

Санкт-Петербургский государственный университет

ГРИНЦЕВИЧ Сергей Александрович

Выпускная квалификационная работа

Новый подход к получению оксадиазецинонов из N-замещённых аминоктанолов и [1,4]оксазепинонов

Уровень образования: *магистратура*

Направление *04.04.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *ВМ.5512.2019 «Химия»*

Научный руководитель:
доцент, кафедра Химии
природных соединений, к.х.н.

Сапегин Александр
Владимирович

Рецензент: начальник
отдела химических разработок,
Центр Трансфера
Фармацевтических Технологий
им. М.В. Дорогова на базе
ФГБОУВО "Ярославский
государственный педагогический
университет им. К.Д.
Ушинского", к.х.н., Шетнев
Антон Андреевич

Санкт-Петербург
2021

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений	4
Введение	6
1. Обзор литературы	10
1.1 Методы получения ди(гетеро)ареноксазепинонов	10
1.1.1 Получение оксазепинонов путём формирования связи C(=O)-N	10
1.1.2 Получение оксазепинонов путём образования связи C-O	11
1.1.3 Получение оксазепинонов путём образования связей C-O и C(=O)-N	12
1.1.4 Получение оксазепинонов путём образования связей C-O и C-N _{амид}	12
1.1.5 Получение оксазепинонов путём формирования связей C(=O)-N и C-N _{амид}	14
1.1.6 Получение оксазепинонов путём формирования связей C(=O)-N и C-C(=O)	15
1.1.7 Получение оксазепинонов путём образования связей C(=O)-N, C-O и C-C(=O)	15
1.2 Методы гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента, конденсированного с циклической системой	16
1.2.1 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами малого размера	16
1.2.2 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами нормального размера	17
1.2.3 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами среднего размера	20
1.2.4 Гидролитическое раскрытие в системах с макроциклами	21
1.3 Реакции трансамидирования	21
2. Обсуждение результатов	27
2.1 Получение оксазепинонов	27
2.2 Получение <i>N</i> -замещённых алифатических аминоспиртов	30
2.3 Формирование производных 1,4,7-оксадиазепинонов из оксазепинонов и <i>N</i> -замещённых аминоэтанола по реакции HIRE	31

2.4	Формирование производных [1]окса[4,8]диазациклоундецинонов из оксазепинонов и <i>N</i> -замещенных аминопропанолов по реакции HIRE.....	39
3.	Экспериментальная часть	47
	Выводы	65
	Благодарности	66
	Список цитированной литературы	67
	Приложение	73

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac – ацетил;

Acyl – ацил;

AcOH – уксусная кислота;

Ad – 1-адамантил;

Alk – алкил;

Ar – арил;

Bn – бензил;

Boc – *tert*-бутоксикарбонильная группа;

Bu – бутил;

t-Bu – *tert*-бутил;

t-BuDavePhos – 2'-(ди-*tert*-бутилфосфанил)-*N,N*-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин;

t-BuOOH – *tert*-бутилгидропероксид;

BuPAD₂ – бутилди-1-адамантилфосфин;

bpy – 2,2'-бипиридин;

CDI – *N,N'*-Карбонилдиимидазол;

mCPBA – *m*-хлорпероксибензойная кислота;

DBU – диазабициклоундецен;

o-DCB – 1,2-дихлорбензол;

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин;

DMG·HCl – гидрохлорид *N,N*-диметилглицина;

ee – энантиомерный избыток;

Et – этил;

Et₃N – триэтиламин;

EtOH – этанол;

HetAr – гетероарил;

HIRE – Hydrated Imidazoline Ring Expansion (раскрытие гидратированного имидазолинового фрагмента);

i-Pr – изопропил;

LiHMDS – бис(триметилсилил)амид лития;

LG – уходящая группа;

Me – метил;

$n\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_4$ – *n*-ксилол;
MeCN – ацетонитрил;
MeOH – метанол;
MeOTf – метилтрифлат;
M.S. 4Å – молекулярные сита с размером пор 4Å;
MW излучение – микроволновое излучение;
NOESY – корреляционная спектроскопия с эффектом Оверхаузера;
n-Oct – *n*-октил;
Pd(OAc)₂ – ацетат палладия;
Pd₂(dba)₃ – Трис(добензилиденацетон)дипалладий;
Ph – фенил;
Pr – пропил;
Py – пиридин;
TBD – 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен;
TBHP – *трет*-бутилгидропероксид;
Tf – трифлат;
p-TsOH – *p*-толуолсульфокислота;
ДАБЦО – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан;
ДМСО – диметилсульфоксид;
ДМФА – *N,N*-диметилформамид;
ДНК – *N*-метилпирролидон;
КДИ – *N,N*-карбонилдиимидазол;
КТ – комнатная температура;
НМП – *N*-метилпирролидон;
РНК – *N*-метилпирролидон;
РСА – рентгеноструктурный анализ;
ТГФ – тетрагидрофуран;
ТСХ – тонкослойная хроматография;
ЦСР – циклы среднего размера;
ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы среди ученых, занимающихся медицинской и фармацевтической химией, наметился значительный рост интереса к исследованиям в области методов получения и изучения свойств циклов среднего размера (далее ЦСР). Структуры, в основе которых находится ЦСР, имеют четко определенную конформацию, необходимую для связывания с целевыми рецепторами без значительных потерь в энтропии [1]. При этом для ЦСР характерна большая гибкость по сравнению с меньшими циклическими структурами, что дает возможность ЦСР изменять свою конформацию, позволяя более легко связываться с рецептором. Также в различных исследованиях показано, что ЦСР демонстрируют улучшенную биодоступность, повышенную проницаемость через мембраны клеток и большую метаболическую стабильность по сравнению с соответствующими линейными аналогами [2]. Множество биологически активных природных соединений также включают в свой состав ЦСР и макроциклические системы [3-9].

К примеру, в основе (+)-гелианана (выделен из морских губок и *Spirastrella hartmani*) и (-)-оватолида (выделен из листьев *Bridelia ouata*) лежат 8-ми членные кислородсодержащие циклы. (-)-Обтусенин (выделен из водорослей *Laurencia obtusa*) и разинилам (алкалоид, выделенный из растения *Melodinus australis*) в своей структуре имеют 9-ти членные ЦСР, а цефалоспоролид G (выделен из морских грибов *Cephalosporium aphidicola*) – 10-ти членный лактон. Каркас (-)-пиренофорина (выделен из грибов *Pyrenophora avenae*) состоит из 16-ти членной макроциклической системы (рис. 1).

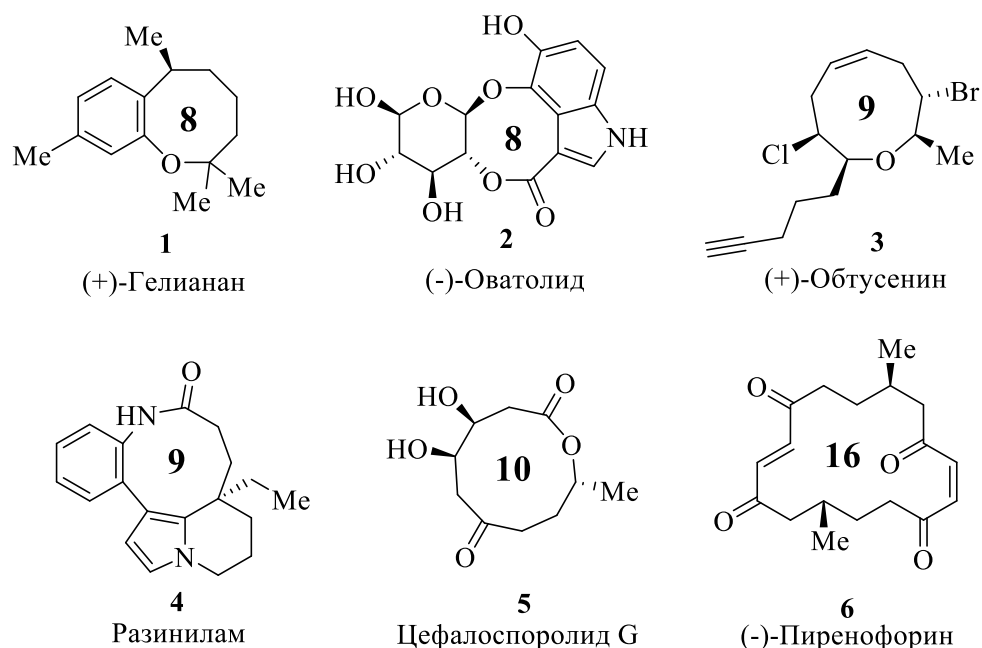


Рисунок 1. Примеры природных ЦСР и макроциклов

Также на сегодняшний день известен ряд синтетических и природных ЦСР и макроциклов с выявленной биологической активностью, часть из которых нашли применение в лечебной практике [10,11]. В частности, сульфонамидное производное 1,4-дiazоцина Н-0106 является ингибитором Rho-киназы [12], декурсивин – природный алкалоид с антималярийной активностью [13], курзихалкон обладает противораковой активностью [14], азитромицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия [15] (рис. 2).

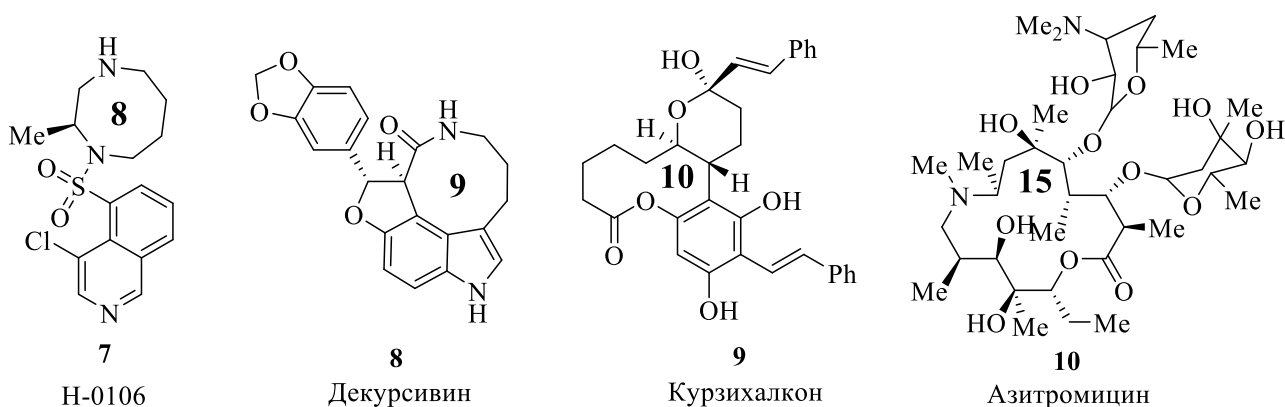
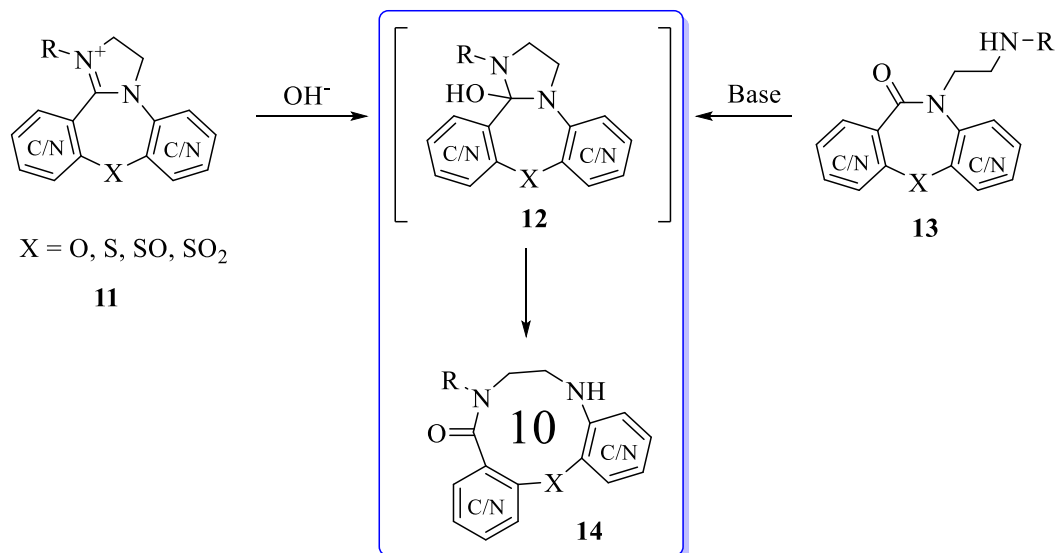


Рисунок 2. Примеры природных и синтетических ЦСР и макроциклов с известной биоактивностью

В этой связи исследования, направленные на создание новых методов синтеза ЦСР с использованием в качестве прекурсоров доступных соединений, представляют высокий интерес.

В нашей научной группе были разработаны два удобных подхода к получению 10-ти членных ЦСР, производных ди(гетеро)арен[*b,i*][1,4,7]дiazецинонов, в основе которых лежала реакция раскрытия гидратированного имидазолинового фрагмента (далее HIRE - **H**ydrated **I**midazoline **R**ing **E**xpansion) в конденсированных системах (схема 1)[16-18].



Hydrated Imidazoline
Ring Expansion

Схема 1

Целью настоящей магистерской диссертации является разработка альтернативного подхода к формированию ЦСР, заключающегося в использовании в качестве прекурсоров *N*-замещённых аминокетолов и [1,4]оксазепинонов. Стоит отметить, что на сегодняшний день в литературе имеется крайне скудное количество сведений о методах синтеза и свойствах молекулярных систем, содержащих азещиновый фрагмент. Однако подобные структуры вызывают высокий интерес у исследователей, в связи с их способностью связываться с ионами переходных металлов [19-20], в результате чего данные соединения нашли применение в качестве миметиков металлоферментов, катализирующих окислительно-восстановительные процессы [21-22], окислительных катализаторов для органических превращений [23-24], а также гидролитических агентов для неокислительного расщепления ДНК [25-26] и РНК [27-28].

Достижение поставленной цели включает в себя решение ряда **задач** (схема 2):

1. Осуществить синтез ряда ди(гетеро)ареноксазепинонов с широкой вариацией заместителей на молекулярной периферии;

2. Разработать методику синтеза оксазепинов, конденсированных с кватернизированным имидазолиновым фрагментом;

3. Исследовать влияние заместителей на молекулярной периферии тетрациклических систем на направление раскрытия имидазолинового фрагмента, конденсированного с оксазепиновой системой.

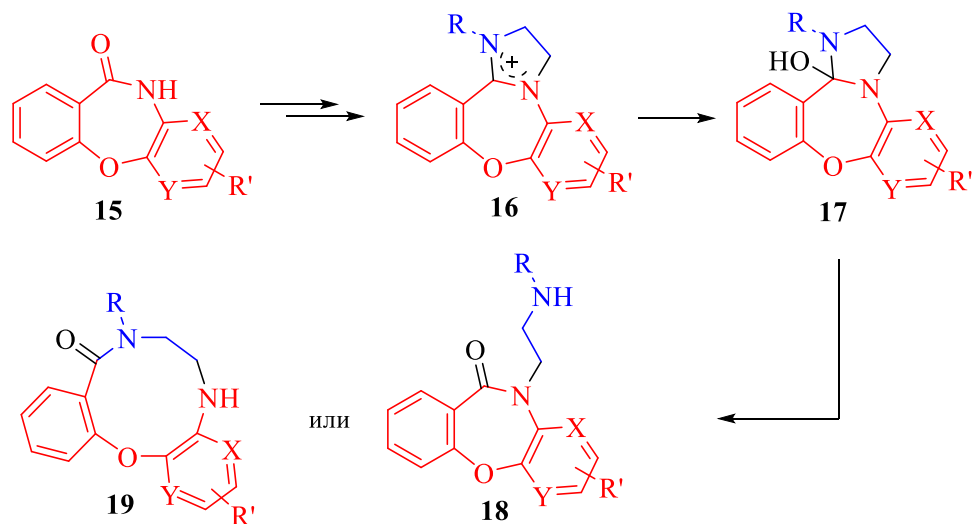


Схема 2

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В Обзоре литературы мы рассматриваем основные подходы к формированию оксазепинового фрагмента при получении ди(гетеро)арен[1,4]оксазепинов, методы гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента, конденсированного с циклической системой, а также современное состояние исследований в области реакции трансамидирования.

1.1 Методы получения ди(гетеро)ареноксазепинов

В данном разделе описанные способы получения ди(гетеро)ареноксазепинов систематизированы исходя из того, какая связь образуется, при формировании целевой циклической системы (рис. 1.1).

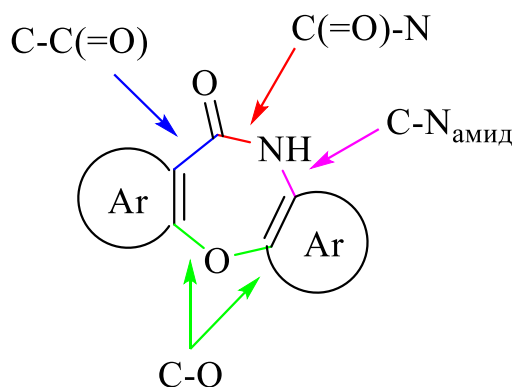


Рисунок 1.1

1.1.1 Получение оксазепинов путём формирования связи C(=O)-N

Для начала рассмотрим подходы, в которых формируется связь C(=O)-N. В работе Бансе с коллегами описана реакция получения дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она **1.2** (схема 1.1) путём восстановительной циклизации метил 2-(2-нитрофенокси)бензоата **1.1**. Синтез проводился при кипячении прекурсора **1.1** с железом в растворе уксусной кислоты при 115 °С в течение 30-60 мин. Выход продукта реакции **1.2** составлял 90% [29].

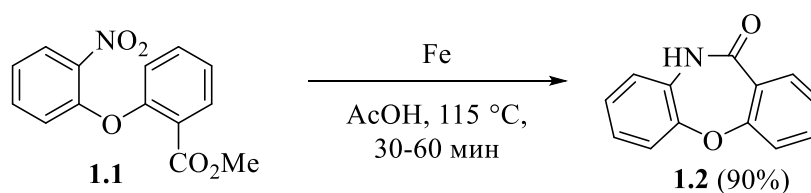


Схема 1.1

Кроме того, в данной работе описан двухстадийный протокол получения оксазепинона **1.2**, заключающийся в восстановлении нитрогруппы в **1.1** водородом с получением метил 2-(2-аминофенокси)бензоата **1.3** и последующей термической циклизации **1.3**, протекающей в *n*-ксилоле при 140 °С или уксусной кислоте при 115 °С с образованием целевого продукта **1.2** (схема 1.2).

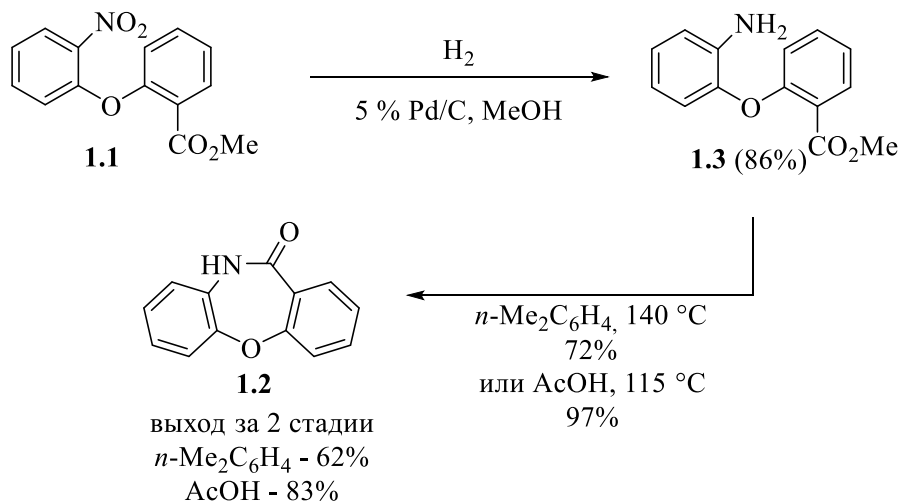


Схема 1.2

1.1.2 Получение оксазепинонов путём образования связи С-О

К данному типу реакций можно отнести получение соединения **1.2** путём циклизации полупродукта **1.6**, полученного взаимодействием 2-фторбензоил хлорида **1.4** и 2-аминофенола **1.5** [30]. Стадия амидирования проводилась при комнатной температуре в ТГФ в присутствии триэтиламина (Et₃N). Последующая циклизация протекала при использовании NaOH в качестве основания при 120 °С в среде ДМФА в течение 5 часов. Выход целевого продукта реакции **1.2** составлял 78% (схема 1.3).

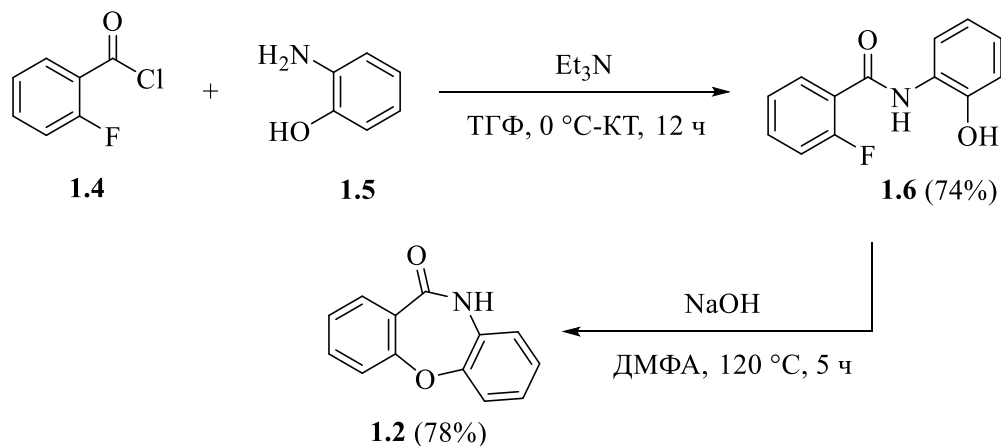


Схема 1.3

O-Арилирование по протоколу Ульмана-Голдберга также может применяться для синтеза оксазепинонов путём формирования связи *C-O*. Так, в исследовании [31] описано получение ряда трициклических оксазепинонов из продуктов реакции Уги **1.7**. Их циклизация проводилась в растворе 1,4-диоксана при микроволновом излучении и 150 °С в течение 30 минут. Реакция протекала с использованием Cs₂CO₃ и каталитической системы CuI/*N,N*-диметилглицина гидрохлорид (DMG·HCl). Выходы целевых продуктов **1.8** составляли 64-100% (схема 1.4).

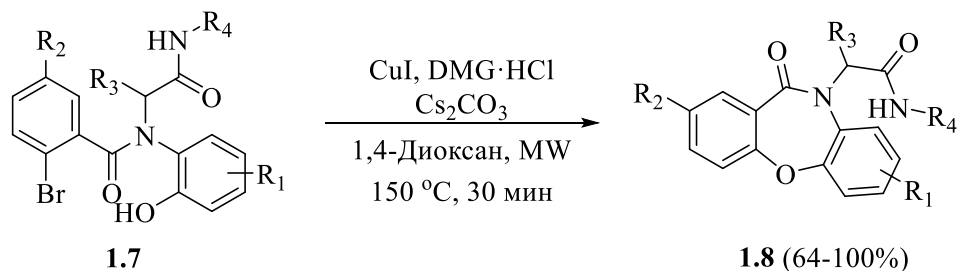


Схема 1.4

1.1.3 Получение оксазепинонов путём образования связей *C-O* и *C(=O)-N*

К данному типу реакций относится взаимодействие 2-фторбенальдегида **1.9** с 2-аминофенолом **1.5** (схема 1.5). В описанной методике использовался *tert*-бутилгидропероксид (*t*-BuOOH) в качестве окислителя и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО) в качестве основания. Синтез проводился в *N*-метилпирролидоне (НМП) при температуре 140 °С в течение 16 часов. В результате реакции с хорошим выходом образовывалось вещество **1.2** [32].

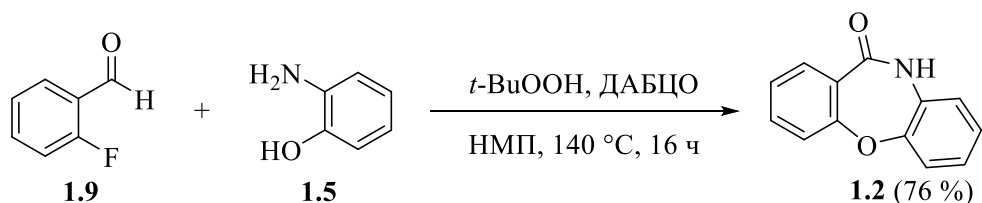


Схема 1.5

1.1.4 Получение оксазепинонов путём образования связей *C-O* и *C-N*_{амид}

В исследовании [33] была показана возможность формирования оксазепинонов путём проведения реакции Cu-катализируемого кросс-сочетания при использовании в качестве прекурсоров замещённых 2-галогенбензамидов **1.10** и 2-бромфенола **1.11**. Наибольший выход продуктов реакции достигался при использовании в качестве

каталитической системы CuI (10 мольных %) и 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-диона (20 мольных %), а также Cs₂CO₃ (2 экв.) в качестве основания (схема 1.6).

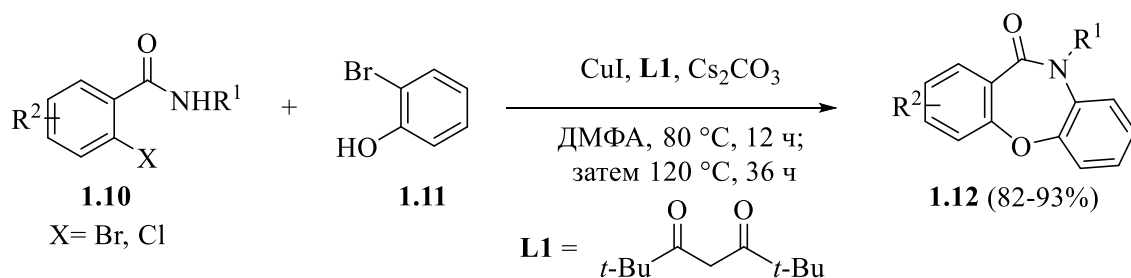
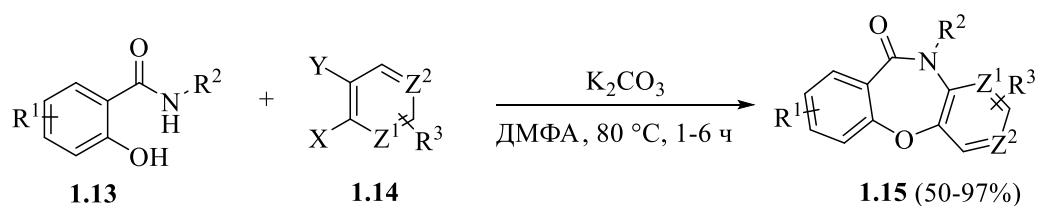


Схема 1.6

В работе [34] описан подход к синтезу оксазепинонов из *N*-замещённых салициламинов и ароматических бис-электрофильных субстратов, в качестве которых выступали *o*-галонитроарены и *o*-дигалоарены **1.14**. Реакция протекала без добавления катализатора, в мягких условиях в присутствии безводного K₂CO₃ в среде ДМФА при 80 °С. Выход целевых продуктов **1.15** составлял 50-97% (схема 1.7).



X = F, Cl; Y = F, Cl, NO₂; Z¹ = CH, N; Z² = CH, N

Схема 1.7

Региоселективность реакции объяснялась её механизмом (схема 1.8). В исследовании он представлен на примере реакции *N*-замещённого салициламида **1.16** с 1,2-дифтор-4-нитробензолом **1.17**. Так, на первой стадии протекала реакция нуклеофильного ароматического замещения с участием феноксид-аниона в качестве нуклеофила с образованием дифенилоксида **1.18**. На второй стадии происходила перегруппировка Смайлса, протекающая через *спиро-σ*-комплекс **1.20**, с формированием *N*-ариламинов **1.21**. Последующая реакция дегалоциклизации с участием *O*-нуклеофильного центра завершала рассматриваемый процесс, приводя к образованию целевого оксазепинонового кольца **1.22**.

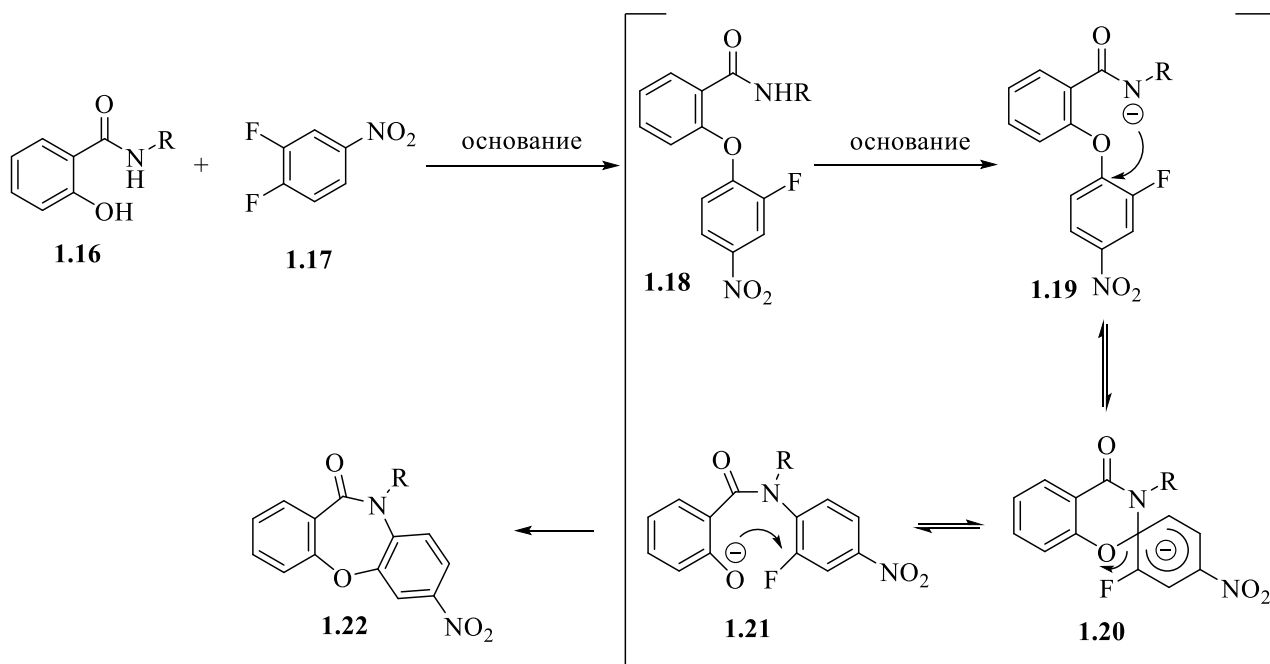


Схема 1.8

Реакция *N*-(хинолин-8-ил)бензамидов **1.23** с 2-бром-/хлор-фенолами **1.24**, идущая через $C(sp^2)$ -*H*-активацию и *O*-*H* кросс-сочетание, так же приводила к получению оксазепиновых систем **1.25** (схема 1.9). Данный синтез осуществлялся в растворе ДМФА при 150 °С с участием основания Na_2CO_3 и Cu_2O в роли катализатора. Выход продуктов реакции составлял 62-90% [35].

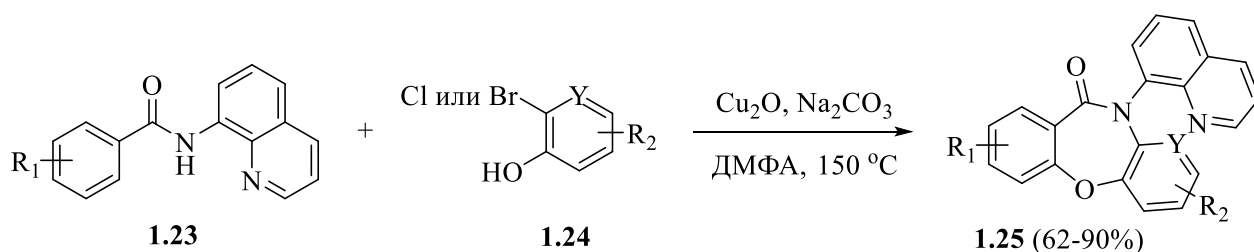


Схема 1.9

1.1.5 Получение оксазепинонов путём формирования связей $C(=O)-N$ и $C-N_{амид}$

В исследовании [36] предложен метод синтеза дибензооксазепинона **1.2** с использованием в качестве каталитической системы $Pd_2(dba)_3$ (2 мольных %) и *t*-BuDavePhos (6 мольных %). В качестве исходных веществ в данном подходе выступали этил 2-(2-хлорфенокси)бензоат **1.26** и аммиак **1.27**, а в качестве основания использовался Cs_2CO_3 . Стоит отметить, что для протекания внутримолекулярной

циклизации в интермедиате **1.28** не требовалось добавления сильных оснований или кислотных катализаторов (схема 1.10).

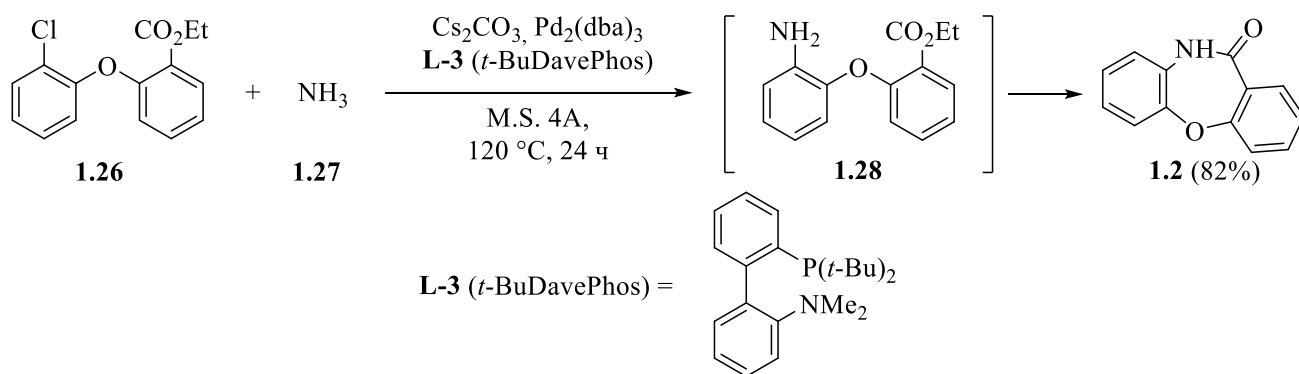


Схема 1.10

1.1.6 Получение оксазепинонов путём формирования связей C(=O)-N и C-C(=O)

В работе [37] описан способ получения соединения **1.2** путем карбонилирования 2-феноксанилина **1.29** в присутствии MeOTf и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD) в качестве основания. Реакция проводилась в 1,2-дихлорбензоле (*o*-DCB) при температуре 140 °C в течение 12 часов (схема 1.11).

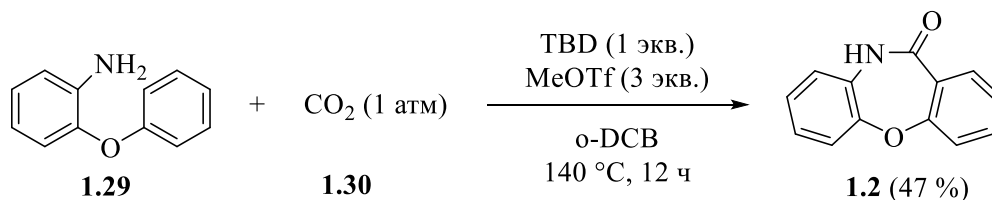


Схема 1.11

1.1.7 Получение оксазепинонов путём образования связей C(=O)-N, C-O и C-C(=O)

Ву с соавторами опубликовали ряд статей, в которых предложили эффективную *Pd*-катализируемую последовательность аминикарбонилирования – нуклеофильного замещения, приводящую к образованию оксазепинонов **1.33** [38-40]. Исходными реагентами в ней выступали *o*-дигалогензамещенные арены **1.31** и 2-аминофенолы **1.32**. Синтез проводился в среде ДМСО под давлением СО при использовании каталитической системы Pd(OAc)₂/BuPAD₂ и основания (схема 1.12). Выходы продуктов реакции **1.33** варьировались от умеренных до хороших (30-88%).

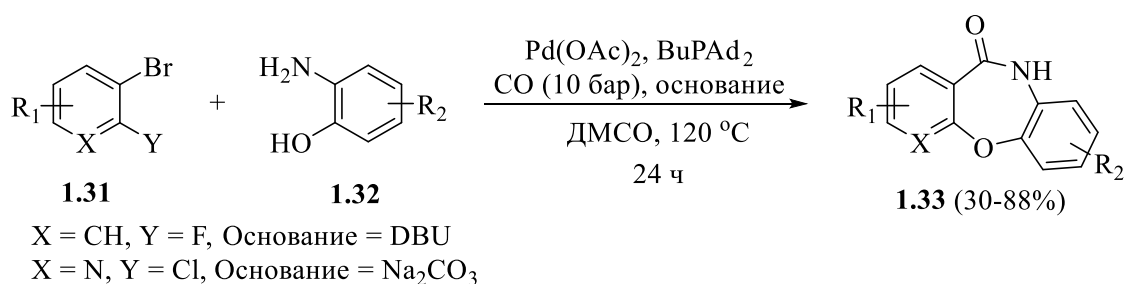


Схема 1.12

1.2 Методы гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента, конденсированного с циклической системой

1.2.1 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами малого размера

Интересная работа по раскрытию имидазолинового фрагмента, конденсированного с азетидином, выполнена Аладжарином с коллегами (схема 1.13) [41]. Ими показано, что циклизация кетениминов **1.34** и последующее хроматографическое выделение продуктов реакции на SiO₂ приводило к получению двух индивидуальных соединений – 1-арил-2-метил-2-фенил-1,2,4,5-тетрагидроазето[1,2-*a*]имидазола *цис*-**1.35** и 7-арил-6-метил-6-фенилгексагидро-1,4-дiazепин-5-она *транс*-**1.36**. При исследовании реакционной массы до хроматографии авторами было установлено, что продукт *транс*-**1.35** образовывался наряду с изомерным *цис*-**1.35** в примерном соотношении 1:1, однако он селективно гидролизовался на SiO₂ (в отличие от *цис*-**1.35**, который оставался неизменным).

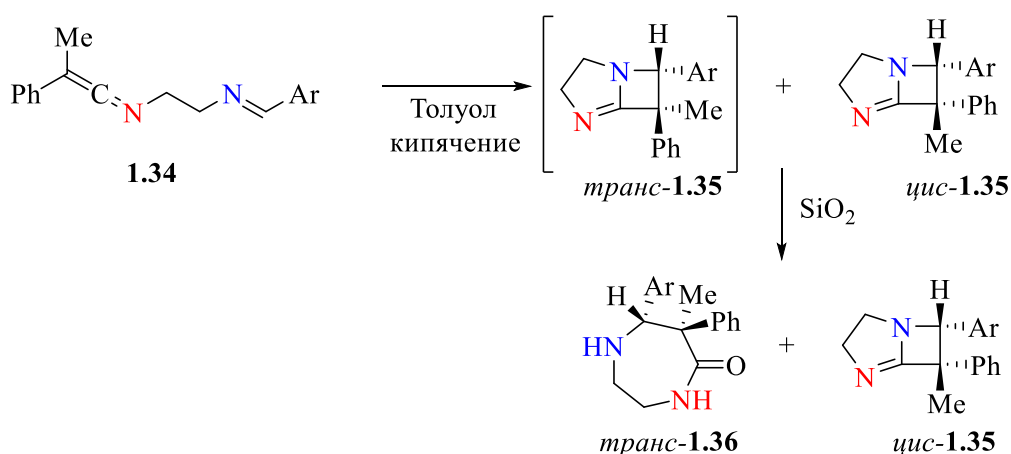


Схема 1.13

Перевести *цис*-**1.35** в 1,4-дiazепин-5-он *цис*-**1.36** удалось лишь при кислотном гидролизе (схема 1.14), при этом наряду с *цис*-**1.36** в этой реакции образовался *N*-(2-аминоэтил)-2-азетидинон **1.37**.

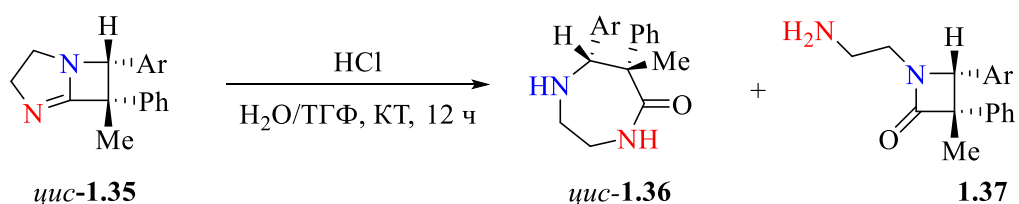


Схема 1.14

1.2.2 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами нормального размера

В ряде работ описана перегруппировка 2-((4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)тио)уксусной кислоты **1.38**, проходящая при кипячении в водном растворе HCl (схема 1.15) [42-44]. В этих условиях в результате внутримолекулярного ацилирования из **1.38** образовывался 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-3(2*H*)-он **1.39**, гидролиз которого протекал через раскрытие имидазолинового цикла с образованием 3-(2-аминоэтил)тиазолидин-2,4-диона **1.40**.

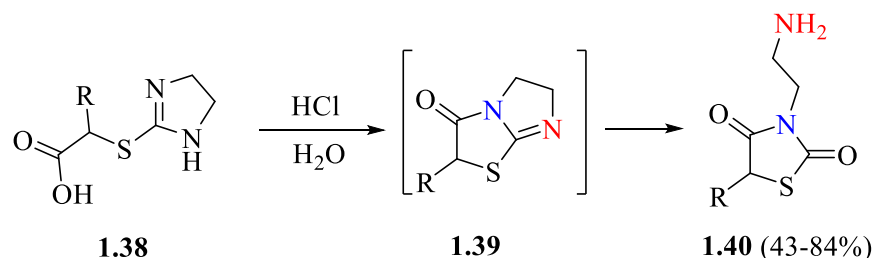


Схема 1.15

Пример раскрытия имидазолинового фрагмента, конденсированного с 3,9-дигидро-6*H*-пурин-6-оном **1.41a,b** описан в исследовании [45]. При длительном нагревании **1.41a,b** в водном растворе NaOH с низким выходом авторам удалось получить 1-(2-аминоэтил)-3-(4-хлорбензил)-3,9-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион **1.42a,b** (схема 1.16).

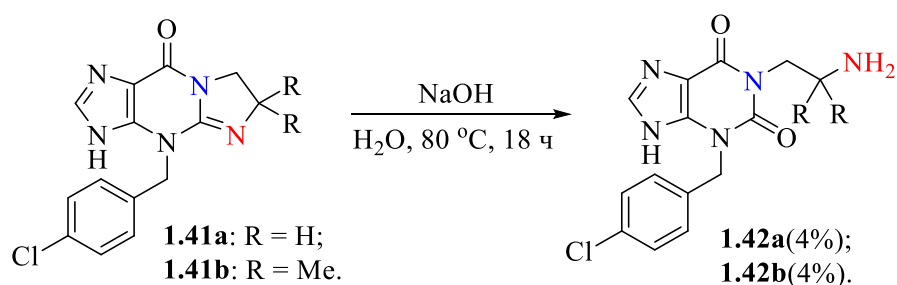


Схема 1.16

Нагревание 2,3-дигидроимидазо[1,2-*c*]хиназолин-5-амина **1.44** с водным HCl или NaOH приводило к раскрытию имидазолиновой системы и образованию 2-амино-3-(2-аминоэтил)хиназолин-4(3*H*)-она **1.45**, который сразу же циклизовался в 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]хиназолин-5(1*H*)-он **1.46** (схема 1.17) [46].

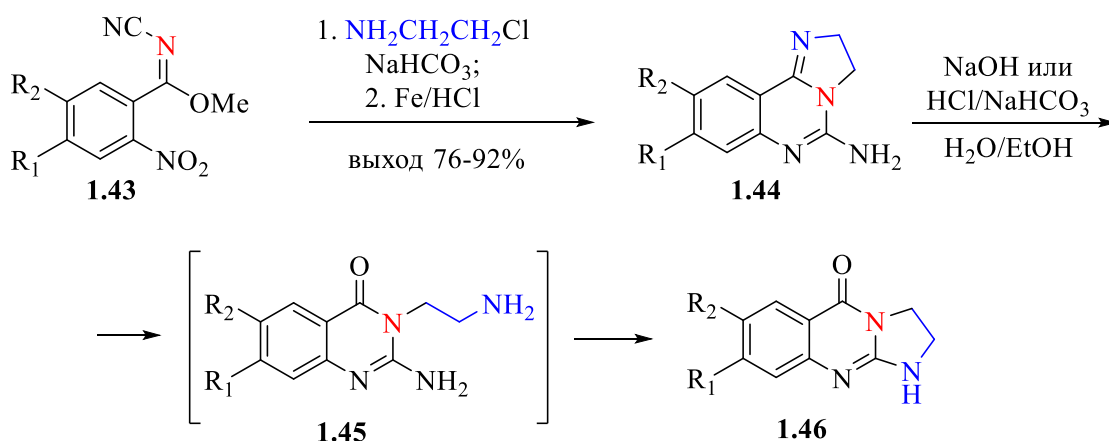


Схема 1.17

Производное 2,6-дигидроимидазо[1,2-*c*]хиназолин-5(3*H*)-она **1.47** гидролизовалось при кипячении в течение нескольких часов в воде с образованием 3-(1-амино-3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **1.48** (схема 1.18) [47].

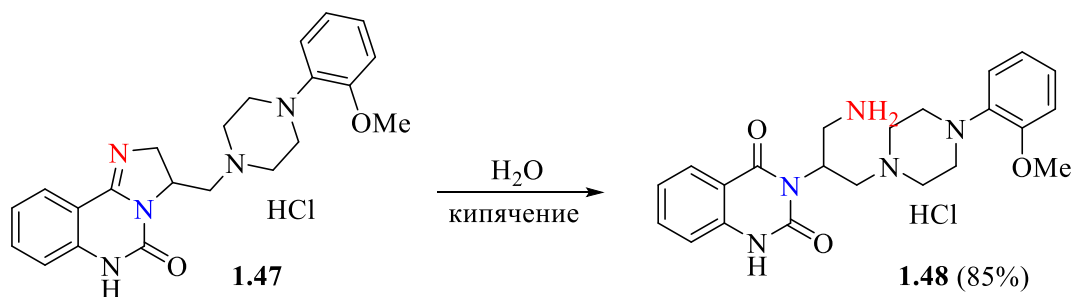


Схема 1.18

Гидролиз 9-хлор-1-этил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*c*]хиназолин-4-иум хлорида **1.51**, полученного из 4-хлорхиназолина **1.49** и 2-хлор-*N*-этилэтан-1-амина **1.50**, протекал в мягких условиях (водный раствор K₂CO₃, КТ) и в течение нескольких

минут приводил к 6-хлор-3-(2-(этиламино)этил)хиназолин-4(3*H*)-ону **1.52** (схема 1.19) [48].

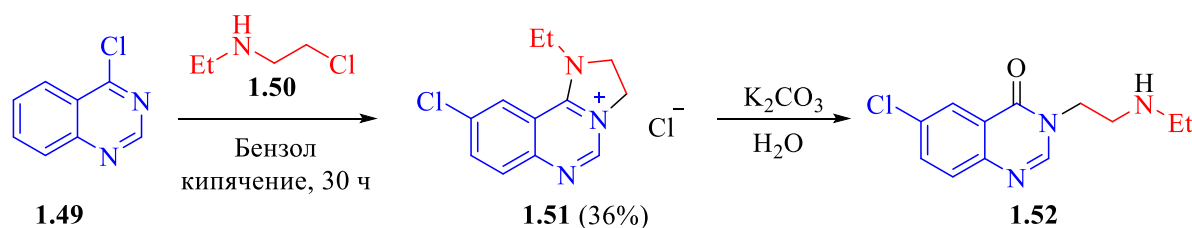


Схема 1.19

Серия работ посвящена изучению гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента (Hydrolytic Imidazoline Ring Expansion (HIRE)) в тетрациклических системах, в которых имидазолин конденсирован с гетероазепиновым фрагментом [16-18]. Системы, конденсированные с [1,4]тиазепинами и [1,4]оксазепинами были синтезированы исходя из производных 2-фенилимидазолина **1.53** и бис-электрофильных (гетеро)ароматических соединений **1.54** (схема 1.20). Оказалось, что в полученных соединениях **1.55** имидазолиновый фрагмент крайне устойчив к действию как кислот, так и оснований. Для его активации авторы провели стадию *N*-алкилирования имидазолинового цикла. 2-Имидазолин-конденсированные [1,4]оксазепины **1.55** (X = O) удалось кватернизировать только действием диметилсульфата либо диэтилсульфата. Образующиеся соли **1.56** (X = O), без выделения, обрабатывали раствором K₂CO₃, что приводило к раскрытию имидазолинового фрагмента и расширению оксазепинового кольца.

Атом азота в имидазолиновом фрагменте, конденсированном с [1,4]тиазепином **1.55** (X = S), оказался более нуклеофильным, чем в случае [1,4]оксазепина **1.55** (X = O), что позволило использовать для его кватернизации широкий набор алкилгалогенидов. Соли **1.56** (X = S), без выделения, превращались в производные [1,4,7]тиадиазепинов **1.58** по описанному выше протоколу.

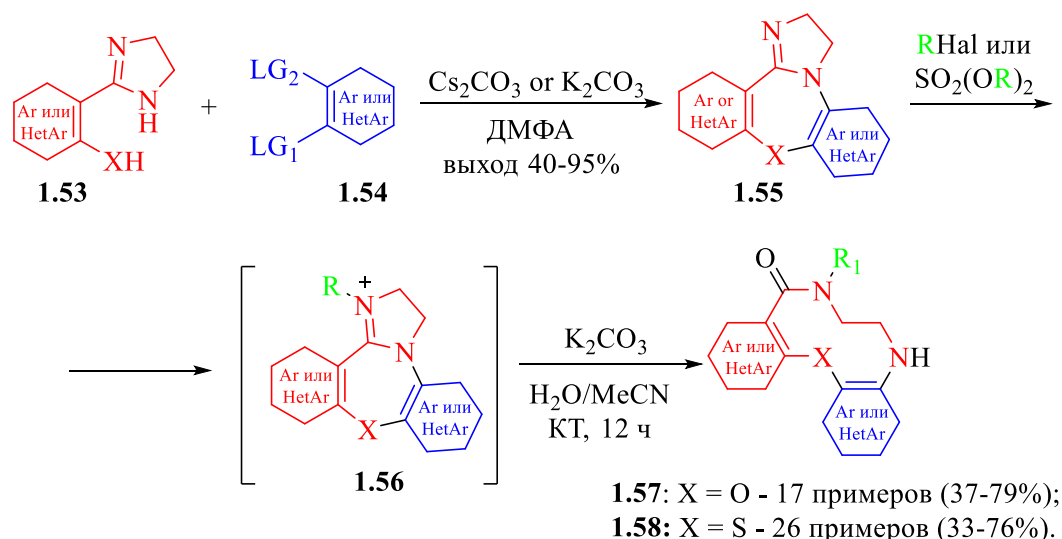


Схема 1.20

1.2.3 Гидролитическое раскрытие в системах с циклами среднего размера

В исследовании Ли и Ундхейма описан пример щелочного гидролиза солей **1.60a,b**, полученных алкилированием октагидро-2а,4а,6а,8а-тетраазапентапенталено[1,6-*cd*]пенталена **1.59** (схема 1.21) [49]. В результате гидролиза соединения **1.60a,b** с хорошим выходом превращались в 1,4,7,10-тетраазабicyclo[8.2.1]тридекан-13-оны **1.61a,b**.

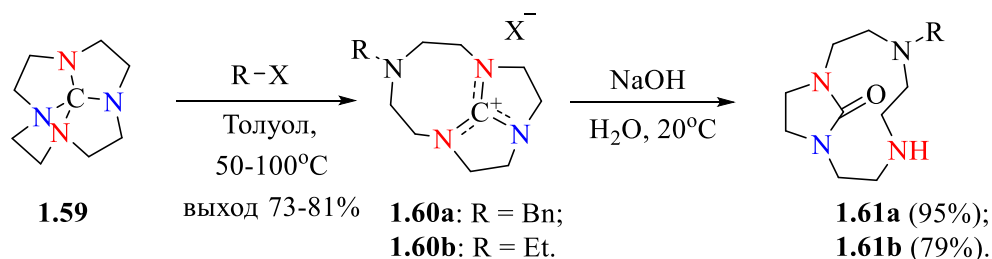


Схема 1.21

Зависимость между размером циклической системы, с которой конденсирован имидазолиновый фрагмент, и продуктами его гидролитического раскрытия показана в исследовании [50]. Так, обработка 2,5,6,7,8,9-гексагидро-3*H*-имидазо[1,2-*a*]азепина **1.62a** водно-спиртовым раствором КОН приводила к получению 1-(2-аминоэтил)азепан-2-она **1.63a**, в то время как 2,3,5,6,7,8,9,10-октагидроимидазо[1,2-*a*]азоцин **1.62b** в тех же условиях давал 1,4-дiazacycloundecan-5-он **1.64b** и лишь следовые количества 1-(2-аминоэтил)азокан-2-она **1.63b** (схема 1.22).

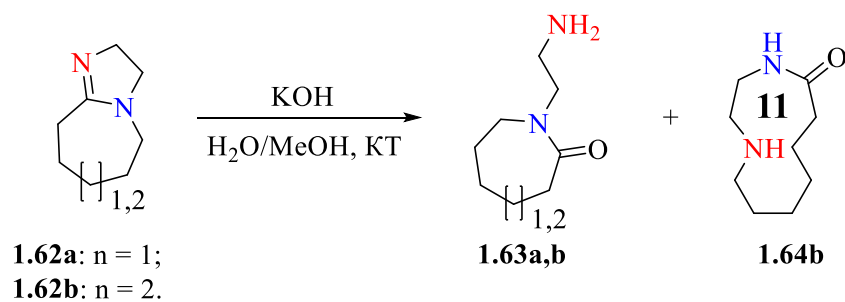


Схема 1.22

1.2.4 Гидролитическое раскрытие в системах с макроциклами

Пример расширения макроциклического лактама – азациклотридекан-2-она **1.65** за счет гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента описан в работе Ванга и соавторов [51]. Конденсированная система, содержащая имидазолиновый фрагмент **1.66**, была получена из 1-(2-аминоэтил)азациклотридекан-2-она **1.65** и без выделения гидролизована действием раствора KOH. При этом был получен 1,4-диазациклогексадекан-5-он **1.67** с выходом 69% (схема 1.23).

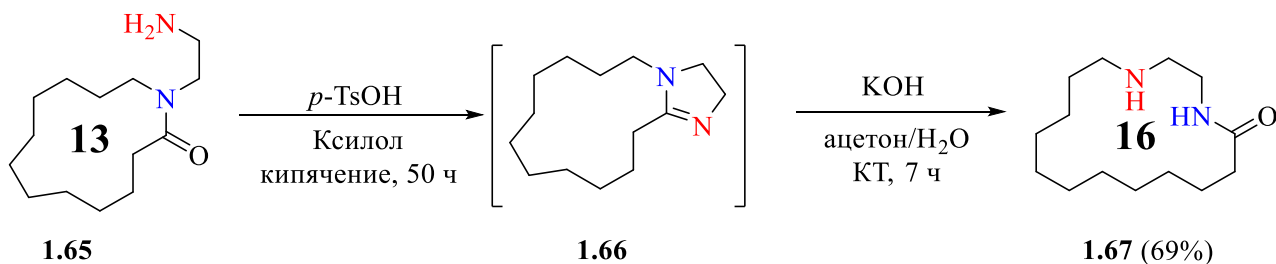


Схема 1.23

1.3 Реакции трансамидирования

Часть целевых ЦСР, синтезированных в ходе выполнения магистерской диссертации, были получены с помощью реакции трансамидирования. Поэтому представляется важным рассмотреть основные подходы к данной реакции, описанные в литературе.

Так, например, в работе Шимизу описан подход к трансамидированию, заключающийся в использовании в качестве каталитической системы Fe(III) – монтмориллонит [52]. Синтез проводился без растворителя при температуре 140 °С в течение 30 часов и позволял с хорошими выходами получать продукты трансамидирования **1.70** (схема 1.24). Недостатком данного подхода является возможность вовлечения в реакцию только первичных амидов и первичных аминов.

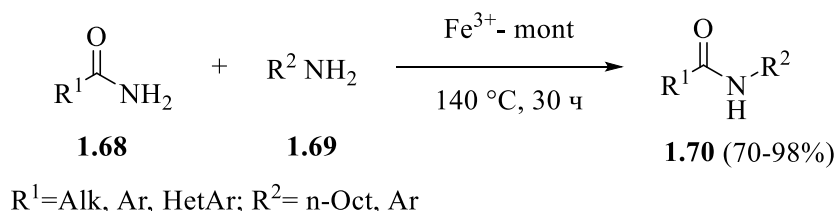


Схема 1.24

Более универсальная методика, позволяющая вводить в реакцию гораздо более широкий круг субстратов, описана в работе [53]. Данная методология основана на использовании в качестве катализатора разнообразных солей Fe (III). Кроме того, важным фактором является необходимость присутствия воды: она может быть добавлена к реакционной смеси или получена из кристаллогидратов солей. Синтез проводился при кипячении в толуоле в течение 2-48 часов и позволял с высокими выходами получать продукты трансамидирования **1.73** (схема 1.25). Большее разнообразие используемых субстратов достигается за счёт того, что данную реакцию можно проводить с использованием стехиометрических количеств исходных веществ (использование избытка амина или исходного амида не является обязательным). Время протекания реакции зависит от используемого амида **1.71**: для первичных амидов время протекания реакции обычно ниже, а для вторичных и третичных – выше.

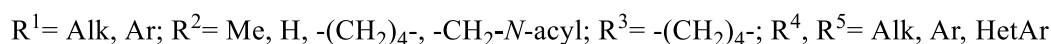
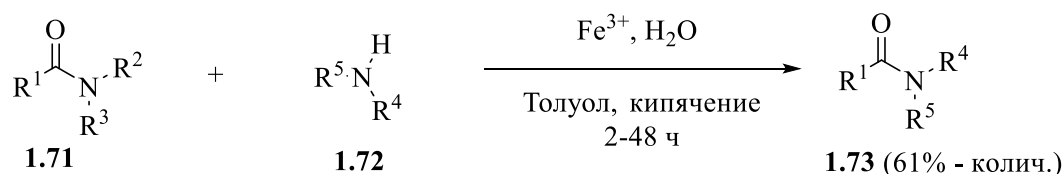


Схема 1.25

Интересная методика, позволяющая вводить в реакцию трансамидирования не только алифатические амины, но также и анилины, описана в работе [54]. Авторы исследования разработали способ получения *N*-ариламидов **1.79**, основанный на использовании в качестве катализатора $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ или $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (схема 1.26). Реакция обычно проводилась в неполярных растворителях (толуол, *n*-ксилол) и для достижения хороших выходов было необходимо использовать избыток одного из реагентов. Следует отметить, что более высокие выходы достигались при введении в реакцию алифатических аминов **1.75**.

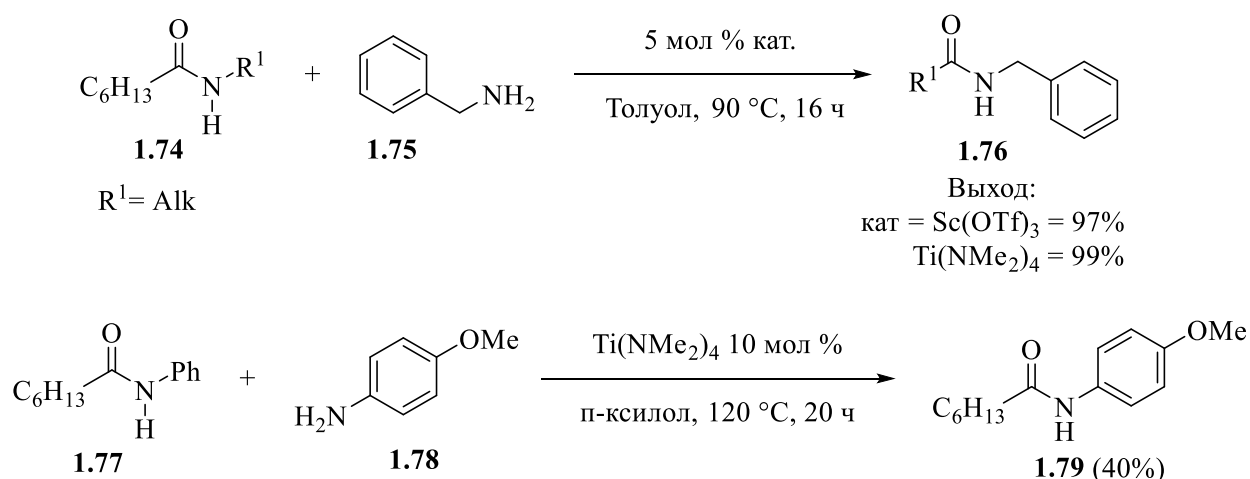


Схема 1.26

В работе [55] описан подход, основанный на использовании в качестве катализатора сульфатированного вольфрамата. Было обнаружено, что данный катализатор особенно эффективен для α,β -непредельных амидов **1.80**, поскольку позволяет региоселективно проводить реакцию трансамидирования без образования продуктов присоединения по Михаэлю (схема 1.27).

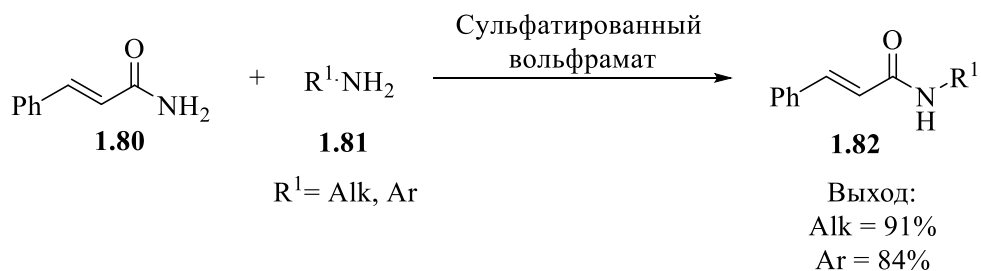
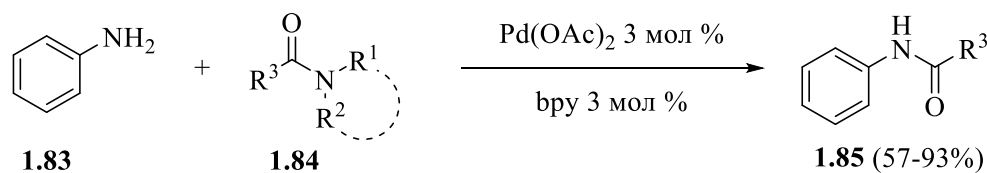


Схема 1.27

Методология, позволяющая вводить в реакцию трансамидирования третичные амиды **1.84**, представлена в работе [56]. Авторы использовали в качестве каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2'$ -бипиридин (bpy) (схема 1.28). Данный метод позволяет получать относительно высокие выходы продуктов при реакции с ароматическими аминами **1.83**, которые обычно легко окисляются, что приводит к снижению выходов. Основным недостатком данного метода является необходимость использования 10-кратного мольного избытка амина.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Et, Me, } -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-, \text{R}^3 = \text{H, Me, CH}_2\text{Cl}$

Схема 1.28

Нгуен с сотрудниками разработали подход, основанный на использовании в качестве катализатора борной кислоты [57]. Авторы исследования сообщают о возможности введения в реакцию первичных, вторичных и третичных амидов, что является несомненным преимуществом данного метода. Наиболее высокие выходы целевых продуктов **1.88** достигались при проведении синтеза без растворителя и в присутствии 1-2 эквивалентов воды (схема 1.29). Вторичные амины оказались менее реакционноспособными в данной реакции и обычно требовали более высоких температур.

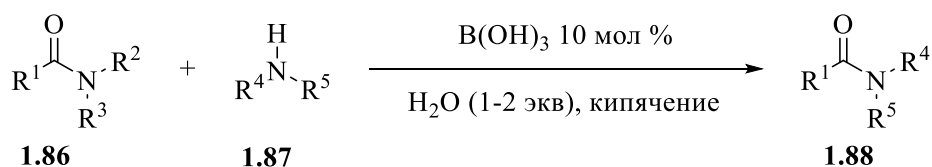


Схема 1.29

В работе Уильямса сообщалось о возможности использования соли гидроксилamina в качестве катализатора реакции трансамидирования [58]. Нагревание при 105 °С в толуоле при использовании 50 мольных % $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ – оптимальные условия проведения синтеза (схема 1.30). Важной особенностью данного подхода является то, что *Boc*-замещённая аминогруппа не вступает в реакцию в данных условиях.

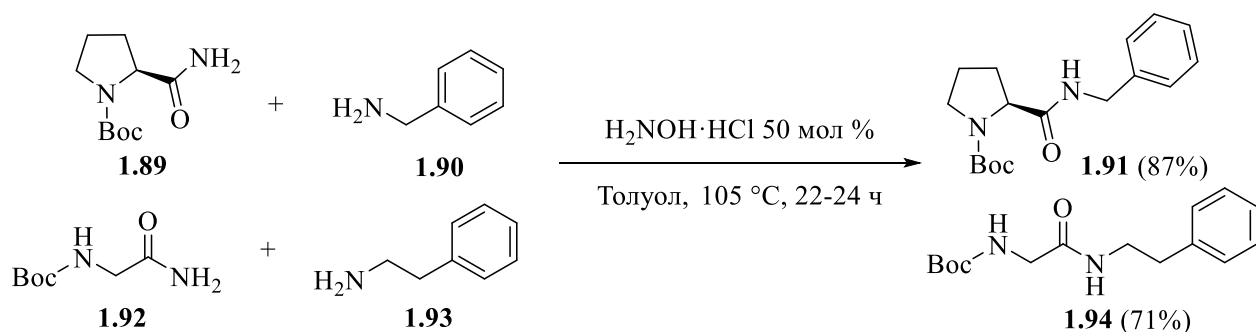


Схема 1.30

В работе [59] в качестве катализатора использовалась бензойная кислота. Реакция проводилась в *n*-ксилоле при температуре 130 °С в инертной атмосфере (схема 1.31). Важным преимуществом данного подхода является не только доступность катализатора, но и возможность вовлечения в реакцию гетероциклических амидов **1.95** и аминов **1.96**, таких как никотинамид, фуран-2- и тиофен-2-карбоксамид.

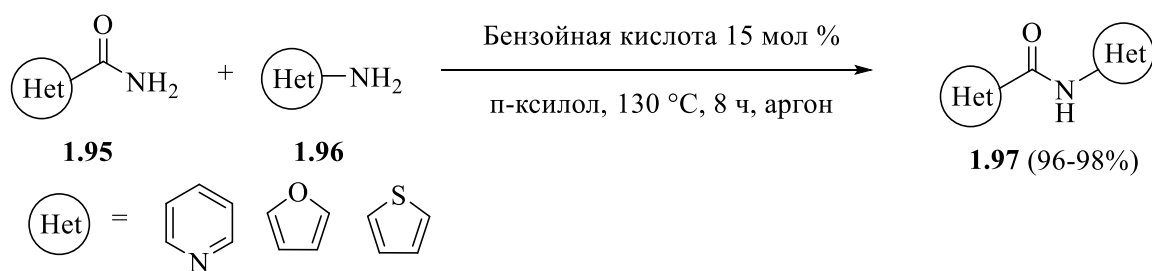


Схема 1.31

Альтернативной методологией является использование $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ в водной среде [60]. Авторами исследования был проведён скрининг пероксидов, таких как H_2O_2 , *трет*-бутилгидропероксид (ТВНР), *м*-хлорпероксибензойная кислота (mCPBA) и охоне ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), однако лучшую эффективность продемонстрировал $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (схема 1.32). К сожалению, для достижения полной конверсии прекурсоров необходимо использовать стехиометрическое количество $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Преимуществом данного метода является отсутствие изменения конфигурации асимметрических атомов углерода и оптическая чистота получаемых соединений.

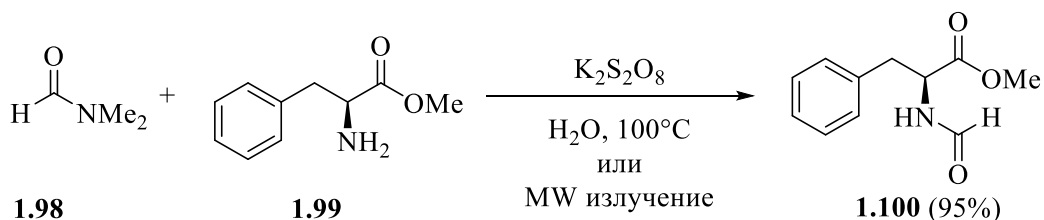


Схема 1.32

Относительно недавно Дас и сотрудники разработали новый подход к реакции трансамидирования, заключающийся в использовании каталитической системы $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ [61]. Реакция проводилась без растворителя при $70\text{ }^\circ\text{C}$ при использовании 5 мольных % $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ (схема 1.33). В условиях данного метода можно вводить в реакцию третичные амиды с различными замещёнными ароматическими, гетероароматическими и алифатическими первичными аминами, а также с некоторыми вторичными аминами. Наиболее важным приложением данного подхода является синтез *N*-арил/гетероарил пиваламидов **1.103**, которые являются важными соединениями, используемыми во многих реакциях, катализируемых переходными металлами.

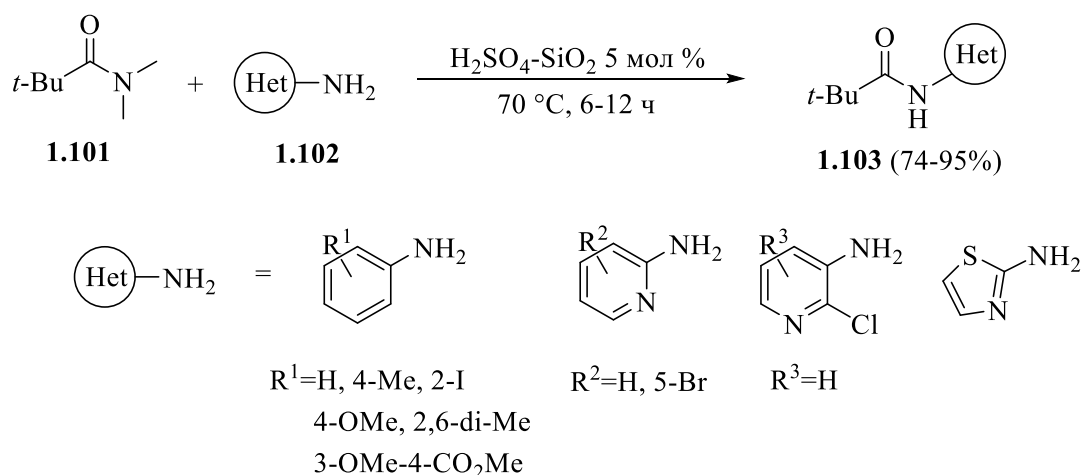


Схема 1.33

В исследовании Ли авторы предложили использовать бис(триметилсилил)амид лития для промотирования реакции трансамидирования [62]. Синтез проводился в толуоле при комнатной температуре при использовании 2-4 эквивалентов LiHMDS в течение 15 часов (схема 1.34). К несомненным преимуществам данного подхода можно отнести: относительно мягкие условия реакции, широкое разнообразие используемых амидов **1.104** и аминов **1.105**, отсутствие необходимости использовать большой избыток одного из реагентов.

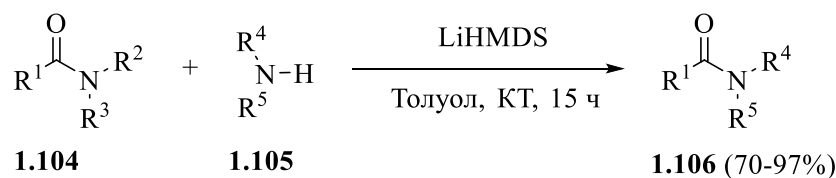


Схема 1.34

Следует также отметить, что данная методология применима и для реакции амидирования сложных эфиров. Отсутствие необходимости использования жёстких условий позволяет проводить амидирование сложных эфиров без значительной потери энантиомерной чистоты.

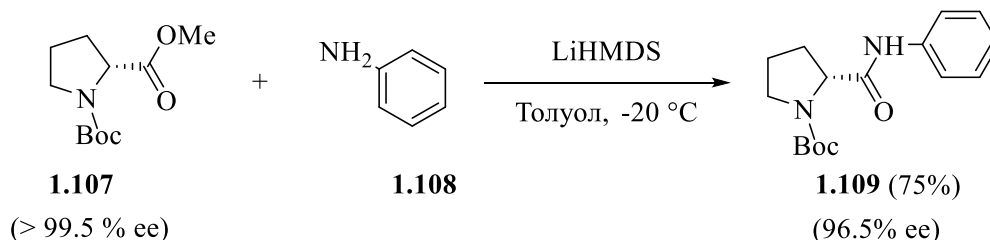


Схема 1.35

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Получение оксазепинонов

В начале для формирования аренконденсированных оксазепинонов мы планировали использовать синтетический подход, основанный на взаимодействии 2-гидроксibenзамида (полученного амидированием салициловой кислоты **2.1**) и ряда бис-электрофильных (гетеро)ароматических субстратов **2.3a-f**. Однако было обнаружено, что образование целевых оксазепинонов **2.4a-f** по данной реакции не происходило, вместо этого нами были выделены производные диарилоксидов **2.5a-f**, сформировать из которых **2.4** нам так и не удалось.

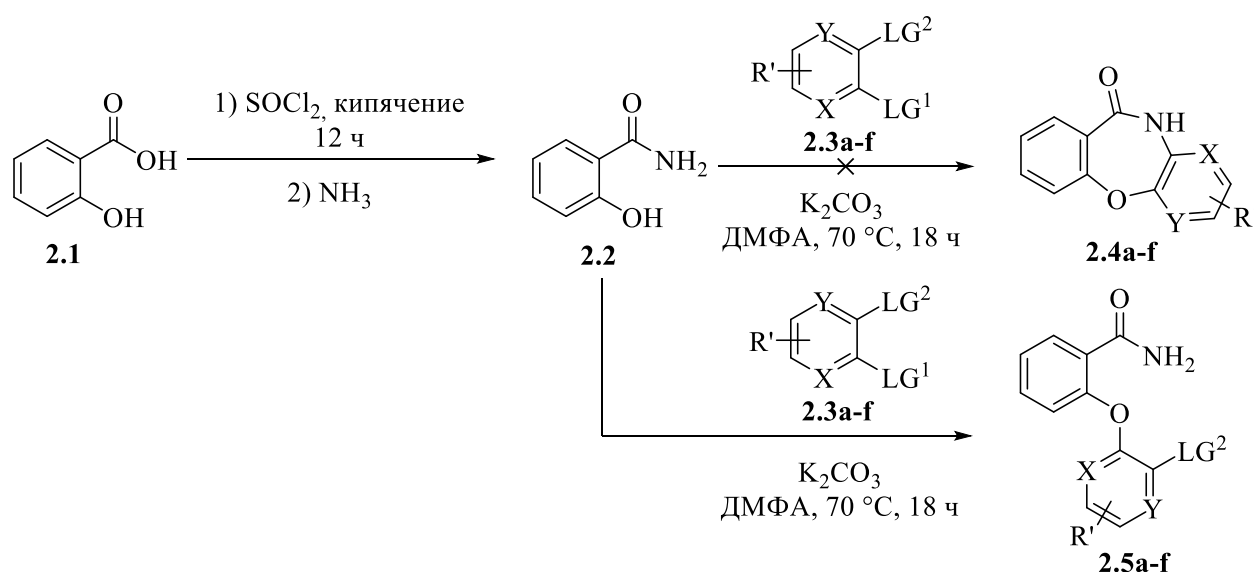


Схема 2.1

Далее мы решили ввести в реакцию тандемного нуклеофильного ароматического замещения *N*-(2,4-диметоксибензил)-2-гидроксibenзаид **2.7** (полученный из салициловой кислоты **2.1** и соответствующего амина **2.6**) вместо соединения **2.2** (схема 2.2). В результате данной реакции нам удалось сформировать оксазепиновый фрагмент, содержащий 2,4-диметоксибензильную группу **2.9a-f**. Синтез протекал в осушенном ДМФА при 70°C в течение 18 часов, в качестве основания использовался прокаленный K_2CO_3 . Снятие диметоксибензильной защиты с полученных полупродуктов **2.9a-f** проводили с использованием раствора трифторуксусной кислоты в хлористом метиле. В результате данных реакций с хорошими выходами (65-95%) получали целевые соединения **2.4a-f** (таблица 2.1).

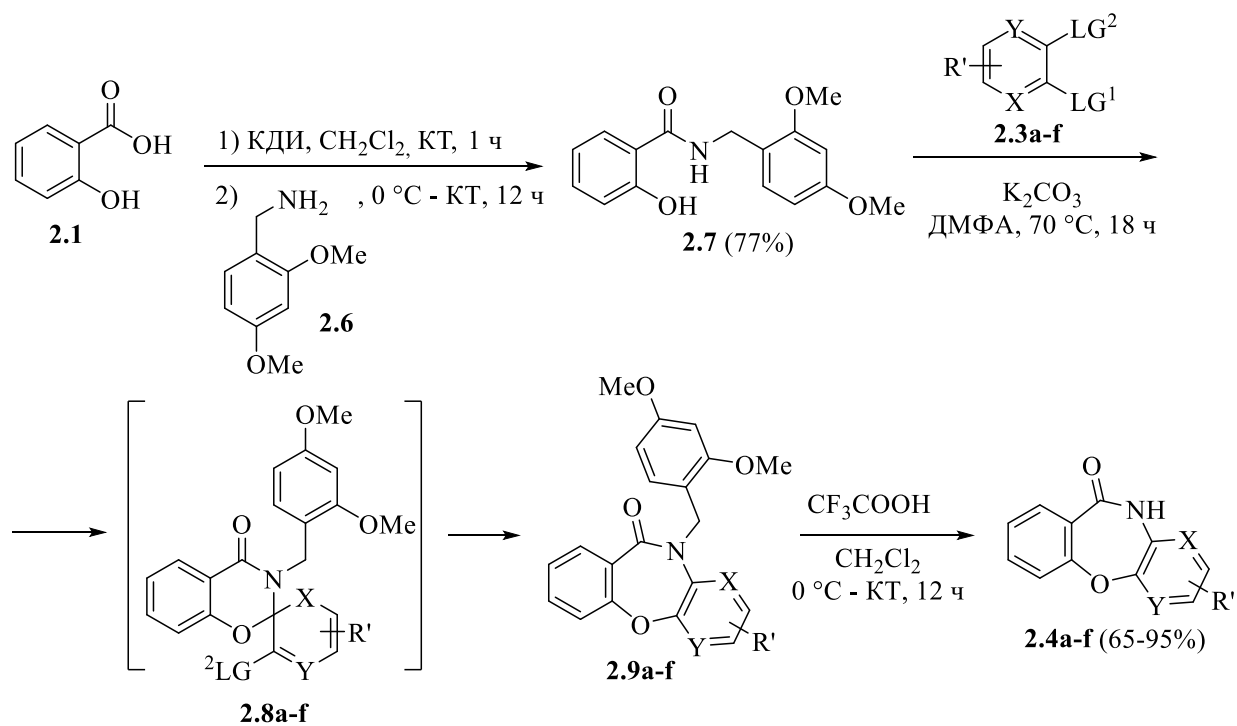
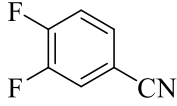
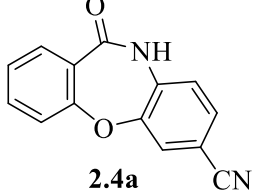
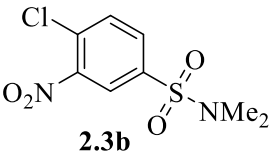
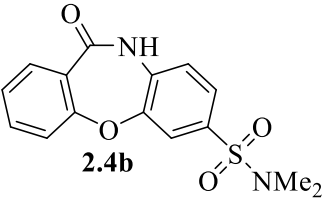
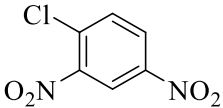
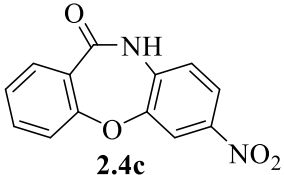
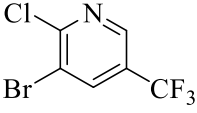
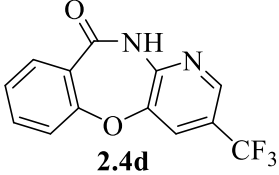
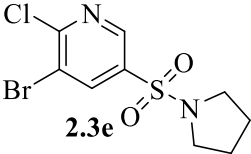
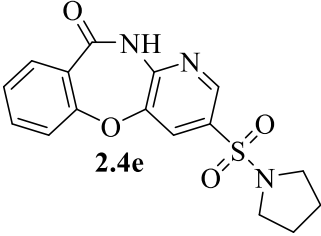
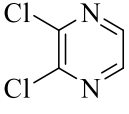
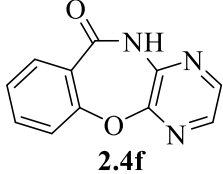


Схема 2.2

Таблица 2.1. Используемые бис-электрофильные (гетеро)ароматические субстраты и полученные из них оксазепиноны

Бис-электрофильные (гетеро)ароматические субстраты 2.3a-f	Полученные оксазепиноны 2.4a-f	Выход, %
1	2	3
 2.3a	 2.4a	95
 2.3b	 2.4b	85
 2.3c	 2.4c	92

1	2	3
 <p style="text-align: center;">2.3d</p>	 <p style="text-align: center;">2.4d</p>	90
 <p style="text-align: center;">2.3e</p>	 <p style="text-align: center;">2.4e</p>	90
 <p style="text-align: center;">2.3f</p>	 <p style="text-align: center;">2.4f</p>	65

Все полученные по синтетической схеме 2.2 оксазепиноны **2.4a-f** содержат обеднённое электронной плотностью (гетеро)ароматическое кольцо при амидном атоме азота. Для того чтобы разнообразить круг используемых в работе субстратов, нами были дополнительно синтезированы три оксазепинона **2.4g-i** с использованием протокола, представленного на схеме 2.3. На первой стадии мы проводили реакцию ацилирования 2-аминофенолов **2.10** 2-фторбензоилхлоридом **2.11** с образованием полупродуктов **2.12**. Синтез осуществлялся в ДМФА при использовании триэтиламина в качестве основания при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующийся полупродукт **2.12** без выделения подвергался внутримолекулярной циклизации при кипячении в растворе ДМФА в присутствии NaOH в качестве основания.

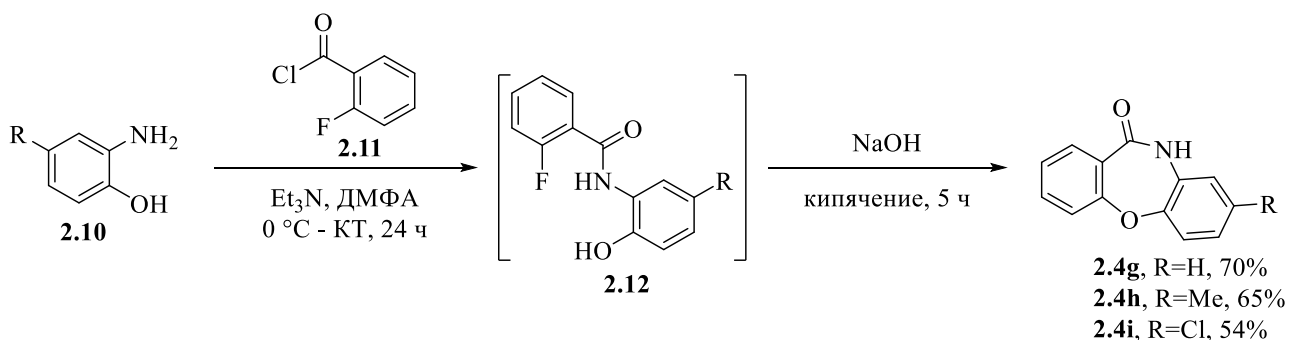


Схема 2.3

2.2 Получение *N*-замещённых алифатических аминоспиртов

Ряд замещённых алифатических аминоспиртов был получен в 2 стадии из соответствующих альдегидов и аминоспиртов (схема 2.4). На первой стадии реакцию конденсации аминоспиртов с альдегидами **2.13** осуществляли в растворе хлористого метилена в присутствии безводного Na₂SO₄ в качестве акцептора воды. На второй стадии восстановление промежуточных иминов **2.14** проводили действием NaBH₄ в растворе метилового спирта, при этом происходило образование целевых продуктов **2.15**. Выходы *N*-замещённых аминоспиртов **2.15** представлены в таблице 2.2.

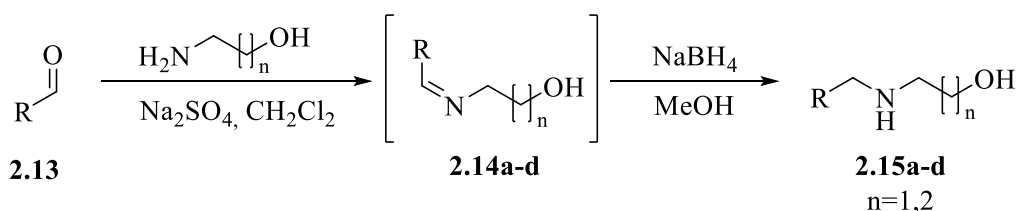
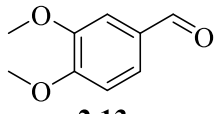
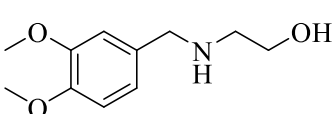
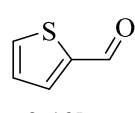
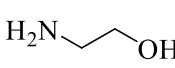
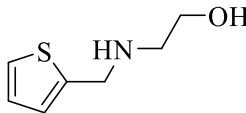
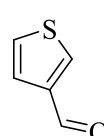
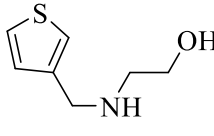
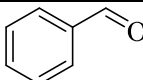
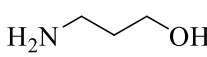
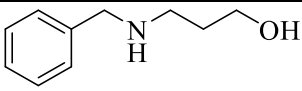


Схема 2.4

Таблица 2.2. Выходы *N*-замещённых алифатических аминоспиртов **2.15**, полученных по схеме 2.4

№	Исходный альдегид 2.13	Исходный аминоспирт	Продукт реакции 2.15	Выход, %
1	 2.13a		 2.15a	83
2	 2.13b		 2.15b	62
3	 2.13c		 2.15c	62
4	 2.13d		 2.15d	56

Кроме того, нами был получен пирролидин-2-илметанол **2.15e** по протоколу, представленному на схеме 2.5:

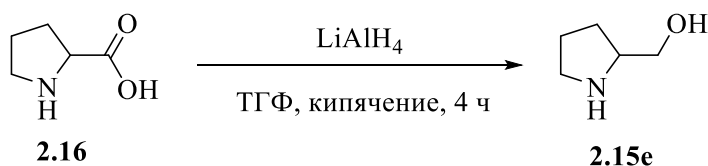


Схема 2.5

Остальные используемые в работе аминоспирты (представлены в таблице 2.3) являются коммерчески доступными реагентами.

Таблица 2.3. Коммерчески доступные аминоэтанолаы

Название	Формула
2-(метиламино)этан-1-ол	$\text{Me-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 2.15f
2-(этиламино)этан-1-ол	$\text{Et-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 2.15g
2-(изопропиламино)этан-1-ол	$i\text{-Pr-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 2.15h
2-(бензиламино)этан-1-ол	$\text{Bn-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 2.15i

2.3 Формирование производных 1,4,7-оксадиазепинонов из оксазепинонов и *N*-замещенных аминоэтанолаов по реакции HIRE

В качестве исходных соединений для исследования возможности формирования производных 1,4,7-оксадиазепинонов из оксазепинонов и *N*-замещенных аминоэтанолаов по реакции HIRE мы использовали 11-оксо-10,11-дигидрибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-7-карбонитрил **2.4a** и 2-(бензиламино)этан-1-ол **2.15i**. На первой стадии мы получали имидоил хлорид **2.17** из оксазепинона путём проведения реакции с PCl_5 в растворе POCl_3 . Затем **2.17** вводили в реакцию с аминоэтанолаом **2.15i**. Реакция протекала в растворе ацетонитрила при кипячении в течение 12 часов. В качестве основания для связывания выделяющегося HCl использовали DIPEA. Далее образующийся полупродукт **2.18** обрабатывали SOCl_2 , при этом образовывался кватернизированный имидазолин **2.20**. Ранее было установлено, что стадия гидролитического раскрытия имидазолинового фрагмента

наиболее эффективно протекает при использовании в качестве растворителя метанола. Поэтому далее ацетонитрил упаривали, полупродукт **2.20** растворяли в метаноле и добавляли к реакционной массе 0.2% водный раствор K_2CO_3 . Однако, помимо целевого 10-членного лактама **2.21** (выделенного с выходом 20%), нами было обнаружено образование 2-(бензиламино)этильного производного **2.22** (схема 2.6). Стоит отметить, что в ранее описанных исследованиях, посвящённых HIRE [16-18], образование аминоэтильных производных не было зафиксировано.

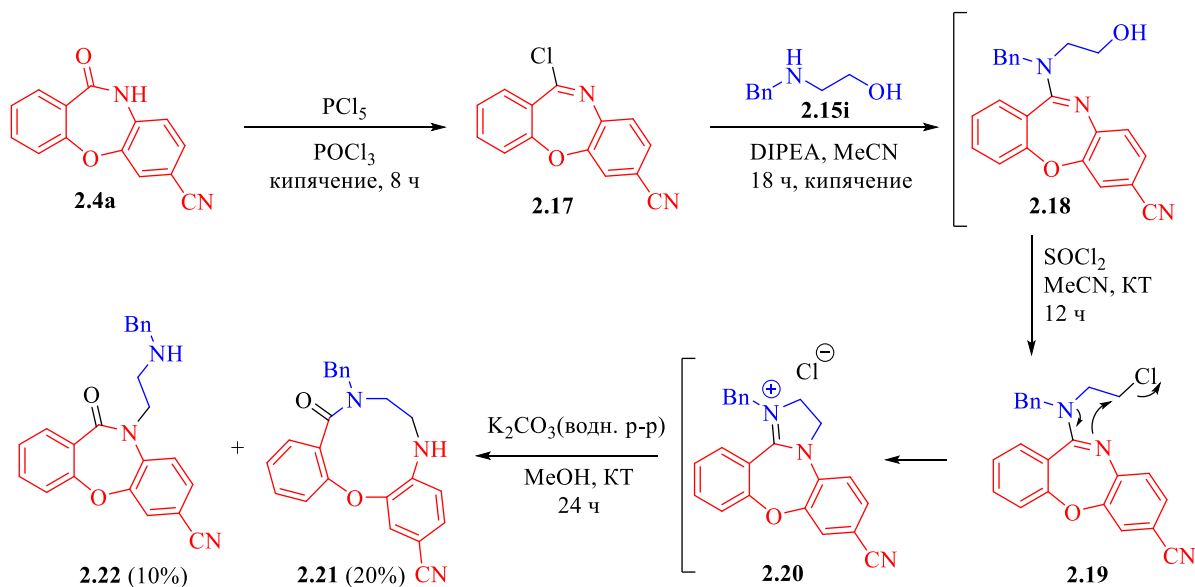


Схема 2.6

Образование *N*-аминоалкильного производного может быть объяснено существованием двух конкурирующих направлений раскрытия гидратированного имидазолина **2.24**, образующегося по схеме 2.7.

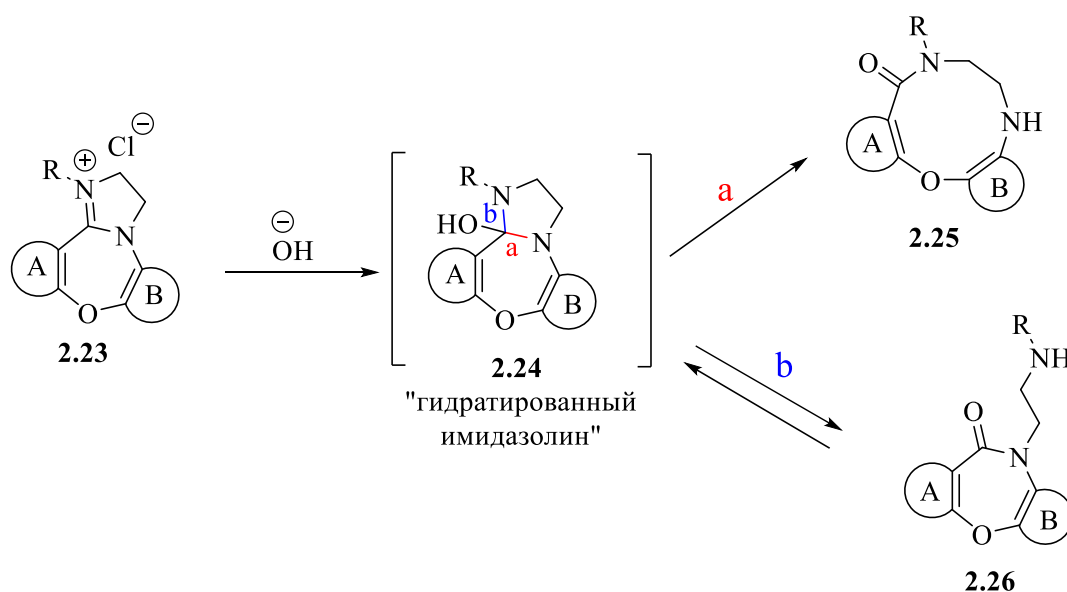
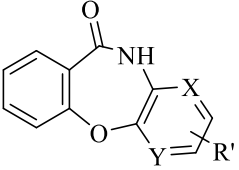
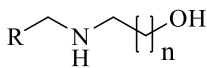
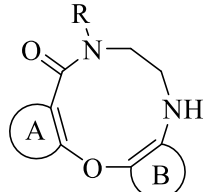
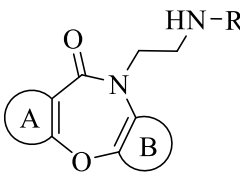
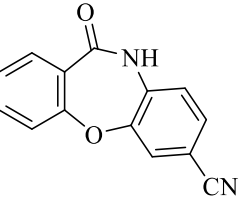

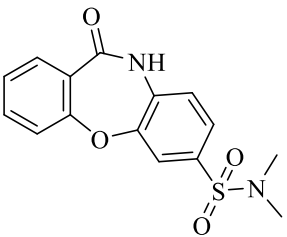
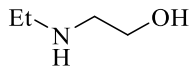
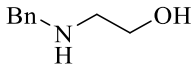
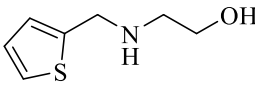
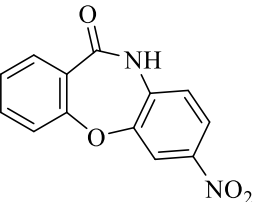
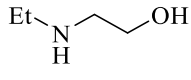
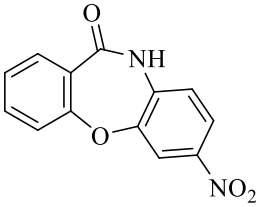
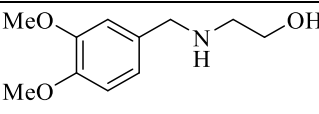
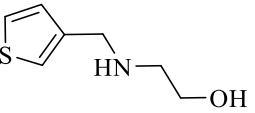
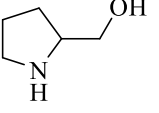
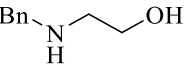
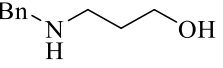
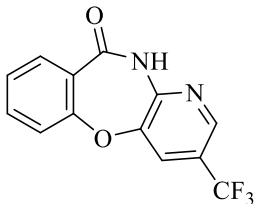
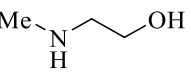
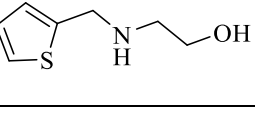
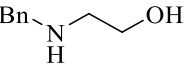
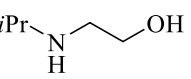
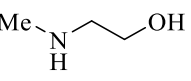
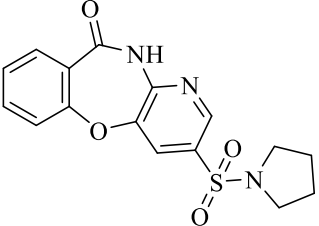
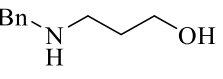
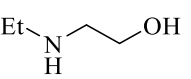
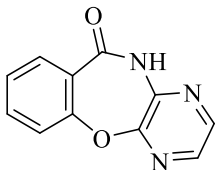
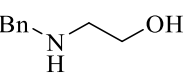
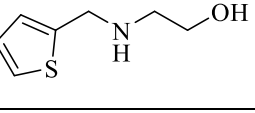


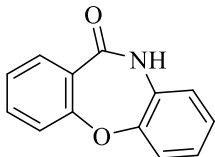
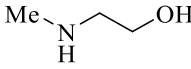
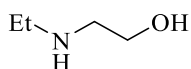
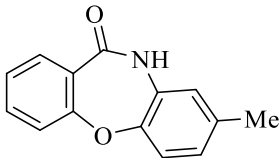
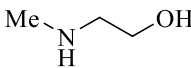
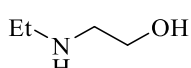
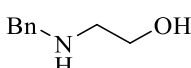
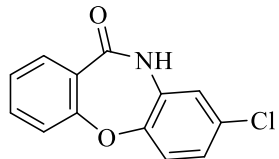
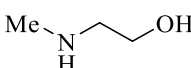
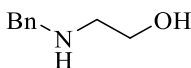
Схема 2.7

Действительно, если ароматическое кольцо **B** при амидном атоме азота не является достаточно электронодефицитным (т.е. уходящая группа анилинового типа недостаточно хорошая), то конкурирующий процесс выброса аминоэтильного фрагмента **b** начинает играть значительную роль. Таким образом, мы предположили, что вероятность того, что для лактамов будет протекать расширение с образованием оксадиазецинона **a** выше в случае более обеднённых электронной плотностью ароматических систем. Для того чтобы проверить эту гипотезу, мы распространили разработанный протокол на обширный ряд полученных оксазепинонов. Результаты данных исследований приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Результаты исследований

№			 2.25 Выход, %	 2.26 Выход, %
1	2	3	4	5
1			2.25a 20%	2.26a 10%
2			2.25b 14%	2.26b 6%
3			2.25c 18%	-
4			2.25d 15%	-
5			2.25e 29%	-

1	2	3	4	5	
6			2.25f 20%	-	
7			2.25g 39%	-	
8			2.25h 31%	-	
9			2.25i 25%	-	
10			2.25j 23%	-	
11				2.25k 32%	-
12				2.25l 47%	-
13				2.25m 40%	-
14				2.25n 31%	-
15				2.25o 55%	-
16			2.25p 32%	-	
17			2.25q 23%	-	
18			2.25r 26%	-	
19			2.25s 30%	-	

1	2	3	4	5
20			-	2.26t 45% ^{**}
21			-	2.26u 36% ^{**}
22			-	2.26v 31% ^{**}
23			-	2.26w 24% ^{**}
24			-	2.26x 15% ^{**}
25			2.25y (63%)*	2.26y 57%
26			2.25z 6%	2.26z 14%

* Получен при нагревании аминоэтильного производного с NaOH

** Не перегруппировывались с расширением цикла даже при продолжительном нагревании с NaOH

По результатам проведённых экспериментов было обнаружено, что при наличии сильных электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце при амидном атоме *N* наблюдается образование только продукта расширения циклической системы (строки 5-19), при наличии акцепторов умеренной силы наблюдается образование смеси продуктов расширения и выброса аминоалкильной цепи (строки 1-4 и 25-26) и, наконец, в случае наличия донорных заместителей (или незамещённого оксазепинона) наблюдается только образование продукта выброса аминоалкильной цепи (строки 20-24).

Поскольку в большинстве случаев продукт расширения **2.25** преобладал над аминоалкильным производным **2.26**, то мы предположили, что в более жёстких условиях аминоалкильные производные могут перегруппировываться в ЦСР. И действительно, нагревание в водно-метанольной среде в присутствии избытка NaOH в случае соединения **2.26y** приводило к образованию продукта расширения **2.25y** с

выходом 63%. Однако ряд полученных аминоалкильных производных **2.26t-x** (Таблица 4, строки 20-24) не претерпевал перегруппировку даже при более длительном нагревании. Вероятно, это обусловлено недостаточно электронодефицитным характером ароматического кольца при амидном атоме *N* (схема 2.8).

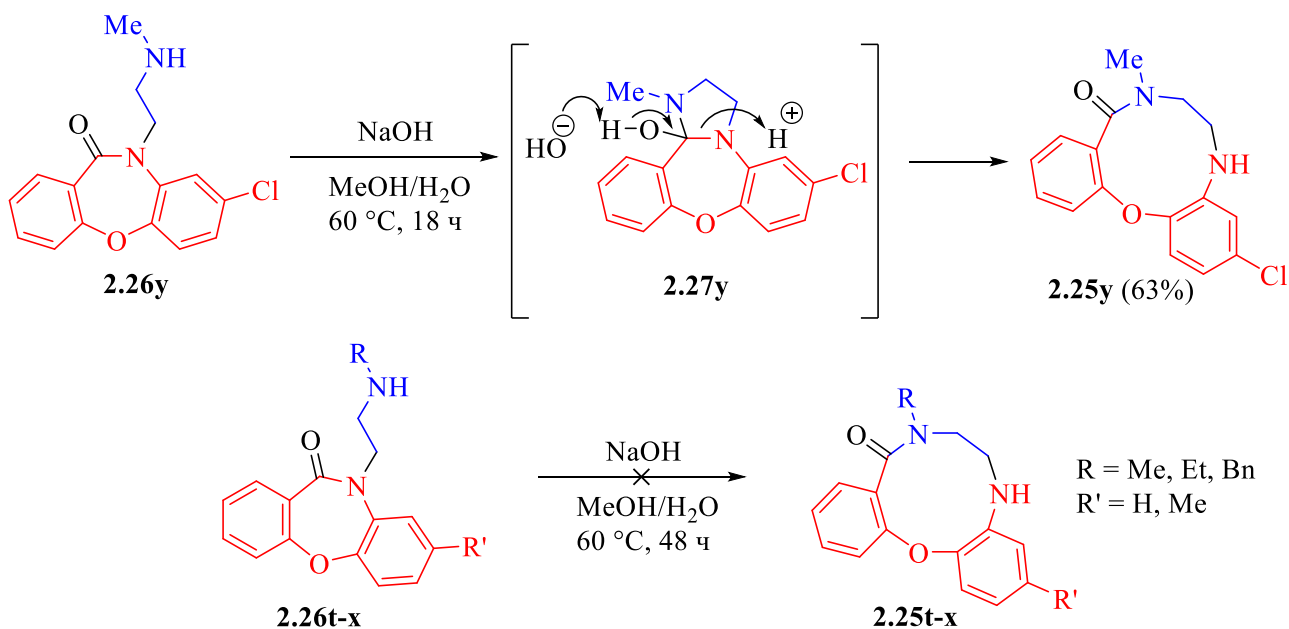


Схема 2.8

Проведя анализ литературных данных, мы решили проверить возможность протекания данной перегруппировки для 10-(2-(метиламино)этил)дibenzo[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она **2.26t** при использовании различных методик трансамидирования (схема 2.9). Результаты проведённых экспериментов отражены в таблице 2.6. Стоит отметить, что образование желаемого продукта нами было обнаружено только при использовании гексаметилдисилазида лития (выход 57 %).

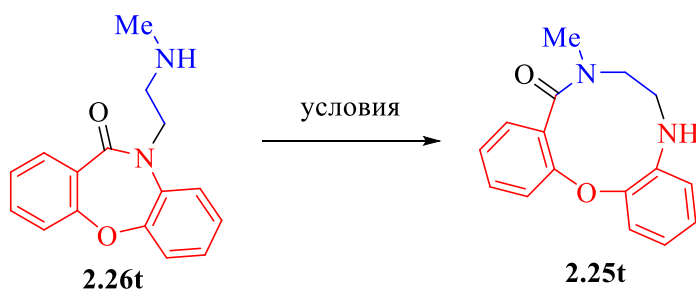


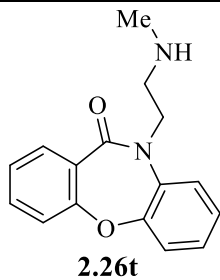
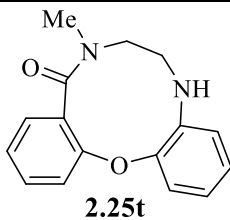
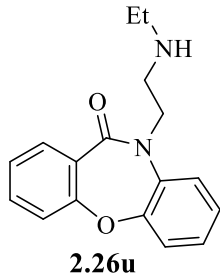
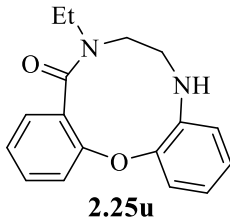
Схема 2.9

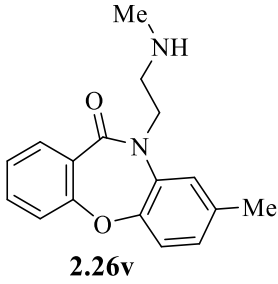
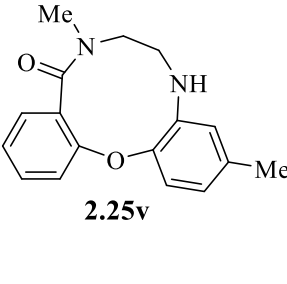
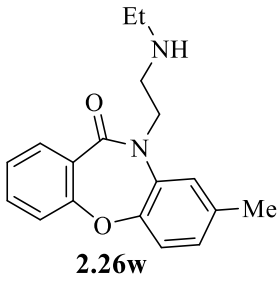
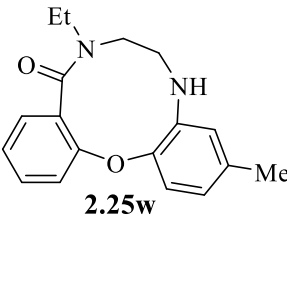
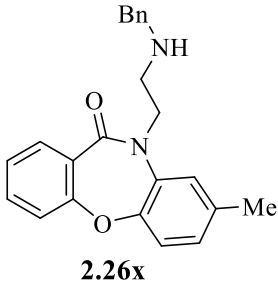
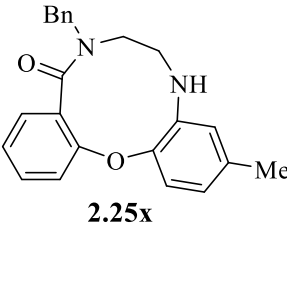
Таблица 2.6. Подбор условий для перегруппировки аминоэтильного производного в продукт расширения циклической системы

№	Условия эксперимента	Результат
1	3 экв. K_2CO_3 , $H_2O/MeOH$, КТ, 3 дня	Нет продукта
2	4 экв. $NaOH$, $H_2O/MeOH$, КТ, 24 ч	Нет продукта
3	4 экв. KOH , $MeOH$, 100 °С, 24 ч	Нет продукта
4	5 мол.% $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, Толуол, кипячение, 48 ч	Нет продукта
5	5 мол.% $Sc(OTf)_3$, Толуол, 90°С, 16 ч	Нет продукта
6	10 мол.% $Sc(OTf)_3$, Толуол, 90°С, 48 ч	Нет продукта
7	1.3 экв. $AlCl_3$, Дихлорэтан, 0°С→КТ, 12ч	Нет продукта
8	Кат. $p-TsOH \cdot H_2O$, Диоксан, 100°С, 12 ч	Нет продукта
9	3 экв. $LiHMDS$, Толуол, КТ, 24 ч	Выход – 57%

Далее мы распространили данный протокол на остальные аминоэтильные производные, которые ранее не претерпевали перегруппировку. В результате нами были получены соответствующие 10-членные лактамы **2.25** с выходами 43-57% (таблица 2.7).

Таблица 2.7. Выходы 10-членных лактамов, полученных из аминоэтильных производных под действием $LiHMDS$

№	Аминоэтильное производное	Продукт расширения	Выход, %
1	2	3	4
1	 <p>2.26t</p>	 <p>2.25t</p>	57
2	 <p>2.26u</p>	 <p>2.25u</p>	51

1	2	3	4
3	 <p style="text-align: center;">2.26v</p>	 <p style="text-align: center;">2.25v</p>	43
4	 <p style="text-align: center;">2.26w</p>	 <p style="text-align: center;">2.25w</p>	43
5	 <p style="text-align: center;">2.26x</p>	 <p style="text-align: center;">2.25x</p>	56

Для ряда целевых лактамов нами были получены результаты рентгеноструктурного анализа (РСА), представленные на рис.2.1, которые подтвердили образование в ходе изучаемой реакции циклов среднего размера (кристаллографические данные для этих соединений приведены в приложении к данной работе).

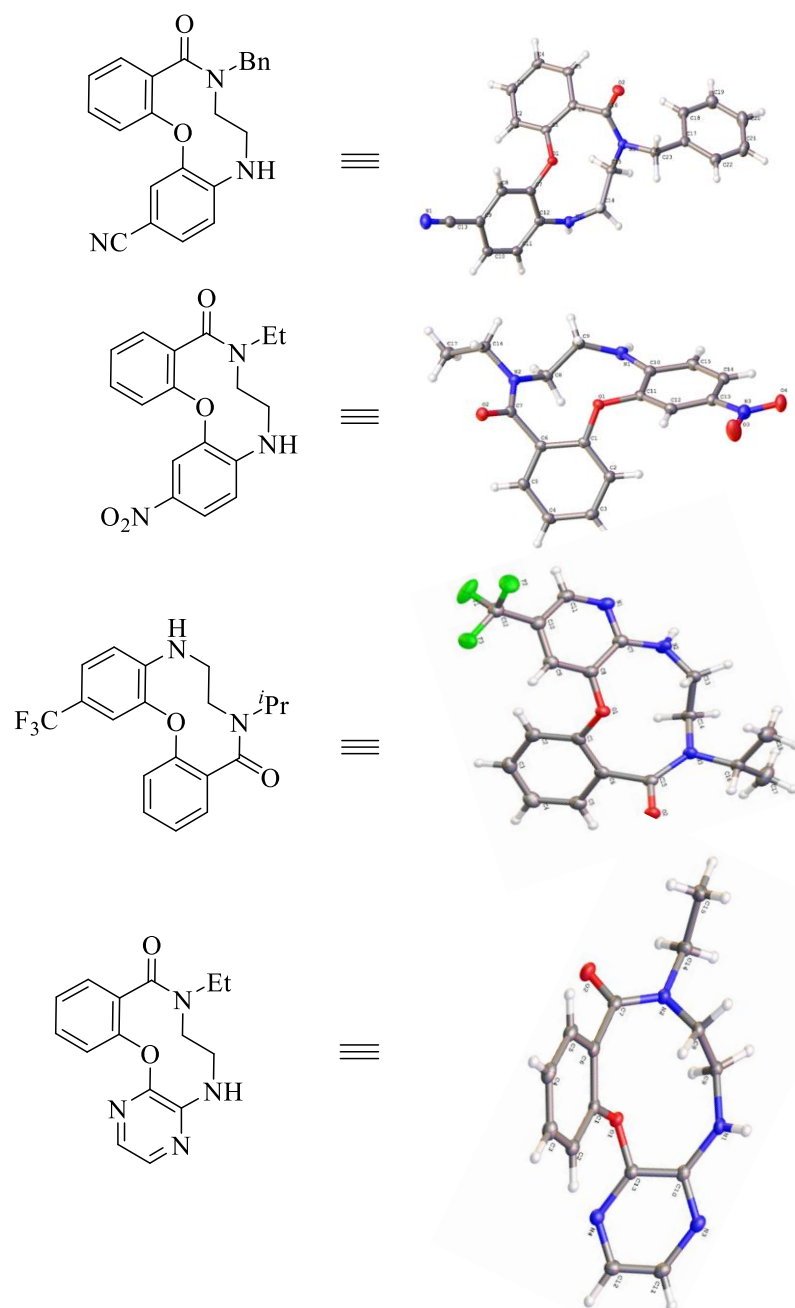


Рисунок 2.1 Полученные 10-членные лактамы

2.4 Формирование производных [1]окса[4,8]диазациклоундеционов из оксазепинов и *N*-замещенных аминoproпанолов по реакции HIRE

Далее мы решили проверить возможность получения 11-членных лактамов по разработанной методологии при использовании *N*-замещённых аминoproпанолов. И, действительно, было обнаружено, что данный протокол применим и для формирования 11-членных лактамов (схема 2.10).

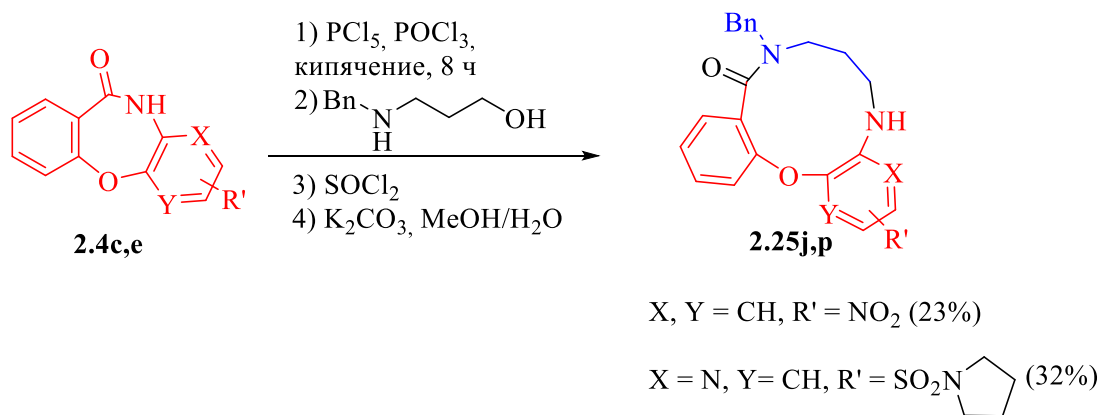
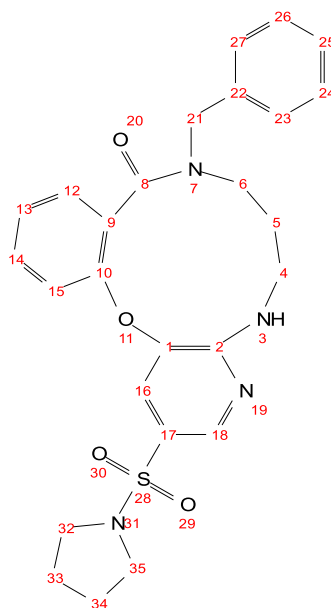


Схема 2.10

Стоит отметить, что для полученных 11-членных лактамов характерно более сложное конформационное поведение: в их спектрах ЯМР присутствует 2 набора сигналов, что можно объяснить существованием двух конформеров при комнатной температуре. Для того чтобы подтвердить данную гипотезу, соединение **2.25p** (рис.2.2) было исследовано методом ЯМР в растворе DMSO-d₆.



*Рисунок 2.2. Структурная формула соединения **2.25p**, показывающая нумерацию атомов*

В методе NOESY не было обнаружено кросс-пиков между двумя наборами сигналов в протонном спектре при 25 °С, но они были зафиксированы при 55 °С, что указывает на относительно высокий барьер перехода между конформерами (рис.2.3).

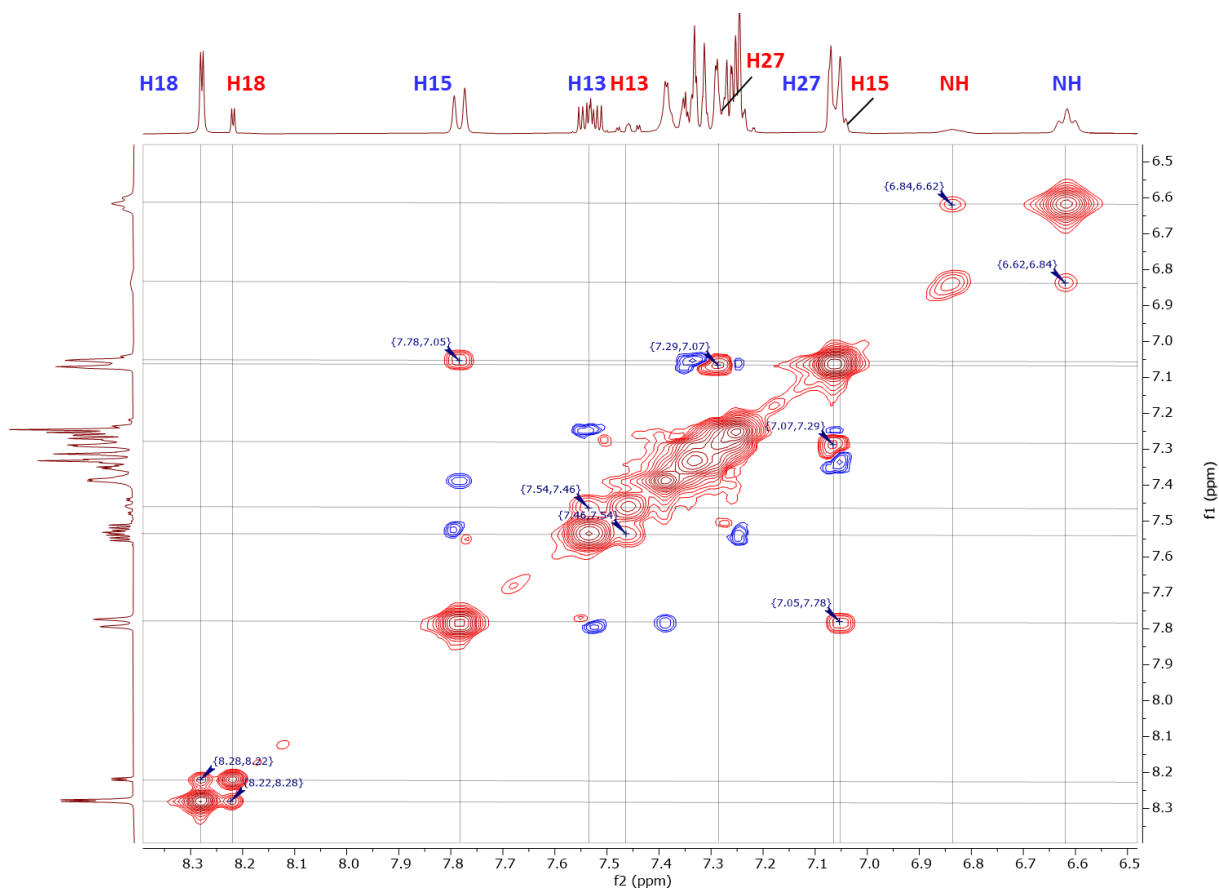


Рисунок 2.3. Спектр NOESY соединения 2.25p, снятый при 55 °С (кросс-пики основного и побочного конформеров отмечены стрелочками)

Значение температурного коэффициента и температуры коалесценции для протона Н18 были установлены посредством регистрации спектров ЯМР ^1H при разных температурах (25 – 105 °С) (рис.2.4).

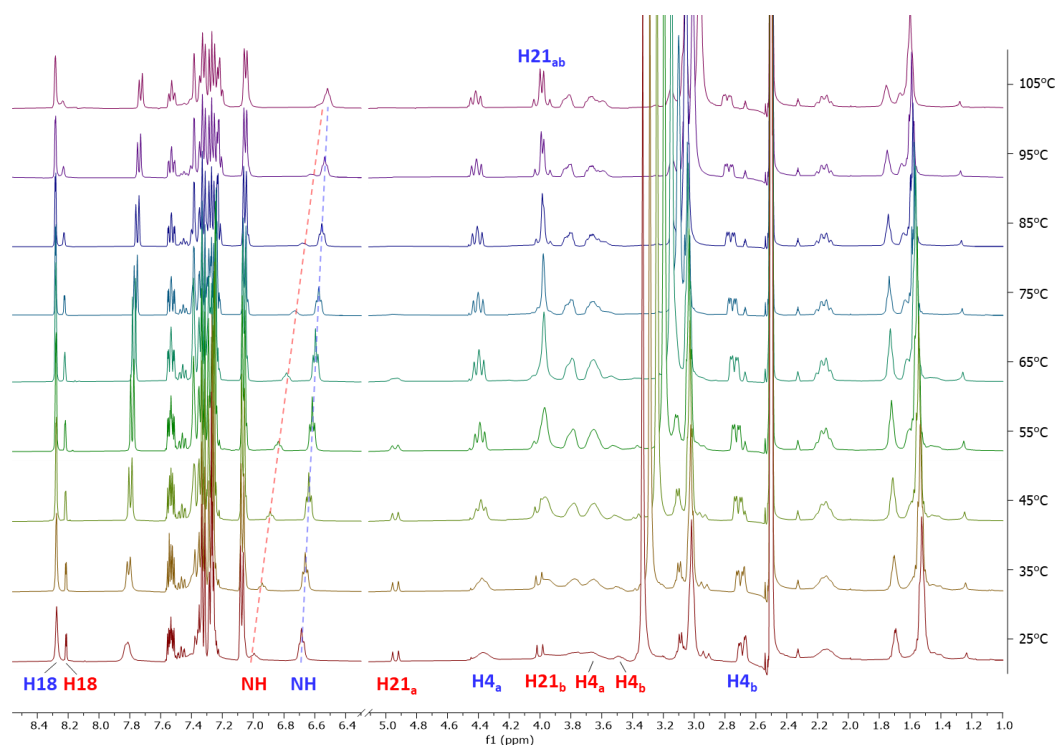


Рисунок 2.4. Спектры ЯМР ^1H соединения **2.25p**, зарегистрированные при различных температурах

Значение температурного коэффициента $\left(\frac{\Delta\delta}{\Delta T}\right)$ составило 2.1×10^{-3} м.д./К для основного изомера, что указывает на то, что данный протон экранирован от воздействия растворителя путём образования водородной связи, предположительно с карбонильным атомом *O*. Напротив, значение температурного коэффициента $\left(\frac{\Delta\delta}{\Delta T}\right)$ для сигнала NH побочного изомера составило 5.5×10^{-3} м.д./К, что указывает на то, что сигнал данного протона сильно подвержен влиянию растворителя.

Таблица 2.8. Расчёт температурного коэффициента сигнала NH для основного и побочного изомеров

Т [°C]	Т [K]	δ_{NH} [м.д.]	
		Основной	Побочный
25	289	6.6863	6.9942
35	299	6.6613	6.9408
45	309	6.6382	6.8884
55	319	6.6159	6.8358
65	329	6.5948	6.7831
75	339	6.5737	6.7279
85	349	6.5544	6.6764
95	359	6.5358	6.6224
105	369	6.5176	6.5581
R^2		0.99	0.99
$\frac{\Delta\delta_{\text{NH}}}{\Delta T}$ [10^{-3} м.д./К]		2.11	5.45

Для оценки температуры коалесценции значения химического сдвига протона Н18 двух изомеров при различных температурах были экстраполированы линейными функциями (табл. 2.9). Температура коалесценции (T_c) была определена по точке пересечения графиков данных функций и составила 436°C/709К. Энергия активации обменного процесса была определена по формуле:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \left[22.96 + \ln\left(\frac{T_c}{\Delta\nu}\right) \right]$$

где $\Delta\nu$ – разница химических сдвигов отдельных сигналов при наименьшей скорости обмена (в Гц). $\Delta\nu$ для протона Н18 двух изомеров была определена при температуре 25 °С и составила 25.7 Гц. Энергетический барьер данного обменного процесса (ΔG^\ddagger) равен приблизительно 154 кДж/моль, что подтверждает тот факт, что для перехода одного изомера в другой требуется преодолеть относительно высокий энергетический барьер.

Таблица 2.9. Значения химического сдвига протона Н18 при различных температурах

Т [°С]	Т [К]	$\delta_{\text{Н18}}$ [м.д.]	
		Основной	Побочный
25	289	8.2739	8.2122
35	299	8.2756	8.2140
45	309	8.2772	8.2163
55	319	8.2788	8.2189
65	329	8.2801	8.2219
75	339	8.2805	8.2231
85	349	8.2816	8.2259
95	359	8.2824	8.2298
105	369	8.2829	8.2344
	R^2	0.96	0.98
Температура коалесценции			
436 °С	709 К	8.32 м.д.	

Таким образом, большая разница температурного коэффициента для сигнала NH в протонном спектре двух форм наряду с сильно отличающейся разницей химических сдвигов двух диастереотопных протонов $\text{CH}_2\text{-4}$ (для основного изомера: $\Delta\delta_{\text{CH}_2\text{a/b}} = 1.7$ м.д., для побочного изомера: $\Delta\delta_{\text{CH}_2\text{a/b}} = 0.2$ м.д.) отражает различную гибкость двух циклических форм. Внутримолекулярная водородная связь $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ играет важную роль в стабилизации основного изомера.

Расстояние (N-)H...O=C для двух изомеров было оценено по методу Монте-Карло и составило 2.49 Å и 5.64 Å для *транс*- и *цис*-изомера соответственно (табл. 2.10).

Таблица 2.10. Взвешенные расстояния для всех конформеров *транс*- и *цис*-изомера (энергии рассчитаны по методу Монте-Карло с использованием силового поля

OPLS3e)

Изомер	Конформер	Потенци- альная энергия OPLS3e $\left[\frac{\text{кДж}}{\text{моль}}\right]$	Относительная энергия OPLS3e $\left[\frac{\text{кДж}}{\text{моль}}\right]$	Мольная доля конформера (рассчитан- ная по формуле Больцмана)	Расстояние C=O...H-N [Å]	Взвеше- нное расстоя- ние
1	2	3	4	5	6	7
<i>транс</i>	1	43.135	0	0.751652743	2.22	1.665662
	2	47.938	4.803	0.108167716	3.02	0.32645
	3	48.468	5.333	0.087336095	3.79	0.330654
	4	50.983	7.848	0.031647435	3.58	0.113171
	5	53.027	9.892	0.013868996	1.94	0.026892
	6	56.216	13.081	0.003828636	4.17	0.015969
	7	57.328	14.193	0.002444113	1.91	0.004656
	8	61.930	18.795	0.000381448	2.09	0.000795
	9	61.993	18.858	0.000371870	3.26	0.001212
	10	63.869	20.734	0.000174400	3.78	0.000659
	11	66.592	23.457	5.81074E-05	3.25	0.000189
	12	67.560	24.425	3.93143E-05	3.02	0.000119
	13	70.824	27.689	1.05294E-05	4.17	4.39E-05
	14	71.917	28.781	6.77619E-06	2.98	2.02E-05
	15	72.285	29.150	5.83853E-06	4.63	2.7E-05
	16	73.156	30.021	4.10795E-06	1.90	7.78E-06
	17	77.486	34.351	7.15514E-07	1.93	1.38E-06
	18	77.597	34.461	6.84441E-07	3.14	2.15E-06
	19	79.767	36.632	2.84958E-07	4.59	1.31E-06
	20	82.513	39.377	9.41042E-08	1.89	1.78E-07
	21	84.174	41.039	4.81145E-08	3.23	1.55E-07
	22	84.245	41.110	4.67553E-08	4.65	2.18E-07
					Средневзвешенное значение	2.49 Å
<i>цис</i>	1	53.308	0	0.486887113	5.35	2.603385

1	2	3	4	5	6	7
2	54.214	0.907	0.337629142	6.37	2.15036	
3	57.574	4.267	0.086988997	5.92	0.515062	
4	58.625	5.318	0.056915972	3.89	0.221289	
5	61.260	7.953	0.019649163	3.99	0.078361	
6	63.909	10.602	0.006745279	6.69	0.045112	
7	66.073	12.765	0.002817389	3.87	0.010889	
8	68.830	15.523	0.000925542	5.36	0.004965	
9	69.629	16.322	0.000670408	2.97	0.00199	
10	71.434	18.126	0.000323680	4.35	0.001407	
11	72.291	18.984	0.000228937	6.36	0.001456	
12	75.350	22.043	6.66044E-05	4.57	0.000305	
13	75.895	22.587	5.34743E-05	5.91	0.000316	
14	76.035	22.728	5.05160E-05	4.32	0.000218	
15	78.598	25.291	1.79539E-05	4.53	8.14E-05	
16	80.246	26.938	9.23542E-06	4.42	4.08E-05	
17	80.313	27.006	8.98539E-06	3.08	2.76E-05	
18	80.732	27.424	7.59041E-06	6.77	5.14E-05	
19	84.605	31.298	1.58924E-06	3.07	4.88E-06	
20	85.087	31.780	1.30828E-06	4.92	6.44E-06	
21	87.085	33.777	5.84313E-07	5.53	3.23E-06	
22	88.604	35.296	3.16504E-07	4.72	1.49E-06	
23	91.500	38.192	9.83420E-08	3.18	3.13E-07	
24	91.968	38.660	8.14147E-08	4.97	4.04E-07	
25	93.742	40.435	3.97706E-08	4.88	1.94E-07	
Средневзвешенное					5.64 Å	
значение						

Рассчитанные данным методом межатомные расстояния отлично согласуются с наличием сильной внутримолекулярной водородной связи в основном изомере, в то время как в побочном изомере данная стабилизация отсутствует.

Таким образом, два набора сигналов в спектрах ЯМР отвечают *цис*- и *транс*-изомерам относительно амидной связи лактама, в которых карбонильная группа по-разному ориентирована (рис.2.5).

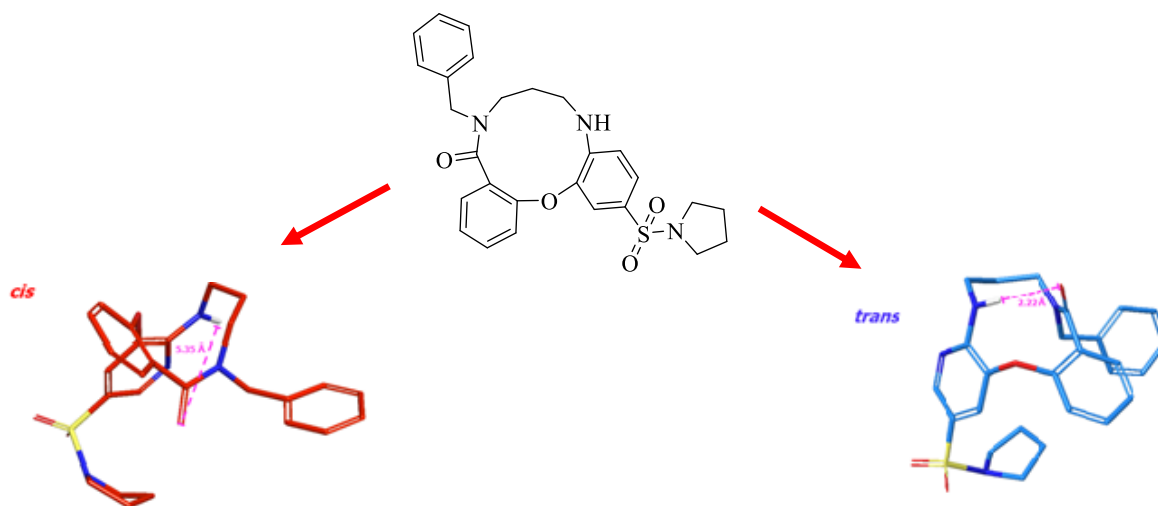


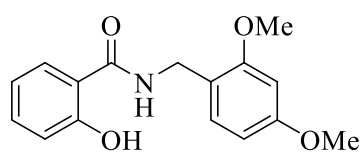
Рисунок 2.5. Конформационное поведение 11-членных лактамов

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР-Спектры регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400 (400.13 МГц для ^1H и 100.61 МГц для ^{13}C) с использованием в качестве растворителей DMSO- d_6 или CDCl_3 . В качестве внутреннего эталона использовали сигналы остаточных растворителей: для протонных спектров $\delta_{\text{H}} = 2.50, 7.26$ м.д. соответственно, углеродных спектров $\delta_{\text{C}} = 39.52, 77.00$ м.д. соответственно. Масс-спектры регистрировали на спектрометрах microTOF (ионизация ESI). Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP 50. Колоночная хроматография проводилась с использованием силикагеля марки 60 (0.040–0.063 мм).

Все коммерческие реагенты и растворители использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. ДМФА, ацетонитрил для синтеза перегоняли над CaH_2 и хранили над свежеективированными молекулярными ситами 4Å. Толуол и диоксан для синтеза кипятили в течение 4 ч над металлическим Na, после чего перегоняли в токе аргона, хранили над Na. Карбонаты калия и цезия сушили прокаливанием при 200 °С в течение 5 часов.

Получение *N*-(2,4-диметоксибензил)-2-гидроксибензамида (2.7). В плоскодонную колбу объёмом 100 мл помещали раствор соединения **2.1** (5.00 г, 36.2 ммоль, 1.00 экв.) в 50 мл осушенного CH_2Cl_2 и добавляли CDI (6.16 г, 38.0 ммоль, 1.05 экв.). Реакционную смесь перешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при охлаждении колбы в бане со льдом добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин **2.6** (6.05 г, 38.0 ммоль, 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 часов и затем при комнатной температуре в течение 12 часов. Далее реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (3×20 мл) и водой (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на ротонном испарителе под вакуумом. В результате было получено 8.00 г (3.16 ммоль) продукта.

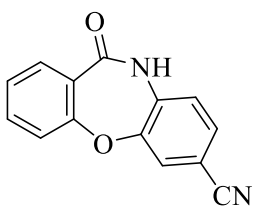


Выход 77%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 12.45 (с, 1H), 7.43 – 7.35 (м, 1H), 7.31 (дд, $J = 8.0, 1.6$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.99 (дд, $J = 8.3, 1.2$ Гц, 1H), 6.88 – 6.79 (м, 1H), 6.80 (с, 1H), 6.54 – 6.43 (м, 2H), 4.58 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.90 (с,

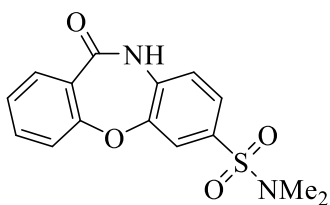
3H), 3.83 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 169.5, 161.7, 160.9, 158.7, 134.0, 130.8, 125.3, 118.6, 118.5, 118.0, 114.5, 104.2, 98.8, 55.5 (2C), 39.3 м.д. Найдено, m/z : 310.1053 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$. Вычислено, m/z : 310.1053.

Общая методика получения соединений (2.4a-f)

К раствору соединения **2.7** (500 мг, 1.74 ммоль, 1 экв.) в 10 мл осушенного ДМФА добавляли прокаленный K_2CO_3 (721 мг, 5.22 ммоль, 3 экв.) и 1,2-дигалоарен или 1-гало-2-нитроарен **2.3a-f** (1.74 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °С в течение 18 часов. Затем упаривали растворитель на роторном испарителе и экстрагировали образовавшийся полупродукт **2.9** CH_2Cl_2 . Органический экстракт промывали водой (3×10 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Далее образующийся полупродукт **2.9** растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 и добавляли к CF_3COOH при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 часов и затем выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции (контроль по ТСХ: элюент – EtOAc) растворитель упаривали на роторном испарителе под вакуумом, образовавшийся осадок суспендировали в воде и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали Et_2O (2×5 мл) и сушили на воздухе.

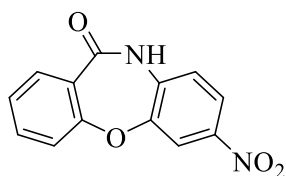


11-Оксо-10,11-дигидрибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-7-карбонитрил (2.4a). Выход 95%, белый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.67 (с, 1H), 7.87 – 7.79 (м, 2H), 7.69 – 7.59 (м, 2H), 7.42 – 7.31 (м, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 165.8, 158.5, 150.0, 136.7, 135.3, 132.0, 130.7, 126.3, 125.9, 125.7, 122.7, 121.1, 118.3, 107.5 м.д. Найдено, m/z : 259.0480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 259.0478.



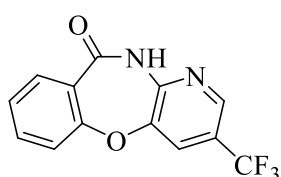
***N,N*-Диметил-11-оксо-10,11-дигидрибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-7-сульфонамид (2.4b)**. Выход 85%, белый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.92 (с, 1H), 7.81 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.70 – 7.64 (м, 1H), 7.59 (дд, $J = 8.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.50 (дд, $J = 8.2, 1.1$ Гц, 1H), 7.42 – 7.34 (м, 2H), 2.63 (с, 6H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 166.0, 158.7, 150.0, 136.2, 135.4, 132.0, 131.4, 126.4, 126.1, 125.7, 122.4,

121.4, 121.4, 38.0 (2C) м.д. Найдено, m/z : 341.0562 $[M+Na]^+$. $C_{15}H_{14}N_2NaO_4S$.
Вычислено, m/z : 341.0566.



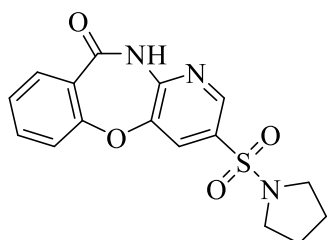
7-Нитродибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.4c).

Выход 92%, жёлтый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.81 (с, 1H), 8.19 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.07 (дд, $J = 8.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.83 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.70 – 7.63 (м, 1H), 7.48 (дд, $J = 8.2, 1.2$ Гц, 1H), 7.42 – 7.34 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 165.7, 158.4, 149.5, 144.3, 138.5, 135.4, 132.0, 126.4, 125.5, 122.1, 122.0, 121.3, 117.7 м.д. Найдено, m/z : 257.0555 $[M+H]^+$. $C_{13}H_9N_2O_4$. Вычислено, m/z : 257.0557.



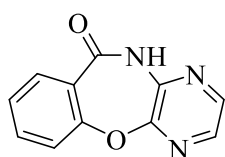
3-(Трифторметил)бензо[*f*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-10(11*H*)-он (2.4d).

Выход 90%, белый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11.08 (с, 1H), 8.57 (дд, $J = 2.3, 1.1$ Гц, 1H), 8.19 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.85 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.73 – 7.63 (м, 1H), 7.50 – 7.33 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 165.3, 157.9, 149.5, 144.8, 142.7 (кв, $J = 3.5$ Hz), 135.6, 132.2, 127.9 (кв, $J = 3.0$ Гц), 126.6, 125.4, 123.6 (кв, $J = 272.1$ Гц), 122.4 (кв, $J = 33.2$ Гц), 121.2 м.д. Найдено, m/z : 281.0530 $[M+H]^+$. $C_{13}H_8F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 281.0532.



3-(Пирролидин-1-илсульфонил)бензо[*f*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-10(11*H*)-он (2.4e).

Выход 90%, белый порошок, т.пл. 230-232 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11.46 (с, 1H), 8.59 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 8.23 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.83 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.74 – 7.66 (м, 1H), 7.52 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.39 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.29 – 3.17 (м, 4H), 1.75 – 1.63 (м, 4H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 165.3, 157.9, 149.4, 144.7, 144.2, 135.7, 132.2, 129.8, 129.3, 126.6, 125.3, 121.4, 48.3 (2C), 25.2 (2C) м.д. Найдено, m/z : 346.0855 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{16}N_3O_4S$. Вычислено, m/z : 346.0856.



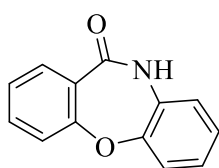
Бензо[*f*]пиазино[2,3-*b*][1,4]оксазепин-10(11*H*)-он (2.4f).

Выход 65%, белый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.99 (с, 1H), 8.33 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 7.92 – 7.85 (м, 1H), 7.73 – 7.64 (м, 1H), 7.43 – 7.35 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 164.9, 156.3, 151.0, 141.9, 141.1, 137.8, 135.5, 132.2, 126.5,

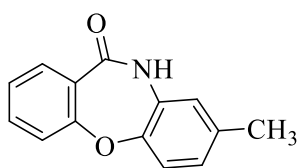
125.1, 121.5 м.д. Найдено, m/z : 236.0426 $[M+Na]^+$. $C_{11}H_7N_3NaO_2$. Вычислено, m/z : 236.0430.

Общая методика получения соединений (2.4g-i)

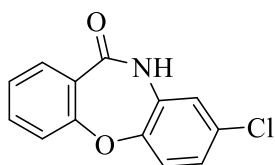
2-Фторбензоил хлорид **2.11** (344 мг, 2.28 ммоль, 1.05 экв.) прикапывали к раствору соединения **2.10** (2.17 ммоль, 1.00 экв.) и Et_3N (363 мкл., 2.60 ммоль, 1.10 экв.) в 5 мл осушенного ДМФА при 0 °С. После окончания добавления **2.11** реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение 24 часов. После этого добавляли к реакционной смеси NaOH (183 мг, 3.26 ммоль, 1.50 экв.) и кипятили в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. После чего разбавляли реакционную смесь водой (100 мл), суспензировали образующийся осадок и отфильтровывали на фильтре Шотта. Осадок промывали 5% раствором NaOH и водой для удаления непрореагировавших исходных веществ.



Дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.4g). Выход 70%, белый порошок, т.пл. 210-212 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 10.53 (с, 1H), 7.79 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.65 - 7.57 (м, 1H), 7.38 - 7.27 (м, 3H), 7.21 - 7.09 (м, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 166.3, 159.4, 150.9, 134.8, 131.9, 131.7, 126.4, 126.2, 125.9, 125.7, 122.1, 121.8, 121.1 м.д. Найдено, m/z : 212.0710 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{10}NO_2$. Вычислено, m/z : 212.0706.



8-Метилдибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.4h). Выход 65%, белый порошок, т.пл. 233-234 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 10.46 (с, 1H), 7.77 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.65 - 7.57 (м, 1H), 7.35 - 7.27 (м, 2H), 7.20 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.99 - 6.89 (м, 2H), 2.24 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 166.4, 159.5, 148.8, 135.7, 134.8, 131.8, 131.2, 126.2, 126.1, 125.8, 122.2, 121.4, 121.0, 20.8 м.д. Найдено, m/z : 226.0866 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{12}NO_2$. Вычислено, m/z : 226.0863.

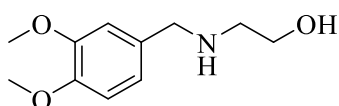


8-Хлордибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.4i). Выход 54%, белый порошок, т.пл. > 250 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 10.60 (с, 1H), 7.79 (дд, $J = 7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.68 - 7.61

(м, 1H), 7.41 – 7.31 (м, 3H), 7.23 – 7.16 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 66.0, 159.0, 149.5, 135.1, 133.1, 132.0, 130.0, 126.1, 125.8, 125.2, 123.4, 121.4, 121.1 м.д. Найдено, m/z : 268.0136 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNNaO}_2$. Вычислено, m/z : 268.0136.

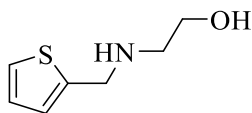
Общая методика получения соединений (2.15a-d)

В плоскодонную колбу на 25 мл помещали раствор соответствующего альдегида **2.13a-d** (8.92 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 и якорь магнитной мешалки. Затем к полученному раствору при перемешивании добавляли аминспирт (9.36 ммоль, 1.05 экв.) и Na_2SO_4 . Реакцию проводили в течение 24 часов при комнатной температуре. Далее отфильтровывали Na_2SO_4 через фильтр Шотта и органический фильтрат 3 раза промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Полученный полупродукт растворяли в 15 мл MeOH и при охлаждении в бане со льдом добавляли NaBH_4 (675 мг, 17.83 ммоль, 2 экв.), после чего оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем отгоняли MeOH на роторном испарителе под вакуумом, экстрагировали продукт EtOAc , затем органический слой 3 раза промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. В результате с выходами 56-83% получали чистые продукты **2.15a-e**.



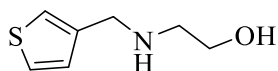
2-((3,4-Диметоксибензил)амино)этан-1-ол (2.15a).

Выход 83%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 6.91 – 6.82 (м, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.77 (с, 2H), 3.71 – 3.65 (м, 2H), 2.87 – 2.80 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 149.1, 148.2, 132.8, 120.2, 111.4, 111.1, 61.0, 56.0, 55.9, 53.3, 50.5 м.д. Найдено, m/z : 212.1277 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, m/z : 212.1281.



2-((Тиофен-2-илметил)амино)этан-1-ол (2.15b).

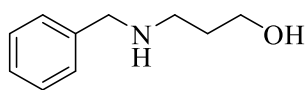
Выход 62%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.23 (дд, $J = 4.9$, 1.3 Гц, 1H), 6.99 – 6.93 (м, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.72 – 3.64 (м, 2H), 2.89 – 2.80 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 143.7, 126.7, 125.1, 124.5, 61.0, 50.4, 48.0 м.д. Найдено, m/z : 158.0640 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NOS}$. Вычислено, m/z : 158.0634.



2-((Тиофен-3-илметил)амино)этан-1-ол (2.15c).

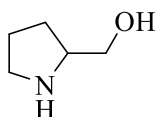
Выход 62%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.31 (дд, $J = 5.0$, 2.9 Гц, 1H), 7.16 (дд, $J = 2.9$, 1.2 Гц, 1H), 7.07 (дд, $J = 5.0$, 1.3 Гц, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.73

– 3.65 (м, 2H), 2.89 – 2.80 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 141.2, 127.5, 125.9, 121.6, 61.0, 50.5, 48.4 м.д. Найдено, m/z : 158.0638 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NOS}$. Вычислено, m/z : 158.0634.



3-(Бензиламино)пропан-1-ол (2.15d). Выход 56%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.38 – 7.28 (м, 5H), 3.87 – 3.79 (м, 4H), 2.96 – 2.89 (м, 2H), 1.79 – 1.71 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 139.6, 128.5 (2C), 128.2 (2C), 127.2, 64.3, 54.0, 49.4, 30.8 м.д. Найдено, m/z : 166.1228 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 166.1226.

Получение пирролидин-2-илметанола (2.15e). К суспензии LiAlH_4 (0.85 г, 22.4 ммоль, 1.6 экв.) в осушенном ТГФ небольшими порциями при охлаждении в бане со льдом добавляли пролин (1.61 г, 14.0 ммоль, 1.0 экв.) в течение 30 минут. Далее реакционную смесь кипятили в течение 4 часов. После этого охлаждали раствор в бане со льдом и аккуратно прикапывали водный раствор KOH (0.4 г в 1.6 мл дистиллированной воды). Далее реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем отфильтровывали. Осадок на фильтре переносили в колбу, кипятили в растворе ТГФ в течение часа и вновь отфильтровывали. Затем объединяли фильтраты и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. В результате получили 1.41 г (14.0 ммоль) продукта.

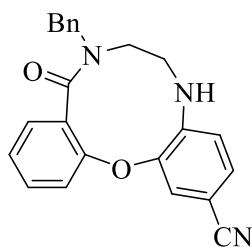


Выход 99%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 3.61 – 3.50 (м, 1H), 3.39 – 3.28 (м, 2H), 3.09 (с, 2H), 3.01 – 2.85 (м, 2H), 1.90 – 1.63 (м, 3H), 1.50 – 1.37 (м, 1H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 64.6, 59.7, 46.4, 27.7, 26.1 м.д. Найдено, m/z : 102.0915 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 102.0919.

Общая методика получения соединений (2.25a-s, 2.25z и 2.26a-b, 2.26t-z)

В круглодонную колбу объёмом 25 мл помещали раствор соединения **2.4a-i** (0.35 ммоль, 1.00 экв.) в 5 мл POCl_3 и добавляли PCl_5 (109 мг, 0.53 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 8 часов. Затем отгоняли растворитель под вакуумом, добавляли к реакционной смеси воду со льдом и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (10 мл). Органический экстракт 3 раза промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали

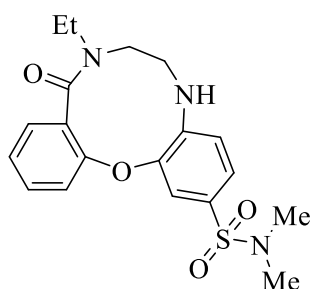
растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Полученный полупродукт, аминспирт (0.70 ммоль, 2.0 экв.) и DIPEA (0.07 мл, 0.38 ммоль, 1.1 экв.) растворяли в 5 мл MeCN и кипятили при перемешивании в течение 18 часов. Далее MeCN упаривали на роторном испарителе под вакуумом, полупродукт экстрагировали CH₂Cl₂, затем органический слой 3 раза промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Затем полупродукт растворяли в 3 мл осушенного MeCN, при охлаждении в бане со льдом добавляли SOCl₂ (76.3 мкл, 1.05 ммоль, 3.0 экв.) и оставляли перемешиваться на 12 часов при комнатной температуре. После этого упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом, полупродукт растворяли в MeOH (3 мл), затем при охлаждении в бане со льдом добавляли 0.2 % водный раствор K₂CO₃ (3 мл) и перемешивали раствор в течение 24 часов при комнатной температуре. Экстрагировали продукт EtOAc (2×5 мл), затем органический слой 3 раза промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄, осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CH₂Cl₂ → EtOAc или EtOAc → MeOH в случае образования аминокалькогового производного).



8-Бензил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-

дibenzo[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-2-карбонитрил (2.25a). Выход

20%, масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.64 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.46 (дд, *J* = 8.5, 1.9 Гц, 1H), 7.43 – 7.26 (м, 7H), 7.14 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.02 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H), 6.92 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.04 (т, *J* = 6.5 Гц, 1H), 4.85 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H), 4.14 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H), 3.55 – 3.36 (м, 2H), 3.31 – 3.26 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆): δ 168.0, 153.1, 148.3, 140.8, 137.9, 131.3, 131.0, 129.9, 129.2, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 125.2, 123.2, 119.8, 119.1, 115.7, 99.1, 51.0, 47.9, 46.5 м.д. Найдено, *m/z*: 370.1555 [M+H]⁺. C₂₃H₂₀N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 370.1550.

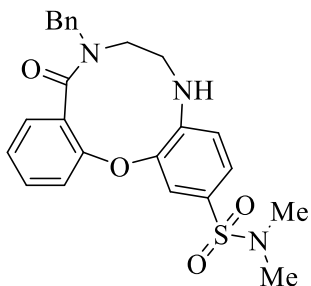


N,N-Диметил-9-оксо-8-этил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-

дibenzo[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-2-сульфонамид (2.25b).

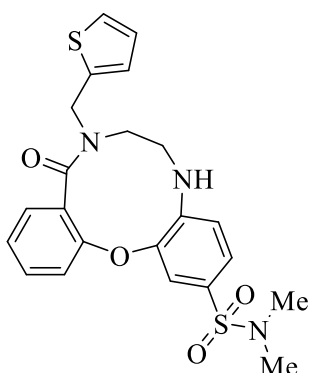
Выход 14%, масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.45 – 7.36 (м, 2H), 7.32 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.15 – 7.05 (м, 3H), 6.99 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.73 (т, *J* = 6.7 Гц, 1H), 3.54 – 3.35 (м,

4H), 3.31 – 3.21 (м, 1H), 2.95 – 2.82 (м, 1H), 2.58 (с, 6H), 1.06 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.2, 152.8, 148.0, 141.1, 131.0, 129.8, 126.6, 125.3, 124.2, 123.0, 122.9, 118.1, 116.8, 50.7, 46.0, 40.7, 38.1 (2C), 12.9 м.д. Найдено, m/z : 390.1480 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 390.1482.



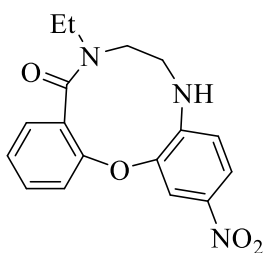
8-Бензил-*N,N*-диметил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-добензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазепин-2-сульфонамид (2.25c).

Выход 18%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.47 – 7.41 (м, 2H), 7.39 – 7.33 (м, 3H), 7.31 – 7.25 (м, 3H), 7.20 – 7.11 (м, 3H), 7.05 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 5.68 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.75 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 4.06 – 3.95 (м, 1H), 3.62 – 3.48 (м, 1H), 3.44 – 3.34 (м, 2H), 3.26 – 3.14 (м, 1H), 2.60 (с, 6H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 168.0, 152.7, 147.9, 141.2, 137.9, 131.1, 129.7, 129.1 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 126.7, 124.6, 124.2, 123.1, 123.1, 118.1, 117.3, 51.0, 47.4, 45.4, 38.1 (2C) м.д. Найдено, m/z : 452.1640 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 452.1639.



***N,N*-Диметил-9-оксо-8-(тиофен-2-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-добензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазепин-2-сульфонамид (2.25d).**

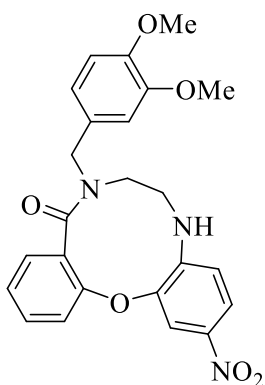
Выход 15%, белый порошок, т.пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.47 – 7.39 (м, 3H), 7.35 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.16 – 7.07 (м, 4H), 7.06 – 7.01 (м, 1H), 6.98 (дд, $J = 5.1, 3.4$ Гц, 1H), 5.75 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.77 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 4.27 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.58 – 3.41 (м, 2H), 3.31 – 3.27 (м, 2H), 2.60 (с, 6H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.6, 152.8, 147.9, 141.1, 140.4, 131.3, 129.6, 127.3, 127.1, 126.7, 126.5, 124.4, 124.2, 123.1, 123.1, 118.0, 117.2, 50.8, 45.5, 42.9, 38.1 (2C) м.д. Найдено, m/z : 480.1026 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 480.1022.



2-Нитро-8-этил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-добензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазепин-9-он (2.25e).

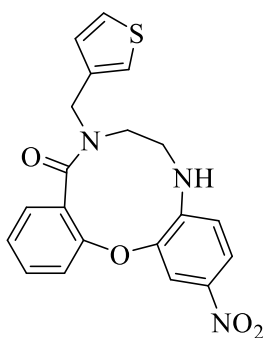
Выход 29%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.93 (дд, $J = 9.0, 2.6$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.41 (ддд, $J = 8.7, 7.3, 1.8$ Гц, 1H), 7.25 (дд, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.15 (тд, $J = 7.4, 1.0$ Гц, 1H), 7.07 – 7.01 (м, 1H), 6.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.63 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 3.77 – 3.63 (м, 1H), 3.59 – 3.40 (м, 3H), 3.32 – 3.21 (м, 1H), 3.03 – 2.89 (м, 1H), 1.08 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР

^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.1, 153.1, 150.2, 140.2, 137.3, 131.3, 130.3, 125.9, 123.6, 123.0, 121.0, 117.4, 116.5, 49.9, 46.0, 40.7, 12.7 м.д. Найдено, m/z : 350.1114 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$. Вычислено, m/z : 350.1111.



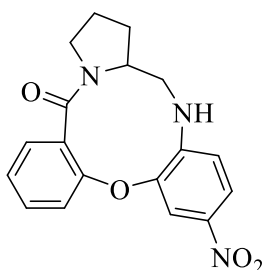
8-(3,4-Диметоксибензил)-2-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-9H-дibenzo[b,i][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25f). Выход 20%, жёлтый порошок, т.пл. 176-178 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.03 – 7.87 (м, 2H), 7.47 – 7.13 (м, 3H), 7.08 – 6.82 (м, 5H), 6.63 (с, 1H), 4.80 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H), 4.06 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H), 3.80 – 3.70 (м, 6H), 3.64 – 3.53 (м, 1H), 3.52 – 3.42 (м, 1H), 3.33 – 3.25 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.8, 153.1, 150.3,

149.3, 148.6, 140.1, 137.4, 131.4, 130.2 (2C), 125.5, 123.7, 123.1, 121.1, 120.5, 117.5, 116.5, 112.3, 112.2, 56.0, 55.9, 50.0, 47.7, 45.8 м.д. Найдено, m/z : 472.1480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_6$. Вычислено, m/z : 472.1479.



2-Нитро-8-(тиофен-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-дibenzo[b,i][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25g). Выход 39%, жёлтый порошок, т.пл. 180-182 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.95 (дд, $J = 9.0, 2.6$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.52 (дд, $J = 5.0, 3.0$ Гц, 1H), 7.46 – 7.38 (м, 2H), 7.30 (дд, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.20 – 7.12 (м, 1H), 7.11 – 6.99 (м, 3H), 6.72 – 6.63 (м, 1H), 4.78 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 4.17 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 3.71 – 3.56 (м, 1H), 3.53 – 3.40 (м, 1H), 3.36 – 3.28 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.6, 153.2,

150.2, 140.1, 138.4, 137.4, 131.5, 130.3, 128.2, 127.2, 125.4, 123.6, 123.5, 123.1, 121.1, 117.4, 116.5, 50.1, 45.8, 43.7 м.д. Найдено, m/z : 396.1010 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 396.1013.

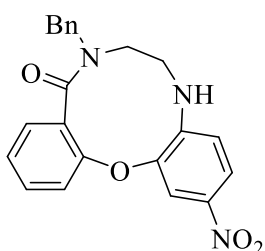


12-Нитро-1,2,3,15,16,16а-гексагидро-5H-дibenzo[b,i]пирроло[2,1-f][1,4,7]оксадиазецин-5-он (2.25h).

Выход 31%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.90 (дд, $J = 9.1, 2.6$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.51 – 7.43 (м, 1H), 7.26 – 7.13 (м, 3H), 6.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 3.87 – 3.68 (м, 2H), 3.53 – 3.40 (м, 1H), 3.28 – 3.15 (м, 1H), 2.94 – 2.81 (м, 1H), 2.14 – 1.98 (м, 1H),

1.96 – 1.80 (м, 2H), 1.76 – 1.65 (м, 1H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 165.7, 152.4, 149.5, 141.2, 137.0, 131.2, 130.1, 126.3, 123.7, 123.0, 119.5, 119.4, 116.1,

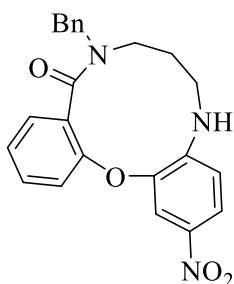
61.0, 49.5, 45.3, 31.7, 21.7 м.д. Найдено, m/z : 340.1297 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{18}N_3O_4$.
Вычислено, m/z : 340.1292.



8-Бензил-2-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25i). Выход 25%, жёлтый порошок, т.пл. 181-183 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.99 – 7.90 (м, 2H), 7.48 – 7.40 (м, 1H), 7.40 – 7.26 (м, 6H), 7.22 – 7.15 (м, 1H), 7.05 (дд, $J = 13.3, 8.7$ Гц, 2H), 6.60 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H),

4.88 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 4.11 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 3.66 – 3.42 (м, 2H), 3.38 – 3.26 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 167.9, 153.1, 150.2, 140.2, 137.8, 137.4, 131.5, 130.3, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 125.4, 123.7, 123.1, 121.1, 117.4, 116.6, 50.2, 48.0, 45.7 м.д. Найдено, m/z : 390.1445 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{20}N_3O_4$. Вычислено, m/z : 390.1448.

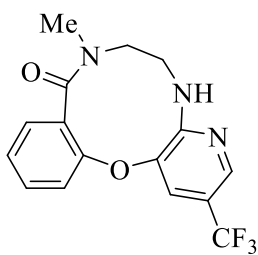


9-Бензил-2-нитро-6,7,8,9-

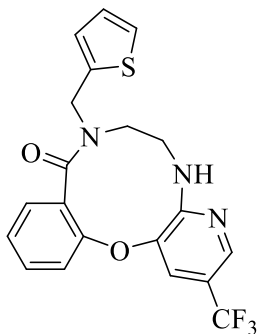
тетрагидродибензо[*b,j*][1]окса[4,8]диазациклоундецин-10(5H)-он (2.25j). Выход 23% (смесь ротамеров в соотношении 5:2), масло.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.00 – 7.95 (м, 1H_{основ} + 1H_{побоч}), 7.87 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H_{побоч}), 7.85– 7.77 (м, 2H_{основ}), 7.59 – 7.53 (м, 1H_{основ}), 7.41 – 7.23 (6H_{основ} + 5H_{побоч}), 7.18 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H_{побоч}), 7.11 – 7.05 (м, 2H_{основ}), 7.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H_{побоч}), 7.00 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H_{побоч}), 6.78 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H_{побоч}), 6.23 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H_{основ}), 6.11 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H_{побоч}), 5.11 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H_{побоч}), 4.51 – 4.31 (м, 1H_{основ}), 4.19 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H_{побоч}), 4.10 – 3.87 (м, 1H_{основ} + 1H_{побоч}), 3.84 – 3.74 (м, 1H_{основ}), 3.63 – 3.48 (м, 1H_{побоч}), 3.45 – 3.33 (м, 2H_{основ} + 2H_{побоч}), 2.97-2.90 (м, 1H_{побоч}), 2.83 – 2.63 (м, 1H_{основ}), 2.14 – 1.95 (м, 1H_{основ}), 1.68 – 1.51 (м, 1H_{основ}), 1.42 – 1.30 (м, 1H_{побоч}) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 168.9, 168.7, 154.0, 153.6, 150.4, 147.3, 145.8, 143.2, 139.1, 137.6, 136.5, 136.3, 131.8, 131.2, 130.8, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.7, 128.2, 128.0, 127.6, 127.5, 127.0 (2C), 126.7 (2C), 124.9, 123.9, 122.9, 122.6, 120.8, 120.4, 115.8, 115.1, 115.0, 112.7, 50.7, 45.1, 45.0, 43.7, 43.6, 43.0, 27.2, 21.3 м.д. Найдено, m/z : 404.1604 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{22}N_3O_4$. Вычислено, m/z : 404.1605.

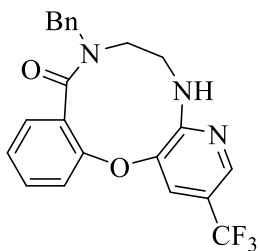
8-Метил-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиридо[3,2-*b*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25k). Выход 32%, масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.29 (с, 1H), 7.62 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.43 – 7.36 (м, 1H), 7.21 (дд, $J = 7.6, 1.8$



Гц, 1H), 7.16 – 7.05 (м, 2H), 4.47 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.22 – 4.08 (м, 1H), 3.78 – 3.62 (м, 1H), 3.52 – 3.40 (м, 1H), 3.35 – 3.24 (м, 1H), 2.85 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 167.9, 155.9, 151.4, 142.0 (кв, $J = 4.4$ Гц), 136.7, 130.9, 129.3, 127.9 (кв, $J = 3.3$ Гц), 123.9, 123.5 (кв, $J = 271.3$ Гц), 123.3, 118.30 (кв, $J = 33.5$ Гц), 117.6, 54.1, 44.0, 33.4 м.д. Найдено, m/z : 338.1110 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 338.1111.

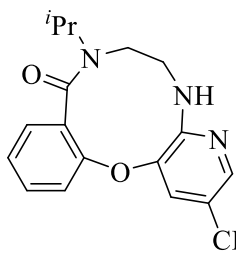


8-(Тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиридо[3,2-*b*][1,4,7]оксадиазепин-9-он (2.25l). Выход 47%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.82 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.50 – 7.41 (м, 2H), 7.19 – 7.10 (м, 3H), 7.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.98 (дд, $J = 5.2, 3.4$ Гц, 1H), 6.50 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.86 – 4.72 (м, 1H), 4.31 – 4.19 (м, 1H), 3.91 – 3.74 (м, 1H), 3.53 – 3.41 (м, 1H), 3.37 – 3.34 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 167.5, 157.2, 152.1, 142.4 (кв, $J = 4.5$ Гц), 140.4, 136.4, 131.3, 129.5, 128.4 (кв, $J = 3.3$ Гц), 127.4, 127.1, 126.5, 124.4 (кв, $J = 271$ Гц), 124.3, 123.5, 117.8, 115.3 (кв, $J = 33$ Гц), 50.7, 43.7, 43.0 м.д. Найдено, m/z : 442.0810 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 442.0808.



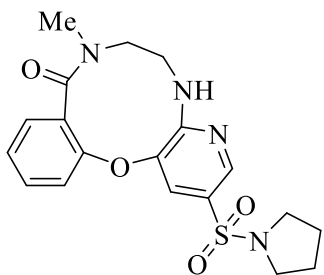
8-Бензил-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиридо[3,2-*b*][1,4,7]оксадиазепин-9-он (2.25m). Выход 40%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.37 – 8.31 (м, 1H), 7.67 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.43 – 7.22 (м, 7H), 7.18 – 7.11 (м, 1H), 7.07 (дд, $J = 8.3, 1.0$ Гц, 1H), 5.08 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 4.46 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 4.21 – 4.08 (м, 1H), 3.82 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.61 – 3.47 (м, 1H), 3.38 – 3.20 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.1, 156.1, 151.4, 142.1 (кв, $J = 4.5$ Гц), 136.9, 136.6, 131.0, 129.4, 128.8 (2С), 128.3 (кв, $J = 3.3$ Гц), 128.2 (2С), 127.7, 123.8, 123.5 (кв, $J = 271.3$ Гц), 123.3, 118.3 (кв, $J = 33.4$ Гц), 117.3, 50.6, 47.4, 44.1 м.д. Найдено, m/z : 436.1240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 436.1243.

8-Изопропил-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиридо[3,2-*b*][1,4,7]оксадиазепин-9-он (2.25n). Выход 31%, белый порошок, т.пл. 156-158 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (дд, $J = 2.2, 1.1$ Гц, 1H), 7.99 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.25 (дд, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.17 – 7.11 (м, 1H), 6.82 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 6.70 (д, J



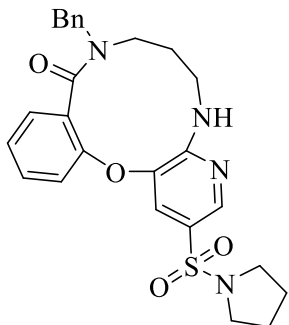
= 8.3 Гц, 1H), 4.48 (гепт, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.65 – 3.45 (м, 3H), 3.27 – 3.10 (м, 1H), 1.22 – 1.11 (м, 6H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 167.7, 158.0, 152.8, 142.4 (кв, $J = 3.8$ Гц), 135.8, 131.1, 130.1 (кв, $J = 2.8$ Гц), 129.9, 127.0, 124.4 (кв, $J = 270.9$ Гц), 123.5, 115.5 (кв, $J = 32.8$ Гц), 114.6, 48.1, 47.7, 45.8, 20.8, 20.2 м.д.

Найдено, m/z : 388.1240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 388.1243.



8-Метил-2-(пірролідин-1-илсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[і]пирідо[3,2-б][1,4,7]оксадіазецин-9-он (2.25o).

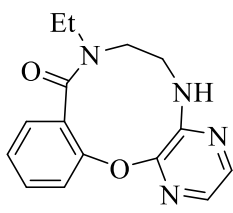
Выход 55%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.31 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.45 (ддд, $J = 8.7, 7.1, 1.9$ Гц, 1H), 7.19 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.16 – 7.06 (м, 2H), 6.28 (с, 1H), 4.01 – 3.85 (м, 1H), 3.59 – 3.44 (м, 1H), 3.43 – 3.35 (м, 1H), 3.31 – 3.24 (м, 1H), 3.20 – 3.06 (м, 4H), 2.67 (с, 3H), 1.83 – 1.67 (м, 4H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.7, 156.9, 151.6, 144.6, 137.0, 131.0, 129.4, 128.8, 124.3, 123.4, 121.8, 119.5, 53.7, 48.3 (2C), 43.0, 33.3, 25.1(2C) м.д. Найдено, m/z : 403.1436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 403.1435.



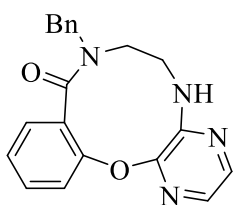
9-Бензил-2-(пірролідин-1-илсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[і]пирідо[3,2-б][1]окса[4,8]діазациклоундецин-10(5H)-он (2.25p).

Выход 32% (смесь ротамеров в соотношении 5:1), масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.29 (д, $J = 1.8$ Гц, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 8.23 (д, $J = 1.8$ Гц, $1\text{H}_{\text{побоч}}$), 7.82 (д, $J = 6.2$ Гц, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 7.51 – 7.57 (м, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 7.45 – 7.50 (м, $2\text{H}_{\text{побоч}}$), 7.22 – 7.42 (м, $6\text{H}_{\text{основ}} + 8\text{H}_{\text{побоч}}$), 7.08 (д, $J = 7.2$ Гц, $2\text{H}_{\text{основ}}$), 6.98 (т, $J = 1.8$ Гц, $1\text{H}_{\text{побоч}}$), 6.69 (т, $J = 1.9$ Гц, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 4.95 (д, $J = 15.0$ Гц, $1\text{H}_{\text{побоч}}$), 4.31 – 4.44 (м, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 3.51 – 4.06 (м, $4\text{H}_{\text{основ}} + 3\text{H}_{\text{побоч}}$), 3.34 – 3.41 (м, $2\text{H}_{\text{побоч}}$), 2.98-3.16 (м, $4\text{H}_{\text{основ}} + 4\text{H}_{\text{побоч}}$), 2.90 – 2.96 (м, $1\text{H}_{\text{побоч}}$), 2.70 (дд, $J = 13.8, 3.9$ Гц, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 2.08 – 2.28 (м, $1\text{H}_{\text{основ}} + 1\text{H}_{\text{побоч}}$), 1.64 – 1.76 (м, $1\text{H}_{\text{основ}}$), 1.48 – 1.63 (м, $4\text{H}_{\text{основ}} + 4\text{H}_{\text{побоч}}$) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (600 МГц, DMSO-d_6): δ 168.0, 167.7, 155.3, 155.0, 153.7, 151.8, 143.5, 143.2, 141.6, 137.6, 136.6, 135.7, 131.0 (2C), 130.8, 130.6 (2C), 129.2, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 127.7, 127.6, 127.2 (2C), 126.8 (2C), 126.2, 124.2, 123.9, 123.2, 120.7, 119.7, 118.0, 50.0, 47.7 (4C), 45.0, 44.2, 41.7, 41.2 (2C), 25.8, 24.7 (2C), 24.6

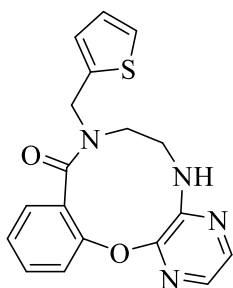
(2C), 20.8 м.д. Найдено, m/z : 493.1905 $[M+H]^+$. $C_{26}H_{29}N_4O_4S$. Вычислено, m/z : 493.1904.



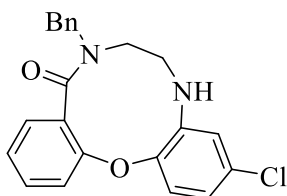
8-Этил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиразино[2,3-*b*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25q). Выход 23%, белый порошок, т.пл. 170-180 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.93 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.43 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.29 – 7.22 (м, 1H), 7.22 – 7.11 (м, 2H), 6.44 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.70 – 3.54 (м, 2H), 3.52 – 3.37 (м, 2H), 3.27 – 2.77 (м, 2H), 1.06 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 167.2, 151.9, 150.0, 145.3, 140.1, 131.2, 130.4, 130.0, 125.9, 123.9, 118.2, 49.6, 43.12, 40.7, 12.5 м.д. Найдено, m/z : 285.1345 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{17}N_4O_2$. Вычислено, m/z : 285.1346.



8-Бензил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиразино[2,3-*b*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25r). Выход 26%, белый порошок, т.пл. 164-166 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.99 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.46 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.42 – 7.25 (м, 6H), 7.25 – 7.14 (м, 2H), 6.43 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H), 5.15 – 3.88 (м, 2H), 3.61 (с, 2H), 3.45 – 3.26 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 168.0, 151.8, 150.0, 145.3, 140.3, 137.8, 131.4, 130.3, 130.3, 129.0 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 125.3, 124.0, 118.4, 49.8, 47.9, 42.8 м.д. Найдено, m/z : 347.1503 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{19}N_4O_2$. Вычислено, m/z : 347.1503.

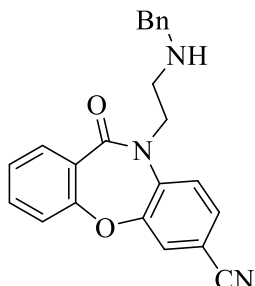


8-(Тиофен-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-9H-бензо[*i*]пиразино[2,3-*b*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25s). Выход 30%, белый порошок, т.пл. 167-169 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.96 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.50 – 7.39 (м, 2H), 7.30 – 7.15 (м, 3H), 7.11 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 6.98 (т, $J = 4.3$ Гц, 1H), 6.51 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.75 – 4.27 (м, 2H), 3.77 – 3.55 (м, 2H), 3.42 – 3.36 (м, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6): δ 167.6, 152.0, 150.0, 145.3, 140.3, 140.1, 131.6, 130.3, 130.2, 127.5, 127.0, 126.7, 125.1, 124.1, 118.4, 49.5, 43.4, 42.7 м.д. Найдено, m/z : 353.1064 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{17}N_4O_2S$. Вычислено, m/z : 353.1067.



8-Бензил-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-9H-дibenzo[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25z). Выход 6%, масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.41 – 7.25 (м, 7H), 7.19

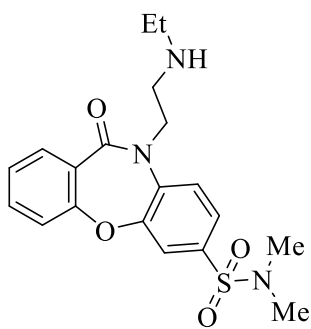
– 7.08 (м, 2H), 6.99 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.87 – 6.82 (м, 1H), 6.76 (дд, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 5.40 (т, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.85 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 4.18 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 3.45 – 3.33 (м, 1H), 3.30 – 3.19 (м, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 168.1, 153.5, 145.2, 140.6, 138.0, 131.2, 130.5, 129.6, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 126.7, 125.4, 122.8, 118.5, 118.4, 115.1, 51.7, 47.8, 47.3 м.д. Найдено, m/z : 379.1208 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 379.1208.



10-(2-(Бензиламино)этил)-11-оксо-10,11-

дигидродибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-7-карбонитрил (2.26a).

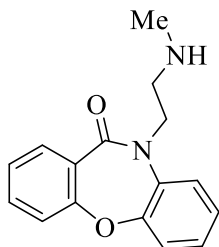
Выход 10%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.85 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.59 – 7.45 (м, 4H), 7.35 – 7.21 (м, 7H), 4.24 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.82 (с, 2H), 3.05 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.0, 159.9, 154.2, 139.8, 139.7, 134.0, 132.3, 129.8, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.1, 126.1, 126.0, 125.6, 124.6, 119.7, 117.5, 109.6, 53.5, 49.6, 46.8 м.д. Найдено, m/z : 370.1553 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 370.1550.



***N,N*-диметил-11-оксо-10-(2-(Этиламино)этил)-10,11-**

дигидродибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-7-сульфонамид (2.26b).

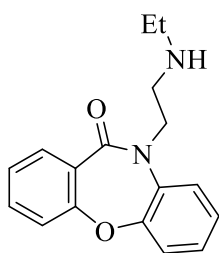
Выход 6%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.92 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.79 – 7.72 (м, 2H), 7.66 – 7.58 (м, 2H), 7.49 (дд, $J = 8.1, 1.1$ Гц, 1H), 7.37 – 7.31 (м, 1H), 4.15 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.82 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.64 (с, 6H), 2.50 (кв, 2H), 0.93 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 165.5, 160.0, 154.0, 139.4, 134.7, 132.8, 132.2, 126.6, 126.5, 125.9, 125.6, 121.1, 120.4, 49.4, 47.2, 43.6, 38.0 (2C), 15.7 м.д. Найдено, m/z : 390.1485 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 390.1482.



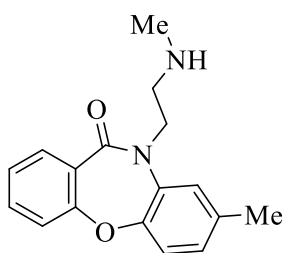
10-(2-(Метиламино)этил)дibenzo[*b,f*][1,4]оксазепин-

11(10H)-он (2.26t). Выход 45%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

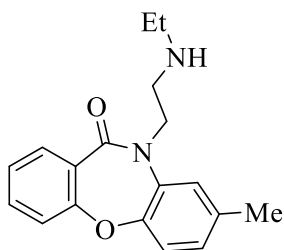
CDCl_3): δ 7.86 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.49 – 7.43 (м, 1H), 7.38 (дд, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.30 – 7.14 (м, 5H), 4.27 (с, 2H), 2.97 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.45 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.5, 160.8, 154.9, 134.9, 133.4, 132.1, 126.8, 126.7, 125.9, 125.3, 123.7, 121.6, 119.7, 49.6, 48.8, 36.2 м.д. Найдено, m/z : 291.1105 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 291.1104.



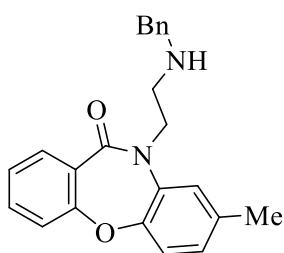
10-(2-(Этиламино)этил)дibenзо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-он (2.26u). Выход 36%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.86 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.50 – 7.43 (м, 1H), 7.38 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.31 – 7.13 (м, 5H), 4.26 (с, 2H), 3.02 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.67 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.09 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.5, 160.8, 154.9, 134.8, 133.4, 132.0, 126.8, 126.7, 125.9, 125.3, 123.7, 121.6, 119.7, 49.0, 47.3, 43.7, 15.2 м.д. Найдено, m/z : 305.1265 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 305.1260.



8-Метил-10-(2-(метиламино)этил)дibenзо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-он (2.26v). Выход 31%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.82 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.44 – 7.37 (м, 1H), 7.21 – 7.11 (м, 4H), 6.93 (дд, $J = 8.2, 2.0$ Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 2.94 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.30 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.6, 161.0, 152.8, 135.8, 134.3, 133.3, 132.0, 127.2, 126.9, 125.2, 124.1, 121.2, 119.6, 49.7, 48.7, 36.2, 21.0 м.д. Найдено, m/z : 283.1440 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 283.1441.

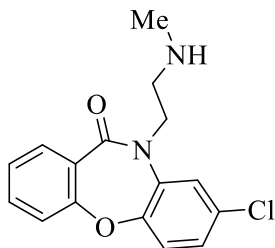


8-Метил-10-(2-(этиламино)этил)дibenзо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-он (2.26w). Выход 24%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.83 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.46 – 7.38 (м, 1H), 7.22 – 7.12 (м, 4H), 6.95 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 2.99 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.66 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.31 (с, 3H), 1.07 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.6, 161.0, 152.8, 135.7, 134.4, 133.3, 132.0, 127.2, 126.9, 125.2, 124.1, 121.1, 119.6, 49.0, 47.4, 43.8, 21.0, 15.3 м.д. Найдено, m/z : 297.1599 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 297.1598.

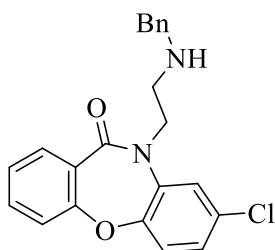


10-(2-(Бензиламино)этил)-8-метилдibenзо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-он (2.26x). Выход 19%, масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.85 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.47 – 7.40 (м, 1H), 7.34 – 7.13 (м, 9H), 6.95 (дд, $J = 8.2, 2.0$ Гц, 1H), 4.28 (с, 2H), 3.82 (с, 2H), 3.03 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.31 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 166.7, 161.0, 152.9, 140.2, 135.7, 134.3, 133.3, 132.0, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 125.2, 124.1, 121.2, 119.6,

53.5, 48.9, 47.0, 21.0 м.д. Найдено, m/z : 359.1753 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{23}N_2O_2$. Вычислено, m/z : 359.1754.

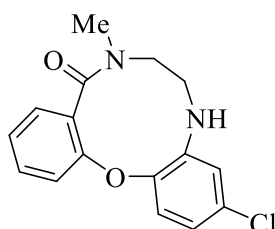


10-(2-(Метиламино)этил)-8-хлордibenzo[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.26y). Выход 57%, масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.82 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.72 (дд, $J = 7.8$, 1.8 Гц, 1H), 7.60 – 7.53 (м, 1H), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.36 – 7.24 (м, 3H), 4.12 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.74 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.70 (уш. с, 1H), 2.26 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 165.6, 160.3, 153.4, 136.3, 134.4, 132.2, 130.4, 126.9, 126.8, 126.2, 124.7, 123.3, 120.2, 49.6, 48.7, 36.3 м.д. Найдено, m/z : 303.0896 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$. Вычислено, m/z : 303.0895.



10-(2-(Бензиламино)этил)-8-хлордibenzo[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (2.26z). Выход 14%, масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.86 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.71 (дд, $J = 7.8$, 1.7 Гц, 1H), 7.61 – 7.54 (м, 1H), 7.41 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.37 – 7.16 (м, 8H), 4.15 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.69 (с, 2H), 2.79 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 165.6, 160.3, 153.4, 141.1, 136.3, 134.4, 132.2, 130.4, 128.5 (2C), 128.2 (2C), 127.0, 126.9, 126.8, 126.2, 124.8, 123.3, 120.2, 53.1, 49.0, 46.7 м.д. Найдено, m/z : 379.1210 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{20}ClN_2O_2$. Вычислено, m/z : 379.1208.

Получение **8-Метил-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-9*H*-дibenzo[*b,i*][1,4,7]оксадиазепин-9-она (2.25y).** В плоскодонную колбу объёмом 10 мл помещали раствор соединения **2.26y** (60 мг, 0.2 ммоль, 1.00 экв.) в 2 мл смеси метанол/вода (1:1) и добавляли NaOH (32 мг, 0.8 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перешивали при 60 °С в течение 18 часов, затем выливали на воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Органический слой промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – этилацетат).

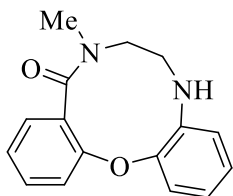


Выход 63%, масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.39 – 7.32 (м, 1H), 7.20 (дд, $J = 7.5$, 1.8 Гц, 1H), 7.14 – 7.05 (м, 2H), 6.98 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.87 (дд, $J = 8.4$, 1.0 Гц, 1H), 6.73 (дд,

$J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 5.34 (т, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.49 – 3.38 (м, 1H), 3.35 – 3.31 (м, 3H), 2.82 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.5, 153.5, 145.0, 140.7, 130.9, 130.4, 129.5, 126.4, 125.5, 122.7, 118.4 (2C), 115.4, 54.2, 46.9, 33.1 м.д. Найдено, m/z : 303.0890 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 303.0895.

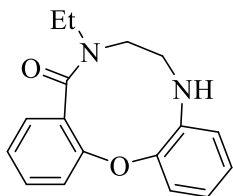
Общая методика получения соединений (2.25t-x)

Через раствор соединения **2.26t-x** (0.18 ммоль, 1 экв.) в 3 мл осушенного толуола продували аргон в течение 5 минут, затем охлаждали реакционную смесь до 0 °С и прикапывали LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 3 экв.) Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов под аргоном. Далее добавляли к реакционной смеси 1 М раствор NH_4Cl (1 мл) и 3 мл EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой (1×5 мл) и рассолом (1×5 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель на роторном испарителе под вакуумом. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – хлористый метилен/этилацетат).



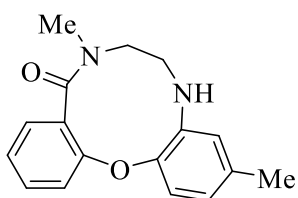
8-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (**2.25t**). Выход 57%, белый порошок, т.пл. 153-155 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.32 (ддд, $J = 8.7, 7.2, 1.8$ Гц, 1H), 7.20 – 7.01 (м, 5H), 6.93 (дд, $J = 8.1, 1.6$ Гц, 1H), 6.86 (тд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 3.71 – 3.11 (м, 5H), 2.82 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.5, 153.2, 143.1, 142.2, 130.6, 129.2, 126.5, 124.2, 124.0, 122.2, 120.9, 118.9, 117.0, 55.0, 46.3, 32.9 м.д. Найдено, m/z : 269.1288 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 269.1285.



8-Этил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

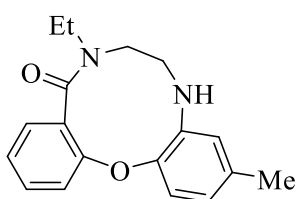
дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (**2.25u**). Выход 51%, белый порошок, т.пл. 155-157 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.33 – 7.29 (м, 1H), 7.22 – 7.16 (м, 2H), 7.13 – 6.97 (м, 3H), 6.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.74 – 3.24 (м, 6H), 3.02 – 2.75 (м, 1H), 1.15 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.1, 153.2, 142.9, 142.4, 130.5, 129.2, 126.4, 124.7, 124.4, 122.2, 120.5, 118.8, 116.2, 51.8, 47.3, 39.6, 12.5 м.д. Найдено, m/z : 283.1440 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 283.1441.



3,8-Диметил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25v). Выход 43%,
масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.32 (ддд, $J = 8.4$,
7.3, 1.8 Гц, 1H), 7.21 (дд, $J = 7.5$, 1.8 Гц, 1H), 7.05 (тд, $J = 7.4$, 1.0

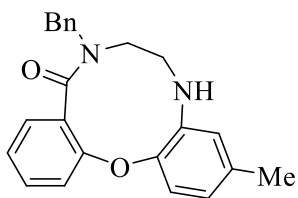
Гц, 1H), 6.98 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.80 (дд, $J = 8.4$, 1.0 Гц, 1H), 6.73 – 6.70 (м, 1H), 6.55
(ддд, $J = 8.0$, 2.1, 0.8 Гц, 1H), 5.10 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.53 – 3.36 (м, 1H), 3.32 – 3.14 (м,
3H), 2.84 (с, 3H), 2.22 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6): δ 167.6,
154.2, 143.4, 139.6, 135.5, 130.9, 129.4, 125.8, 124.8, 122.3, 119.8, 119.7, 114.6, 54.6,
47.6, 33.0, 21.2 м.д. Найдено, m/z : 283.1444 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z :
283.1441.



3-Метил-8-этил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25w). Выход 43%,
белый порошок, т.пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,
 CDCl_3): δ 7.32 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.20 (дд, $J = 7.7$, 1.8 Гц, 1H),

7.10 – 6.98 (м, 3H), 6.67 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.73 – 3.22 (м, 6H), 3.04 – 2.79 (м, 1H), 2.31
(с, 3H), 1.17 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.2, 153.5,
141.9, 140.8, 136.1, 130.4, 129.2, 124.7, 124.1, 122.1, 121.3, 119.3, 116.2, 51.8, 47.3, 39.6,
21.1, 12.5 м.д. Найдено, m/z : 297.1597 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 297.1598.



8-Бензил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-

дибензо[*b,i*][1,4,7]оксадиазецин-9-он (2.25x). Выход 56%,
белый порошок, т.пл. 175-177 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,
 CDCl_3): δ 7.39 – 7.25 (м, 7H), 7.12 – 6.98 (м, 3H), 6.70 (д, $J = 8.4$

Гц, 2H), 5.13 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 3.88 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H), 3.59 – 3.36 (м, 3H), 3.36 –
3.09 (м, 2H), 2.34 (с, 3H) м.д. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): δ 168.8, 153.7, 142.0,
140.7, 137.1, 136.1, 130.6, 129.2, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 124.4, 124.3, 122.1, 121.4,
119.2, 116.0, 51.4, 47.5, 46.9, 21.2 м.д. Найдено, m/z : 359.1755 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$.
Вычислено, m/z : 359.1754.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что эффективным методом получения диареноксазепиноновых систем с широким разнообразием заместителей на молекулярной периферии может служить двухстадийный протокол, включающий стадию взаимодействия *N*-(2,4-диметоксибензил)-2-гидроксibenзамида с различными бис-электрофильными ароматическими субстратами и последующую реакцию снятия DMВ-защиты с амидного фрагмента;
2. Показано, что из производных оксазепинонов и *N*-замещённых аминоэтанола может быть сформирован кватернизированный имидазолиновый фрагмент, что делает данные субстраты ценными прекурсорами для реакции HIRE;
3. Установлено, что направление раскрытия кватернизированного имидазолинового фрагмента, конденсированного с диареноксазепином, протекающее под действием водно-метанольного раствора основания, зависит от природы заместителей в ароматическом кольце при атоме *N*:
 - Для систем с сильными акцепторными заместителями реакция протекает с образованием только продукта расширения оксазепинового цикла;
 - Для систем с акцепторными заместителями умеренной силы в результате реакции образуется смесь, состоящая из продуктов расширения оксазепинового цикла и выброса аминоэтильного фрагмента;
 - Для систем с донорными заместителями (или незамещённых субстратов) – образуется только продукт с выбросом аминоэтильного фрагмента;
4. Показано, что *N*-аминоалкильные производные диареноксазепинонов могут быть перегруппированы в циклы среднего размера под действием гексаметилдисилазида лития.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ: «Методы анализа состава вещества», «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования».

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marsault E. Macrocycles as templates for diversity generation in drug discovery //Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology. – 2013. – С. 253-287;
2. Rezai T. et al. Testing the conformational hypothesis of passive membrane permeability using synthetic cyclic peptide diastereomers //Journal of the American Chemical Society. – 2006. – Т. 128. – №. 8. – С. 2510-2511;
3. Faulkner D. J. Marine natural products: metabolites of marine algae and herbivorous marine molluscs //Natural Product Reports. – 1984. – Т. 1. – №. 3. – С. 251-280;
4. Hussain A., Yousuf S. K., Mukherjee D. Importance and synthesis of benzannulated medium-sized and macrocyclic rings (BMRs) //RSC Advances. – 2014. – Т. 4. – №. 81. – С. 43241-43257;
5. Gradillas A., Pérez-Castells J. Macrocyclization by ring-closing metathesis in the total synthesis of natural products: reaction conditions and limitations //Angewandte Chemie International Edition. – 2006. – Т. 45. – №. 37. – С. 6086-6101;
6. Yu M. et al. Synthesis of macrocyclic natural products by catalyst-controlled stereoselective ring-closing metathesis //Nature. – 2011. – Т. 479. – №. 7371. – С. 88-93;
7. Madsen C. M., Clausen M. H. Biologically active macrocyclic compounds—from natural products to diversity-oriented synthesis //European journal of organic chemistry. – 2011. – Т. 2011. – №. 17. – С. 3107-3115;
8. Unsworth W. P. et al. Direct imine acylation: Synthesis of the proposed structures of ‘upenamide //Organic letters. – 2013. – Т. 15. – №. 2. – С. 262-265;
9. Yu X., Sun D. Macrocyclic drugs and synthetic methodologies toward macrocycles //Molecules. – 2013. – Т. 18. – №. 6. – С. 6230-6268;
10. Driggers E. M. et al. The exploration of macrocycles for drug discovery—an underexploited structural class //Nature Reviews Drug Discovery. – 2008. – Т. 7. – №. 7. – С. 608-624;
11. Marsault E., Peterson M. L. Macrocycles are great cycles: applications, opportunities, and challenges of synthetic macrocycles in drug discovery //Journal of medicinal chemistry. – 2011. – Т. 54. – №. 7. – С. 1961-2004;

12. Sumi K. et al. IOP-lowering effect of isoquinoline-5-sulfonamide compounds in ocular normotensive monkeys //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2014. – T. 24. – №. 3. – C. 831-834;
13. Zhang H. et al. Antimalarial agents from plants II. Decursivine, a new antimalarial indole alkaloid from *Rhaphidophora decursiva* //Pharmaceutical biology. – 2002. – T. 40. – №. 3. – C. 221-224;
14. Fu X. et al. Flavanone and chalcone derivatives from *Cryptocarya kurzii* //Journal of natural products. – 1993. – T. 56. – №. 7. – C. 1153-1163;
15. Peters D. H., Friedel H. A., McTavish D. Azithromycin //Drugs. – 1992. – T. 44. – №. 5. – C. 750-799;
16. Sapegin A., Osipyan A., Krasavin M. Structurally diverse arene-fused ten-membered lactams accessed via hydrolytic imidazoline ring expansion //Organic & biomolecular chemistry. – 2017. – T. 15. – №. 14. – C. 2906-2909;
17. Osipyan A. et al. Rare Medium-Sized Rings Prepared via Hydrolytic Imidazoline Ring Expansion (HIRE) //The Journal of organic chemistry. – 2018. – T. 83. – №. 17. – C. 9707-9717;
18. Reutskaya E. et al. Rethinking Hydrolytic Imidazoline Ring Expansion: A Common Approach to the Preparation of Medium-Sized Rings via Side-Chain Insertion into [1.4]Oxa- and [1.4]Thiazepinone Scaffolds //The Journal of organic chemistry. – 2018. – T. 84. – №. 4. – C. 1693-1705;
19. Parker D. et al. (ed.). Macrocyclic synthesis: a practical approach. – Oxford University Press, 1996. – T. 2;
20. Chaudhuri P., Wieghardt K. The chemistry of 1, 4, 7-triazacyclononane and related tridentate macrocyclic compounds //Prog. Inorg. Chem. – 1987. – T. 35. – C. 329-436;
21. Wieghardt K. The active sites in manganese-containing metalloproteins and inorganic model complexes //Angewandte Chemie International Edition in English. – 1989. – T. 28. – №. 9. – C. 1153-1172;
22. Wu A. J., Penner-Hahn J. E., Pecoraro V. L. Structural, spectroscopic, and reactivity models for the manganese catalases //Chemical Reviews. – 2004. – T. 104. – №. 2. – C. 903-938;

23. Hage R. et al. Efficient manganese catalysts for low-temperature bleaching //Nature. – 1994. – T. 369. – №. 6482. – C. 637-639;
24. De Vos D. E. et al. Epoxidation of terminal or electron-deficient olefins with H₂O₂, catalysed by Mn-trimethyltriazacyclonane complexes in the presence of an oxalate buffer //Tetrahedron Letters. – 1998. – T. 39. – №. 20. – C. 3221-3224;
25. Hegg E. L., Burstyn J. N. Copper (II) macrocycles cleave single-stranded and double-stranded DNA under both aerobic and anaerobic conditions //Inorganic Chemistry. – 1996. – T. 35. – №. 26. – C. 7474-7481;
26. Ehmann A. et al. (1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane) iron (III)-mediated cleavage of DNA: detection of selected protein-DNA interactions //Nucleic acids research. – 1998. – T. 26. – №. 9. – C. 2086-2091;
27. Young M. J., Chin J. Dinuclear copper (II) complex that hydrolyzes RNA //Journal of the American Chemical Society. – 1995. – T. 117. – №. 42. – C. 10577-10578;
28. Hegg E. L. et al. Hydrolysis of double-stranded and single-stranded RNA in hairpin structures by the copper (II) macrocycle Cu([9]aneN₃)Cl₂ //Inorganic chemistry. – 1997. – T. 36. – №. 8. – C. 1715-1718;
29. Bunce R. A., Schammerhorn J. E. Dibenzo-fused seven-membered nitrogen heterocycles by a tandem reduction-lactamization reaction //Journal of heterocyclic chemistry. – 2006. – T. 43. – №. 4. – C. 1031-1035;
30. Yadav N. et al. Tricyclic dihydrobenzoxazepine and tetracyclic indole derivatives can specifically target bacterial DNA ligases and can distinguish them from human DNA ligase I //Organic & biomolecular chemistry. – 2015. – T. 13. – №. 19. – C. 5475-5487;
31. Shi J. et al. Microwave-Assisted intramolecular ullmann diaryl etherification as the post-ugi annulation for generation of dibenz[b,f][1,4]oxazepine scaffold //The Journal of organic chemistry. – 2016. – T. 81. – №. 21. – C. 10392-10403;
32. Feng J. B., Wu X. F. Oxidative synthesis of quinazolinones under metal-free conditions //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017. – T. 54. – №. 1. – C. 794-798;
33. Chen Y. et al. Ligand Controlled Chemoselective One-Pot Synthesis of Dibenzothiazepines and Dibenzoxazepinones via Twice Copper-Catalyzed Cross Coupling. – 2017;

34. Liu Y. et al. Regioselective synthesis of fused oxazepinone scaffolds through one-pot Smiles rearrangement tandem reaction //ACS combinatorial science. – 2011. – T. 13. – №. 5. – C. 547-553;
35. Zhang Z. et al. Cu-catalyzed one-pot synthesis of fused oxazepinone derivatives via sp^2 C–H and O–H cross-dehydrogenative coupling //Organic Chemistry Frontiers. – 2016. – T. 3. – №. 7. – C. 799-803;
36. Tselikhovsky D., Buchwald S. L. Concise palladium-catalyzed synthesis of dibenzodiazepines and structural analogues //Journal of the American Chemical Society. – 2011. – T. 133. – №. 36. – C. 14228-14231;
37. Wang S. et al. MeOTf-and TBD-Mediated carbonylation of ortho-arylanilines with CO_2 leading to phenanthridinones //The Journal of organic chemistry. – 2016. – T. 81. – №. 15. – C. 6672-6676;
38. Shen C., Wu X. F. Base-regulated tunable synthesis of pyridobenzoxazepinones and pyridobenzoxazines //Catalysis Science & Technology. – 2015. – T. 5. – №. 9. – C. 4433-4443;
39. Shen C., Neumann H., Wu X. F. A highly-efficient palladium-catalyzed aminocarbonylation/ S_NAr approach to dibenzoxazepinones //Green Chemistry. – 2015. – T. 17. – №. 5. – C. 2994-2999;
40. Yuan Y., Wu X. F. Palladium-Catalyzed Carbonylative Synthesis of *N*-Heterocycles from 1-Chloro-2-fluorobenzenes //European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – T. 2019. – №. 11. – C. 2172-2175;
41. Alajarín M., Vidal A., Tovar F. The consecutive [2+2] cycloaddition-ring expansion route to diastereomeric 1, 4-diazepin-5-ones from imino-ketenimines. Alternative intramolecular transamidation of β -lactams //Tetrahedron. – 2005. – T. 61. – №. 6. – C. 1531-1537;
42. VanAllan J. A. The Rearrangement of 2-Carboxymethylmercaptoimidazolidine //The Journal of Organic Chemistry. – 1956. – T. 21. – №. 2. – C. 193-196;
43. Campaigne E., Wani M. C. Reactions of Ethylenethiourea with α - and β -Halo Acids and Derivatives¹ //The Journal of Organic Chemistry. – 1964. – T. 29. – №. 7. – C. 1715-1719;

44. Kushakova P. M., Ramsh S. M., Garabadgiu A. V. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halo-carboxylic acids and their esters. 1. Alkylation of ethylene thiourea // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – T. 42. – №. 2. – C. 221-226;
45. Temple Jr. D. L. et al. Substituted 6,7-dihydroimidazo[1,2-a]purin-9(4H)-ones // *Journal of medicinal chemistry*. – 1980. – T. 23. – №. 11. – C. 1188-1198;
46. Yin P. et al. Synthesis of 2, 4-diaminoquinazolines and tricyclic quinazolines by cascade reductive cyclization of methyl *N*-cyano-2-nitrobenzimidates // *The Journal of organic chemistry*. – 2012. – T. 77. – №. 6. – C. 2649-2658;
47. Chou S. Y. et al. Kilogram-Scale Synthesis of a Highly Selective α_1 -Adrenoceptor Antagonist (DL-028A) // *Organic process research & development*. – 2002. – T. 6. – №. 3. – C. 273-278;
48. Sherrill M. L. et al. The condensation of 4,6-dichloroquinazoline with ethylaminoethanol and with 2-chloroethylethylamine. The formation of a tricyclic fused ring compound¹ // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1954. – T. 19. – №. 5. – C. 699-710;
49. Li Z., Undheim K. Selective mono- and 1,4-Di-*N*-Alkylations of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1998. – T. 52. – №. 10. – C. 1247-1253;
50. Heidelberger C. et al. Amidine als Zwischenprodukte bei Umamidierungsreaktionen. 9. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen // *Helvetica Chimica Acta*. – 1981. – T. 64. – №. 2. – C. 399-406;
51. Wang X. et al. Effect of 3d transition elements substitution for Ni in $\text{Ni}_2\text{Mn}_{1+x}\text{Sn}_{1-x}$ on the phase stability and magnetic properties: A first principle investigation // *Journal of magnetism and magnetic materials*. – 2014. – T. 368. – C. 286-294;
52. Ali M. A. et al. Fe^{3+} -exchanged clay catalyzed transamidation of amides with amines under solvent-free condition // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55. – №. 7. – C. 1316-1319;
53. Becerra-Figueroa L., Ojeda-Porras A., Gamba-Sánchez D. Transamidation of carboxamides catalyzed by Fe (III) and water // *The Journal of organic chemistry*. – 2014. – T. 79. – №. 10. – C. 4544-4552;
54. Eldred S. E. et al. Catalytic transamidation under moderate conditions // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – T. 125. – №. 12. – C. 3422-3423;

55. Pathare S. P., Jain A. K. H., Akamanchi K. G. Sulfated tungstate: a highly efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines //RSC advances. – 2013. – T. 3. – №. 21. – C. 7697-7703;
56. Gu D. W., Guo X. X. Synthesis of N-arylcarboxamides by the efficient transamidation of DMF and derivatives with anilines //Tetrahedron. – 2015. – T. 71. – №. 48. – C. 9117-9122;
57. Nguyen T. B. et al. Boric acid: a highly efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines //Organic letters. – 2012. – T. 14. – №. 12. – C. 3202-3205;
58. Allen C. L., Atkinson B. N., Williams J. M. J. Transamidation of primary amides with amines using hydroxylamine hydrochloride as an inorganic catalyst //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – T. 51. – №. 6. – C. 1383-1386;
59. Wu J. W. et al. Benzoic Acid-Catalyzed Transamidation Reactions of Carboxamides, Phthalimide, Ureas and Thioamide with Amines //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2014. – T. 356. – №. 11-12. – C. 2429-2436;
60. Srinivas M. et al. A metal-free approach for transamidation of amides with amines in aqueous media //Tetrahedron letters. – 2015. – T. 56. – №. 33. – C. 4775-4779;
61. Rasheed S. et al. Sulphuric acid immobilized on silica gel ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$) as an eco-friendly catalyst for transamidation //RSC Advances. – 2015. – T. 5. – №. 14. – C. 10567-10574;
62. Li G. et al. Highly chemoselective, transition-metal-free transamidation of unactivated amides and direct amidation of alkyl esters by N–C/O–C cleavage //Journal of the American Chemical Society. – 2019. – T. 141. – №. 28. – C. 11161-11172.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Кристаллографические данные для соединений **2.25a**, **2.25e**, **2.25n** и **2.25q**

1	2	3	4	5
Номер соединения	2.25a	2.25e	2.25n	2.25q
Эмпирическая формула	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂
Молекулярная масса	369.41	327.33	347.46	284.32
Температура/К	100.00(10)	100.00(10)	100.02(10)	100.01(10)
Сингония	триклинная	моноклинная	моноклинная	моноклинная
Пространственная группа	P-1	C2/c	P21/c	P21/c
a/Å	8.4683(3)	15.7437(2)	8.2447(2)	6.37480(10)
b/Å	9.2877(3)	13.26120(10)	13.6103(2)	10.2267(3)
c/Å	13.4466(5)	15.1112(2)	15.1323(3)	21.1952(4)
α/°	89.670(3)	90	90	90
β/°	77.863(3)	93.8550(10)	101.428(2)	96.609(2)
γ/°	63.256(4)	90	90	90
Объем/Å ³	918.55(6)	3147.78(6)	1664.37(6)	1372.60(5)
Z	2	8	4	4
расч. г/см ³	1.336	1.381	1.387	1.376
μ/мм ⁻¹	0.698	0.832	1.019	0.775
F(000)	388.0	1376.0	689.0	600.0
Размер кристалла/мм ³	0.7 × 0.6 × 0.3	0.32 × 0.28 × 0.2	0.4 × 0.3 × 0.1	0.24 × 0.18 × 0.05
Излучение	CuKα (λ = 1.54184)	CuKα (λ = 1.54184)	CuKα (λ = 1.54184)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ диапазон/°	10.722 до 141.086	8.726 до 155.954	8.818 до 140.74	8.4 до 155.488
Диапазон индексов	-10 ≤ h ≤ 7, -11 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 16	-19 ≤ h ≤ 19, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 19	-10 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 17	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -21 ≤ l ≤ 26
Число отражений	8269	29867	9831	10827
Число независимых отражений	3501 [R _{int} = 0.0319, R _{sigma} = 0.0345]	3338 [R _{int} = 0.0289, R _{sigma} = 0.0142]	3162 [R _{int} = 0.0264, R _{sigma} = 0.0230]	2858 [R _{int} = 0.0285, R _{sigma} = 0.0262]
Данные/параметры	3501/0/253	3338/0/218	3162/0/237	2858/0/191
Точность приближения F ₂	1.056	1.043	1.031	1.041
Окончательные факторы расходимости [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0437, wR ₂ = 0.1165	R ₁ = 0.0368, wR ₂ = 0.0972	R ₁ = 0.0449, wR ₂ = 0.1177	R ₁ = 0.0394, wR ₂ = 0.1051

1	2	3	4	5
Окончательные факторы расходимости [все данные]	$R_1 = 0.0461,$ $wR_2 = 0.1193$	$R_1 = 0.0372,$ $wR_2 = 0.0976$	$R_1 = 0.0472,$ $wR_2 = 0.1198$	$R_1 = 0.0423,$ $wR_2 = 0.1075$
Максимальное и минимальное значение пиков остаточной электронной плотности / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.52/-0.69	0.51/-0.45	0.45/-0.45	0.62/-0.61
CCDC	1993159	1993156	1993158	1993157