

*На правах рукописи*



**Гиричева Марина Антоновна**

**ФОТОИНИЦИИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АЗЕПИНОВ РЕАКЦИЕЙ  
АРИЛАЗИДОВ С N- И C-ЦЕНТРИРОВАННЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

Нижний Новгород  
2024 г.

Работа выполнена на кафедре физической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

**Научный руководитель:** **Будруев Андрей Владимирович**, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры физической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

**Официальные оппоненты:** **Османов Владимир Кимович**, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р. Е. Алексеева»

**Цховребов Александр Георгиевич**, доктор химических наук, директор научного центра кристаллохимии и структурного анализа объединенного института химических исследований, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Защита диссертации состоится 26 ноября 2024 г. в 12:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <https://diss.unn.ru/files/2024/1483/diss-Giricheva-1483.pdf> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим направлять в двух экземплярах по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 5, к. 148, ННГУ им. Н. И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 О. Г. Замышляевой, e-mail: [zam.olga@mail.ru](mailto:zam.olga@mail.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д.х.н., доцент

 О. Г. Замышляева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

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

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

<sup>1</sup> Zhou M. B., Song R. J., Wang C. Y., Li J. H. Synthesis of azepine derivatives by silver-catalyzed [5+2] cycloaddition of  $\gamma$ -amino ketones with alkynes // *Angewandte Chemie*. – 2013. – V. 125. – № 41.

<sup>2</sup> Kaur M., Garg S., Malhi D. S., Sohal H. S. A review on synthesis, reactions and biological properties of seven membered heterocyclic compounds: azepine, azepane, azepinone // *Current Organic Chemistry*. – 2021. – V. 25. – № 4. – P. 449-506.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.**

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

**Апробация результатов и публикации.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях, среди которых VI International Symposium «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems» (Санкт-Петербург, 2021 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2021 г., 2023 г., 2024 г.), II Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022 г.), Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 90-летию профессора Р. З. Магарила (Тюмень, 2022 г.), III Всероссийская конференция им. академика В. И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023 г.), Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 15-летию института промышленных технологий и инжиниринга (Тюмень, 2024 г.). По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах Web of Science и Scopus, и 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

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

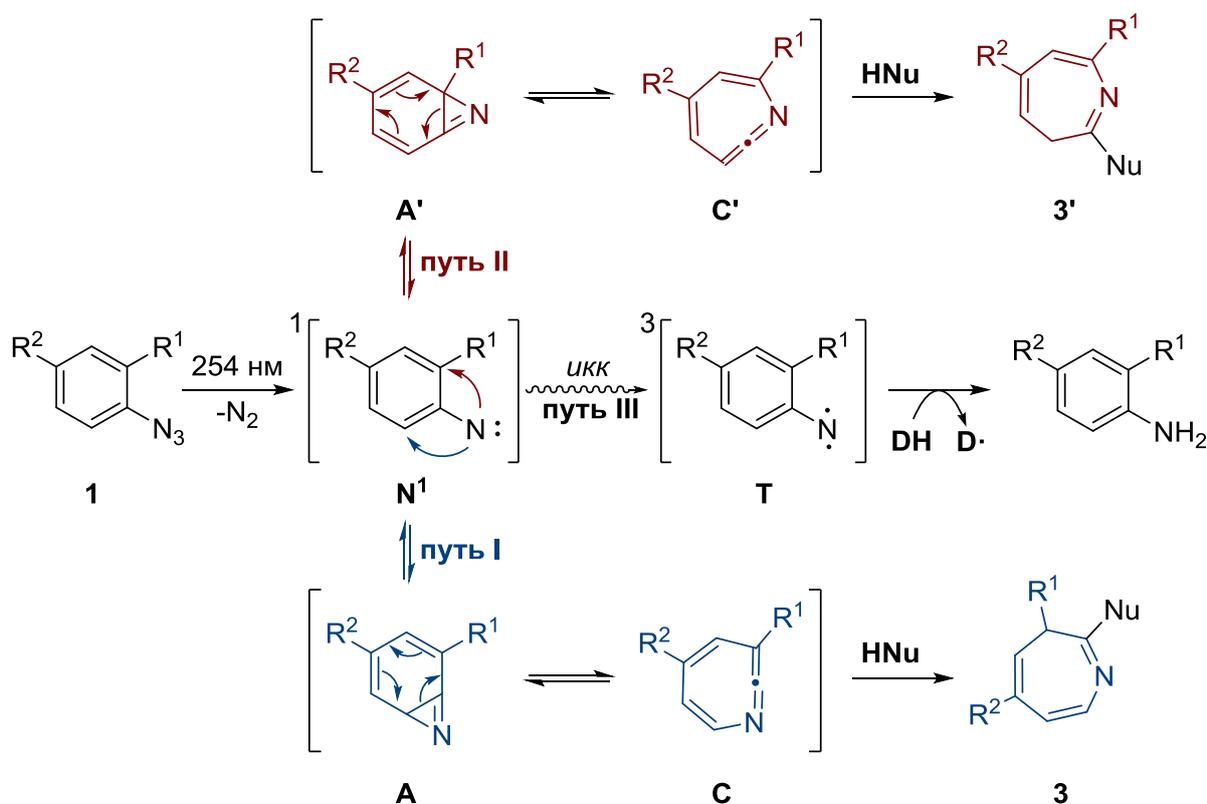
**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Содержит 43 схемы, 6 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 119 наименований.

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

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Согласно проведенным ранее исследованиям, облучение арилазидов **1** переводит их в возбужденное синглетное состояние, из которого они, элиминируя молекулярный азот, превращаются в синглетные арилнитрены **N<sup>1</sup>**, с последовательным дальнейшим образованием бензазиринов **A** и 1,2-дидегидроазепинов **C**. Затем нуклеофил **HNu** присоединяется к интермедиату **C**, давая 2-замещенный 1*H*-азепин, изомеризирующийся в наиболее стабильный 2-замещенный 3*H*-азепин (Схема 1). Основной побочной реакцией является фотовосстановление арилазида до первичного ариламина путем интеркомбинационной конверсии (*ИКК*) синглетного нитрена **N<sup>1</sup>** в триплетное состояние **T** и дальнейшим отрывом интермедиатом **T** протонов от донора водорода **DH**, например, растворителя (Схема 1, путь III), что уменьшает выходы целевых гетероциклов **3**.



**Схема 1.** Фотоиницированные превращения арилазидов в присутствии нуклеофилов

## 1. Синтез 2-аминозамещенных 3H-азепинов

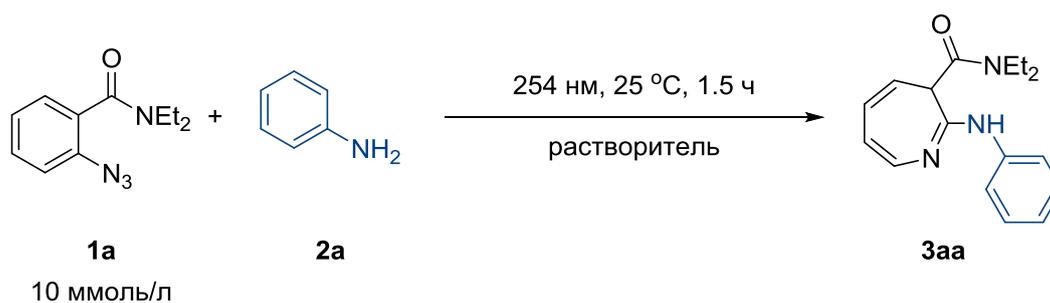
С целью разработки методики синтеза 2-аминозамещенных 3H-азепинов **3** исследовано влияние природы растворителя и нуклеофилов на эффективность образования азепинов. Для установления оптимальных условий получения гетероциклов **3** в качестве модельной системы были выбраны *орто*-азидо-*N,N*-диэтилбензамид **1a** и анилин **2a**. Проведен ряд синтезов азепина **3aa** фотоиницированной реакцией арилазида **1a** с ариламином **2a** при варьировании концентрации азидо, времени облучения и мольного избытка амина (Таблица 1). В ходе оптимизации методики синтеза установлено, что оптимальное время облучения составляет 1.5 часа при концентрации арилазида **1a** 10 ммоль/л. Выбор ртутно-кварцевой лампы низкого давления в качестве источника излучения определялся соответствием максимума полосы излучения источника (253.7 нм) с максимумом поглощения арилазида **1a** –  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) 254 нм (3.98) и минимальным поглощением других реагентов: для ариламина **2a** –  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) 254 нм (3.16) и продуктов реакции: для азепина **3aa** –  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) 254 нм (3.60). Такое соответствие обеспечивает эффективность передачи энергии, а также сокращает время проведения реакции.

Далее исследовали влияние мольного избытка ариламина **2a** на выход целевого гетероцикла **3aa**. При увеличении количества амина **2a** от одного до двух эквивалентов выход **3aa** увеличивался с 62 до 73% (Таблица 1, № 2, 3). Однако последующее увеличение мольного избытка ариламина **2a** приводило к уменьшению выхода азепина **3aa** (Таблица 1, № 5), что может быть связано с побочными реакциями интермедиатов и продуктов реакции. Так как выходы гетероцикла **3aa** при использовании 1.5 и 2 эквивалентов ариламина **2a** по отношению к азиду **1a** практически идентичны, дальнейшие синтезы проводились с полуторакратным мольным избытком анилинов.

Выходы гетероцикла **3aa** зависели от использованного растворителя. Максимальный выход гетероцикла **3aa** в 73% был достигнут в 1,4-диоксане. Использование азеотропа этанола (Таблица 1, № 6) или добавление воды к 1,4-диоксану (Таблица 1, № 4) уменьшало выход 2,3-дизамещенного азепина **3aa** вследствие конкурирующего образования 2,7-дизамещенного азепина **3'aa**.

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

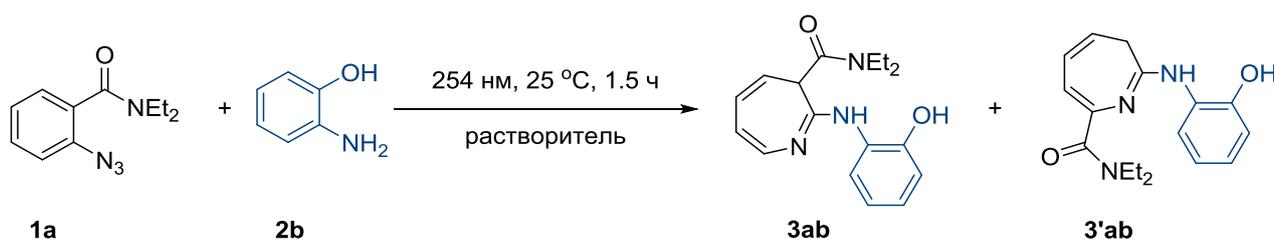
**Таблица 1.** Оптимизация условий реакции для синтеза азепина **3аа**



№	Эквивалент 2а	Растворитель (доля воды, масс.%)	Выход 3аа (%)
1	1.0	1,4-диоксан	62
2	1.5	1,4-диоксан	72
3	2.0	1,4-диоксан	73
4	2.0	1,4-диоксан (18.4)	38
5	5.0	1,4-диоксан	36
6	1.5	EtOH (4.5)	24
7	1.5	MeCN	59
8	1.5	ТГФ	56

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

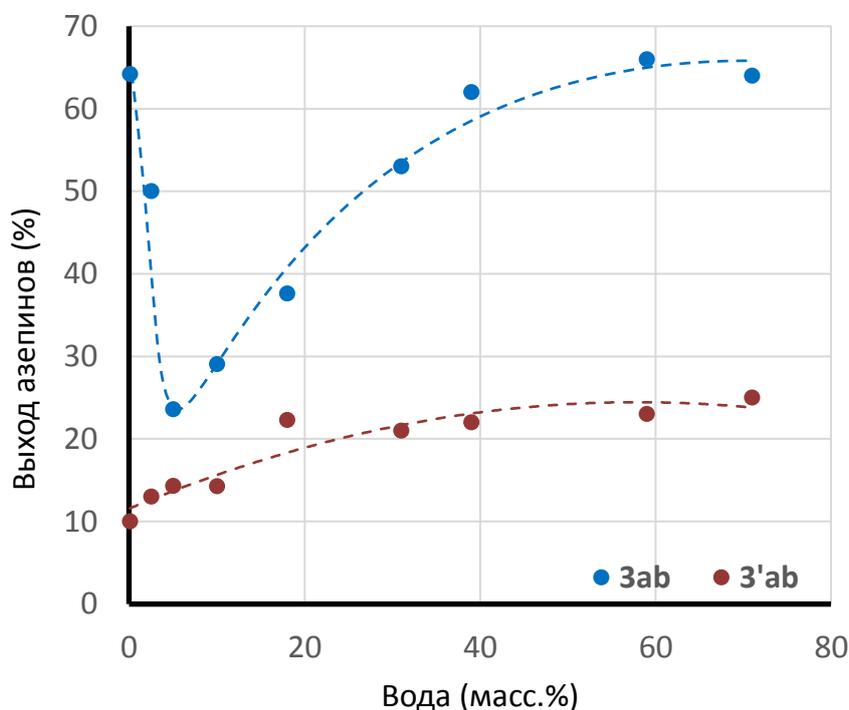
С целью увеличения выходов целевых 2,3-дизамещенных азепинов было изучено влияние условий, определяющих соотношение выходов азепинов **3ab** и **3'ab**, полученных фотолизом азида **1а** и *орто*-аминофенола **2b** (Схема 2). Основным фактором, влияющим на выходы азепинов, оказался используемый растворитель.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



**Схема 2.** Региоизомеры азепинов, образующиеся в результате фотолиза арилазида **1а** и ариламина **2b**

Нуклеофильные свойства ариламинов усиливаются при проведении реакций в водно-органических смесях. Чтобы установить влияние содержания воды в реакционной смеси на выходы азепинов **3ab** и **3'ab**, была проведена серия экспериментов с увеличением доли воды в растворе (Рисунок 1).

Небольшие количества воды в реакционной смеси незначительно увеличивали выходы 2,7-дизамещенного азепина **3'ab** и сильно уменьшали выходы гетероцикла **3ab**. Это снижение наблюдается при добавлении менее 10 масс.% воды, что связано с конкуренцией ариламина **2b** и воды при их присоединении к кетенимину **C**. При содержании воды более 10 масс.% выходы азепинов **3ab** и **3'ab** постепенно увеличиваются. В этих условиях с увеличением доли воды происходит рост нуклеофильности *орто*-аминофенола **2b**, что может быть объяснено сдвигом равновесия в сторону *орто*-аминофенолят-аниона, обладающего большей нуклеофильностью, чем неионизированная форма **2b**. За счет этого выходы гетероцикла **3ab** в смеси воды и 1,4-диоксана с содержанием воды более 60 масс.% достигают уровней, наблюдаемых в 1,4-диоксане. Однако при использовании в качестве нуклеофилов других ариламинов, выходы азепинов в смеси вода/1,4-диоксан оказались значительно ниже, чем в сухом 1,4-диоксане.

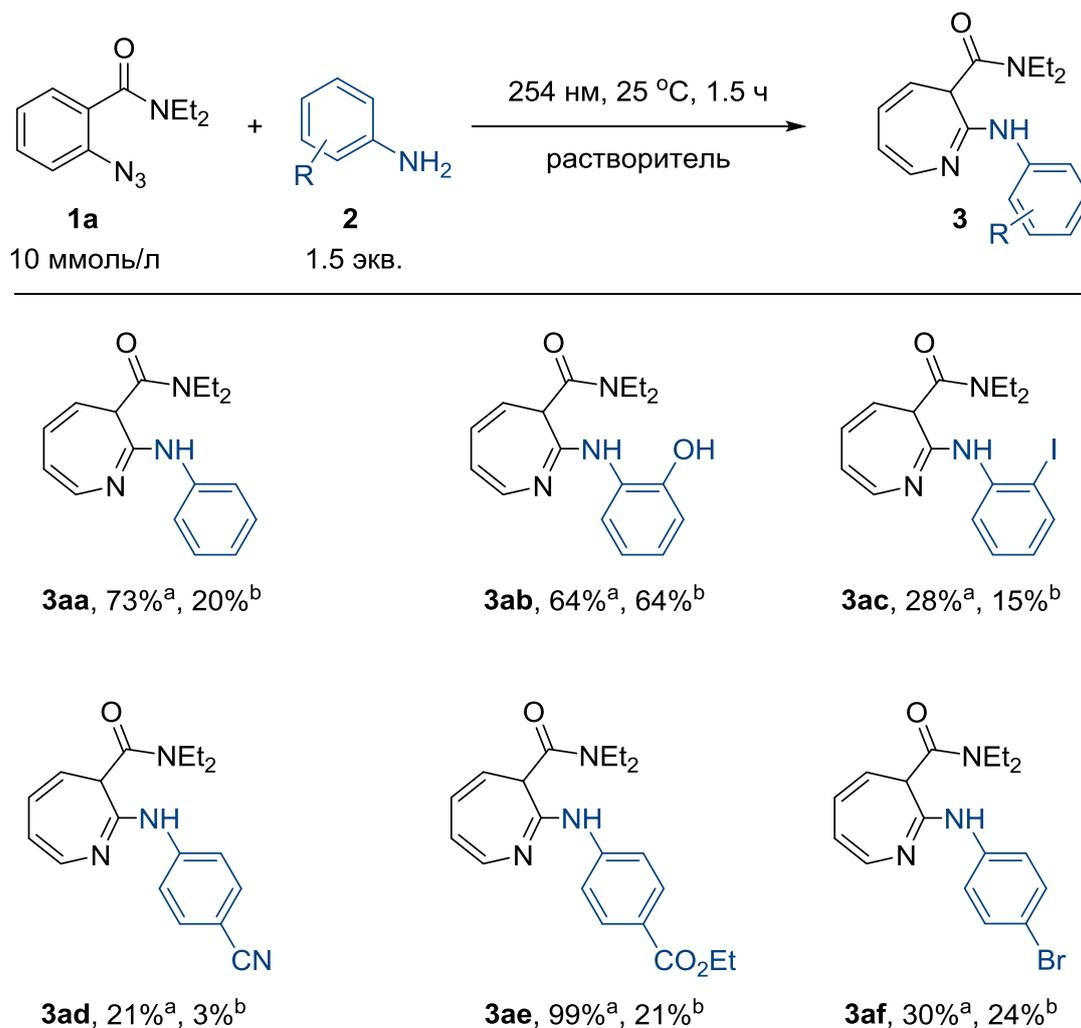


**Рисунок 1.** Хроматографические выходы 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов **3ab** и **3'ab** от массовой доли воды в смеси вода/1,4-диоксан

После оптимизации условий синтеза азепинов **3** были исследованы реакции арилазида **1a** с ариламинами **2** с электронодонорными и электроноакцепторными группами (Схема 3). В схеме представлены

выходы гетероциклов при проведении реакции в 1,4-диоксане и в смеси вода/1,4-диоксан (3:2, v/v).

Выходы 2,3-дизамещенных азепинов варьировались от низких до высоких. Низкие выходы азепинов **3ac**, **3ad** и **3af** связаны с фотоактивностью заместителей (-I, -CN и -Br соответственно) в анилиновом фрагменте гетероцикла, которые увеличивают количество побочных фотохимических реакций.

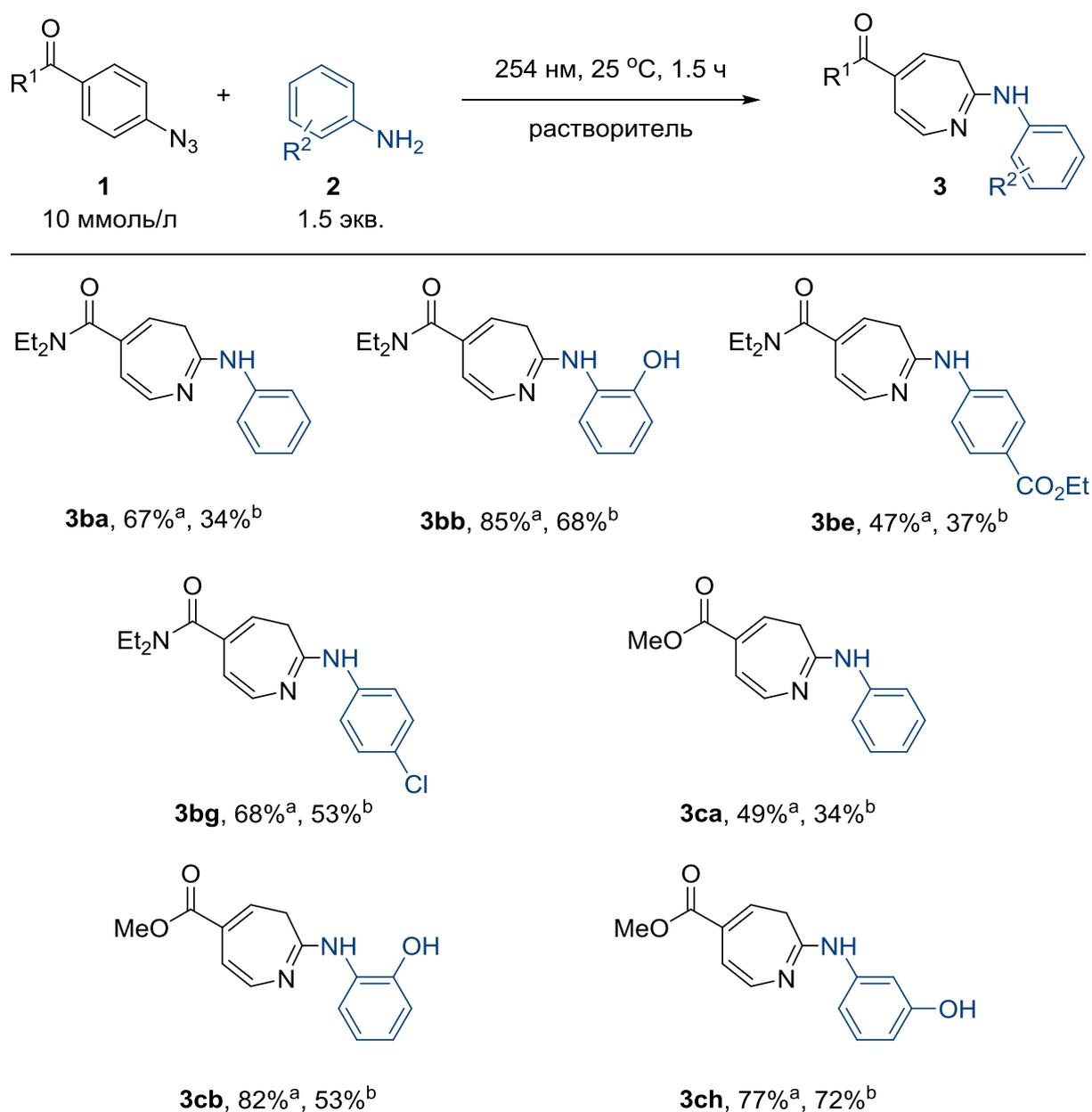


**Схема 3.** 2-Аминозамещенные 3*H*-азепины, полученные фотохимической реакцией *орто*-арилазида **1a** с ариламинами **2a-2f** в <sup>[a]</sup>1,4-диоксане и <sup>[b]</sup>смеси вода/1,4-диоксан (3:2, v/v)

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

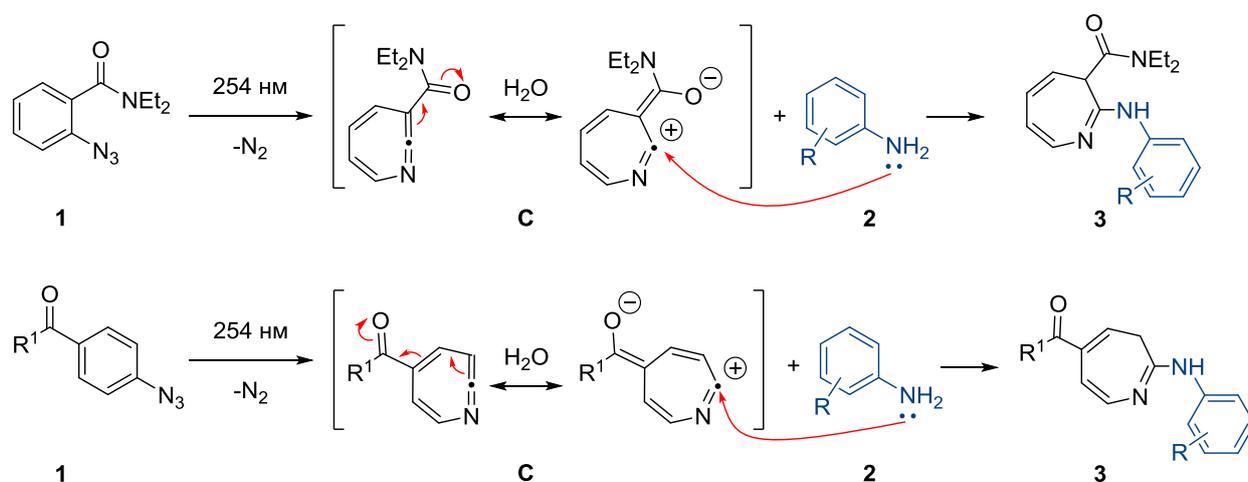
выбраны *para*-азидо-*N,N*-диэтилбензамид **1b** и анилин **2a**. Оптимальным растворителем оказался этанол (выход азепина **3ba** – 68%). При его замене на MeCN, ТГФ или 1,4-диоксан выход гетероцикла **3ba** снижался до 30, 27 и 23% соответственно.

В случае синтеза 2,5-дизамещенных азепинов (Схема 4) ариламины с электронодонорными группами (**2b**, **2g**, **2h**) давали более высокие выходы гетероциклов **3**, чем ариламины с электроноакцепторными группами (**2e**), вследствие уменьшения их нуклеофильности по сравнению с нуклеофильностью незамещенных анилинов. Эта тенденция наблюдалась как для *para*-азидо-*N,N*-диэтилбензамида **1b**, так и для метилового эфира *para*-азидобензойной кислоты **1c**.



**Схема 4.** 2-Аминозамещенные 3*H*-азепины, полученные фотохимической реакцией *para*-арилазидов **1b**, **1c** с ариламины **2** в <sup>[a]</sup>азеотропе этанола и <sup>[b]</sup>смеси вода/1,4-диоксан (3:2, v/v)

Ключевое отличие между 1,2-дидегидроазепинами **C**, образующимися при фотолизе *орто*- и *пара*-арилазидов, заключается в пространственной близости электроноакцепторных групп промежуточного соединения к электрофильному центру этой молекулы. Вероятно, для *орто*- и *пара*-замещенных арилазидов добавление воды в реакционную смесь увеличивает скорость нуклеофильного присоединения ариламинов к 1,2-дидегидроазепинам за счет стабилизации положительно и отрицательно заряженных фрагментов интермедиата **C** (посредством образования водородных связей этого интермедиата с молекулами воды). Для *орто*-арилазидов из-за пространственной близости электрофильного центра молекулы и электроноакцепторной группы стабилизация зарядов на 1,2-дидегидроазепине **C** может происходить еще и за счет внутримолекулярного взаимодействия, что способствует увеличению выхода азепинов в апротонных растворителях (Схема 5). Гипотеза подтверждается и тем, что синтез 2,7-замещенного азепина **3'ab** в 1,4-диоксане (Рисунок 1) приводит к образованию целевого продукта с низкими выходами. В этом случае промежуточное соединение **C'** содержит более пространственно удаленные друг от друга электрофильный центр и электроноакцепторную группу.



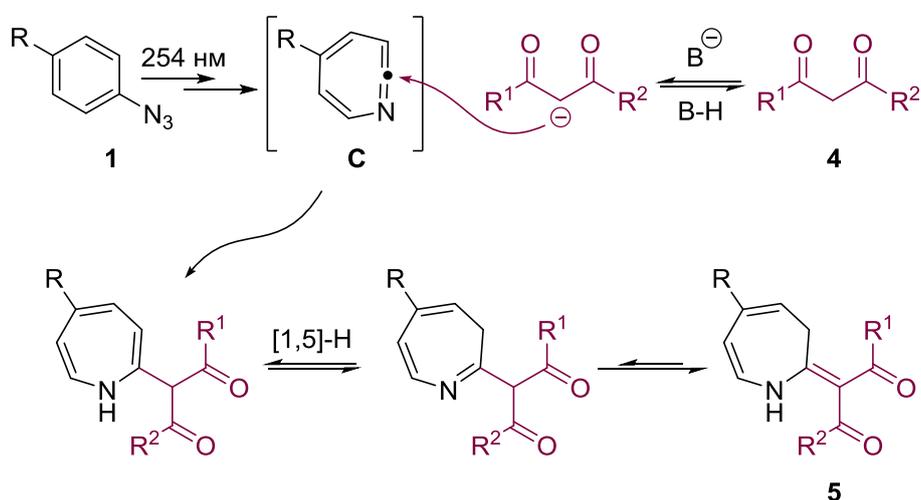
**Схема 5.** Предполагаемый механизм образования 2-ариламино-3*H*-азепинов

Таким образом, оптимальным растворителем для синтеза 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов из *орто*-замещенных арилазидов является 1,4-диоксан, а для *пара*-замещенных арилазидов – этанол. Гетероциклы **3**, полученные из *пара*-замещенных арилазидов и ариламинов с электронодонорными группами, образуются с более высокими выходами, чем гетероциклы, полученные с использованием замещенных анилинов с электроноакцепторными группами.

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

Реакции нуклеофильного присоединения с участием 1,3-дикарбонильных соединений являются распространенным подходом, используемым для образования углерод-углеродных связей. Продукты реакций часто служат прекурсорами для конструирования сложных молекул и широко используются в синтезе гетероциклических соединений и фармацевтических препаратов. Предыдущие исследования показали, что 1,3-дикарбонильные соединения вступают в реакции нуклеофильного присоединения к кумуленам различной природы. Они реагируют с алленами, карбодиимидами и ациклическими кетениминами. Однако циклические кетенимины **C** ранее не использовались в качестве субстратов в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями.

В ходе данной части работы, учитывая практическую значимость дикарбонильных соединений, впервые осуществлен синтез (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов **5**. Процесс образования гетероциклов **5** можно описать следующим образом (Схема 6): к электронодефицитному центру фотогенерированного кетенимина **C** присоединяется активированный основанием метиленовый компонент 1,3-дикарбонильного соединения **4** в результате чего образуется 2-замещенный азепин в 1*H*-форме. Последующая изомеризация приводит к 3*H*-форме азепина, для которого в свою очередь характерна енамин-иминная таутомерия с наиболее стабильным енаминным изомером.

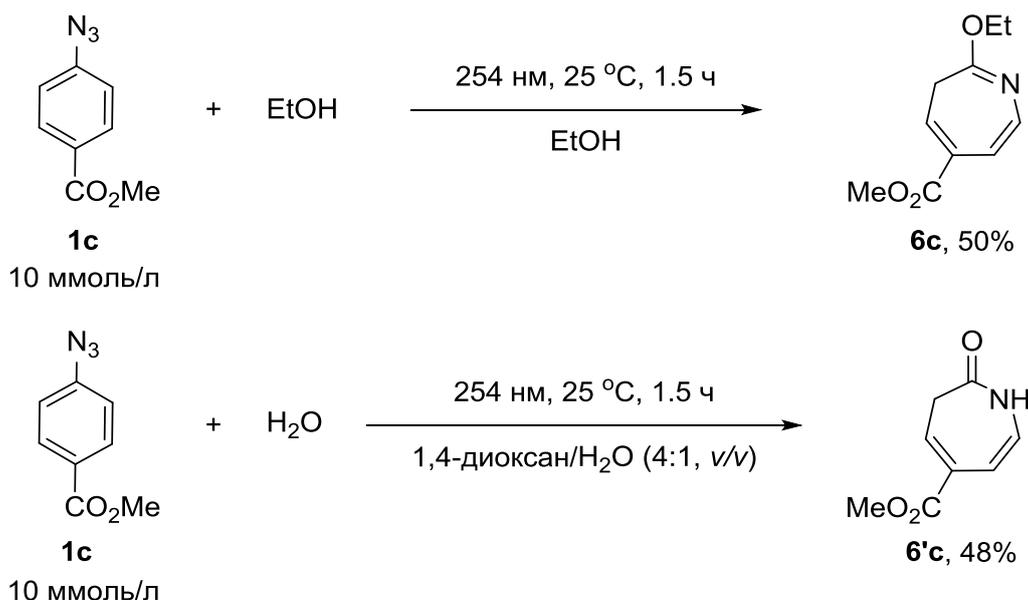


**Схема 6.** Фотоиницированное образование (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов

Для исследования факторов, влияющих на эффективность образования (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов **5**, был проведен скрининг растворителей и оснований с целью подбора оптимальных условий реакции. Облучение метил *пара*-азидобензоата **1с** в присутствии ацетоуксусного эфира **4а** в смесях растворителей, содержащих



енолят-анионом за электрофильный реакционный центр циклического кетенимина **C**, был проведен встречный синтез ожидаемых побочных продуктов реакции. Так, метил 2-этокси-3*H*-азепин-5-карбоксилат (**6c**) и метил 7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилат (**6'c**) получены фотолизом метилового эфира *para*-азидобензойной кислоты **1c** с использованием этанола и воды как *O*-нуклеофилов (Схема 7). Хроматографический анализ реакционных смесей показал, что эти соединения образуются в следовых количествах при синтезе азепинов **5cb**, **5cc**, **5cd**, **5cf**.



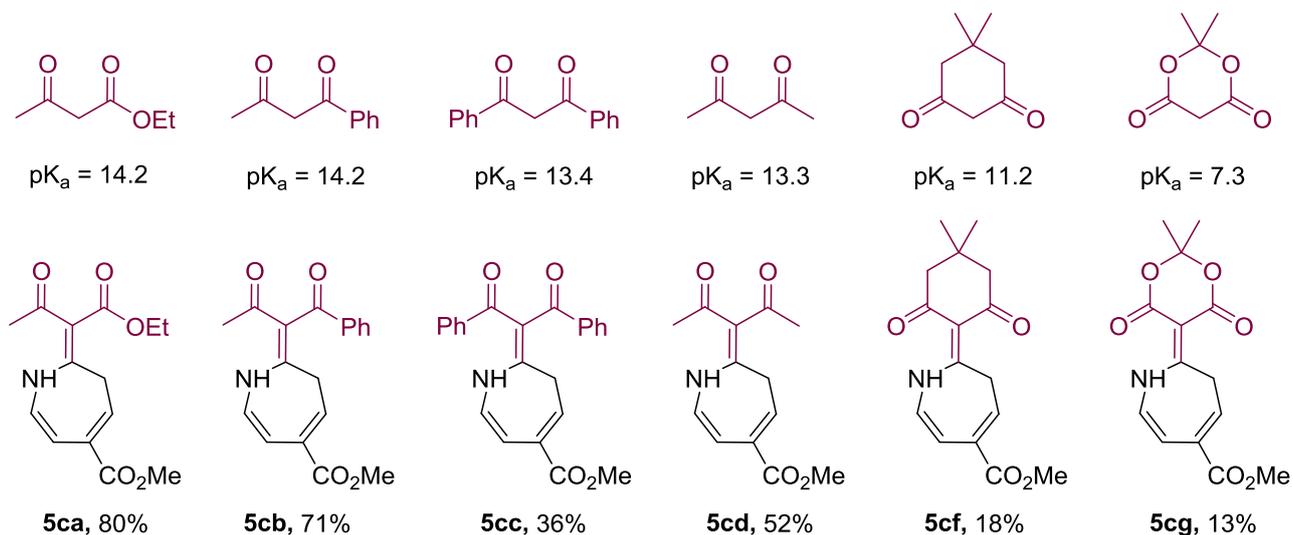
**Схема 7.** Азепины, полученные фотолизом арилазида **1c** с этанолом (реакция 1) и водой (реакция 2) в качестве нуклеофилов

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

Далее исследованы возможности и ограничения предлагаемого метода получения (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов **5**. Замена метилового эфира *para*-азидобензойной кислоты **1c** на *para*-азидо-*N,N*-диэтилбензамид **1b** и на *para*-азидобензолсульфонамид **1e** при использовании того же 1,3-дикарбонильного соединения **4a** увеличивала выходы гетероциклов **5** до 81% в обоих случаях. В то время как проведение этой же реакции с изопропиловым эфиром *para*-азидобензойной кислоты **1d** и фенилазидом **1f** приводило к уменьшению выходов азепинов до 54 и 49% соответственно. Таким образом, усиление электроноакцепторных свойств заместителя в исходном арилазиде увеличивает выходы гетероциклов **5**, а ослабление – уменьшает. Электроноакцепторные заместители усиливают электрофильность *sp*-гибридизованного углерода в 1,2-дидегидроазепине **C**, делая его более восприимчивым к нуклеофильной атаке. Это предположение подтверждается и тем, что

облучение *пара*-толилазида **1g** с электронодонорной метильной группой в этих условиях дает целевой гетероцикл **5ga** лишь в следовых количествах.

В реакциях с участием азидов **1b-1f** замена ацетоуксусного эфира **4a** на другие 1,3-дикарбонильные соединения приводила к уменьшению выходов азепинов **5**.



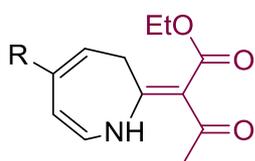
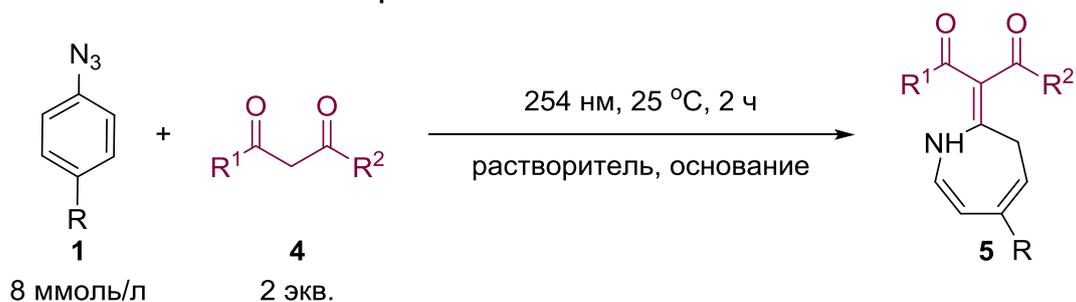
**Схема 8.** (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилазида **1c** с 1,3-дикарбонильными соединениями **4a-4d**, **4f**, **4g**

На примере азепинов **5**, полученных из азида **1c**, можно видеть, что снижение выхода гетероциклов коррелирует с увеличением С-Н кислотности 1,3-дикарбонильных соединений **4**, т.е. коррелирует с уменьшением нуклеофильности соответствующих им сопряженных оснований (Схема 8). Аномально низкий выход азепина **5cc** может быть связан со стерическим фактором: объемными фенильными заместителями 1,3-дикетона **4c**.

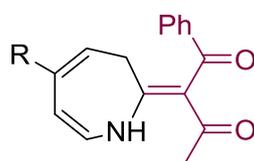
Для получения азепинов, с электронодонорной группой в 5-положении, условия реакции были подвергнуты повторной оптимизации. Ранее было показано, что в растворах 1,4-диоксана растет эффективность нуклеофильного присоединения ариламинов к циклическим кетениминам, что приводит к увеличению выхода азепинов. Облучение *пара*-толилазида **1g** с ацетоуксусным эфиром **4a** в смеси 1,4-диоксан/вода (5:1, *v/v*), в отличие от реакции в смеси этанол/вода (5:1, *v/v*), увеличивало выход азепина **5ga** со следовых количеств до 14%. При этом выход гетероцикла **5ga** был одинаков при использовании в качестве основания и KOH, и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Использование смеси 1,4-диоксан/этанол (5:1, *v/v*) с KOH привело к росту выхода азепина **5ga** до 74%. Мы предполагаем, что при синтезе гетероцикла **5ga** с электронодонорной Me-группой фотоинициированной реакцией азида **1g** с 1,3-дикарбонильным соединением **4a** в данных условиях играют роль

два фактора: влияние природы растворителя и увеличение концентрации нуклеофила (соли 1,3-дикарбонильного соединения) за счет использования более сильного основания.

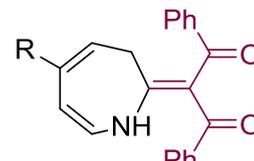
Дальнейший синтез азепинов с электронодонорной метильной группой с 1,3-дикарбонильными соединениями **4a-4d** был проведен в новых условиях: смесь 1,4-диоксан/этанол (5:1, v/v) в качестве растворителя, KOH как основание, при тех же концентрациях реагентов. Выходы полученных гетероциклов **5ga-5gd** в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



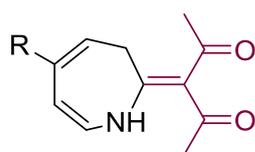
**5ca**, R = CO<sub>2</sub>Me, 80%<sup>a</sup>, 63%<sup>b</sup>  
**5ea**, R = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 81%<sup>a</sup>, 74%<sup>b</sup>  
**5ba**, R = CONEt<sub>2</sub>, 81%<sup>a</sup>, 67%<sup>b</sup>  
**5da**, R = CO<sub>2</sub>Pr<sup>i</sup>, 54%<sup>a</sup>, 51%<sup>b</sup>  
**5fa**, R = H, 49%<sup>a</sup>, 57%<sup>b</sup>  
**5ga**, R = Me, следы<sup>a</sup>, 74%<sup>b</sup>



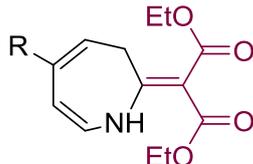
**5cb**, R = CO<sub>2</sub>Me, 71%<sup>a</sup>, 36%<sup>b</sup>  
**5eb**, R = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 91%<sup>a</sup>, 84%<sup>b</sup>  
**5bb**, R = CONEt<sub>2</sub>, 90%<sup>a</sup>, 85%<sup>b</sup>  
**5db**, R = CO<sub>2</sub>Pr<sup>i</sup>, 34%<sup>a</sup>, 32%<sup>b</sup>  
**5fb**, R = H, 62%<sup>a</sup>, 50%<sup>b</sup>  
**5gb**, R = Me, следы<sup>a</sup>, 45%<sup>b</sup>



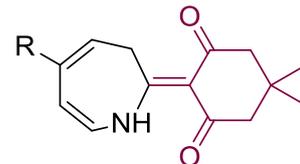
**5cc**, R = CO<sub>2</sub>Me, 36%<sup>a</sup>, 39%<sup>b</sup>  
**5ec**, R = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 66%<sup>a</sup>, 59%<sup>b</sup>  
**5bc**, R = CONEt<sub>2</sub>, 82%<sup>a</sup>, 34%<sup>b</sup>  
**5dc**, R = CO<sub>2</sub>Pr<sup>i</sup>, 46%<sup>a</sup>, 38%<sup>b</sup>  
**5fc**, R = H, 31%<sup>a</sup>, 12%<sup>b</sup>  
**5gc**, R = Me, следы<sup>a</sup>, 17%<sup>b</sup>



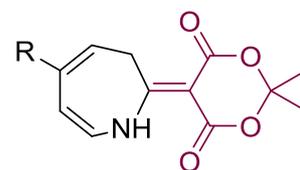
**5cd**, R = CO<sub>2</sub>Me, 52%<sup>a</sup>, 43%<sup>b</sup>  
**5ed**, R = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 50%<sup>a</sup>, 49%<sup>b</sup>  
**5bd**, R = CONEt<sub>2</sub>, 66%<sup>a</sup>, 66%<sup>b</sup>  
**5dd**, R = CO<sub>2</sub>Pr<sup>i</sup>, 39%<sup>a</sup>, 41%<sup>b</sup>  
**5fd**, R = H, 50%<sup>a</sup>, 49%<sup>b</sup>  
**5gd**, R = Me, следы<sup>a</sup>, 67%<sup>b</sup>



**5fe**, R = H, 15%<sup>a</sup>, 88%<sup>b</sup>  
**5ge**, R = Me, следы<sup>a</sup>, 85%<sup>b</sup>



**5cf**, R = CO<sub>2</sub>Me, 18%<sup>a</sup>, 53%<sup>b</sup>



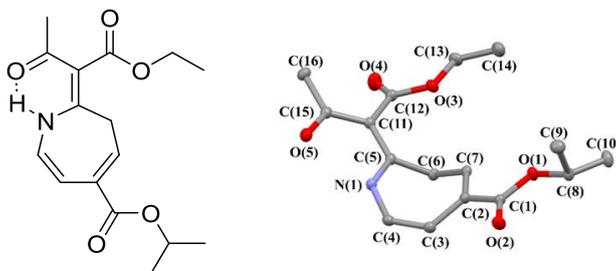
**5cg**, R = CO<sub>2</sub>Me, 13%<sup>a</sup>, 52%<sup>b</sup>

**Схема 9.** (1,3-Дикарбонил)замещенные азепины, полученные фотохимической реакцией арилизидов **1b-1g** с 1,3-дикарбонильными соединениями **4a-4g** в смеси <sup>[a]</sup>этанол/вода, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и <sup>[b]</sup>1,4-диоксан/этанол, KOH

Для выбора общей методики синтеза гетероциклов **5** синтез азепинов был проведен повторно в новых условиях. В Схеме 9 представлены выходы гетероциклов, полученных двумя методами: а) этанольно-водный раствор с  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в качестве основания и б) 1,4-диоксано-этанольный раствор с  $\text{KOH}$ .

Выходы азепинов, полученных фотолизом азидов с электроноакцепторными заместителями **1b-1e** вторым методом, в среднем ниже, по сравнению с первым. Тем не менее новый метод синтеза позволяет получать замещенные азепины с электронодонорными заместителями в пятом положении, тем самым расширяя возможности применения данной реакции.

Гетероциклы **5** могут существовать в *Z*- и *E*-формах. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, полученным для изопропил 7-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)-6,7-дигидро-1*H*-азепин-4-карбоксилата **5da** (Схема 10), (1,3-дикарбонил)замещенные азепины **5** существуют в виде *E*-изомера.

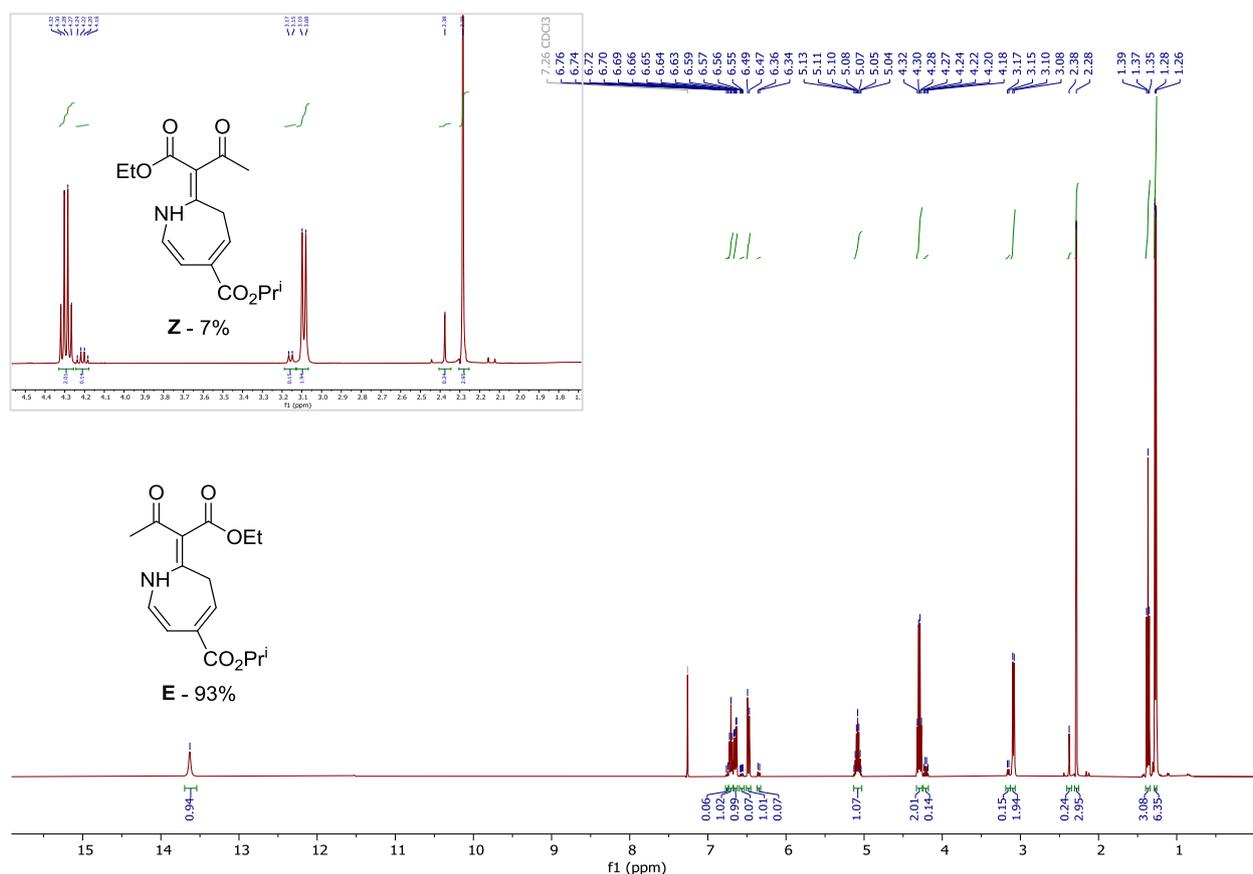


### Схема 10. Молекулярная структура азепина **5da**

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

Однако для растворов гетероциклов **5** в дейтерированном хлороформе помимо *E*-изомера наблюдалось и небольшое количество *Z*-формы. Так, для азепина **5da**, согласно данным  $^1\text{H}$ -ЯМР, количество *E*- и *Z*-формы составляет 93 и 7% (Рисунок 2).

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



**Рисунок 2.**  $^1\text{H}$ -ЯМР спектры смеси *E*- и *Z*-изомеров (1,3-дикарбонил)замещенного азепина **5da** в дейтерированном хлороформе

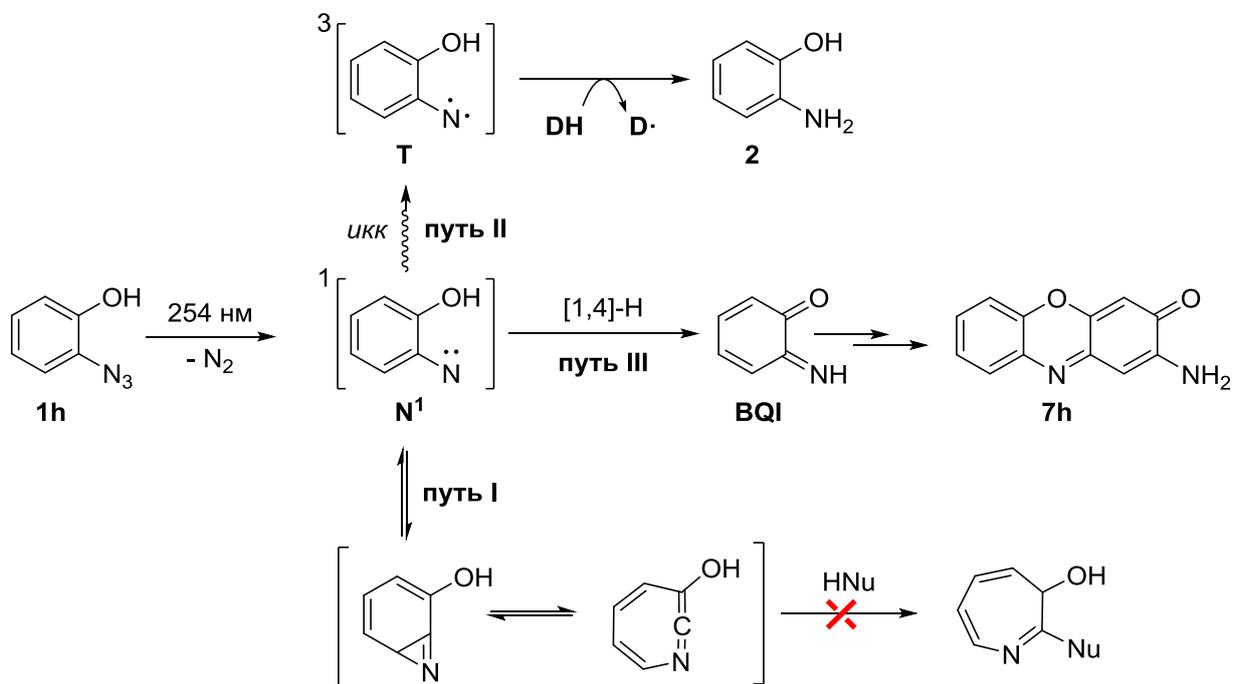
### 3. Синтез 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов

Фотолиз *орто*-азидофенола **1h** в присутствии ароматических аминов не приводит к образованию 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов (Схема 11, путь I). При облучении арилазида **1h** образующийся синглетный нитрен **N<sup>1</sup>** либо релаксирует в триплетное состояние **T** в ходе интеркомбинационной конверсии, отщепляет атом водорода от донора водорода **DH** с образованием первичного ариламина (Схема 11, путь II), либо посредством [1,4]-гидридных сдвигов перегруппировывается в 2-бензоиминохинон (**BQI**), который в дальнейшем реагирует с ариламинами с образованием замещенных феноксазинов (Схема 11, путь III).

Так, при облучении смеси арилазида **1h** и *орто*-аминофенола **2b** наблюдалось образование 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она (**7h**) (Схема 12, реакция 1). Выход гетероцикла **7h** мало зависел от природы растворителя. Наилучший результат наблюдался в смеси этанол/вода (1:1, *v/v*, выход гетероцикла **7h** – 61%), худший – в 1,4-диоксане (выход гетероцикла **7h** – 41%).

Облучение ариламина **2b** (10 ммоль/л) в отсутствие арилазида **1h** в этанольно-водном растворе в течение 1 часа в присутствии кислорода воздуха приводило к окислительному образованию

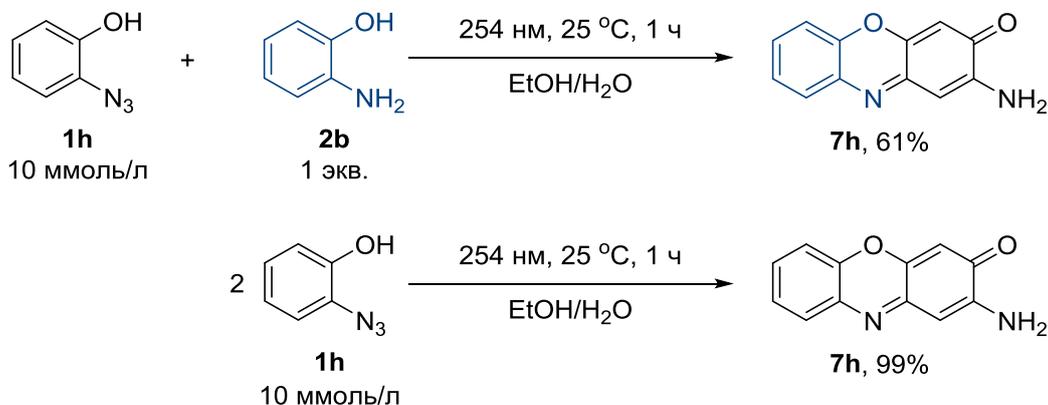
2-амино-3*H*-феноксазин-3-она **7h** с выходом лишь 7%. То есть ключевым в процессе синтеза гетероцикла **7h** является не ариламин **2b**, а более реакционноспособный интермедиат **BQI**, образующийся в ходе фотолиза арилазида **1h** или в результате окисления ариламина **2b**.



**Схема 11.** Фотоиницированные превращения *орто*-азидофенола **1h**

Для проверки этого предположения был проведен синтез гетероцикла **7h** из арилазида **1h** в тех же условиях (этанольно-водный раствор), но без добавления ариламина **2b** (Схема 12, реакция 2). Выход гетероцикла **7h** в этом случае оказался значительно больше: 95% вместо 61% (в случае фотолиза смеси арилазида **1h** и ариламина **2b**).

Далее исследовано влияния растворителя на выход гетероцикла **7h** при его синтезе из арилазида **1h**. Максимальные выходы гетероцикла **7h** наблюдались в смеси этанол/вода (3:2, v/v) (99%) и были ниже в других растворителях (59% в 1,4-диоксане, 67% в ТГФ и 83% в MeCN).

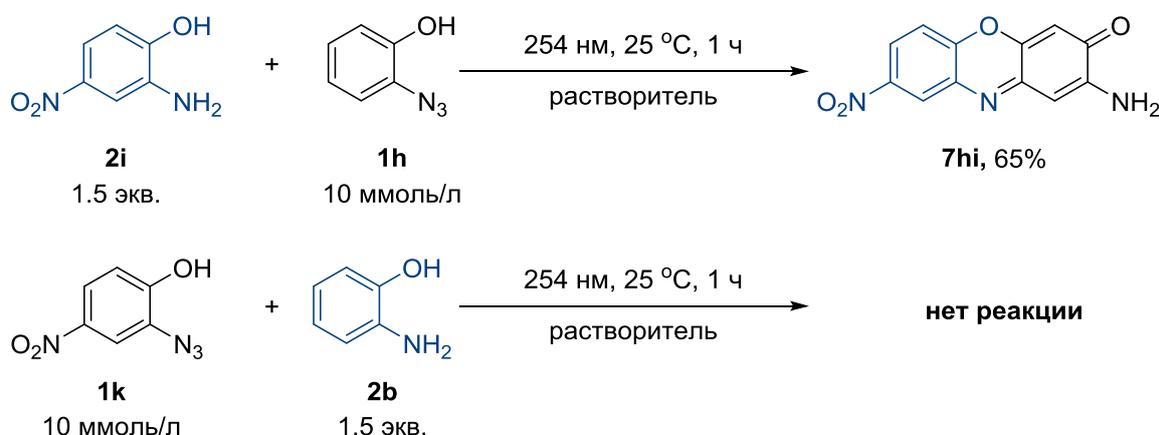


**Схема 12.** Схема фотоиницированного синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она **7h**

При уменьшении концентрации арилазида **1h** в растворе от 10 до 0.7 ммоль/л выходы гетероцикла **7h** снижались (с 99 до 43% соответственно), что свидетельствует об образовании продукта **7h** в ходе димеризации интермедиата **BQI**.

Данный синтетический подход позволяет получать труднодоступные асимметрично замещенные 2-амино-3*H*-феноксазин-3-оны. Был осуществлен синтез соединений ряда феноксазинов из замещенных *орто*-азидо- и *орто*-аминофенолов.

Облучение арилазида **1h** и 2-амино-4-нитрофенола **2i**, давало продукт **7hi** (Схема 13, реакция 1) с выходом 65%. Однако при облучении смеси 2-азидо-4-нитрофенола (**1k**) и ариламина **2b** ожидаемый гетероцикл **7hi** не образовывался (Схема 13, реакция 2), что подтверждает предположение, что именно *орто*-аминофенол присоединяется к интермедиату **BQI**, а если 4- и 5- положения бензольного кольца в арилазиде заняты, то образование 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов не происходит. Но так как при присоединении ключевым интермедиатом является **BQI**, способный образовываться арилазида **1h**, то *орто*-аминофенол может иметь заместители в данных положениях.



### Схема 13. Особенности фотоиницированного синтеза 2-амино-8-нитро-3*H*-феноксазин-3-она **7hi**

Описанный фотохимический метод получения феноксазинов позволяет синтезировать асимметрично замещенные 2-амино-3*H*-феноксазин-3-оны фотоиницированной циклоконденсацией *орто*-азидофенола с замещенными *орто*-аминофенолами в этанольно-водных растворах с высокими выходами.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи по теме диссертации:*

1. **Giricheva M. A.** Synthesis of 1,3-Dicarbonyl Azepines via Photoinitiated Reactions of Aryl Azides with Carbon-Based Nucleophiles / Giricheva M. A., Vorobiev I. G., Belikov A. A., Fukin G. K., Budruev A. V. // The Journal of Organic Chemistry. – 2024. – V. 89, № 14. – P. 10283-10292. DOI: 10.1021/acs.joc.4c01177.
2. **Giricheva M. A.** Effects of the Solvent and the Nucleophile on the Photochemical Synthesis of Azepines / Giricheva M. A., Budruev A. V. // ChemistrySelect. – 2024. – V. 9, № 15. – P. e202400057. DOI: 10.1002/slct.202400057.
3. **Giricheva M. A.** Synthesis of 2-aminophenoxazin-3-ones by photolysis of 2-azidophenol and 2-aminophenols / Giricheva M. A., Pokrovskaya A. V., Davydov D. A., Budruev A. V. // Russian Chemical Bulletin. – 2023. – V. 72, № 9. – P. 2133-2137. DOI: 10.1007/s11172-023-4008-6.
4. **Giricheva M. A.** Influence of Solvents on the Efficiency of Photoinitiated Formation of 2,3- and 2,7-Substituted 3*H*-Azepines / Giricheva M. A., Pokrovskaya A. V., Davydov D. A., Budruev A. V. // High Energy Chemistry. – 2021. – V. 55. – P. 539-540. DOI: 10.1134/S0018143921060060.

### *Тезисы докладов, представленных на конференциях:*

1. **Гиричева М. А.** Фотоиницированные превращения арилазидов в нуклеофильных средах / Гиричева М. А., Будруев А. В., Наумова А. С. // Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 15-летию института промышленных технологий и инжиниринга, Тюмень, 2024. – С. 71.
2. **Гиричева М. А.** Фотоиницированные превращения пара-арилазидов в нуклеофильных средах / Гиричева М. А., Воробьев И. Г., Наумова А. С., Будруев А. В. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2024», Москва, 2024. – С. 540.
3. **Гиричева М. А.** Арилнитрены как интермедиаты фотоиницированного синтеза азотсодержащих гетероциклов / Гиричева М. А., Будруев А. В., Покровская А. В. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023», Москва, 2023. – С. 552.
4. **Гиричева М. А.** Фотохимические радикальные превращения арилазидов в нуклеофильных средах / Гиричева М. А., Будруев А. В. // III Всероссийская конференция им. академика В. И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 2023. – С. 34.
5. **Гиричева М. А.** Фотоиницированный синтез 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов / Гиричева М. А., Будруев А. В., Покровская А. В. // II Всероссийская конференция «Органические

радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 2022. – С. 43.

6. **Гиричева М. А.** Фотохимический синтез 2-аминофеноксазин-3-она / Гиричева М. А., Покровская А. В., Наумова А. С. // Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, посвященная 90-летию профессора Р. З. Магарила, Тюмень, 2022. – С. 64.

7. **Гиричева М. А.** Фотоинициируемый синтез 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов / Гиричева М. А., Покровская А. В. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», Москва, 2021. – С. 542.

8. **Giricheva M. A.** Influence of water on photoinitiated formation of 2-amino-substituted 3*H*-azepines from aryl azides / Giricheva M. A., Budruev A. V., Pokrovskaya A. V., Davydov D. A. // VI International Symposium "The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems", St Petersburg, 2021. – P. 51.