



На правах рукописи

**САХАРОВ**  
Владимир Николаевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗОКСАЗЕПИНОНА  
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ДЕНИТРОЦИКЛИЗАЦИИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

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

30 ОКТ 2008

Москва 2008

Работа выполнена на кафедре органической и неорганической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского"

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Дорогов Михаил Владимирович
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Атрощенко Юрий Михайлович доктор химических наук Балакин Константин Валерьевич
Ведущая организация:	Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановский государственный университет»

Защита состоится « 13 » ноября 2008 г. в \_15\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.139.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина" по адресу: 119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина"

Автореферат разослан «\_10\_» октября 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук



Кильдесева Н.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последнее время гетероциклическая система дибензоксазепинона (далее – ДБОАО) вызывает интерес в связи с тем, что среди известных физиологически активных соединений имеется большое число веществ, содержащих в своём составе различные структурные фрагменты и биоизостерные аналоги, схожие с гетероциклической системой ДБОАО.

Данная работа является частью научных исследований, проводившихся в Ярославском государственном педагогическом университете имени К.Д. Ушинского в рамках Федеральной целевой программы Министерства образования и науки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники (2002-2006 годы)» и проводящихся в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 на выполнение опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям, 2007-2009 годы).

**Цель работы.** Разработка методов синтеза новых гетероциклических соединений – производных ДБОАО, отличающихся большим химическим разнообразием молекулярных фрагментов и рассматривающихся в качестве объектов для дальнейших биомедицинских испытаний.

**Научная новизна.** Синтез новых производных ДБОАО на основе реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения (реакции денитроциклизации) с использованием в качестве исходных соединений о-хлорнитробензолов и амидов салициловой кислоты. Установление структуры новых производных ДБОАО и факта протекания перегруппировки Смайла, предшествующей реакции денитроциклизации. Определение относительной реакционной способности субстратов и предложение механизма реакции в исследуемом варианте реакции денитроциклизации. Разработка подходов к расширению структурного разнообразия производных ДБОАО за счёт трансформаций заместителей

в исходном субстрате - производном *o*-хлорнитробензола и за счёт варьирования амидного фрагмента в реагенте – производном салициловой кислоты.

**Практическая значимость работы.** Показана возможность синтеза широкого структурного разнообразия производных ДБООА на основе реакции денитроциклизации. Синтезировано 150 соединений - новых производных ДБООА, которые были протестированы в качестве потенциальных препаратов для ингибирования пролиферации клеток рака простаты.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликованы 5 научных статей и 4 тезисов докладов научных конференций. Результаты работы были доложены на: XLII Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии, Москва, 17-21 апреля 2006 г.; XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных “Ломоносов-2008”, Москва, 11-14 апреля 2007 г.; XI Всероссийской научной конференции, посвящённой 100-летию Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, Саратов, 22-26 сентября 2008 г.

#### **Положения, выносимые на защиту**

- Синтез молекулярной системы ДБООА, основанный на реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (реакции денитроциклизации), в которой в качестве исходных соединений использовались *o*-галогеннитробензолы и амидные производные салициловой кислоты.
- Реакционная способность субстратов и лимитирующая стадия процесса денитроциклизации, включающего перегруппировку Смайлса.
- Синтез разнообразных амидных производных ДБООА и бигетероциклических систем, содержащих дибензоксазепиноновый и оксадиазольный циклы.
- Результаты биологического тестирования синтезированных соединений.

**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 102 страницах, включает 40 схем, 10 рисунков и 7 таблиц. Список литературы включает 66 источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных показывает, что метод, основанный на взаимодействии производных салициловой кислоты и *o*-нитрохлорбензолов, включающий реакцию денитроциклизации, представляется новым и перспективным подходом к получению системы ДБОАО и её замещённых аналогов по сравнению с другими, ранее описанными способами получения производных ДБОАО.

1. Синтез молекулярной системы ДБОАО на основе замещённых *o*-нитрохлорбензолов и реакции денитроциклизации

### 1.1. Использование в качестве реагента эфира салициловой кислоты

Результаты более ранних исследований по синтезу аналогичных систем – производных дибензтиазепинона показали, что в ходе изучаемого процесса протекает перегруппировка Смайльса и реакция денитроциклизации. В связи с этим, нами было сделано два предположения (Схема 1).

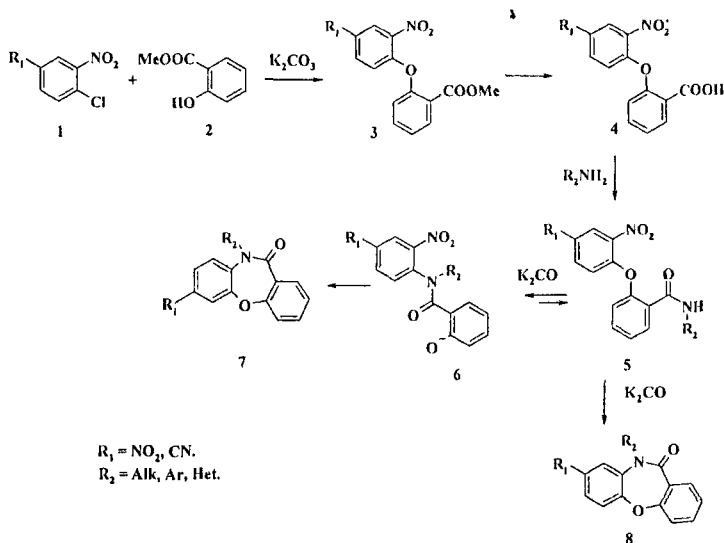


Схема 1

Во-первых, в качестве исходного реагента для получения производных ДБОАО можно рассматривать салициловую кислоту и её эфиры. Во-вторых, в случае реализации синтетического плана, представленного на схеме 1, целевые продукты

могут иметь как структуру общей формулы 7 (денитроциклизация предшествует перегруппировка Смайлса), так и структуру общей формулы 8 (денитроциклизация проходит без перегруппировки Смайлса).

Установлено, что метиловый эфир салициловой кислоты 2 легко вступает в реакцию с активированными ароматическими субстратами 1 с получением соответствующих эфиров 3 и далее кислот 4. Однако все попытки получить карбоксамиды 5 на основе кислот 4 и выделить их в чистом виде не удалось при проведении амидизации в присутствии N,N-карбонилдиимидазола или через хлорангидриды кислот 4. Таким образом, реализация схемы 1 на основе метилового эфира салициловой кислоты не представляется возможной.

## 1.2. Использование в качестве реагента амида салициловой кислоты

Альтернативным подходом к получению системы ДБОАО представляется вариант, при котором в качестве исходного реагента используются амиды салициловой кислоты 9 (Схема 2).

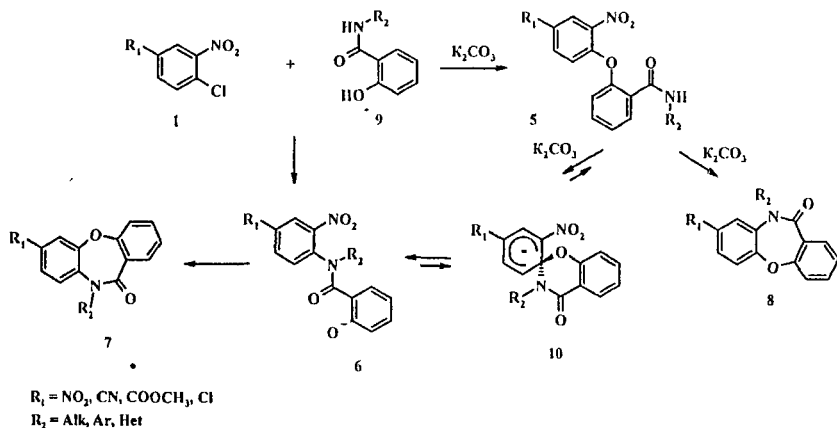


Схема 2

Взаимодействие *o*-нитрохлорбензолов 1 и амидов салициловой кислоты 9 (Схема 2) проводили в среде ДМФА при температуре 20-70 °С в течение 1-5 ч при эквимолярном соотношении исходных соединений и в присутствии двукратного избытка карбоната калия в качестве депротонирующего агента. Установлено, что продуктами, выделяемым по окончании реакции, являются соединения, иденти-

фицируемые как структуры трициклической системы ДБОУО (предположительно структуры 7 или 8, схема 2). Выход конечных ДБОУО составил 70-95 %. С учётом ранее полученных данных, следует предполагать возможность реализации альтернативных реакционных маршрутов и, соответственно, различной структуры конечных соединений.

На рисунке 1 представлен  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр дибензоксазепинона на основе N-метиламида салициловой кислоты и 2,4-динитрохлорбензола.

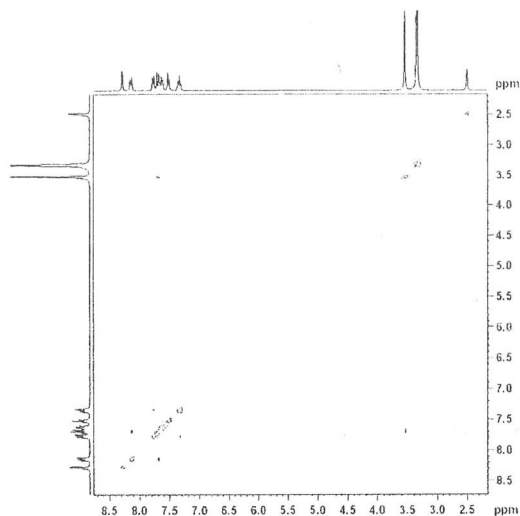


Рис. 1. Двумерный корреляционный спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY продукта взаимодействия N-метиламида салициловой кислоты с 2,4-динитрохлорбензолом

На спектре наблюдается кросс-пик взаимодействия протона группы  $\text{NCH}_3$  (3,5 м.д.) с одним ароматическим протоном (протон при  $^9\text{C}$ , 7,70 м.д.). Сигнал этого протона представляет собой дублет с константой  $J=8,8$  Гц, характеризующий его *орто*-взаимодействие с еще одним протоном (протон при  $^8\text{C}$ , 8,10 м.д.), что так же наблюдается в спектре NOESY в виде кросс-пика. Таким образом, данные  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопии уточняют строение конечного продукта – производного ДБОУО ( $R_1=\text{NO}_2$ ,  $R_2=\text{CH}_3$ ) как соответствующего общей формуле 7.

Установленный факт получения производных ДБОУО формулы 7 означает, что синтез промежуточных нитробензамидов 6 гипотетически может проходить либо через синтез амидов 5 с последующей перегруппировкой Смайлса, либо

через нуклеофильное замещение атома хлора **1** амидным реакционным центром **9** (схема 2). С использованием метода спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что в случае взаимодействия **1** ( $R_1 = \text{CN}$ ) и **9** ( $R_2 = \text{CH}_3$ ) уже через 30 с после начала реакции не наблюдался сигнал фенольного протона (13.7 м.д.) и протона амидной группы (8.5 м.д.) соединения **9**. Одновременно с этим регистрировался сигнал протона амидной группы соединения **5** в области 9.5-10.0 м.д., который далее в ходе реакции убывал до исчезновения. Это означает, что продуктом первоначального взаимодействия **1** и **9** является не амид **6**, а дифенилоксид **5**, амидный реакционный центр которого далее может быть вовлечён в реакцию денитроциклизации с образованием продукта **7** или **8**. Следовательно, в качестве нуклеофильного реакционного центра в салициламидах **9** выступает амидная группа и соединение **5** является единственным промежуточным продуктом на пути формирования системы ДБОАО. Очевидно, что дальнейший маршрут включает перегруппировку Смайлса, образование промежуточного *спиро*- $\sigma$ -комплекса **10** и реакцию денитроциклизации замещённых нитробензамидов **6** (Схема 2).

2. Изучение кинетических закономерностей реакции денитроциклизации, включающей перегруппировку Смайлса

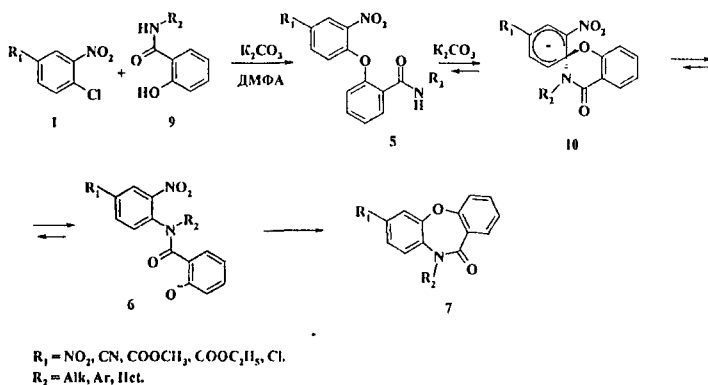


Схема 3

На основании данных о том, что образование системы ДБОАО проходит через образование карбоксамидов **5** и перегруппировку Смайлса с образованием *спиро*- $\sigma$ -комплекса **10**, нами были проведены исследования кинетических закономерностей процесса, представленного на схеме 3. С использованием спектроскопии



ЯМР определялись текущие концентрации промежуточного **5** и конечного **7** в реакционном растворе. Для их количественного определения использовались отношение интегральной интенсивности сигналов протонов алкильных групп в амидном фрагменте **5** и в лактамном фрагменте **7**, которые имеют существенные различия между собой по виду и характерной области сигнала.

Таблица 1

Влияние природы заместителей  $R_1$  и  $R_2$   
на константу скорости второго порядка реакции получения ДБОАО  
[ $K_2CO_3$ ; АСК **9** = 3 (моль), 293 К, растворитель – ДМСО  $d_6$ ]

Опыт	$R_1$	$R_2$	$k \cdot 10^3$ , л/(моль·сек)
1	CN	Me	4,54±0,15
2	CN	Et	1,51±0,06
3	CN	Pr	1,45±0,09
4	CN	Cyclo- $C_5$	1,37±0,07
5	CN	Iso-Pr	0,95±0,04
6	$NO_2$	Me	9,90±0,09
7	$COOCH_3$	Me	1,07±0,02
8	$COOC_2H_5$	Me	1,00±0,05
9	Cl	Me	0,51±0,03

В результате исследований в серии с одинаковым заместителем  $R_1 = CN$  в **1** и варьирующимся заместителем  $R_2$  в **9** была получена линейная зависимость изменений обратных концентраций **5** от времени. Полученные зависимости соответствует второму порядку реакции (Таблица 1). В результате исследований в серии с одинаковым заместителем  $R_2 = CH_3$  в **9** и варьирующимся заместителем  $R_1$  в **1** были получены линейные зависимости изменений обратных концентраций **5** от времени (Таблица 1). Полученные зависимости соответствуют второму порядку реакции. Таким образом, таблица 1 отражает представления о влиянии электроноакцепторных и алкильных заместителей на закономерности протекания изучаемого процесса образования ДБОАО **7** (Схема 3).

3. Квантово-химическое исследование реакции денитроциклизации, включающей перегруппировку Смайlsa

На основе кинетических данных проведено квантово-химическое исследование реакции денитроциклизации, включающей перегруппировку Смайlsa. Параметры электронной структуры карбоксамидов **5** рассчитывались методом АМ1

в газофазном приближении. Результаты расчётов, представленные в таблицах 2 и 3 перенесены на реакцию образования *спиро*- $\sigma$ -комплекса в растворе ДМСО при допущении, что изменение энергии сольватации сравниваемых систем одинаковы на всем пути реакции. Сделано предположение, что образование *спиро*- $\sigma$ -комплекса **10** является лимитирующей стадией изучаемого брутто-процесса, включающего перегруппировку Смайлса (Схема 4). Установленные кинетические закономерности (второй порядок реакции) дают основания предположить, что карбонат калия принимает участие в лимитирующей стадии процесса.

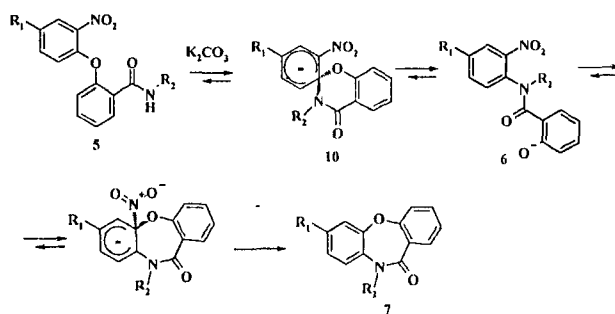


Схема 4

Данные расчета показывают, что реакционная способность большинства субстратов коррелируется с энергиями локализации. На основании общего подхода к задаче взаимодействия двух реагирующих частиц в рамках теории возмущений (уравнение Клопмана) были рассчитаны индексы реакционной способности I (ИРС) исследуемых систем. На основании проведённых расчётов были получены корреляции ИРС с логарифмами констант скоростей второго порядка для двух вышеуказанных реакционных серий (таблица 2).

Исходя из предположения о том, что переходное состояние данной реакции по структуре и энергии близко к *спиро*- $\sigma$ -комплексу **10** (Схема 4), методом AM1 рассчитаны энергии локализации для данной реакционной серии ( $\Delta\Delta H$ ). Результаты проведённых расчётов представлены в таблице 3.

Таблица 2

Результаты расчётов ИРС для молекулярных систем  
2'-нитро-4'-R<sub>1</sub>-дифенилоксид-2-N-R<sub>2</sub>-карбоксамидов **5**

№ расчёта	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	lgk +3	c <sub>рзС</sub>	c <sub>рзN</sub>	E <sub>взМО</sub>	E <sub>лсМО</sub>	I·10 <sup>2</sup>
1	CN	Me	1,66	0,388	-0,055	-4,098	1,738	0,077
2	CN	Et	1,18	-0,390	0,031	-4,202	1,715	0,025
3	CN	Pr	1,16	-0,391	0,038	-4,225	1,703	0,037
4	CN	c-Pt	1,14	-0,394	-0,011	-4,227	1,665	0,028
5	CN	i-Pr	0,98	0,396	-0,032	-4,286	1,666	0,003
6	NO <sub>2</sub>	Me	2,00	0,487	0,062	-4,268	1,367	0,161
7	CO <sub>2</sub> Me	Me	1,03	0,340	-0,068	-4,203	1,744	0,089
8	CO <sub>2</sub> Et	Me	1,00	0,358	-0,050	-4,222	1,754	0,055
9	Cl	Me	0,71	-0,340	0,044	-3,975	1,874	0,034

Таким образом, на основании исследования кинетических закономерностей и представленных квантово-химических расчётов можно сделать два вывода. Во-первых, реакционная способность амидов **5** (Схема 3) определяется стабильностью *спиро*-σ-комплексов **10**, образующихся на первой стадии перегруппировки Смайlsa. Во-вторых, образование *спиро*-σ-комплексов **10** является лимитирующей стадией всего процесса в целом и орбитально-контролируемым процессом, протекающим путём взаимодействия граничных молекулярных орбиталей, локализованных на реакционных центрах амидов **5**. При этом влияние заместителей R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> проявляется на стадии образования связи C-N в переходном состоянии.

Таблица 3

Результаты расчетов энергий локализации  
при образовании *спиро*-σ-комплексов **10**

№ расчёта	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ΔH <sub>обр 1</sub> , кДж/моль	ΔH <sub>обр 2</sub> , кДж/моль	ΔΔH, кДж/моль
1	CN	Me	-75,5	44,0	-119
2	CN	Et	-96,0	18,6	-114
3	CN	Pr	-125	-11,9	-113
4	CN	c-Pt	-120	-13,1	-107
5	CN	i-Pr	-123	-25,0	-98,9
6	NO <sub>2</sub>	Me	-224	-82,8	-141
7	CO <sub>2</sub> Me	Me	-545	-432	-113
8	CO <sub>2</sub> Et	Me	-569	-456	-113
9	Cl	Me	-310	-208	-102

#### 4. Прогнозирование потенциальной биоактивности производных ДБОАО

На основе нейронно-сетевого моделирования и построения карт Кохонена, с использованием модулей компьютерной программы ChemoSoft™ было произведено три отдельных прогностических исследования для выявления значимых фармакокинетических и фармакодинамических свойств широкого спектра производных ДБОАО, синтез которых может быть реализован на основании разработанного подхода. Целью данного исследования являлась оценка способности конкретных соединений проникать через гематоэнцефалический барьер, проникать через стенки желудочно-кишечного тракта и связываться с белками плазмы крови. Анализ построенных карт Кохонена позволил для каждой виртуальной библиотеки выявить соединения – производные ДБОАО 7, проявляющие наиболее выраженную потенциальную биологическую активность и представляющие наибольший практический интерес для дальнейшего синтеза.

#### 5. Синтез химического разнообразия производных ДБОАО

##### 5.1. Синтезы на основе трансформации заместителей в субстратах

Возможность варьирования заместителями  $R_1$  и их дальнейшая трансформация означает перспективу синтеза большого количества разнообразных производных молекулярной системы ДБОАО. В целях лучшей систематизации и упорядочения представляемых формул, обобщённая структура молекулярной системы ДБОАО 7 далее обозначается как 7.1 при  $R_1=NO_2$ , как 7.2 при  $R_1=COOCH_3$  и как 7.3 при  $R_1=CN$ .

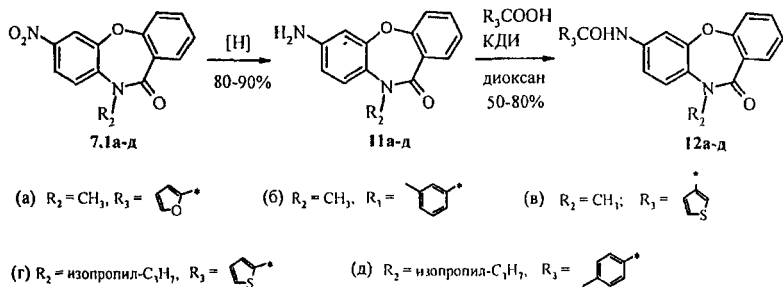


Схема 5

На основе нитропроизводных ДБОАО **7.1а-д** (схема 5), были получены соответствующие аминопроизводные **11а-д**. Финальная стадия (получение амидов **12а-д**) заключалась в проведении ацилирования аминов **11а-д** различными карбоновыми кислотами с использованием *N,N*-карбонилдимидазола (КДИ) в качестве реагента для получения активных ацилирующих агентов.

Производные ДБОАО общей формулы **7.2а-д**, могут быть подвержены щелочному гидролизу с образованием кислот **13а-д**. Последняя стадия заключалась в проведении реакции ацилирования различных аминов кислотами **13а-д** с использованием КДИ и получением соответствующих амидов **14** (Схема 6).

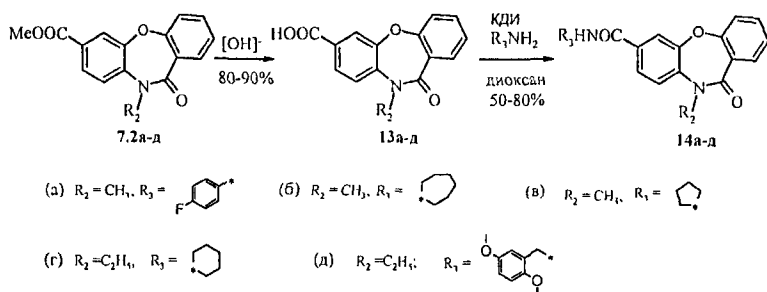


Схема 6

Молекулярные системы ДБОАО, содержащие нитрильную группу **7.3**, могут быть использованы для формирования 1,2,4-оксодиазольного гетероцикла на основе известных общих методик, заключающихся в последовательном получении амидоксимов **15а-д** при взаимодействии **7.3а-д** с гидроксилмином и ацилировании **15а-д** различными карбоновыми кислотами (Схема 7).

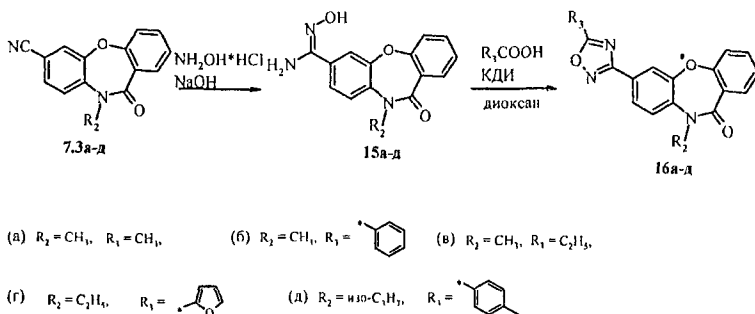


Схема 7

## 5.2. Синтезы на основе варьирования амидного фрагмента в реагенте

Разнообразие заместителя  $R_2$ , находящегося при атоме азота гетероциклического фрагмента, определяется природой первичного амина общей формулы  $R_2NH_2$ , участвующего в амидировании салициловой кислоты при синтезе амидов **9** (Схема 3). Было установлено, что практически любой первичный амин алифатического, ароматического, жирноароматического и гетероциклического рядов может быть успешно использован для получения производных ДБОАО **9**.

## 5.3. Синтез производных ДБОАО, обладающих наиболее выраженной потенциальной биолгической активностью и биологические исследования

Были синтезированы производные ДБОАО **7**, проявившие наиболее выраженную потенциальную биологическую активность на стадии прогнозирования (разд. 4). Всего было синтезировано 150 соединений общих формул **12**, **14**, **16**. Все 150 синтезированных соединений были протестированы на ингибирование пролиферации клеток рака простаты Du145. Испытания проводились в ОАО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия” на автоматической рабочей станции для анализа биологической активности химических соединений Biotek FX. В результате проведенных исследований установлено, что 4 из 150 протестированных соединений показали высокое значение ингибирования (>100 % INH).

### Выводы

1. Разработан метод синтеза новых производных молекулярной системы дибензоксазепинона с использованием реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы (реакции денитроциклизации) на основе амидов салициловых кислот и *o*-галогеннитробензолов, содержащих активирующий электроноакцепторный заместитель.
2. Установлено, что формирование молекулярной системы дибензоксазепинона в предлагаемых условиях может быть реализовано только по маршруту, включающему первоначально перегруппировку Смайlsa с образованием промежуточного *спиро*- $\sigma$ -комплекса и последующую реакцию денитроциклизации замещённых N-(2'-гидроксифенил)-2-нитробензамидов.

3. Установлено, что образование промежуточного *спиро*- $\sigma$ -комплекса является лимитирующей стадией всего процесса в целом, а карбонат калия является эффективным депротонирующим агентом, участвующим в лимитирующей стадии процесса.

4. Показано, что образование промежуточного *спиро*- $\sigma$ -комплекса является орбитально-контролируемым процессом, протекающим путем взаимодействия граничных молекулярных орбиталей, локализованных на реакционных центрах промежуточных 2'-нитро-4'-R<sub>1</sub>-дифенилоксид-2-N-R<sub>2</sub>-карбоксамидов. При этом влияние заместителей R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> проявляется на стадии образования связи C-N в переходном состоянии.

5. Показано, что реакционная способность промежуточных 2'-нитро-4'-R<sub>1</sub>-дифенилоксид-2-N-R<sub>2</sub>-карбоксамидов определяется стабильностью *спиро*- $\sigma$ -комплексов, образующихся на первой стадии перегруппировки Смайла.

6. Установлено, что дибензоксазепиноны, синтезируемые на основе реакции денитроциклизации, отличаются широкими возможностями дальнейшей структурной модификации за счёт возможностей различных превращений заместителей в субстратах (о-галогеннитробензолах) и варьирования заместителей в реагентах (амидах салициловых кислот).

7. Результаты, полученные в ходе биологического скрининга синтезированных соединений на линии клеток рака простаты, свидетельствуют о перспективности данных соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов и об актуальности дальнейших исследований в выбранном синтетическом направлении.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

1. V.N. Sakharov, A.V. Smirnov, M.V. Dorogov et al. Denitrocyclisation in the synthesis of dibenzothiazepinones // *Mendeleev Commun.* -2006. № 5. -P. 262-264.
2. V.N. Sakharov, A.V. Smirnov, M.V. Dorogov et al. Denitrocyclisation in Synthesis of Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-ones and Their Derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* -2007. Vol. 44. -P. 1247-1251.
3. В.Н. Сахаров, А.В. Смирнов, В.В. Плахтинский и др. Исследование реакции денитроциклизации в синтезе дибензоксазепинонов и дибензтиазепинонов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* -2008. Т. 51. Вып. 9. -С. 73-75.

4. В.Н. Сахаров, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов и др. Использование реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения в синтезе бензоксазепиноновых систем // Изв. вузов. Химия и хим. технология. -2008. Т. 51. Вып. 10. -С. 62-64.

5. V.N. Sakharov, A.V. Smirnov, M.V. Dorogov et al. Synthesis of dibenzo[*d,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-one and pyrido[2,3-*b*][1,4]benzoxazepin-11(10*H*)-one compounds based on *o*-nitrochloro derivatives of benzene and pyridine // *Mendeleev Commun.* -2008. № 18. -P. 281-283.

6. В.Н. Сахаров, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов и др. Синтез азепинов реакцией внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы. // Тезисы докладов IV Всероссийской научной INTERNET-конференции ([www.conf.rusoil.net](http://www.conf.rusoil.net)) "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии". Уфа, 15-25 декабря 2005 г.-19с.

7. В.Н. Сахаров, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов и др. Синтез триазепинов на основе реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы. // Тезисы докладов XLII Всероссийской конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии. Секция химии. Москва, 17-21 апреля 2006 г. - М. Изд-во РУДН. 2006.-30с.

8. В.Н. Сахаров. Синтез замещённых 7- $R_1$ -10- $R_2$ -добензооксазепин-11-онов а основе реакции денитроциклизации. // Тезисы докладов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "ЛОМОНОСОВ-2008". Секция "Химия". Москва, 11-14 апреля 2008 г.-508с.

9. В.Н. Сахаров, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов. Реакция денитроциклизации в синтезе новых производных дибензоксазепинона. // Тезисы докладов. XI Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского. Саратов 22-26 сентября 2008 г.- 70с.

Подписано в печать 07.10.08 Формат бумаги 60x84/16  
 Бумага множ. Усл.печ.л. 1,0 Заказ 302 Тираж 80  
 ГОУВПО «МГТУ им. А.Н. Косыгина»,  
 119071, Москва, ул. Малая Калужская, 1