

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОИНИЦИИРУЕМОГО ОБРАЗОВАНИЯ 2,3- И 2,7-ЗАМЕЩЕННЫХ 3Н-АЗЕПИНОВ

© 2021 г. М. А. Гиричева^a, А. В. Покровская^a, Д. А. Давыдов^a, А. В. Будруев^{a,*}

^aНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
пр. Гагарина, 23/5, Нижний Новгород, 603950 Россия

*E-mail: budruev@gmail.com

Поступила в редакцию 29.05.2021 г.

После доработки 01.07.2021 г.

Принята к публикации 06.07.2021 г.

DOI: 10.31857/S0023119321060061

Азепины – ключевые структурные элементы широкого спектра фармацевтически активных субстанций [1]. Одним из методов синтеза аминозамещенных 3Н-азепинов является реакция нуклеофильного присоединения аминов к 1,2-дидегидроазепинам С – промежуточным продуктам фотохимических превращений ароматических азидов (Схема 1).

При фотолизе орто-арилазидов возможно образование 2,3- и 2,7-замещенных-3Н-азепинов [2]. Соотношение выходов этих азепинов зависит как от стерических [3], так и от энергетических [4] факторов, которые могут являться следствием специфического взаимодействия интермедиатов фотолиза азива с растворителем. В большинстве случаев фотолиз азидов ведет к образованию 2,3-замещенных-3Н-азепинов [5] как основных продуктов реакции, в то же время, 2,7-замещенные-3Н-азепины не образуются или имеют низкие

выходы. Таким образом, целью данной работы стало изучение влияния условий проведения реакции на эффективности образования 2,3- и 2,7-замещенных 3Н-азепинов.

В качестве объектов исследования были выбраны диэтиловые амиды орто- (**1a**) и пара-азидобензойных кислот (**1b**) и орто-аминофенол в качестве нуклеофильного субстрата. Синтез азидов осуществлен согласно обобщенной методике [6].

Для синтеза 3Н-азепинов 0.5 ммоль арилазида **1** и 0.75 ммоль (1.5 экв) орто-аминофенола **2** растворяли в 40 мл одного из исследованных растворителей. Реакционную смесь облучали при комнатной температуре сдвоенной ртутно-кварцевой лампой низкого давления БУФ-15 (254 нм) в кварцевом реакторе при перемешивании до полного распада азива (2 ч). Контроль степени конверсии азива вели методом ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC-20 с детектором SPD-M20A.

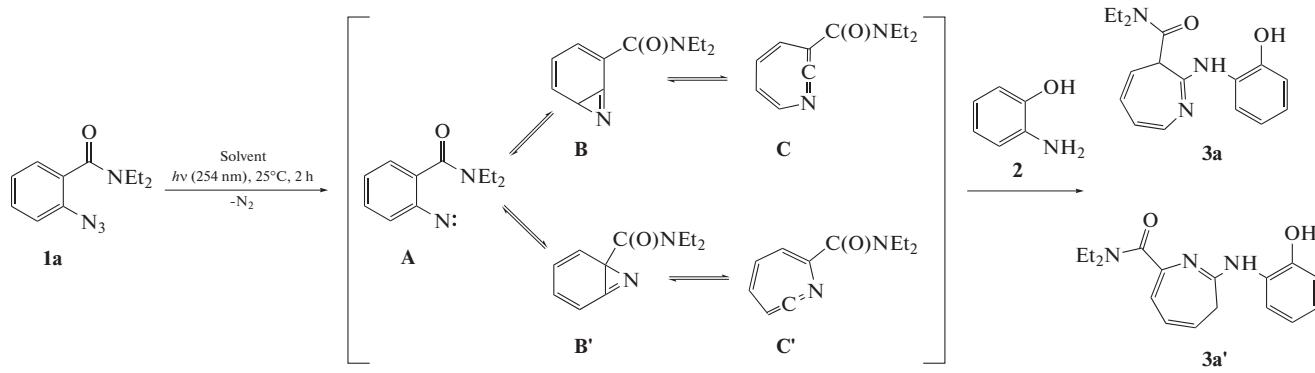


Схема 1. Фотоинициируемое образования 2,3- и 2,7-замещенных 3Н-азепинов.

Таблица 1. Выходы азепинов **3a** и **3a'** в различных растворителях

Растворитель	Выходы, %		$k_{\eta(3a)/\eta(3a')}$
	3a	3a'	
1,4-диоксан	46	8	5.8
TГФ	36	9	4.0
MeCN	41	17	2.4
EtOH (азеотроп)	28	16	1.8

Продукты N,N-диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3Н-азепин-3-карбоксиамид **3a** и N,N-диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3Н-азепин-7-карбоксиамид **3a'** (вязкие оранжево-красные жидкости) выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Разделение проводили с использованием в качестве элюентов смеси петролейного эфира с этилацетатом (5 : 1, v/v) — выделение 2,3-3Н-азепина **3a**; хлористого метилена с этилацетатом (5 : 2, v/v) — выделение 2,7-3Н-азепина **3a'**.

3a Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 7.11 — 6.96 (м, 3Н Ar), 6.93 (д.д., $J = 7.9$, 1.3, 1Н, Ar), 6.83 — 6.73 (м, 1Н, 6-Н азепин), 6.45 (д.д., $J = 8.4$, 6.0, 1Н, 5-Н азепин), 5.96 (д.д., $J = 8.2$, 5.6, 1Н, 4-Н азепин), 5.25 — 5.17 (м, 1Н, 7-Н азепин), 3.51—3.23 (м, 4Н CH_2CH_3); 2.85 (с, 1Н 3-Н азепин); 1.2 (м, 6Н CH_2CH_3).

3a' Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 7.04 (д, $J = 7.8$, 2Н, Ar), 6.95 (с, 1Н), 6.79 — 6.71 (м, 1Н, Ar), 6.23 (д.д., $J = 9.1$, 5.7, 1Н, 6-Н азепин), 6.06 (д, $J = 5.7$, 1Н, 5-Н азепин), 5.44 (д.д., $J = 15.8$, 6.8, 1Н, 4-Н азепин), 3.48 (кв, $J = 7.1$, 4Н, CH_2CH_3), 3.02 (д, $J = 6.7$, 2Н, 3-Н азепин), 1.20 (т, $J = 6.2$, 6Н, CH_2CH_3).

Характеристическими сигналами для соединений **3a** и **3a'** в спектре ЯМР ^1H являются синглеты протонов фрагмента $\text{CH}(\text{sp}^3)$ в области 2.85 и 3.02 м. д.

N,N-диэтил-2-((2-гидроксифенил)амино)-3Н-азепин-5-карбоксиамид **3b** (мелкоизвестный темно-красный порошок) получен по описанной выше методике (Схема 2) и выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата (1:1, v/v).

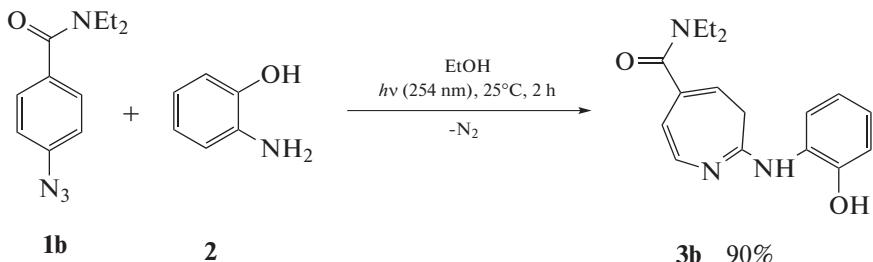


Схема 2. Синтез 2,5-замещенных 3Н-азепинов.

3b Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 7.07 (т.д., $J = 8.4$, 1.4, 1Н, Ar); 6.99—6.93 (м, 3Н, Ar); 6.78—6.70 (м, 1Н, 6-Н азепин); 5.90 (д, $J = 8.4$, 1Н, 7-Н азепин); 5.37 (т, $J = 6.9$, 1Н, 4-Н азепин); 3.4—3.0 (м, 4Н CH_2CH_3); 2.88 (д, $J = 6.6$, 2Н, 3-Н азепин); 1.2—1.0 (м, 6Н, CH_2CH_3).

В отличие от азепина **3b**, выходы соединений **3a** и **3a'** существенно менялись при замене растворителя. Использование 1,4-диоксана приводило к преимущественному образованию одного продукта — азепина **3a**, тогда как использование этанола — к увеличению выхода 2,7-3Н-азепина **3a'** с одновременным уменьшением выхода 2,3-замещенного-3Н-азепина **3a**, и в то же время к снижению суммарного выхода реакции (табл. 1).

Это может быть связано с изменением нуклеофильности *ортого*-аминофенола в растворителях [7], что приводит к более вероятному его присоединению к менее стабильному интермедиату **B'**, находящемуся в динамическом равновесии с интермедиатом **B** через арилнитрен **A**.

Суммарные выходы азепинов **3a** и **3a'** уменьшаются из-за роста вероятности реакции арилнитрена **A** (например, реакция образования 2-амино-N,N-диэтилбензамида — продукта отрыва атомов водорода арилнитреном **A** от растворителя).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sharif S.A., Calder E.D., Delolo F.G., Sutherland A. // J. Org. Chem. 2016. V. 81. № 15. P. 6697.

2. *Gritsan N.P., Tigelaar D., Platz M.S.* // *J. Phys. Chem. A.* 1999. V. 103. № 23. P. 4465.
3. *Ulf a S.M., Okamoto H., Satake K.* // *Heterocycles.* 2011. V. 83. № 6. P. 1259.
4. *Karney W.L., Borden W.T.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. V. 119. № 14. P. 3347.
5. *Lamara K., Smalley R.K.* // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. № 12–13. P. 2277.
6. *Budruev A.V., Dzhons D.Y., Faerman V.I., Fukin G.K., Shavyrin A.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. V. 52. № 9. P. 694. [Будруев А.В., Джонс Д.Ю., Фаерман В.И., Фукин Г.К., Шавырин А.С. // Химия гетероциклических соединений 2016, Т. 52. № 9. С. 694.]
7. *Brotzel F., Chu Y. C., Mayr H.* // *J. Org. Chem.* 2007. V. 72. № 10. P. 3679.