C.-H. Enhanced Stereoselectivity in Photoelectrocyclization of Tropolone Ethers *via* Confinement in Chiral Inductor-Modified Lyotropic Liquid Crystals // *Organic Letters*. – 2008. – V. 10. – №. 16. – P. 3473-3476.
190. Davy J. A., Moreau B., Oliver A. G., Wulff J. E. A symmetry-driven approach to the putative spiroketal core of the didemnaketals // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – №. 18. – P. 2643-2657.
191. Miyashi T., Nitta M., Mukai T. A new thermal rearrangement of bicyclo[3.2.0]heptadienone system // *Tetrahedron Letters*. – 1967. – V. 8. – №. 35. – P. 3433-3437.
192. Mukai T., Miyashi T. Organic photochemistry—II: Photochemical reaction of 5-phenyltropolone and its methyl ether // *Tetrahedron*. – 1967. – V. 23. – №. 4. – P. 1613-1620.
193. Mukai T., Shishido T. Organic photochemistry. III. Photochemical reaction of 5-chlorotropolone and its methyl ether // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1967. – V. 32. – №. 9. – P. 2744-2749.

194. Dewar M. J. S. Structure of Colchicine // *Nature*. – 1945. – V. 155. – №. 3927. – P. 141-142.
195. Šantavý F. Préparation de l'acide colchicique à partir de la colchicine // *Helvetica Chimica Acta*. – 1948. – V. 31. – №. 3. – P. 821-826.
196. Fernholz H. Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1950. – V. 568. – №. 1. – P. 63-72.
197. Nicolaus N., Reball J., Sitnikov N., Velder J., Termath A., Fedorov A. Y., Schmalz H.-G. A convenient entry to new C-7-modified colchicinoids through azide alkyne [3+2]cycloaddition: application of ring-contractive rearrangements // *Heterocycles*. – 2011. – V. 82. – №. 2. – P. 1585-1600.
198. Brecht R., Haenel F., Seitz G. Dihydrocolchicine 8,12-Endoperoxide: A Novel Starting Material for Convenient Syntheses of the Allocolchicinoids *N*-Acetylcolchinol *O*-Methyl Ether and Androbiphenylene // *Liebigs Annalen*. – 1997. – V. 1997. – №. 11. – P. 2275-2279.
199. Grewe R., Wulf W. Die Umwandlung des Colchicins durch Sonnenlicht // *Chemische Berichte*. – 1951. – V. 84. – №. 7. – P. 621-625.
200. Forbes E. J. Colchicine and related compounds. Part XIV. Structure of β - and γ -lumicolchicine // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1955. – P. 3864-3870.
201. Chapman O. L., Smith H. G., King R. W. The Structure of β -Lumicolchicine // *Journal of the American Chemical Society*. – 1963. – V. 85. – №. 6. – P. 803-806.
202. Bussotti L., Cacelli I., D'Auria M., Foggi P., Lesma G., Silvani A., Villani V. Photochemical Isomerization of Colchicine and Thiocolchicine // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2003. – V. 107. – №. 43. – P. 9079-9085.
203. Cacelli I., D'Auria M., Villani V. Theoretical Study of the Photochemical Isomerization of Colchicine // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2007. – V. 3. – №. 2. – P. 649-656.
204. Liu X., Hu Y.-J., Chen B., Min L., Peng X.-S., Zhao J., Li S., Wong H. N. C., Li C.-C. Asymmetric Total Syntheses of Colchicine, β -Lumicolchicine, and

- Allocholchicinoid *N*-Acetylcolchinol-*O*-methyl Ether (NCME) // Organic Letters. – 2017. – V. 19. – №. 17. – P. 4612-4615.
205. Crow W. D., Wentrup C. Reactions of excited molecules: VII Thermal interconversion of 2-pyridylcarbene and phenyl nitrene // Tetrahedron Letters. – 1968. – V. 9. – №. 59. – P. 6149-6152.
206. Wentrup C. The aromatic nitrene–carbene interconversion // Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications. – 1969. – №. 23 – P. 1386-1387.
207. Ogata M., Matsumoto H., Kanō H. Organic photochemical reactions—VI: Photochemical and thermal ring contractions of 2-methoxy- and 2-amino-3-acyl-3*H*-azepines // Tetrahedron. – 1969. – V. 25. – №. 21. – P. 5217-5226.
208. 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.
209. Odum R. A., Aaronson A. M. Intermolecular reaction of an aryl nitrene // Journal of the American Chemical Society. – 1969. – V. 91. – №. 20. – P. 5680-5681.
210. Paquette L. A., Kuhla D. E., Barrett J. H., Haluska R. J. Unsaturated heterocyclic systems. LII. General synthetic entry to derivatives of 1*H*-azepine // The Journal of Organic Chemistry. – 1969. – V. 34. – №. 10. – P. 2866-2878.
211. Childs R. F., Johnson A. W. The preparation and properties of some derivatives of *N*-methylazepine // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1966. – P. 1950-1955.
212. Lepley A. R., Giumanini A. G., Giumanini A. B., Khan W. A. Benzyne Addition to Dialkylanilines^{1a,b} // The Journal of Organic Chemistry. – 1966. – V. 31. – №. 7. – P. 2051-2055.
213. Lukes P., Clupek M., Babicky V., Sunka P. Ultraviolet radiation from the pulsed corona discharge in water // Plasma Sources Science and Technology. – 2008. – V. 17. – №. 2. – P. 024012.
214. Satake K., Tawada Y., Takami S., Kimura M. Difference in photochemical behavior in 3,6- and 2,5-di-*tert*-butyl-3*H*-azepine: The first photochemical bond

- formation between 2- and 6-position of 3*H*-azepine ring // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2002. – V. 39. – №. 6. – P. 1337-1338.
215. Takami S., Oshida A., Tawada Y., Kashino S., Satake K., Kimura M. Selenium Dioxide Oxidations of Dialkyl-3*H*-Azepines: The First Synthesis of 2-Azatropone from Oxidation of 2,5-Di-*tert*-butyl-3*H*-azepine // The Journal of Organic Chemistry. – 2000. – V. 65. – №. 19. – P. 6093-6096.
216. Riley H. L., Morley J. F., Friend N. A. C. 255. Selenium dioxide, a new oxidising agent. Part I. Its reaction with aldehydes and ketones // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1932. – P. 1875-1883.
217. Satake K., Takaoka K., Hashimoto M., Okamoto H., Kimura M., Morosawa S. A New Ring Contraction Rearrangement of 2,5- and 3,6-Di-*tert*-butyl-3*H*-azepines to Pyridine Derivatives // Chemistry Letters. – 2006. – V. 25. – №. 12. – P. 1129-1130.
218. Bátori S., Gompper R., Meier J., Wagner H.-U. Reactions of 2-dialkylamino-3*H*-azepines with oxidants and electrophiles // Tetrahedron. – 1988. – V. 44. – №. 11. – P. 3309-3318.
219. Dewar M. J. S., Zoebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model // Journal of the American Chemical Society. – 1985. – V. 107. – №. 13. – P. 3902-3909.
220. Anderson M., Johnson A. W. Rearrangement reactions of dimethyl 2,7-dimethyl-3*H*-azepine-3,6-dicarboxylate // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1966. – P. 1075-1078.
221. Sano T., Horiguchi Y., Tsuda Y. The Syntheses of Azatropolones // Heterocycles. – 1978. – V. 9. – №. 6. – P. 731-738.
222. Sano T., Horiguchi Y., Tsuda Y. Base-Catalyzed Ring Expansion of an 2-Azabicyclo[3.2.0]heptane-3,4-dione to a Dihydroazatropolone - New Route to Azatropolones // Heterocycles. – 1979. – V. 12. – №. 11. – P. 1427-1432.
223. Sano T., Horiguchi Y., Tsuda Y. Dioxopyrrolines. XLIX. Synthesis of Azatropolones *via* Photocycloaddition of 5-Aryl-4-ethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-

- diones to Acetylenes and Ethylenes // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1990. – V. 38. – №. 12. – P. 3283-3295.
224. Luo H., Li Y., Du L., Xin X., Wang T., Han J., Tian Y., Li B. Divergent Synthesis of Highly Substituted Pyridines and Benzenes from Dienals, Alkynes, and Sulfonyl Azides // Organic Letters. – 2021. – V. 23. – №. 20. – P. 7883-7887.
225. 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.
226. Samanta A., Fessenden R. W. Sensitized and heavy atom induced production of acenaphthylene triplet: a laser flash photolysis study // The Journal of Physical Chemistry. – 1989. – V. 93. – №. 15. – P. 5823-5827.
227. 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.
228. Sashida H., Fujii A., Tsuchiya T. Studies on Diazepines. XXVII. Syntheses of Fully Unsaturated 1*H*- and 3*H*-1, 4-Benzodiazepines from 4-Quinolyl Azides // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1987. – V. 35. – №. 8. – P. 3182-3189.
229. Kaname M., Tsuchiya T., Sashida H. Thermal Ring Contraction of 3*H*-1, 4-Benzodiazepines Into Quinazolines // Heterocycles. – 1999. – V. 51. – №. 10. – P. 2407-2414.
230. Sternbach L. H., Reeder E., Stempel A., Rachlin A. I. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. XVIII.¹ The Acetylation of Chlordiazepoxide² and Its Transformation into 6-Chloro-4-phenyl-2-quinazolinecarboxaldehyde³ // The Journal of Organic Chemistry. – 1964. – V. 29. – №. 2. – P. 332-336.
231. Fryer R. I., Earley J. V., Sternbach L. H. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXVII. Synthesis and rearrangements of substituted 5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepine // The Journal of Organic Chemistry. – 1967. – V. 32. – №. 12. – P. 3798-3803.
232. Nauduri D., Greenberg A. Direct observation by ¹H NMR of 4,5-benzoxepin-2,3-oxide and its surprisingly rapid ring-opening rearrangement to 1*H*-2-

benzopyran-1-carboxaldehyde // Tetrahedron Letters. – 2004. – V. 45. – №. 24. – P. 4789-4793.

233. Kurita J., Iwata K., Tsuchiya T. Studies on Diazepines. XXV. Syntheses of Fully Unsaturated 1, 4-Oxazepines and 1*H*-1, 4-Diazepines Using Photochemical Valence Isomerization of Tricycloheptene Systems // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1987. – V. 35. – №. 8. – P. 3166-3174.

234. Singh V., Batra S. Synthesis of Substituted 1*H*- and 3*H*-1-Benzazepines and Rearrangement of Alkyl 1*H*-1-Benzazepine-2-carboxylates into Isoquinolines // European Journal of Organic Chemistry. – 2007. – V. 2007. – №. 18. – P. 2970-2976.

235. Karimi S., Ma S., Ramig K., Greer E. M., Szalda D. J., Subramaniam G. Oxidative ring-contraction of 3*H*-1-benzazepines to quinoline derivatives // Tetrahedron Letters. – 2015. – V. 56. – №. 49. – P. 6886-6889.

236. Hofmann H., Fischer H. Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XXXIII. Synthese und Eigenschaften von 5-Methoxy-1,4-benzothiazepin und von 5-Methoxy-1-methyl-1,4-benzothiazepinium-tetrafluoroborat // Chemische Berichte. – 1988. – V. 121. – №. 12. – P. 2147-2150.

237. Zerzouf A., Meslouhi H. E., Salem M., Essassi E. M., Roumestant M.-L., Viallefont P. Synthèse et réactivité des dérivés de la 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phényl-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry. – 2001. – V. 4. – №. 12. – P. 925-931.

238. Budruev A. V., Karyakina L. N., Oleinik A. V. Photolysis of *ortho*-Azidobenzoic Acid in Solutions and a Solid State // High Energy Chemistry. – 2003. – V. 37. – №. 1. – P. 29-33.

239. Sinjagina D. Y., Budruev A. V. Effect of water on product yields of 2-azidobenzoic acid photolysis in aprotic solvents // High Energy Chemistry. – 2013. – V. 47. – №. 4. – P. 162-165.

240. Budruev A. V., Giricheva M. A., Davydov D. A., Pokrovskaya A. V., Pronina A. L. Effect of an External Heavy Atom on the Product Yield of Photoinduced

- Heterocyclization of 2-Azidobenzoic Acid // High Energy Chemistry. – 2021. – V. 55. – №. 6. – P. 537-538.
241. Budruev A. V., Dzhons D. Y., Giricheva M. A., Davydov D. A., Pokrovskaya A. V. One-Step Synthesis of 2-[(2-Carboxyphenyl)amino]-6-formylnicotinic Acid via Photolysis of 2-Azidobenzoic Acid in the Presence of Weak Bases // Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – V. 91. – №. 10. – P. 2013-2018.
242. Davydov D. A., Giricheva M. A., Malysheva Y. B., Fukin G. K., Budruev A. V. Photoinitiated Rearrangement of Aromatic Azides to 2-Aminonicotines // The Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 88. – №. 21. – P. 14998-15006.
243. 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.
244. Reichardt C., Welton T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. – P. 418.
245. Xue J., Luk H. L., Eswaran S. V., Hadad C. M., Platz M. S. Ultrafast Infrared and UV–Vis Studies of the Photochemistry of Methoxycarbonylphenyl Azides in Solution // The Journal of Physical Chemistry A. – 2012. – V. 116. – №. 22. – P. 5325-5336.
246. Rigaku Oxford Diffraction. CrysAlis^{Pro} Software System / Rigaku Corporation, 2018.
247. Clark R. C., Reid J. S. The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals // Foundations of Crystallography. – 1995. – V. 51. – №. 6. – P. 887-897.
248. Sheldrick G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. – 2015. – V. 71. – №. 1. – P. 3-8.
249. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 2015. – V. 71. – №. 1 – P. 3-8.

250. Wales D. J., Doye J. P. K. Global Optimization by Basin-Hopping and the Lowest Energy Structures of Lennard-Jones Clusters Containing up to 110 Atoms // The Journal of Physical Chemistry A. – 1997. – V. 101. – №. 28. – P. 5111-5116.
251. Neese F. Software Update: The ORCA Program System—Version 6.0 // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. – 2025. – V. 15. – №. 2. – P. e70019.
252. Chai J.-D., Head-Gordon M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals // The Journal of Chemical Physics. – 2008. – V. 128. – №. 8. – P. 084106.
253. Barone V., Cossi M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model // The Journal of Physical Chemistry A. – 1998. – V. 102. – №. 11. – P. 1995-2001.
254. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions // The Journal of Physical Chemistry B. – 2009. – V. 113. – №. 18. – P. 6378-6396.
255. Budruev A. V., Karyakina L. N., Levina O. P., Oleinik A. V. Study of complexation between Cu^{2+} ions and *ortho*-azidobenzoic acid // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2005. – V. 31. – №. 3. – P. 181-184.
256. Budruev A. V., Dzhons D. Y., Faerman V. I., Fukin G. K., Shavyrin A. S. Photochemical synthesis of 6-substituted 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazolines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – V. 52. – №. 9. – P. 694-699.