

ОДНОСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ 2-[(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)АМИНО]- 6-ФОРМИЛНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ФОТОЛИЗЕ 2-АЗИДОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В ПРИСУТСТВИИ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ

© 2021 г. А. В. Будруев^{а, *}, Д. Ю. Джонс^б, М. А. Гиричева^а,
Д. А. Давыдов^а, А. В. Покровская^а

^а Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина 23/5, Нижний Новгород, 603950 Россия

^б ООО «Репер-НН», Нижний Новгород, 603003 Россия

*e-mail: budruev@gmail.com

Поступило в Редакцию 9 августа 2021 г.

После доработки 9 августа 2021 г.

Принято к печати 29 августа 2021 г.

2-Азидобензойная кислота в орга­но-водных средах при об­лучении в присутствии ацетатов щелочных и щелочноземельных металлов перегруппировывается в 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилни­котиновую кислоту. Строение полученного соединения установлено методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: арилазиды, азепины, пиридины, фотолиз, перегруппировка

DOI: 10.31857/S0044460X21100139

Ароматические азиды – хорошо известные предшественники нитренов, применяемые в синтетической химии для образования связей углерод–азот и азот–гетероатом [1–4]. При этом могут быть получены продукты со сложным гетероциклическим каркасом, потенциальная биологическая активность которых повышает интерес к разработке новых методов синтеза гетероциклов из ароматических азидов.

Практически значимые фотохимические реакции арилазидов включают расширение бензольного кольца арилнитренов в нуклеофильных средах до азепинов и присоединение нитренов по кратной связи *орто*-заместителя с образованием конденсированных азагетероциклов. Одним из примеров таких реакций является фотолиз 2-азидобензойных кислот **1**, которые в щелочных спиртовых растворах ведут к образованию 2,1-бензизокса-

Схема 1.

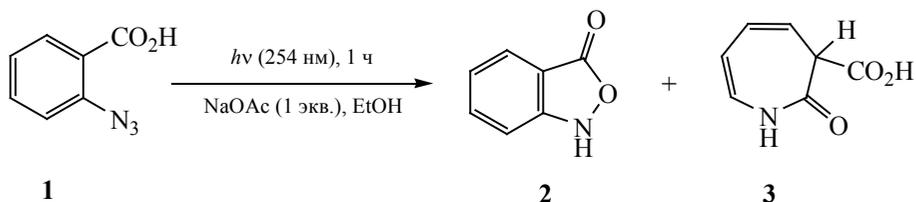


Таблица 1. Влияние основания на выходы 2,1-бензизоксазол-3(1*H*)-она **2**, 3*H*-азепин-2-он-3-карбоновой кислоты **3** и 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновой кислоты **4** при фотолизе 2-азидобензойной кислоты

№ опыта	Основание	Мольный избыток основания	Выход, %			
			2	3	4	общий
1	–	–	7	30	0	37
2	Ba(OAc) ₂	0.5	12	9	6	27
3		1.0	15	8	17	40
4		1.5	18	9	26	53
5		3.5	18	10	32	60
6		5.0	18	10	32	60
7		7.5	18	10	32	60
8		10.0	17	10	33	60
9	Mg(OAc) ₂	1.0	19	9	29	58
10		3.5	20	9	31	59
11		5.0	19	9	30	58
12		7.5	21	11	33	64
13		10.0	17	9	27	53
14	Pd(OAc) ₂	1.0	20	10	5	36
15		5.0	13	6	3	22
16		10.0	13	4	1	19
17	NaOAc	1.0	16	13	10	39
18		3.5	20	9	31	60
19		5.0	17	6	30	53
20		7.5	18	6	32	56
21		10.0	19	7	34	61
22	Гликолят натрия	5.0	20	8	29	57

зол-3(1*H*)-онов **2**, а в нейтральных органо-водных смесях – к 3*H*-азепин-2-он-3-карбоновым кислотам **3** (схема 1) [5].

В продолжение исследований рН-чувствительной фотоиндуцированной гетероциклизации 2-азидобензойной кислоты **1** было изучено влияние слабощелочной среды на направление реакции.

Значение константы диссоциации (pK_a) 2-азидобензойной кислоты **1** в воде, определенное титрованием, составляет 3.04. Поэтому для смещения кислотно-основного равновесия в сторону увеличения концентрации 2-азидобензоат-анионов в реакционную смесь добавляли ацетат бария, как соль кислоты более слабой, чем 2-азидобензойная кислота. Для проведения реакции смесь азиды **1** и моногидрата ацетата бария (или другой соли уксусной кислоты) в смеси 1,4-диоксан–вода (1:1 по объему) облучали ртутно-кварцевой лампой низкого давления в течение 1 ч. Выходы продуктов реакции контролировали методом ВЭЖХ, степень конверсии азиды **1** составила 70%.

По сравнению с реакцией в отсутствие ацетата бария его добавление в различных мольных избытках приводило к увеличению выходов 2,1-бензизоксазол-3(1*H*)-она **2** и уменьшению выходов 3*H*-азепин-2-он-3-карбоновой кислоты **3**. Так, при 1.5-кратном мольном избытке ацетата бария, выход 2,1-бензизоксазол-3(1*H*)-она **2** увеличился с 7 до 18%, а выход азепина **3** снизился с 30 до 9% (табл. 1).

Так как подобный эффект наблюдался при добавлении не только ацетата бария, но и ацетатов натрия и магния, предположили, что спин-орбитальное возмущение ионов бария, облегчающее синглет-триплетный переход нитрена [6], не влияет на направление реакции. Введение в реакционную смесь ацетата свинца(II), по сравнению с добавлением других ацетатов, приводило к общему снижению выходов продуктов фотолиза, что, по-видимому, связано с опалесценцией раствора, вызванной гидролизом ацетата свинца(II), но также не влияло на соотношение выходов продуктов.

Замена солей уксусной кислоты на натриевую соль гликолевой кислоты (pK_a 3.83) также не приводила к изменению соотношения продуктов реакции, что исключило особую роль ацетат-анионов. Соотношение продуктов реакции сохранялось и при фотолизе 2-азидобензоатов лития, натрия, калия, кальция и бария (табл. 1). Однако в слабощелочных органико-водных растворах, кроме гетероциклов **2** и **3**, из реакционной смеси был выделен также новый продукт. Структура этого соединения определена методами ЯМР и масс-спектрометрии с применением МАЛДИ и электронной ионизации образца (см. Дополнительные материалы).

В масс-спектрах МАЛДИ, снятых в режиме регистрации отрицательных ионов без добавления к образцу матричных соединений, присутствуют пики при m/z 284.8 и 306.7, отнесенные к депротонированным и катионированным (Na^+) формам 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновой кислоты **4**. В масс-спектре (ЭУ), снятом в режиме регистрации положительных ионов, не было обнаружено пика молекулярного иона соединения **4**. Однако самый тяжелый пик с m/z 268 отнесен к молекулярному иону ангидрида кислоты **4**, а пик с m/z 224 отнесен к иону декарбоксилированного ангидрида.

В спектре ЯМР 1H присутствуют триплеты при 7.18 ($^3J_{HH}$ 7.5 Гц) и 7.56 м. д. ($^3J_{HH}$ 7.8 Гц) и дублеты при 7.94 ($^3J_{HH}$ 7.8 Гц) и 8.34 м. д. ($^3J_{HH}$ 8.4 Гц), соответствующие четырем протонам орто-замещенного бензольного кольца. Дублеты при 8.63 ($^4J_{HH}$ 2.1 Гц) и 8.81 м. д. ($^4J_{HH}$ 1.9 Гц) отнесены к двум протонам при атомах C^4H и C^5H пиридинового кольца, а синглет при 9.90 м. д. соответствует протону альдегидной группы (C^8H). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4** регистрируются сигналы карбонильных атомов углерода при 189.7 (C^8), 167.2 (C^7) и 168.1 м. д. (C^7). Отнесение сигналов выполнено на основании данных спектров 2D-ЯМР COSY, NOESY, HSQC и HMBSC. Протоны бензольного кольца при атомах C^3 (130.5 м. д.), C^4 (123.1 м. д.), C^5 (132.5 м. д.) и C^6 (123.6 м. д.), а также протоны углеродов C^4' (140.4 м. д.) и C^5' (155.0 м. д.) пиридинового кольца образуют две спиновые группы и не коррелируют с протоном C^8H альдегидной группы. В спектре HMBSC 1H - ^{13}C наблюдается корреляция между карбонильным атомом углерода C^7 и протоном C^3H , карбониль-

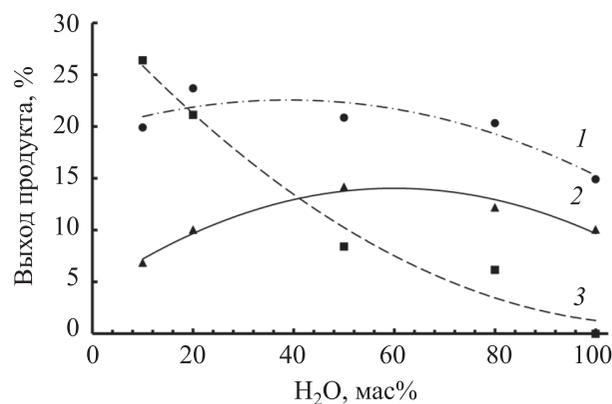


Рис. 1. Зависимость выходов 2,1-бензизоксазол-3(1H)-она **2** (1), 3H-азепин-2-он-3-карбоновой кислоты **3** (2) и 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновой кислоты **4** (3) от содержания воды в смеси 1,4-диоксан–вода при фотолизе 2-азидобензоата натрия (6 ммоль/л).

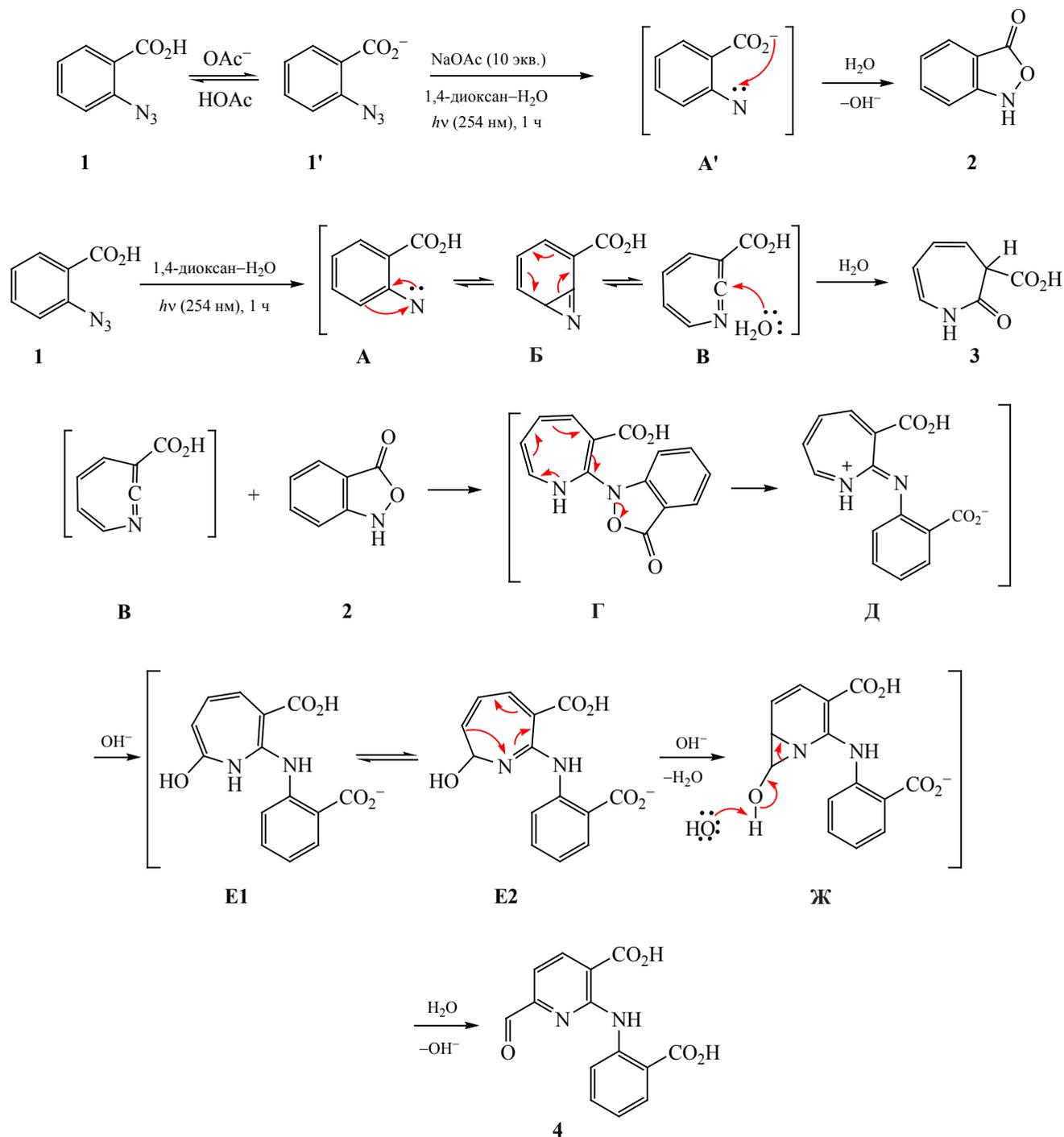
ным углеродом C^7 и протоном C^4H . Протон альдегидной группы C^8H коррелирует с углеродами C^4 и C^6 пиридинового кольца, а протон C^4H коррелирует с углеродом C^8 альдегидной группы.

При увеличении содержания воды в реакционной смеси выходы гетероциклов **2** и **3** менялись незначительно, а выходы продукта **4** существенно уменьшались (рис. 1).

Основываясь на ранее опубликованных данных [7, 8], механизм фотоиндуцированной перегруппировки 2-азидобензойной кислоты **1** в 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновую кислоту **4** можно представить схемой 2. На стадии фотоиницирования реакции азид **1** распадается с образованием синглетного арилнитрена **A**. Далее нитрен **A** обратимо перегруппировывается в бензазирин **B** и циклический кетенимин **B**. Так как лимитирующей стадией является образование интермедиата **B**, направление дальнейших реакций зависит исключительно от превращения нитрена **A** и кетенимина **B** [6]. 2-Азидобензойная кислота **1** взаимодействует с основанием с образованием 2-азидобензоат-аниона **1'**, который при облучении распадается до нитрена **A'**.

Электронная пара карбоксилат-аниона нитрена **A** в процессе 1,5-электроциклизации присоединяется к электронодефицитному синглетному нитрену с образованием аниона 2,1-бензизоксазол-3(1H)-она **2**, который затем нейтрализи-

Схема 2.



зуется водой. Кетенимин **B**, образующийся при облучении азида **1**, вступает в реакции нуклеофильного присоединения либо с водой, давая 3H-азепин-2-он-3-карбоновую кислоту **3**, либо с

2,1-бензизоксазол-3(1H)-оном **2** с одновременным раскрытием изоксазольного кольца, образуя цвиттер-ион 2-антранило-1H-азепина **Г**→**Д**. За этим следует нуклеофильное присоединение ги-

дроксид-аниона к катиону азепиния Д, последовательное б π -электроциклическое закрытие цикла 1H \rightarrow 2H и раскрытие цикла азиридина Ж с образованием 6-формилникотиновой кислоты 4. Следует отметить, что в этих условиях образование 2-аминобензойной кислоты и 6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолинона [9] не зафиксировано.

Таким образом, фотолиз 2-азидобензойной кислоты в присутствии слабого основания в органо-водной среде инициирует перегруппировку 2-антранил-азепина Д в 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновую кислоту 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMCO}-d_6$ и CDCl_3 . Химические сдвиги приведены относительно пика растворителя. Масс-спектры записаны на приборе Thermo Electron DSQ II, ионизация ЭУ (70 эВ) и Bruker Microflex LRF MALDI TOF, прямой ввод. Контроль за степенью конверсии азидов и накоплением продуктов реакции осуществлен методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD с детектором SPD-M20A, петель 20 мкл (колонка Discovery C-18, 5 мкм, d 3 мм, l 25 см и градиентное элюирование: этанол (10%)–2%-ная фосфорная кислота в воде (10%)–вода (80%) с линейным уменьшением последних двух компонентов до 0% к 20 мин и продолжением элюирования этанолом до 45 мин, скорость потока – 0.15 мл/мин). Фотохимические реакции проведены в кварцевом реакторе с внешним облучением сдвоенной ртутно-кварцевой лампой низкого давления БУФ-15.

2-Азидобензойная кислота (1). Раствор 2-аминобензойной кислоты (2.1 г, 15.3 ммоль) в воде (15 мл) и конц. HCl (17 мл) охлаждали до 5°C, затем при перемешивании по каплям добавляли предварительно охлажденный раствор нитрита натрия (1.06 г, 15.3 ммоль) в 10 мл воды. После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор азидов натрия (1.08 г, 16.6 ммоль) в 10 мл воды. Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение примерно 2 ч. Наблюдалось вспенивание реакционной смеси с 2-азидобензойной кислоты. Осадок отфильтровывали,

промывали холодной водой, сушили в темноте при комнатной температуре и перекристаллизовывали из смеси гептан–бензол (1:1 по объему). Выход 1.95 г (78%), т. пл. 144°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.32–7.18 м (2H, C^3H , C^4H), 7.61 д. д. д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.11 д. д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 10.65 с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 119.7 (C^1), 120.9 (C^5), 125.1 (C^6), 133.4 (C^3), 134.6 (C^2), 140.4 (C^4), 168.8 [$\text{OC}(\text{O})$]. Найдено, %: С 51.20; Н 3.21; N 25.54. $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.54; Н 3.09; N 25.76; O 19.76.

2,1-Бензизоксазол-3(1H)-он (2). Смесь 2-азидобензойной кислоты (13.1 мг, 0.080 ммоль) и карбоната калия (11.2 мг, 0.081 ммоль) в 10 мл этанола облучали ($2 \times$ БУФ-15, 254 нм) при интенсивном перемешивании 50 мин. Реакционную смесь добавляли к 50 мл воды, экстрагировали бензолом и фильтровали через силикагель, растворитель испаряли при пониженном давлении без нагревания. Выход 4 мг (37%), светло-желтые кристаллы, краснеющие при комнатной температуре, т. разл. 105–110°C. Соединение хранили при –20°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.21–7.13 м (1H, C^5H), 7.24 т (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.61 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.79 д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 8.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 112.0 (C^1), 112.8 (C^3), 124.9 (C^5), 126.0 (C^6), 135.4 (C^4), 155.7 (C^2), 169.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 62.00; Н 3.81; N 10.30. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 62.22; Н 3.73; N 10.37; O 23.68.

3H-Азепин-2-он-3-карбоновая кислота (3). Смесь 2-азидобензойной кислоты (350 мг, 2.29 ммоль) в 12 мл ацетонитрила и 30 мл воды облучали ($2 \times$ БУФ-15, 254 нм) при интенсивном перемешивании 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – ацетон–этанол (1:1 по объему). Выход 164 мг (50%), желтые кристаллы, т. разл. 196–200°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.53 д. д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 5.99–5.87 м (2H, C^4H , C^5H), 6.31–6.17 м (2H, C^6H , C^7H), 8.35 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 52.8, 52.9 (C^3), 114.8 (C^4), 121.3 (C^6), 125.5 (C^7), 126.8 (C^5), 164.6 [$\text{NHC}(\text{O})$], 168.9 [$\text{OC}(\text{O})$]. Найдено, %: С 55.40; Н 4.81; N 8.94. $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 54.90; Н 4.61; N 9.15; O 31.34.

2-[(2-Карбоксифенил)амино]-6-формил-никотиновая кислота (4). Навеску 56.7 мг (0.347 ммоль) азида **1** и 472 мг (3.47 ммоль, 10 экв.) тригидрата ацетата натрия растворяли в 35 мл смеси ацетонитрил–вода (6:1 по объему) и облучали (2×БУФ-15, 254 нм) при интенсивном перемешивании 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, добавляли хлороформ и несколько капель уксусной кислоты до слабокислой реакции водной фазы, экстрагировали хлороформом и при охлаждении осаждали гексаном, фильтровали и сушили. Выход 14.9 мг (30%), жёлтый мелкокристаллический порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.18 т (1H, C 4 H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), , 7.56 т (1H, C 5 H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.94 д (1H, C 3 H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 8.34 д (1H, C 6 H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 8.63 д (1H, C 4 H, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 8.81 д (1H, C 5 H, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 9.90 с [1H, C 8 (O)H]. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ_{C} , м. д.: 110.2 (C 3), 120.8 (C 2), 123.1 (C 4), 123.6 (C 6), 123.8 (C 6), 130.8 (C 3), 132.5 (C 5), 139.4 (C 1), 140.4 (C 4), 155.0 (C 5), 157.3 (C 2), 167.2 (C 7), 168.1 (C 7), 189.7 (C 8 (O)H). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (4.68), 268 [$M - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (25.33), 225 (15.66), 224 (100), 223 (95.44), 222 (14.73), 221 (4.92), 196 (13.51), 195 (56.56), 194 (6.6), 168 (11.2), 167 (14.01), 166 (4.86), 141 (4.26), 140 (19.32), 139 (4.84), 129 (5.75), 114 (3.4), 113 (6.36), 112 (3.54).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Будруев Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-1107>

Джонс Дарья Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-7339>

Гиричева Марина Антоновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-3780>

Давыдов Денис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7006-9682>

Покровская Анна Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-0898>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21100139 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alderson J.M., Corbin J.R., Schomaker J.M. // Acc. Chem. Res. 2017. Vol. 50. N 9. P. 2147. doi 10.1002/chem.201702537
2. Wang Y.-C., Lai X.-J., Huang K., Yadav S., Qiu G., Zhang L., Zhou H. // Org. Chem. Front. 2021. Vol. 8. N 7. P. 1677. doi 10.1039/d0qo01360a
3. Dequirez G., Pons V., Dauban P. // Angew. Chem. 2012. Vol. 124. N 30. P. 7498. doi 10.1002/anie.201201945
4. Lemir I.D., Argüello J.E., Lanterna A.E., Scaiano J.C. // Chem. Commun. 2020. Vol. 56. N 70. P. 10239. doi 10.1039/D0CC04118A
5. Dzhons D.Y., Budruev A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 12. N 1. P. 874. doi 10.3762/bjoc.12.86
6. Xue J., Luk H.L., Eswaran S., Hadad C.M., Platz M.S. // J. Phys. Chem. (A). 2012. Vol. 116. N 22. P. 5325. doi 10.1021/jp3025705
7. Sundberg R.J., Suter S.R., Brenner M. // J. Am. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. N 2. P. 513. doi 10.1021/ja00757a032
8. Satake K., Takaoka K., Hashimoto M., Okamoto H., Kimura M., Morosawa S. // Chem. Lett. 1996. Vol. 25. N 12. P. 1129. doi 10.1246/cl.1996.1129
9. Lamara K., Smalley R.K. // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 12–13. P. 2277. doi 10.1016/S0040-4020(01)96138-1

One-Step Synthesis of 2-[(2-Carboxyphenyl)amino]-6-formylnicotinic Acid by Photolysis of 2-Azidobenzoic Acid in the Presence of Weak Bases

A. V. Budruev^{a, *}, D. Yu. Dzhons^b, M. A. Giricheva^a, D. A. Davydov^a, and A. V. Pokrovskaya^a

^a National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^b Reper-NN Ltd, Nizhny Novgorod, 603003 Russia

*e-mail: budruev@gmail.com

Received August 9, 2021; revised August 9, 2021; accepted August 29, 2021

2-Azidobenzoic acid in organo-aqueous media under irradiation in the presence of alkali and alkaline earth metals acetates underwent rearrangement into 2-[(2-carboxyphenyl)amino]-6-formylnicotinic acid. Structure of the resulting compound was established by MS and NMR spectroscopy methods.

Keywords: aryl azides, azepines, pyridines, photolysis, rearrangement