

НОВЫЕ АЗЕПИНО-ФУРАНОВЫЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ В РЕАКЦИИ 4-АРОИЛ-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО[*d*]АЗЕПИНОВ И 2-АРОИЛ-4,5-ДИГИДРОФЕНАНТРЕНО[1,2-*d*]АЗЕПИНОВ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ

© 2021 г. А. А. Зубенко^а, А. С. Морковник^б, Л. Н. Диваева^{б,*}, В. С. Сочнев^б,
О. П. Демидов^с, А. Н. Бодряков^а, Л. Н. Фетисов^а, К. Н. Кононенко^а,
М. А. Бодрякова^а, А. И. Клименко^а

^а Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, 346406, Россия

^б Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^с Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355017 Россия

*e-mail: divaeva@mail.ru

Поступило в Редакцию 23 марта 2021 г.

После доработки 25 марта 2021 г.

Принято к печати 8 апреля 2021 г.

4-Ароил-1,2-дигидробензо[*d*]азепины, а также их фенантро[1,2-*d*]азепиновые кетоаналоги при действии формальдегида в присутствии кислотно-основных катализаторов могут претерпевать диастереоселективное превращение в спироциклические системы, содержащие два спиросочлененных гетерокольца – тетрагидроазепиновое и бифункционализированное тетрагидрофурановое. Данная трансформация обеспечивается сочетанием азепин-азепиновой рециклизации субстратов с последующей спироциклизацией ее продуктов.

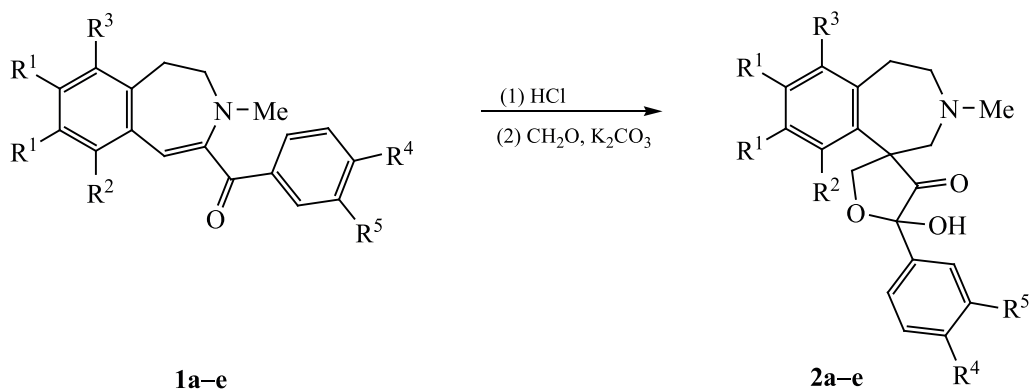
Ключевые слова: 4-ароил-1,2-дигидробензо[*d*]азепины, 2-ароил-4,5-дигидрофенантreno[1,2-*d*]азепины, азепин-азепиновая рециклизация, спиро[бенз[*d*]азепино-1,3'-фуран]-4'(5'*H*)-оны

DOI: 10.31857/S0044460X21050061

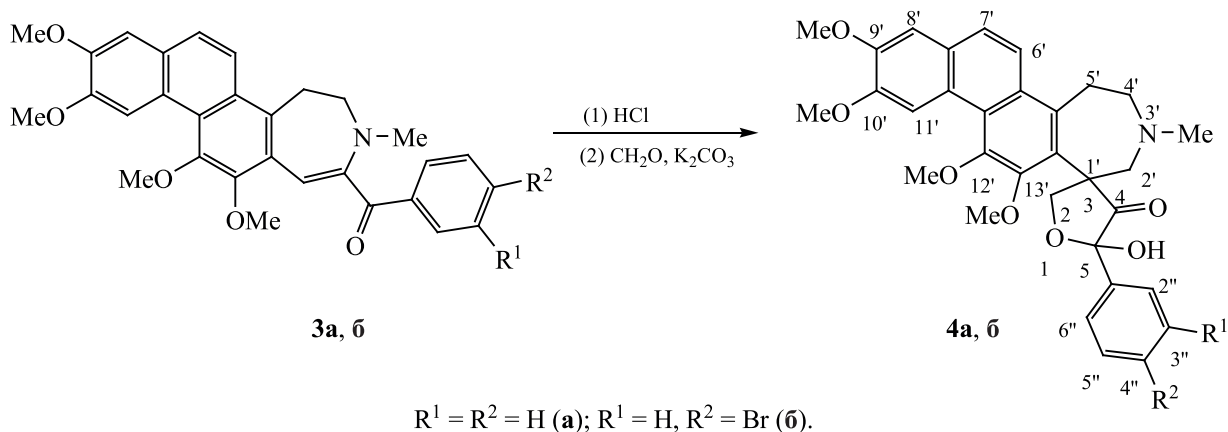
Гидрированные азепины представляют немалый практический интерес, так как обладают широким спектром биологической активности: антигипертензивной [1, 2], антидиабетической [3] антипсихотической [4-6], противораковой [7], антидепрессантной [8], входят в состав некоторых алкалоидов [9–13] и целого ряда лекарственных препаратов [14]. 4-(Гетеро)ароил-1,2-дигидробензо[*d*]азепины, а также их фенантро[1,2-*d*]азепиновые и азепино[4,5-*b*]индольные кетоаналоги с недавних пор стали относительно доступными соединениями, так как легко получаются из четвертичных солей 3,4-дигидроизохинолинов, в том

числе из алкалоида котарнина [15–17], 3,4-дигидронафто[2,1-*f*]изохинолинов [18], образующихся при рециклизации алкалоида глауцина [19], а также 3,4-дигидро-β-карболинов [20]. Данную трансформацию проводят посредством рециклизации указанных солей фенацил(гетероароилметил)галогенидами. Такого рода ацилдигидроазепины весьма привлекательны своим синтетическим потенциалом, так как в силу принадлежности к циклическим аналогам енаминов должны обладать высокой реакционной способностью, в частности, кислотно-основной амбифильностью и лабильным, склонным к раскрытию, дигидроазе-

Схема 1.



$R^{1-3} = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Br}$ (**a**); $R^1 = \text{MeO}$, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Br}$ (**б**); $R^1 R^1 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^2 = \text{MeO}$, $R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Br}$ (**в**); $R^1 R^1 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^2 = \text{MeO}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = R^5 = \text{Cl}$ (**г**); $R^1 R^1 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^2 = \text{MeO}$, $R^3 = \text{Br}$, $R^4 = R^5 = \text{H}$ (**д**); $R^1 R^1 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^2 = \text{MeO}$, $R^3 = R^4 = \text{Br}$, $R^5 = \text{H}$ (**е**).



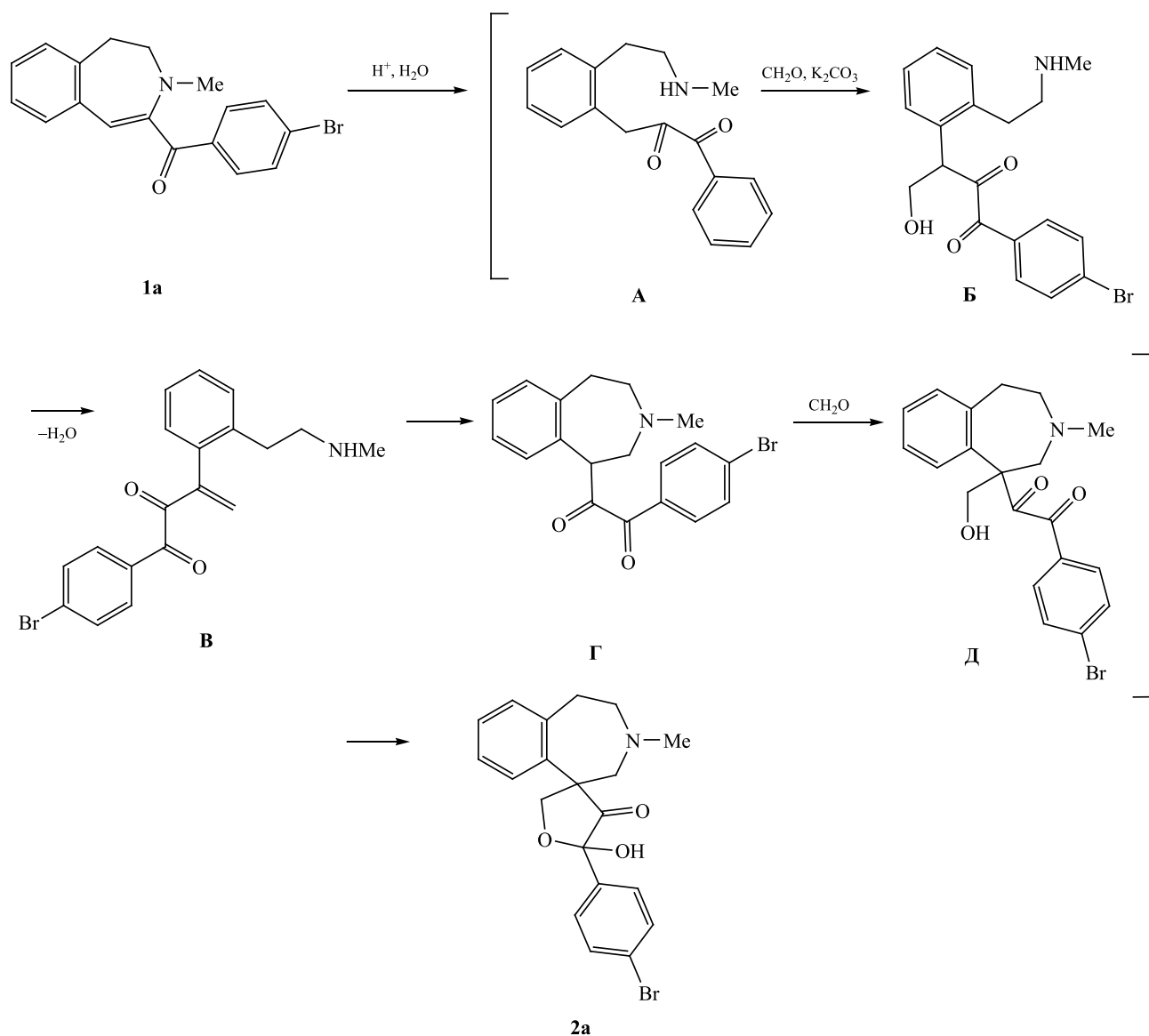
$R^1 = R^2 = \text{H}$ (**a**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$ (**б**).

пиновым гетерокольцом. Это последнее свойство в сочетании с наличием в гетерокольце активной функциональной группы создает хорошие предпосылки для различного рода рециклизаций указанных азепинов. Действительно, недавно нами было продемонстрировано [21], что все три вышепоименованные кетодигидроазепиновые системы при взаимодействии с *o*-фенилендиамином, выступающим в роли N,N-бинуклеофила, претерпевают кислотно-катализируемую рециклизацию, образуя *o*-(хиноксалин-2-ил)метил- β -арилэтиламин, α -хиноксалилметилтриптамин и 2-хиноксалилметил- β -(фенантрен-1-ил)этиламин соответственно. Будучи представителями близких и к тому же практически неизвестных структурных

аналогов жизненно важных биогенных β -арил-(гетарил)этиламин с гетарилметильной группой по соседству с β -аминоэтильной, эти соединения весьма интересны как потенциальные нейротропные агенты.

В настоящей работе на примере реакций 4-арил-1,2-дигидробензо[*d*]азепинов **1a–e** и их фенантро[1,2-*d*]азепиновых кетоаналогов **3a, б** с формальдегидом нами установлено, что такого рода конденсированные ацилдигидроазепины могут, в принципе, рециклизоваться и при взаимодействии с электрофильными агентами. В случае формальдегида этим, однако, реакция не ограничивается, а протекает по пути дальнейшей спироциклизации при участии формальдегида. В результате ее ко-

Схема 2.

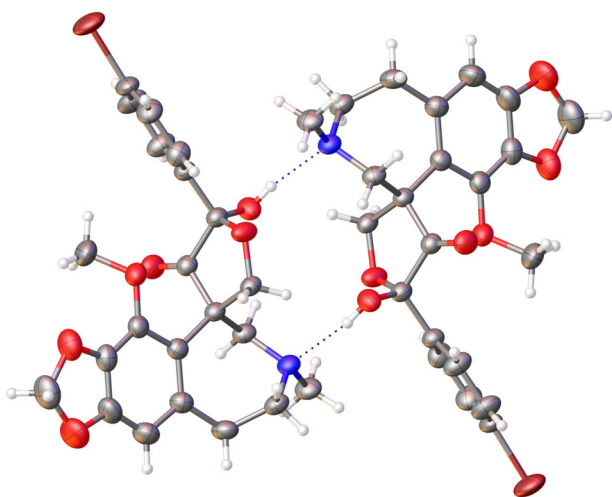


нечными продуктами оказываются довольно-таки уникальные по структуре спироциклические системы **2** и **4**, содержащие два спирочлененных гетерокольца – тетрагидроазепиновое и бифункционализированное тетрагидрофурановое с почти не встречающимся в литературе типом функционализации (схема 1).

Эта довольно-таки сложная трансформация проводится двухэтапно, в однореакторном режиме, в условиях кислотно-основного катализа. При этом первым ее этапом является протекающее в отсутствие электрофильного реагента кислот-

но-катализируемое раскрытие гетерокольца путем кратковременного кипячения раствора субстрата в этаноле, подкисленного соляной кислотой. На втором этапе в реакционную смесь добавляется реагент (формалин) и избыток K_2CO_3 в качестве основного катализатора, после чего смесь кипятят до завершения реакции.

Суть протекающих при этом процессов может быть проиллюстрирована на примере простейшего субстрата **1a** схемой 2. Из представленной схемы следует, что продуктом раскрытия гетерокольца кетосубстрата **1a** является трифунк-



Общий вид молекулы соединения **2в** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

нализированный 3-{2-[2-(метиламино)этил]фенил}-1-фенилпропан-1,2-дион **A**. На втором этапе, на его начальной фазе, происходит завершение рециклизации, при котором из диона **A** образуются гидроксиметилпроизводное **B**, затем непредельный аминодикетон **B** и наконец, посредством внутримолекулярной реакции Михаэля и в качестве продукта рециклизации – функционализированный 1,2,4,5-тетрагидробенз[*d*]азепин **Г** с иным, чем у субстрата **1a**, расположением и характером функциональной группы, который и является продуктом рециклизации соединения **1a**. Как следует из схемы 2, такая квази-вырожденная азепин-азепиновая рециклизация идет с перестройкой гидрированного азепинового цикла посредством вычленения из него атома углерода положения 4

и его замены атомом углерода гидроксиметильной группы.

Дальнейшая спироциклизация рециклизованного соединения **Г** включает его предварительное гидроксиметилирование по положению 5 азепинового цикла, после чего образующееся гидроксиметилпроизводное **Д** претерпевает спонтанную изомеризацию с замыканием гидрокситетрагидрофуранонового цикла и превращением в конечный спироциклический продукт **2a**.

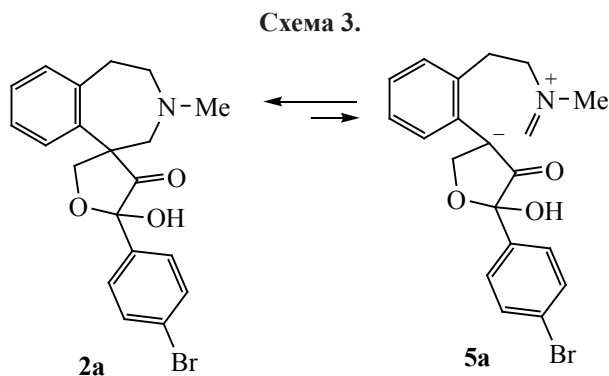
По данным исследования методом РСА одной из спироциклических структур – 5-гидрокси-6',7',8',9'-тетрагидро-2*H*-спиро[фуран-3,5'-бензо[1,2-*d*]азепин]-4(5*H*)-она **2в** – показано, что это соединение представляет собой рацемат диастереомерных форм (3*R*,5*S*) и (3*S*,5*R*) (см. рисунок).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **2в** и остальных полученных спироциклических структур типа **2**, **4** наблюдаются сигналы лишь одной энантиомерной пары, из чего следует, что описанная реакция отличается достаточно высокой диастереоселективностью. Данное обстоятельство может быть объяснено совместным влиянием термодинамического фактора и обратимости последней стадии спироциклизации. Не исключен также и вклад еще одного варианта обратимой диссоциации спиросструктур **2**, **4** – с раскрытием семичленного цикла посредством гетеролиза связи С–С азепинового цикла и образованием резонансно- и сольватно-стабилизированных цвиттер-ионных структур, например в простейшем случае структуры **5a** (схема 3).

Таким образом, реакция 4-ароил-1,2-дигидробензо[*d*]азепинов и 2-ароил-4,5-дигидрофенантрено[1,2-*d*]азепинов с формальдегидом представляет собой простой и эффективный способ осуществления довольно сложной диастереоселективной трансформации, которая позволяет в однократном режиме получать необычные, фармакологически интересные спироциклические структуры со спиросочлененными тетрагидроазепиновым и функционализированным тетрагидрофурановым гетероциклами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР в ДМСО-*d*₆ (30°C) соединений **1e**, **2**, **4** сняты на спектрометре Bruker Avance-600



(600 МГц). Химические сдвиги ядер ^1H и ^{13}C даны относительно остаточных сигналов дейтерорасщепителя. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ (пластины с Al_2O_3 III степени активности, элюент CHCl_3 , проявление парами иода во влажной камере). Элементный анализ соединений **1e**, **2a**, **2d**, **2e** проведен классическим методом микроанализа [22]. Масс-спектры высокого разрешения спиросоединений **2b–g**, **4a**, **6** регистрировали на приборе Bruker UHR-TOF MaxisTM Impact.

Кристаллографические данные для соединения **2b** были получены на дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного источника рентгеновского излучения с медным анодом и двумерного ПЗС-детектора Atlas S2. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проводили с помощью специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41 [23]. Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT [24] и уточнены с помощью программы ShelXL [25]. Молекулярная графика и представление структур для публикации были выполнены с помощью программного пакета Olex2 ver 1.2.7. [26]. Дополнительные кристаллографические данные для этой статьи можно бесплатно получить в Кембриджском центре структурных данных по адресу <http://www.ccdc.cam.ac.uk> (CCDC 2068033).

Исходные соединения **1a**, **г** предоставлены фирмой «InterBioScreen Ltd» (Россия). Синтез исходных азепинов **1b** [15], **1в** [16], **1d** [17], **3a**, **б** [18] осуществляли по соответствующим методикам.

(4-Бром-10-метокси-7-метил-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-d]азепин-8-ил)-(4-бромфенил)метанон (1e). Смесь 1.2 г (0.003 моль) перхлората бромкотарнина [17], 0.83 г (0.003 моль) 4-бромфенацилбромиды, 1 г NaHCO_3 , 4 мл H_2O и 12 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ кипятили при перемешивании 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали из горячей суспензии (40–45°C), затем промывали этанолом (3×10 мл) и водой (5×15 мл). Выход 1.20 г (81%), т. пл. 186–187°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.56 с (3H, NMe), 3.10–3.12 м (2H, H⁵), 3.24–3.26 м (2H, H⁶), 3.84 с

(3H, OMe), 6.06 с (1H, H⁹), 6.09 с (2H, H¹), 7.73–7.75 м (2H, H^{3',5'}), 7.84–7.86 м (2H, H^{2',6'}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ_{C} , м. д.: 33.17, 41.31, 53.23, 59.62, 95.87, 101.41, 103.01, 122.34, 126.86, 131.09, 131.41, 133.10, 134.99, 136.10, 139.38, 145.26, 145.33, 193.50. Найдено, %: С 48.16; Н 3.20; Br 32.05; N 2.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 48.51; Н 3.46; Br 32.27; N 2.83.

Общая методика получения спиро(бенз[d]азепино-1,3'-фуран)-4'(5'H)-онов 2a–e, 4a, б. Суспензию 3 ммоль азепина **1a–e** или **3a**, **б** в 12 мл 2.5%-ного раствора HCl в этаноле кипятили 20 мин. После охлаждения добавляли 4 мл 20%-ного водного раствора формальдегида, 6 мл воды и 3 г K_2CO_3 . Полученную смесь кипятили при перемешивании 40 мин. После охлаждения добавляли 20 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×15 мл). Соединения **2**, **4** очищали перекристаллизацией из подходящего растворителя.

5'-(4-Бромфенил)-5'-гидрокси-3,4,4-триметил-2,3,4,5-тетрагидро-2'H-спиро(бензо[d]азепин-1,3'-фуран)-4'(5'H)-он (2a). Выход 1.04 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 203–206°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.03 с (3H, Me), 1.13 с (3H, Me), 2.12 д (1H, H⁵, J 14.6), 2.38 д (1H, H⁵, J 15.2), 2.48 (3H, NMe), 2.65 с (2H, H²), 3.82 д (1H, H^{2'}, J 10.5), 4.01–4.04 м (1H, H^{2'}), 4.51 с (1H, OH), 6.89 д (1H, H⁶, J 7.3), 7.16 т (1H, H⁸, J 7.3), 7.24–7.26 м (3H, H^{7,2'',6''}), 7.44 д (2H, H^{3'',5''}, J 8.2), 7.71 д (1H, H⁹, J 8.1). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ_{C} , м. д.: 14.05, 20.05, 20.68, 23.13, 38.69, 54.90, 59.67, 69.44, 120.00, 126.49, 126.85, 129.16, 130.43, 131.12, 132.04, 141.61, 170.20, 209.98. Найдено, %: С 61.13; Н 5.49; Br 18.27; N 3.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.62; Br 18.57; N 3.25.

5'-(4-Бромфенил)-5'-гидрокси-7,8-диметокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-2'H-спиро(бензо[d]азепин-1,3'-фуран)-4'(5'H)-он (2b). Выход 1.17 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–161°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.03 т (1H, H⁵, J 11.7), 2.29 с (3H, NMe), 2.36 д (1H, H⁵, J 12.5), 2.76 д. д (1H, H⁴, J 15.4, 5.9), 2.91–2.92 м

¹ Цифрами с одним штрихом указаны положения тетрагидрофуранового заместителя (в соединениях **2a**, **б**), азепинового цикла (в соединениях **2b–e**, **4a**, **б**), с двумя штрихами (здесь и далее) – арильного заместителя.

(2H, H^{2,4}), 3.02 д. д (1H, H², *J* 15.1, 11.7), 3.09 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 4.46 д (1H, H², *J* 9.7), 4.72 д (1H, H², *J* 9.7), 5.60 с (1H, OH), 6.80 с (1H, H⁶), 7.47 д (2H, H^{2,6''}, *J* 8.1), 7.53 с (1H, H⁹), 7.60 д (2H, H^{3,5''}, *J* 8.2). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 35.51, 48.00, 54.45, 56.13, 57.26, 62.43, 72.83, 98.51, 111.99, 115.55, 122.06, 122.17, 128.69, 128.88, 130.90, 132.35, 133.77, 137.63, 145.53, 146.98, 213.42. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 462.0909 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₃BrNO₅: 462.0911).

5-(4-Бромфенил)-5-гидрокси-4'-метокси-7'-метил-6',7',8',9'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-3,5'-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*d*]азепин)-4(5H)-он (2в). Выход 1.05 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 199–201°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.34 с (3H, NMe), 2.48–2.50 м (1H, H⁹), 2.51–2.55 м (1H, H⁹), 2.62 с (3H, OMe), 2.66 д (1H, H⁸, *J* 13.4), 2.71–2.76 м (1H, H⁸), 2.80–2.83 м (2H, H⁶), 2.85–2.90 м (1H, H⁶), 4.15 д (1H, H², *J* 9.0), 4.66 д (1H, H², *J* 9.0), 5.87 д (2H, H², *J* 27.6), 6.50 с (1H, OH), 7.21 с (1H, H¹⁰), 7.57 д (2H, H^{2,6''}, *J* 8.7), 7.60 д (2H, H^{3,5''}, *J* 8.7). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 32.40, 46.24, 52.34, 55.38, 56.12, 59.94, 71.95, 97.66, 101.06, 105.79, 121.35, 125.94, 128.83, 130.29, 135.10, 135.84, 139.38, 139.42, 147.25, 208.98. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 476.0714 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₃BrNO₆: 476.0703).

5-(3,4-Дихлорфенил)-5-гидрокси-4'-метокси-7'-метил-6',7',8',9'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-3,5'-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*d*]азепин)-4(5H)-он (2г). Выход 0.94 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–207°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.34 с (3H, NMe), 2.50–2.54 м (1H, H⁹), 2.67 д (1H, H⁹, *J* 13.5), 2.69 с (3H, OMe), 2.75 д. д. д (1H, H⁸, *J* 15.3, 9.8, 2.2), 2.81 д. д. д (1H, H⁸, *J* 12.0, 7.2, 2.1), 2.84–2.89 м (1H, H⁶), 3.07 д (1H, H⁶, *J* 13.4), 4.18 д (1H, H², *J* 9.0), 4.67 д (1H, H², *J* 9.1), 5.89 д. д (2H, H², *J* 30.1, 1.0), 6.51 с (1H, OH), 7.38 с (1H, H¹⁰), 7.59 д. д (1H, H^{6''}, *J* 8.4, 2.0), 7.68 д (1H, H^{5''}, *J* 8.4), 7.75 д (1H, H^{2''}, *J* 2.0). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 32.60, 46.32, 52.27, 55.45, 56.26, 60.22, 72.24, 97.10, 101.34, 105.96, 125.96, 126.96, 128.46, 129.81, 130.18, 130.74, 135.16, 135.83, 139.30, 140.96, 147.32, 208.60. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 466.0824 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₂Cl₂NO₆: 466.0819).

10'-Бром-5-гидрокси-4'-метокси-7'-метил-5-фенил-6',7',8',9'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-

3,5'-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*d*]азепин)-4(5H)-он (2д). Выход 1.25 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 204–205°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.39 с (3H, NMe), 2.59 с (3H, OMe), 2.65–2.71 м (1H, H⁹), 2.79 д (1H, H⁹, *J* 13.6), 2.81–2.84 м (1H, H⁸), 2.85–2.89 м (1H, H⁸), 3.12–3.20 м (2H, H⁶), 4.21 д (1H, H², *J* 8.8), 4.71 д (1H, H², *J* 8.8), 5.99 д. д (2H, H², *J* 15.4, 1.0), 7.12 с (1H, OH), 7.35–7.42 м (3H, H^{3''-5''}), 7.67–7.69 м (2H, H^{2,6''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 28.68, 44.75, 45.17, 52.94, 53.83, 56.18, 58.49, 71.43, 97.11, 101.50, 125.84, 126.48, 127.11, 127.24, 127.63, 127.84, 128.07, 133.64, 146.00, 208.80. Найдено, %: C 55.28; H 4.31; Br 16.94; N 2.76. C₂₂H₂₂BrNO₆. Вычислено, %: C 55.48; H 4.66; Br 16.78; N 2.94.

10'-Бром-5-(4-бромфенил)-5-гидрокси-4'-метокси-7'-метил-6',7',8',9'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-3,5'-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*d*]азепин)-4(5H)-он (2е). Выход 0.94 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 228–230°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.35 с (3H, NMe), 2.60–2.65 м (1H, H⁹), 2.67 с (3H, OMe), 2.75–2.87 м (3H, H⁹, 2H⁸), 3.11–3.16 м (2H, H⁶), 4.19 д (1H, H², *J* 8.9), 4.69 д (1H, H², *J* 8.9), 5.99 д. д (2H, H², *J* 15.3, 1.1), 7.59 с (5H, OH, H^{2,3,5,6''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 29.08, 40.25, 45.45, 53.01, 54.09, 56.56, 59.05, 71.86, 97.47, 101.66, 121.53, 127.44, 128.28, 128.90, 130.45, 130.87, 133.78, 135.16, 146.25, 208.57. Найдено, %: C 47.28 H 3.60; Br 28.54; N 2.30. C₂₂H₂₁Br₂NO₆. Вычислено, %: C 47.59; H 3.81; Br 28.78; N 2.52.

5-Гидрокси-9',10',12',13'-тетраметокси-3'-метил-5-фенил-2',3',4',5'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-3,1'-фенантро[1,2-*d*]азепин)-4(5H)-он (4а). Выход 0.90 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 194–196°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.02 с (3H, NMe), 2.23–2.27 м (1H, H⁴), 2.50–2.54 м (1H, H⁴), 2.96 д. д (1H, H², *J* 12.3, 6.9), 3.08 д. д. д (1H, H², *J* 16.2, 11.0, 1.9), 3.47–3.52 м (2H, H⁵), 3.74–3.79 м (1H, H²), 3.84 с (3H, OMe), 3.86–3.90 м (4H, OMe, H²), 3.93 с (3H, OMe), 3.96 с (3H, OMe), 5.40 с (1H, OH), 7.45 с (1H, H⁶), 7.59–7.62 м (2H, H^{4,8''}), 7.71–7.75 м (2H, H^{3,5''}), 8.01 д (1H, H⁷, *J* 9.4), 8.07–8.09 м (2H, H^{2,6''}), 9.09 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_C, м. д.: 28.67, 46.73, 47.60, 55.28, 55.30, 56.33, 57.07, 59.59, 59.78, 61.09, 108.18, 108.29, 120.49, 123.40, 123.46, 125.47, 126.00, 127.28, 127.49, 127.53, 128.71, 129.79,

131.62, 132.18, 134.23, 134.68, 148.20, 148.48, 148.74, 149.03, 191.61, 202.68. Масс-спектр (ESI), m/z : 514.0824 [$M - \text{CH}_2\text{O} + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_7$: 514.0819).

5-(4-Бромфенил)-5-гидрокси-9',10',12',13'-тетраметокси-3'-метил-2',3',4',5'-тетрагидро-2H-спиро(фуран-3,1'-фенантро[1,2-d]азепин)-4(5H)-он (46). Выход 1.44 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 198–200°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.03 с (3H, NMe), 2.29 д (1H, H^{4'}, J 10.8), 2.54 д (1H, H^{4'}, J 13.0), 2.93 д. д (1H, H^{2'}, J 12.3, 6.8), 3.07 д. д (1H, H^{2'}, J 16.0, 10.8), 3.41–3.46 м (3H, 2H^{5'}, H²), 3.75 д. д (1H, H², J 16.0, 7.0), 3.83 с (3H, OMe), 3.87–3.97 м (3H, OMe), 3.93 с (3H, OMe), 3.96 с (3H, OCH₃), 5.35 с (1H, OH), 7.45 с (1H, H^{6'}), 7.73 д (1H, H^{8'}, J 9.2), 7.80–7.89 м (2H, H^{3'',5''}), 7.99–8.01 м (2H, H^{2'',6''}), 8.03 с (1H, H^{7'}), 9.09 с (1H, H^{11'}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ_{C} , м. д.: 28.66, 46.64, 47.59, 55.29, 55.31, 56.30, 57.04, 59.67, 59.79, 61.10, 108.19, 108.27, 120.40, 120.49, 123.38, 123.45, 125.62, 126.04, 127.53, 128.54, 130.50, 130.71, 131.26, 131.60, 131.72, 131.94, 134.50, 148.21, 148.48, 148.75, 148.90, 190.11, 202.12. Масс-спектр (ESI), m/z : 592.0824 [$M - \text{CH}_2\text{O} + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrNO}_7$: 592.0819).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез и спектроскопические исследования спироциклических соединений **2a–d** выполнены в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00657/20). Синтез соединений **1e**, **2e**, **4a**, **б**, проведен в Северо-Кавказском зональном ветеринарном институте в рамках выполнения программы фундаментальных научных исследований государственных Академий наук на 2019–2021 годы (тема № 0710-2019-0044). Спектроскопические и рентгеноструктурные исследования выполнены с использованием оборудования Центров коллективного пользования Южного и Северо-Кавказского федеральных университетов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weinstock J., Ladd D.L., Wilson J.W., Brush C.K., Yim N.C.F., Jr G.G., McCarthy M.E., Silvestri J., Sarau H.M., Flaim K.E., Ackerman D.M., Setler P.E., Tobia A.J., Hahn R.A. // *J. Med. Chem.* 1986. Vol. 29. N 11. P. 2315. doi 10.1021/jm00161a029
2. Van Der Niepen P., Dupont A. G. In: *Antihypertensive Drugs Today (Progress in Hypertension)* / Eds H. Saito, M. Minami. Tokyo: Utrecht, 1992. Vol. 2. P. 207.
3. Smit B., Gilson III C.A., Schultz J., Smith J. Pat. 7704993 B2 (2010). U. S.
4. Forbes I.T., Gribble A.D., Lightfoot A., Payne A.H., Walker G. Pat. WO 2003099792 A1 (2003).
5. Hadley M.S., Lightfoot A.P., Macdonald G.J., Stemp G. Pat. WO 2002040471 A2 (2002).
6. Forbes I.T., Garzya V., Gribble A.D., Lightfoot A., Payne A.H., Walker G. Pat. 7504392 B2 (2009). U. S.
7. Kawase M., Saito S., Motohashi N. // *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000. Vol. 14. P. 193. doi 10.1016/S0924-8579(99)00155-7
8. Jiang B., Wang F., Yang S., Fang P. Deng Z.F., Xiao J.L., Hu Z.L., Chen J.G. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 18. N 6. P. 1. doi 10.1093/ijnp/pyu096
9. Plunkett A.O. // *Nat. Prod. Rep.* 1994. Vol. 11. N 6. P. 581. doi 10.1039/NP9941100581
10. Kaltenecker E., Brem B., Mereiter K., Kalchauer H., Kählig H.H., Hoferc O., Vajrodaya S., Greger H. // *Phytochemistry* 2003. Vol. 63. P. 803. doi 10.1016/S0031-9422(03)00332-7
11. *The Total Synthesis of Natural Products* / Ed. J. ApSimon. New York; London; Sydney; Toronto: Wiley, 1977. Vol. 3. P. 243. doi 10.1002/pol.1978.130160312
12. *Dictionary of Alkaloids* / Eds J. Buckingham, K.H. Baggaley, A.D. Roberts, L.F. Szabo. Boca Raton; London; New York: CRC-Press, 2010. 2291 p.
13. Pilli R.A., Rosso G.B., Da Conceição M., De Oliveira F. In: *The Alkaloids: Chemistry and Physiology* / Ed. G.A. Cordell. Amsterdam; Boston; Heidelberg: Elsevier, Academic Press, 2005. Vol. 62. P. 77.
14. DrugBank. <https://www.drugbank.ca>
15. Kartsev V.G., Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N. // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. P. 6988. doi 10.1016/j.tetlet.2015.10.103
16. Zubenko A.A., Kartsev V.G., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Alexeenko D.V., Borodkin G.S., Suponitsky K.Y., Klimenko A.I. // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. P. 1233. doi 10.1016/j.tetlet.2017.02.036
17. Зубенко А.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Карцев В.Г., Дробин Ю.Д., Сербиновская Н.М., Фетицов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А., Ляценок Л.А. // *Биоорг. хим.* 2017. Т.43. С. 311; Zuben-

- ko A.A., Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Kartsev V.G., Drobin Y.D., Serbinovskaya N.M., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A., Lyashenko L.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. Vol. 43. P. 311. doi 10.1134/S1068162017030189
18. Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Suponitsky K.Y., Klimenko A.I. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 320. doi 10.1016/j.mencom.2018.05.031
19. Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Kuzmina L.G., Borodkin G.S., Klimenko A.I. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 58. doi 10.1016/j.mencom.2018.01.019
20. Зубенко А.А., Морковник А.С., Диваева Л.Н., Карцев В.Г., Анисимов А.А., Супоницкий К.Ю. // ЖОрХ. 2019. Т.55. Вып. 1. С. 100; Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Anisimov A.A., Suponitsky K.Y. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 1. P. 74. doi 10.1134/S1070428019010081
21. Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Demidov O.P., Sochnev V.S., Borodkina I.G., Drobin Y.D., Spasov A.A. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 28. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.009
22. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М. // Методы количественного органического элементного анализа. М.: Химия, 1987.
23. CrysAlisPro, version 1.171.38.41, Rigaku Oxford Diffraction, Oxford, 2015. <https://www.rigaku.com/en/products/smc/crysalis>
24. Sheldrick G. M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 3. doi 10.1107/S2053273314026370
25. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 3. doi 10.1107/S2053229614024218
26. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P.339. doi 10.1107/S0021889808042726

New Azepine-Furan Spirocyclic Structures in the Reaction of 4-Aroyl-1,2-dihydrobenzo[*d*]azepines and 2-Aroyl-4,5-dihydrophenanthreno[1,2-*d*]azepine with Formaldehyde

A. S. Morkovnik^a, A. A. Zubenko^b, L. N. Divaeva^{a,*}, O. P. Demidov^c,
V. S. Sochnev^a, A. N. Bodryakov^b, L. N. Fetisov^b,
K. N. Kononenko^b, M. A. Bodryakova^b, and A. I. Klimenko^b

^a North-Caucasian Zonal Research Veterinary Institute, Novocherkassk, 346406 Russia

^b Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 34409 Russia

^c North-Caucasus Federal University, Stavropol, 355017 Russia

*e-mail: divaeva@mail.ru

Received March 23, 2021; revised March 25, 2021; accepted April 8, 2021

4-Aroyl-1,2-dihydrobenzo[*d*]azepines, as well as their phenanthro[1,2-*d*]azepine keto analogs, under the action of formaldehyde in the presence of acid-base catalysts, can undergo diastereoselective transformation into spirocyclic systems, containing two spiro-fused hetero rings – tetrahydroazepine and bifunctionalized tetrahydrofuran. This transformation is provided by a combination of azepine-azepine recyclization of substrates followed by spirocyclization of its products.

Keywords: 4-aroil-1,2-dihydrobenzo[*d*]azepines, 2-aroil-4,5-dihydrophenanthreno[1,2-*d*]azepine, azepine-azepine recyclization, spiro[benz[*d*]azepine-1,3'-furan]-4'(5'*H*)-ones