

На правах рукописи



Давыдов Денис Александрович

**ФОТОИНИЦИИРОВАННЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ АРОМАТИЧЕСКИХ
АЗИДОВ В 2-АМИНОПИРИДИНЫ С УЧАСТИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород
2025 г.

Работа выполнена на кафедре физической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

Научный руководитель: **Будруев Андрей Владимирович**, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры физической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

Официальные оппоненты: **Будыка Михаил Федорович**, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией органической и супрамолекулярной фотохимии ФГБУ науки «Федеральный исследовательский Центр проблем химической физики и медицинской химии РАН»

Османов Владимир Кимович, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р. Е. Алексеева»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Защита диссертации состоится 26 сентября 2025 г. в 14:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н. И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <https://diss.unn.ru/files/2025/1562/diss-Davydov-1562.pdf> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим направлять в одном экземпляре по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 5, к. 148, ННГУ им. Н. И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 О. Г. Замышляевой, e-mail: zam.olga@mail.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.х.н., доцент

 О. Г. Замышляева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Азагетероциклы, благодаря своему структурному разнообразию, распространенности в природе и биологической активности, находят применение во многих областях науки, включая фармацевтику, в качестве психоактивных, противомикробных, противовирусных и анальгетических агентов.

Традиционные методы синтеза азотсодержащих гетероциклов, несмотря на свою эффективность, требуют многоступенчатых процессов и жестких условий реакции, что приводит к образованию значительного количества побочных продуктов. В связи с этим разработка новых методов конструирования азотсодержащих гетероциклических систем, а в частности включение атома азота в молекулярные структуры, является актуальной задачей в органическом синтезе.

В последние годы достигнут значительный прогресс в области модификации гетероциклов¹. Этот подход основан на применении перегруппировок, приводящих к замене, добавлению или удалению атомов в цикле, и является мощным инструментом получения новых соединений с улучшенными или измененными свойствами.

Фотохимические методы синтеза азагетероциклов из ароматических азидов позволяют создавать сложные каркасы из относительно простых исходных материалов, уменьшив количество стадий и исключив из реакционной смеси дорогостоящие катализаторы. Так, при поглощении света арилазидом бензольное кольцо расширяется в результате последовательной обратимой электроциклической перегруппировки арилнитрена в бензазирин и 1,2-дидегидроазепин, который подвергается нуклеофильной атаке с образованием азапинов. В 1972 году изучение этих реакций послужило толчком к обнаружению окислительного сужения азапинового кольца с ароматизацией и сохранением азота в кольце с образованием 2-аминопиридинов². Несмотря на потенциальную возможность практического применения этой реакции, надежных методов реализации данного синтетического подхода не существует. Таким образом, азиды, благодаря их способности избирательно вводить атом азота в органические молекулы, могут стать важным инструментом для молекулярного редактирования и синтеза различных азотсодержащих гетероциклов.

Степень разработанности. К моменту начала этой работы в литературе было описано большое число фотохимических реакций с участием замещенных ароматических азидов. В основном они представляют собой расширение бензольного кольца до азапинового в присутствии нуклеофилов различной природы. И хотя реакции по

¹ Xu Y.-A., Xiang S.-H., Che J.-T., Wang Y.-B., Tan B. Skeletal Editing of Cyclic Molecules Using Nitrenes // Chinese Journal of Chemistry. – 2024. – V. 42. – №. 21. – P. 2656-2667.

² Sundberg R. J., Suter S. R., Brenner M. Photolysis of o-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of 2-diethylamino-1H-azepine intermediates // Journal of the American Chemical Society. – 1972. – V. 94. – №. 2. – P. 513-520.

сужению семичленных ненасыщенных колец с ароматизацией были открыты давно, существует лишь несколько работ, описывающих и подтверждающих образование замещенных пиридинов, что открывает широкие возможности для дальнейших исследований в этой области.

Целью работы является исследование фотоинициированной перегруппировки ароматических азидов в замещенные 2-аминопиридины в присутствии нуклеофилов.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Исследование влияния основности среды и добавок, содержащих тяжелые атомы, на фотоинициированные реакции 2-азидобензойной кислоты;
2. Изучение роли растворителя и нуклеофилов в реакции 2-анилинозамещенных 3*H*-азепинов, образующихся при фотолизе ароматических азидов с ариламинами, и определение структуры продуктов реакции;
3. Установление влияния заместителей в субстратах на выходы продуктов реакции и разработка метода синтеза 2-аминопиридинов в ходе фотоинициированных перегруппировок ароматических азидов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Разработан одnoreакторный метод синтеза замещенных 2-аминопиридинов при фотоинициируемой реакции арилазидов с замещенными ариламинами.

Изучена фотоинициированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту в слабоосновных условиях. Показано, что реакция протекает в две фотохимические стадии: через нуклеофильное присоединение полученного *in situ* бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину.

Установлено, что для протекания как фото-, так и термически инициируемой перегруппировки 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов в 2-аминопиридины необходимо наличие электронодонорного заместителя в ариламине, присоединенном во втором положении азепина, и электроноакцепторного заместителя в третьем положении азепина. Показано, что как арилазиды с акцепторными группами в *пара*-положении при реакции с ариламинами, так и ариламины с акцепторными группами в *орто*- и *пара*-положениях при реакции с арилазидами не приводят к перегруппировке в пиридины, а лишь расширяются до 3*H*-азепинов.

Объекты исследования. Объектами исследования являются 2-аминопиридины, 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновая кислота, бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-он, ароматические азиды, ароматические амины.

Методы исследования. При выполнении данной работы был применен комплексный подход, включающий в себя методы тонкого органического синтеза и современные физико-химические методы исследования. Синтез исходных веществ был осуществлен по

стандартным методикам. Для идентификации и определения структуры полученных соединений использовались методы: инфракрасная (ИК) и ультрафиолетовая (УФ) спектроскопии, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ (РСА). Анализ качественных и количественных изменений в реакционной смеси осуществляли методом колоночной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Достоверность результатов. Структуры полученных соединений идентифицированы современными методами физико-химического анализа: ^1H , ^{13}C , ^{19}F и двумерной корреляционной ЯМР спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом, что позволяет говорить о достоверности результатов и выводов, сделанных в данной работе.

Апробация результатов и публикации. Результаты диссертационных исследований докладывались на научных международных и всероссийских конференциях: XXII, XXIII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2019, 2020); VI International Symposium «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems» (Санкт-Петербург, 2021); Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева (Тюмень, 2023); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2023). Основное содержание диссертационной работы опубликовано в виде 9 научных работ, среди которых 3 статьи в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, и 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов, анализе, обсуждении и оформлении полученных результатов. Разработка методик разделения фотолитических смесей методом препаративной колоночной хроматографии и ВЭЖХ, регистрация УФ- и ИК-спектров были выполнены лично автором, ЯМР-спектры зарегистрированы к.х.н. Малышевой Ю. Б. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), масс-спектрометрические исследования проведены к.х.н. Фаерманом В. И. (НИИ химии при ННГУ им. Н. И. Лобачевского) и д.х.н. Гришиным И. Д. (ННГУ им. Н. И. Лобачевского), рентгеноструктурный анализ проведен д.х.н. Фукиным Г. К. (ИМХ РАН).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав литературного обзора, результатов и обсуждений, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающей 256 наименований. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста и содержит 6 таблиц, 89 схем и 22 рисунка.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений, 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Благодарности. Автор выражает благодарности к.х.н. Малышевой Ю. Б. за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Фаерману В. И. и д.х.н. Гришину И. Д. за регистрацию масс-спектров, д.х.н. Фукину Г. К. за проведение рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** отражена актуальность темы работы, степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи, а также научная новизна. **Литературный обзор** содержит сведения о свойствах ароматических азидов и реакционной способности образующихся из них нитренов, о фотохимических методах получения азепинов, о структурных перегруппировках семичленных циклов, в частности циклогептатриенов, тропонов и 1,4-бензодиазепинов. Особое внимание уделяется реакциям сужения 3*H*-азепинов до пиридинов. **Экспериментальная часть** содержит информацию о методах синтеза исходных веществ и продуктов реакций, а также о физико-химических методах установления их структуры.

1. Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты при фотолизе 2-азидобензойной кислоты в слабоосновных условиях

Ранее при исследовании фотолиза 2-азидобензойной кислоты **1a** в органо-водных растворителях наблюдалось образование 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** наряду с бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-оном **3a**^{3,4}.

На основании литературных данных предполагается, что 3*H*-азепин-2(1*H*)-он **2a** образуется в результате нуклеофильного присоединения молекулы воды к 1,2-дидегидроазепину **C**, являющемуся продуктом тандемной 4*π*/6*π*-электроциклической перегруппировки синглетного нитрена **A**. В то же время, в результате конкурирующей внутримолекулярной 6*π*-электроциклизации синглетного нитрена образуется бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-он **3a**. Получение 2-аминобензойной кислоты **4a** возможно в результате отрыва триплетным нитреном **A'** атома водорода от растворителя (R-H) (Схема 1).

³ Sinjagina D. Y., Budruev A. V. Effect of water on product yields of 2-azidobenzoic acid photolysis in aprotic solvents // High Energy Chemistry. – 2013. – V. 47. – №. 4. – P. 162-165.

⁴ Dzhons D. Y., Budruev A. V. Synthesis of 2,1-benzisoxazole-3(1*H*)-ones by base-mediated photochemical N–O bond-forming cyclization of 2-azidobenzoic acids // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2016. – V. 12. – P. 874-881.

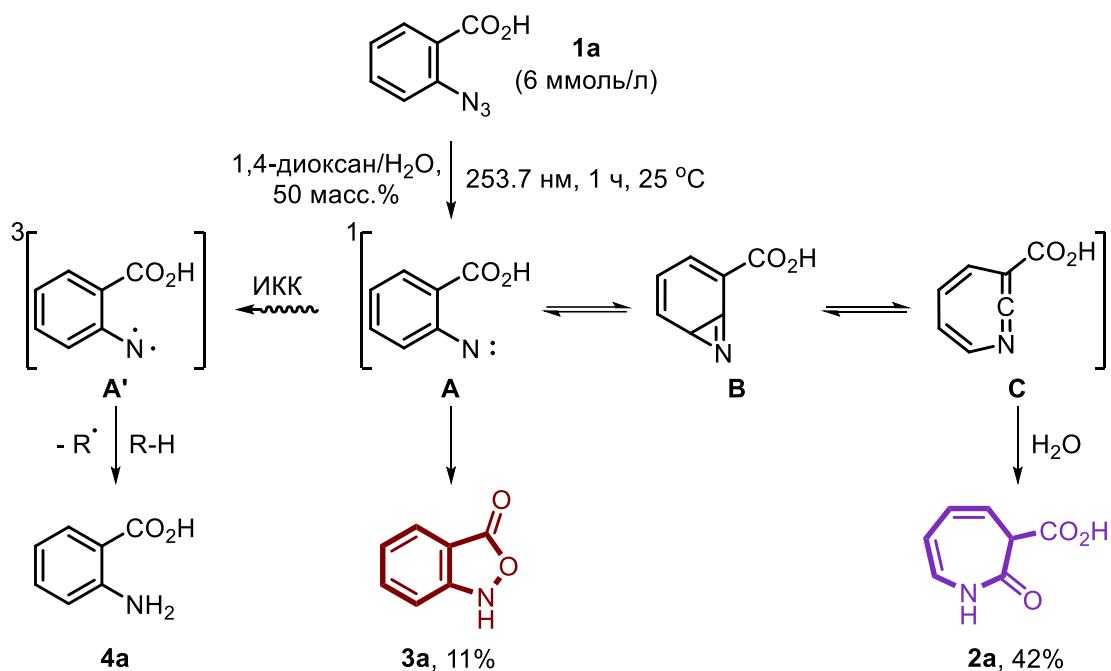


Схема 1. Фотолиз 2-азидобензойной кислоты **1a** в органо-водных растворителях

С целью изучения роли синглетного и триплетного нитренов в качестве ключевых интермедиатов в реакции синтеза гетероциклов **2a** и **3a** было выдвинуто предположение, что введение в реакционную смесь соединений, способствующих интеркомбинационной конверсии (ИКК) синглетного нитрена **A** в триплетное состояние **A'**, таких как соединения, содержащие атомы тяжелых элементов, может привести к изменению направления реакции, что позволит подтвердить или опровергнуть предполагаемый механизм.

Для этого было изучено влияние мольного избытка добавок бромида калия, этилбромида, *n*-бутилбромида и хлорида бария, введенных в реакционную смесь в мольных соотношениях азид **1a**/добавка: 1:1, 1:3, 1:5 и 1:10, на выходы гетероциклов **2a** и **3a**. Предполагалось, что данные добавки не будут вступать в химические реакции ни с азидом, ни с продуктами его фотолиза, образуя с ними лишь лабильные комплексы. Таким образом, в данном эксперименте добавки должны проявлять исключительно эффект внешнего тяжелого атома.

В отсутствие добавок выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** и бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a** составляли 42% и 11% соответственно при конверсии азидов 67%. Введение бромида калия в реакционную смесь приводило к снижению выхода 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **2a** до 36%. Замена бромида калия на этилбромид, *n*-бутилбромид и хлорид бария оказывала незначительное влияние на выходы гетероцикла **2a** (33%, 38% и 39% соответственно). Уменьшение содержания воды в реакционной смеси с 50 до 20 об.%, замена источника УФ-излучения с ртутно-кварцевой лампы низкого давления (253.7 нм) на ртутно-кварцевую лампу высокого давления со светофильтром СЗС-24

(312, 365 нм), замена 1,4-диоксана на ацетонитрил, а также проведение фотолиза азидов **1a** в присутствии 30-кратного мольного избытка *n*-бутилбромида приводили к снижению выходов 3*H*-азепин-2(1*H*)-онов **2a** до 27%. Выходы бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-онов **3a** во всех случаях не изменялись и составляли ~10% (Таблица 1).

Таблица 1. Влияние добавок, содержащих тяжелые атомы, на выходы продуктов фотолиза **1a**

Выход, %	Условия						
	253.7 нм						365 нм
	—	KBr, 1 экв.	EtBr, 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 30 экв.	BaCl ₂ , 1 экв.	<i>n</i> -BuBr, 1 экв.
2a	42	36	33	38	27	39	33
3a	11	11	10	10	10	11	12

Добавление брома и йода в структуру арилазида приводило к снижению выходов соответствующих гетероциклов при фотолизе, что указывает на синглетный путь их образования. Таким образом, отсутствие значительных изменений выходов продуктов фотолиза при добавлении соединений, содержащих тяжелые атомы, свидетельствует о низкой вероятности образования комплексов добавок с интермедиатами фотолиза азидов, что, вероятно, обусловлено их коротким временем жизни и, следовательно, низкой концентрацией интермедиатов в растворе.

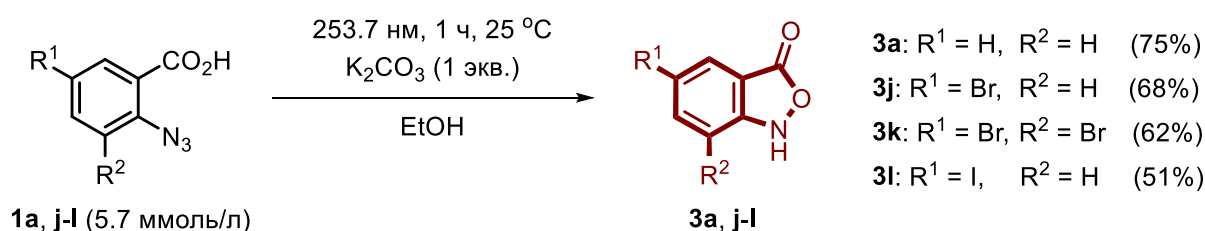


Схема 2. Влияние «внутренних тяжелых атомов» на выход бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-онов

Для проверки влияния «эффекта внутреннего тяжелого атома» на выходы бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-онов был синтезирован ряд галогензамещенных 2-азидобензойных кислот, и проведен препаративный синтез соответствующих гетероциклов в оптимизированных ранее для них условиях (Схема 2).

В продолжение исследования рН-зависимой фотоиндуцированной реакции 2-азидобензойной кислоты **1a** было изучено влияние слабощелочной среды на направление гетероциклизации. Значение константы диссоциации (рКа) 2-азидобензойной кислоты в водном растворе, определенное методом титрования, составило 3.04. Таким

образом, смещение кислотно-основного равновесия в сторону увеличения концентрации 2-азидобензоат-анионов возможно добавлением в реакционную смесь соли кислоты, имеющей рКа выше, чем у 2-азидобензойной кислоты.

Установлено, что добавление ацетата бария в различных мольных избытках по сравнению с реакцией, проводимой в отсутствие данной соли, приводит к снижению выхода 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты **2a** и увеличению выхода бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она **3a**. Так, при 1.5-кратном мольном избытке ацетата бария выход бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она увеличился с 7% до 17%, а выход азепина снизился с 30% до 9% (Рисунок 1а).

Поскольку аналогичный эффект наблюдался при добавлении не только ацетата бария, но и ацетата натрия (Рисунок 1б) и ацетата магния, было сделано заключение о том, что спин-орбитальное возмущение, вызванное ионами бария и облегчающее синглет-триплетный переход нитрена, не оказывает существенного влияния на направление реакции.

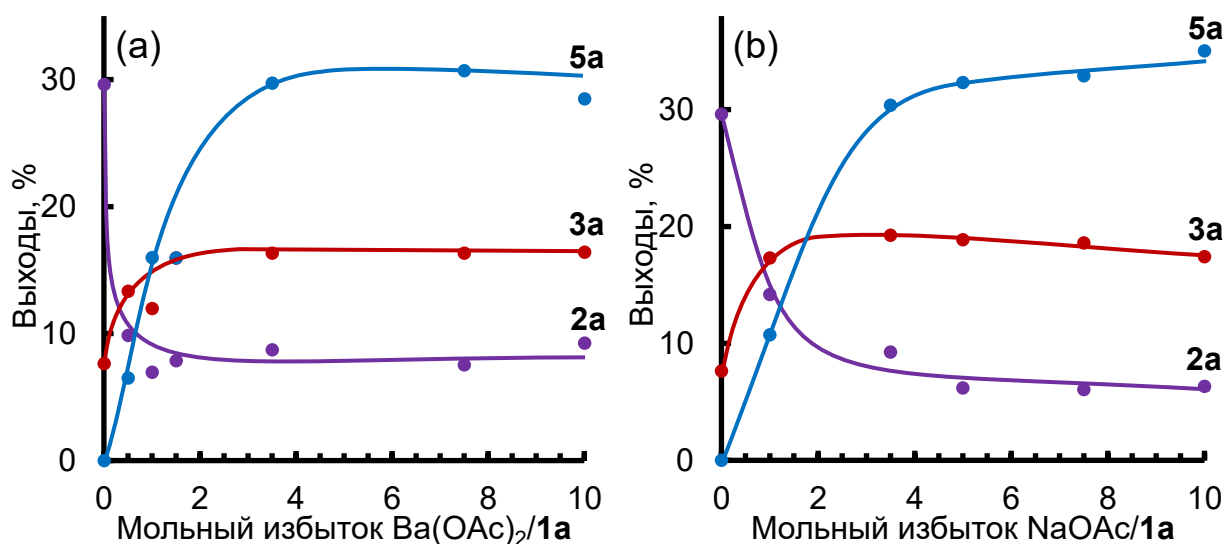


Рисунок 1. Влияние ацетата бария (а) и ацетата натрия (б) на выходы продуктов фотолиза

Замена солей уксусной кислоты на натриевую соль гликолевой кислоты (рКа = 3.83) также не приводила к изменению соотношения продуктов реакции, что исключает существенную роль ацетат-анионов в данном процессе. Соотношение продуктов реакции сохранялось и при фотолизе 2-азидобензоатов лития, натрия, калия, кальция и бария.

Однако в слабощелочных органо-водных растворах, помимо гетероциклов **2a** и **3a**, из реакционной смеси был выделен новый продукт фотолиза азида **5a** (Схема 3). Структура данного соединения была установлена методами ЯМР и масс-спектрометрии с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) и электронной ионизации.

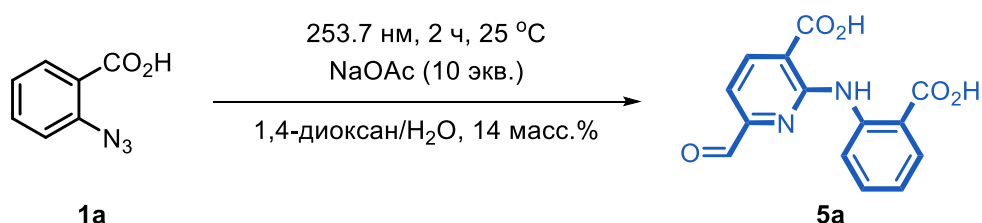


Схема 3. Синтез 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a**

Масс-спектрометрия с MALDI в режиме регистрации отрицательных ионов без добавления матричных соединений выявила пики с m/z 284.8 и 306.7, которые были отнесены к аниону 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a** и ее натриевой соли соответственно.

Спектр ЯМР ^1H выявил триплеты при 7.18 ($^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц) и 7.56 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц) и дублеты при 7.94 ($^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц) и 8.34 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), соответствующие четырем протонам *орто*-замещенного бензольного кольца. Дублеты при 8.63 м.д. ($^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц) и 8.81 м.д. ($^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц) соответствуют двум протонам при C4'H и C5'H пиридинового кольца, а синглет при 9.90 м.д. – протону альдегидной группы (C8'H). В спектре ЯМР ^{13}C продукта **5a** наблюдался сигнал карбонильного углерода альдегида (C8') при 189.7 м.д. и два пика углеродов карбоксильных групп при 167.2 (C7') и 168.1 (C7) м.д. Идентификация остальных сигналов была проведена на основании анализа двухмерных ЯМР-спектров COSY, HSQC и HMBC. Протоны углеродов бензольного кольца: C3 (130.5 м.д.), C4 (123.1 м.д.), C5 (132.5 м.д.) и C6 (123.6 м.д.), а также протоны углеродов C4' (140.4 м.д.) и C5' (155.0 м.д.) пиридинового кольца образовывали две спиновые системы и не коррелировали с протоном углерода C8' альдегидной группы.

В спектре HMBC ^1H - ^{13}C атом углерода карбоксильной группы C7 коррелировал с протоном C3H, а карбоксильный атом углерода C7' – с протоном C4'H. Протон альдегидной группы (C8') коррелировал с углеродами C4', C5' и C6' пиридинового кольца, а протон C4'H коррелировал с углеродом C8' альдегидной группы.

На основании литературных данных фотоиндуцированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты **1a** в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту **5a** может быть представлена схемой 4.

На стадии фотоинициирования реакции азид **1a** распадается с образованием синглетного арилнитрена **A**. Этот нитрен **A** обратимо перегруппировывается в бензазирин **B** и циклический кетенимин **C**. В то же время 2-азидобензойная кислота **1a** взаимодействует с основанием с образованием 2-азидобензоат-аниона **1'**, который при облучении распадается до нитрена **A'**. Электронная пара карбоксилат-аниона в процессе 1,5-электроциклизации внутримолекулярно присоединяется к

электронодефицитному синглетному нитрену **A'** с образованием аниона бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она, который затем нейтрализуется водой до **3a**.

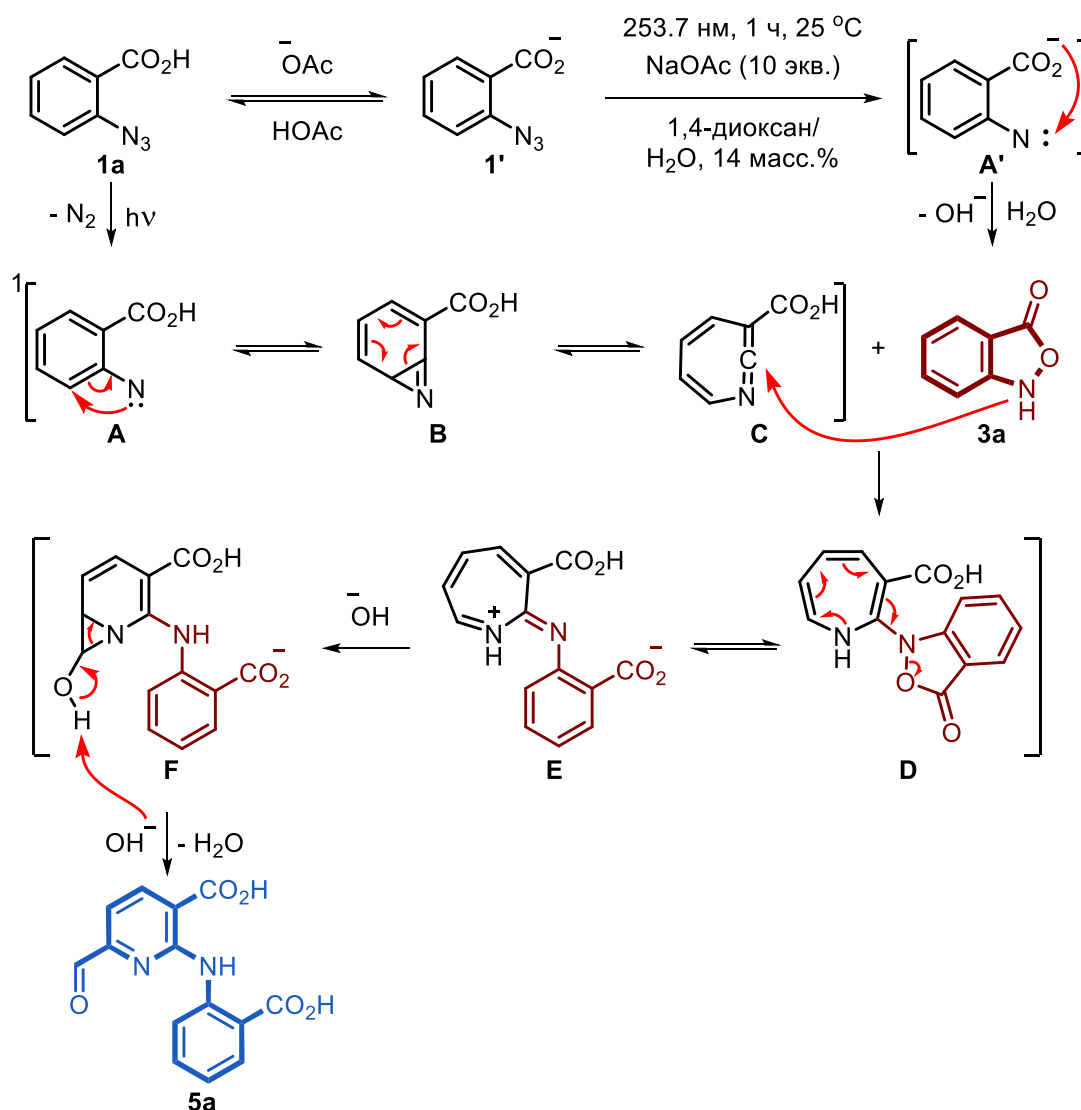


Схема 4. Предполагаемая схема синтеза 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновой кислоты **5a**

Кетенимин **C**, образующийся при облучении азида **1a**, вступает в реакции нуклеофильного присоединения либо с водой, давая 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновую кислоту **2a**, либо с бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-оном **3a** с одновременным раскрытием изоксазольного кольца, давая цвиттер-ион 2-антранило-1*H*-азепина **D** → **E**. За этим следует нуклеофильное присоединение гидроксид-аниона к катиону **E**, последовательное 6*π*-электроциклическое закрытие цикла и раскрытие цикла азиридина **F** с образованием замещенной 6-формилникотиновой кислоты **5a**.

2. Фотоиницированная перегруппировка эфиров 2-азидобензойной кислоты в 2-аминоникотинаты

Обнаружение азепин-пиридиновой перегруппировки в ходе фотоиницированной реакции 2-азидобензойной кислоты **1a** в 2-((2-

карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту **5a** послужило стимулом для дальнейших исследований такого типа перегруппировки.

В рамках продолжения изучения данной перегруппировки были предприняты попытки расширения круга субстратов, участвующих в реакции. Наиболее близкими аналогами 2-азидобензойной кислоты **1a** являются ее сложные эфиры.

Экспериментальная работа была начата с облучения смеси метил 2-азидобензоата **1b** и 2-аминофенола **4b** ультрафиолетовым излучением ртутно-кварцевой лампы низкого давления ($\lambda = 253.7$ нм) в растворе азеотропа этанола. Фотолиз приводил к образованию нескольких продуктов, включая метил 2-аминобензоат **4p**, метил 2-(2-гидроксианилино)-3*H*-азепин-3-карбоксилат **2bb** и метил 2-(2-гидроксианилино)никотинат **5bb** (Схема 5).

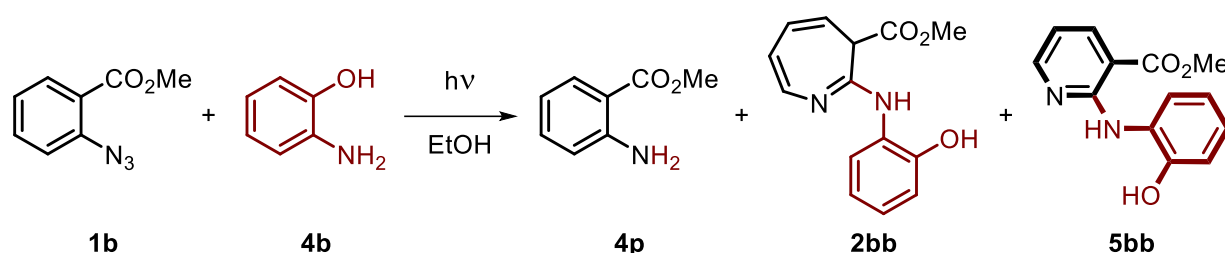


Схема 5. Фотолиз метилового эфира 2-азидобензойной кислоты **1b**

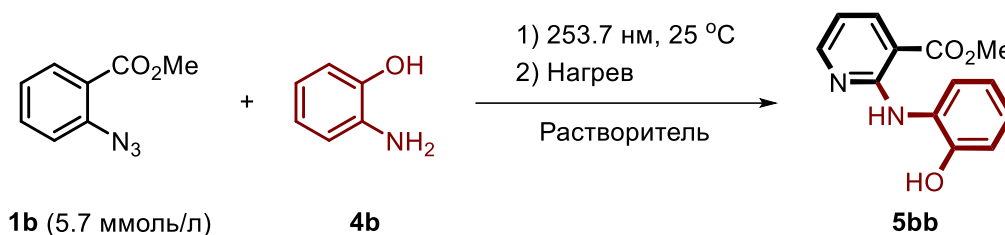
Выход никотината **5bb** составил 3% (Таблица 2, № 1). Увеличение мольного избытка 2-аминофенола **4b** до четырехкратного по отношению к азиду **1b** повысило выход никотината **5bb** до 14% (Таблица 2, № 3).

Проведение реакции в абсолютном этаноле демонстрировало сопоставимые с азеотропным этанолом выходы никотината, достигающие 17% (Таблица 2, № 5). Замена азеотропа этанола на 1,4-диоксан или ацетонитрил привела к незначительному изменению выхода **5bb** до 14% и 17% соответственно (Таблица 2, № 6, 15). Добавка воды в ацетонитрил способствовала дальнейшему увеличению выхода никотината (Таблица 2, № 15-17).

С целью оптимизации условий реакции для достижения максимального выхода никотинатов были проведены эксперименты с использованием различных соотношений воды в нескольких органических растворителях, прозрачных в УФ-области спектра.

Хроматографический анализ облученных растворов на момент полного распада азидов **1b** показал, что перегруппировка азепина **2bb** в никотинат **5bb** не завершена. Нагревание облученного раствора после полного распада азидов **1b** или продолжение облучения реакционной смеси способствовало завершению перегруппировки азепина. Данный факт указывает на то, что перегруппировка азепина в никотинат протекает преимущественно в основном электронном состоянии при термической или фотохимической активации после внутренней релаксации электронно-возбужденных молекул.

Таблица 2. Оптимизация условий синтеза метил 2-(2-гидроксианилино)никотината **5bb**^a



№	Растворитель/ H ₂ O, масс. %	Облучение, ч	4b, экв.	Нагрев ^b , ч	Выход 5bb ^c , %
1	EtOH/4.4	3	1.3	—	3
2	EtOH/4.4	3	2	—	7
3	EtOH/4.4	3	4	—	14
4	EtOH/4.4	6	4	—	17
5	EtOH	6	4	—	17
6	1,4-диоксан	6	4	—	14
7 ^d	1,4-диоксан/15	—	2	3	NR ^e
8	1,4-диоксан/15	1	4	—	13
9	1,4-диоксан/15	2	4	—	16
10	1,4-диоксан/15	3	4	—	17
11	1,4-диоксан/15	6	4	—	20
12	1,4-диоксан/15	3	4	50	21
13	1,4-диоксан/15	3	4	101	23
14	1,4-диоксан/15	3	4	213	19
15	CH ₃ CN	6	4	—	17
16	CH ₃ CN/15	6	4	—	21
17	CH₃CN/25	6	4	—	24
18	CH ₃ CN/30	6	4	—	22
19	CH ₃ CN/50	6	4	—	18
20	CH ₃ CN/25	3	4	6	22
21^f	CH₃CN/25	6	4	—	27

Условия реакций для таблицы 2^a: 0.057 ммоль азиды **1b** и мольный эквивалент амина **4b** в 10 мл растворителя; УФ лампа низкого давления 2×15 W (253.7 нм). ^bНагрев облученной реакционной смеси при 50 °C. ^cВыход определяли методом ВЭЖХ с использованием внешнего стандарта на основе выделенного пиридина **5bb**. ^dНагревание необлученной реакционной смеси при 88 °C. ^eNR – не реагирует. ^fРеакция в масштабе 3.54 ммоль (627 мг) относительно азиды **1b**.

Независимо от метода активации выходы никотината существенно не различались. Основное различие между термической и фотохимической активацией заключалось во времени, необходимом для

завершения процесса. Термическая активация при 50 °С приводила к завершению перегруппировки приблизительно за 100 часов, в то время как фотохимическое облучение требовало всего 5 часов. Таким образом, растворы с начальной концентрацией азида **1b** (5.7 ммоль/л) облучали в течение 6 часов, что обеспечивало максимальный выход никотината **5bb**, достигающий 24% в ацетонитриле с 25 масс.% воды (Таблица 2, № 17).

В процессе оптимизации условий реакции было исследовано влияние воды на выход никотината **5bb** в смеси 1,4-диоксана и воды. Результаты показали, что максимальный выход никотината достигается при мольном соотношении 1,4-диоксан/вода, близком 1:1, что свидетельствует о специфическом влиянии воды на выход целевого продукта (Рисунок 2а).

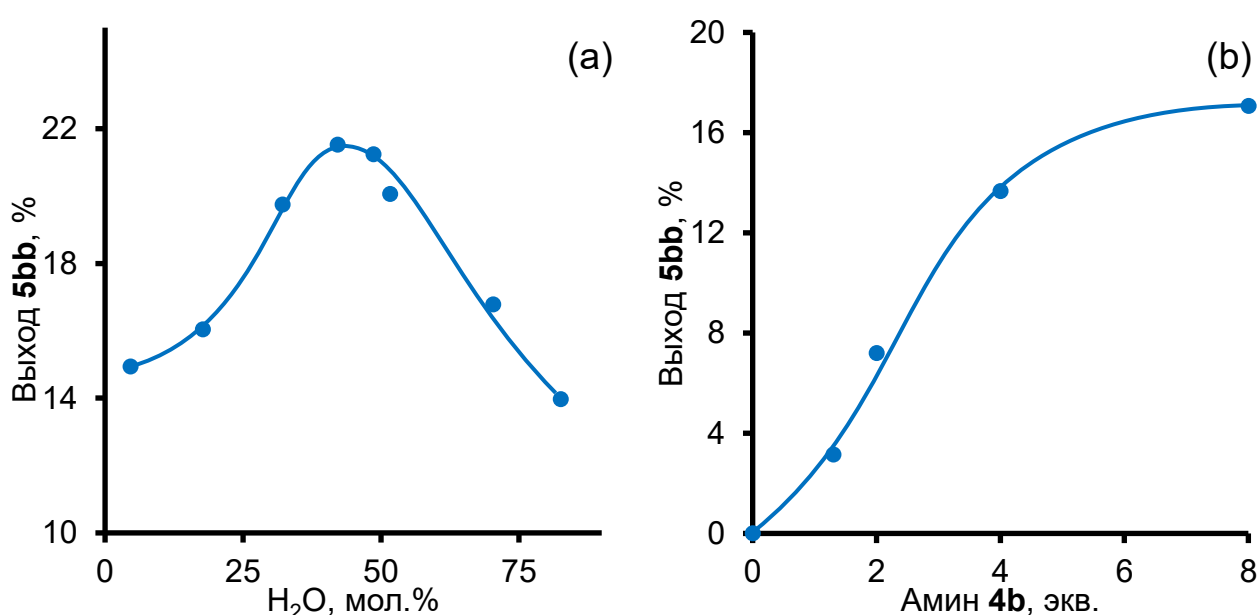


Рисунок 2. Зависимость между выходом никотината **5bb** и мольной долей воды в растворах 1,4-диоксана (а), и мольным избытком амина **4b** в этаноле (b)

Предполагается, что при высоких концентрациях вода может эффективно конкурировать с ариламином в реакции нуклеофильного присоединения к 1,2-дидегидроазепину. Данная конкуренция приводит к снижению выхода 2-аминозамещенных азепинов и увеличению выхода 3*H*-азепин-2-онов (Схема 1, **C** → **2a**) до 5%. Низкие выходы последних обусловлены значительно большей нуклеофильностью ариламинов по сравнению с водой.

Следует отметить, что увеличение эффективности образования азепина может оказывать влияние на выход никотинатов. В данном случае мольный избыток анилина (Рисунок 2b) и добавление воды в реакционную смесь приводят к увеличению нуклеофильности анилинов и эффективности их присоединения к 1,2-дидегидроазепину и, как

следствие, к увеличению выходов азепинов **2** и их продуктов перегруппировки – никотинатов **5**.

Принимая во внимание образование никотинатов **5** не только в органо-водных смесях, но и в сухих протонных и апротонных растворителях, было исследовано возможное влияние нуклеофилов, отличных от воды, таких как анилина, присутствующих в реакционной смеси, на процесс сужения кольца азепинов. С этой целью было проведено наблюдение за накоплением азепина **2bc** и никотината **5bc** в ходе реакции в сухом 1,4-диоксане при различных молярных избытках анилина **4c** (Рисунок 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение мольного избытка анилина **4c** с 1.5 до 10 эквивалентов приводило к ускорению перегруппировки азепина **2bc** в никотинат **5bc**, не оказывая существенного влияния на его выход.

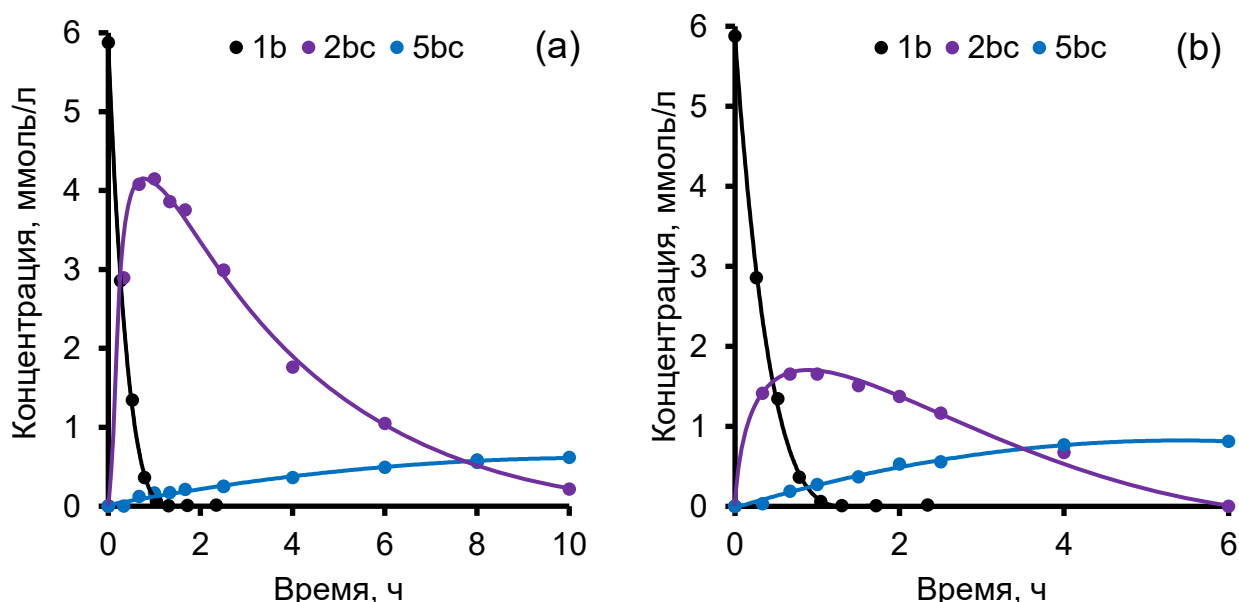


Рисунок 3. Фотоинициируемая перегруппировка азидов **1b** в азепин **2bc** и никотинат **5bc** при 1.5 экв. (a) и 10 экв. (b) анилина **4c**

Несмотря на большую нуклеофильность аминов по сравнению с водой, использование значительного избытка анилина не является практически целесообразным, поскольку анилин поглощает излучение источника света, что замедляет фотолиз азидов.

В растворе метил 2-азидобензоата **1b** в 1,4-диоксане (7 ммоль/л) с 1.2 эквивалентами анилина **4c** после 1 часа облучения образовывался азепин **2bc** и никотинат **5bc** с выходом всего 2%. Все эксперименты проводили при 25 °С. Увеличение времени облучения до 6 часов повышало выход никотината до 8%. Примечательно, что длительное хранение облученного раствора в темноте (25 суток), так же как использование четырехкратного избытка анилина с облучением в течение 6 часов, приводило к увеличению выхода до 11%. Однако при фотолизе азидов **1b** в течение часа, то есть времени достаточного для

полного распада азида, после этого добавке другого замещенного анилина (**4b**, **4i**, **4e**) и продолжении облучения еще 5 часов было обнаружено, что 4-трифторметоксианилин **4e**, в отличие от добавок других аминов (**4b**, **4i**), приводил к образованию 23% никотината **5bc** (Схема 6). При этом трифторметокси-замещенный никотинат **5be** в этом случае не образовывался. Данный результат подтверждает гипотезу о нуклеофильном катализе перегруппировки азепина в пиридин.

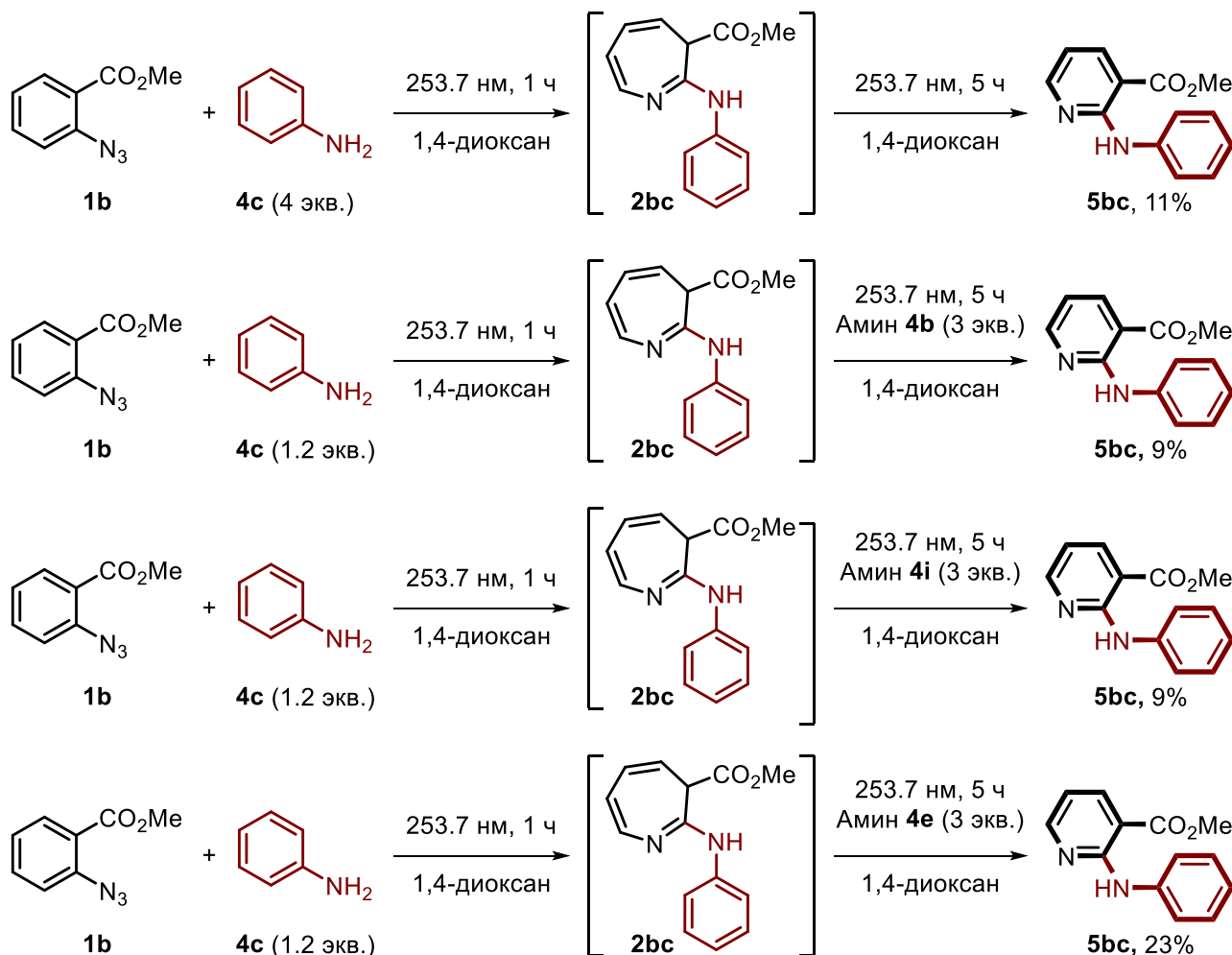


Схема 6. Влияние добавок анилинов на выход никотината **5bc**

После оптимизации условий реакции был расширен круг субстратов, участвующих в перегруппировке. Реакции проводили с использованием эфиров 2-азидобензойной (**1b-e**) и 4-азидобензойной (**1f-h**) кислот с анилинами (**4b-o**), содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители (Схема 7).

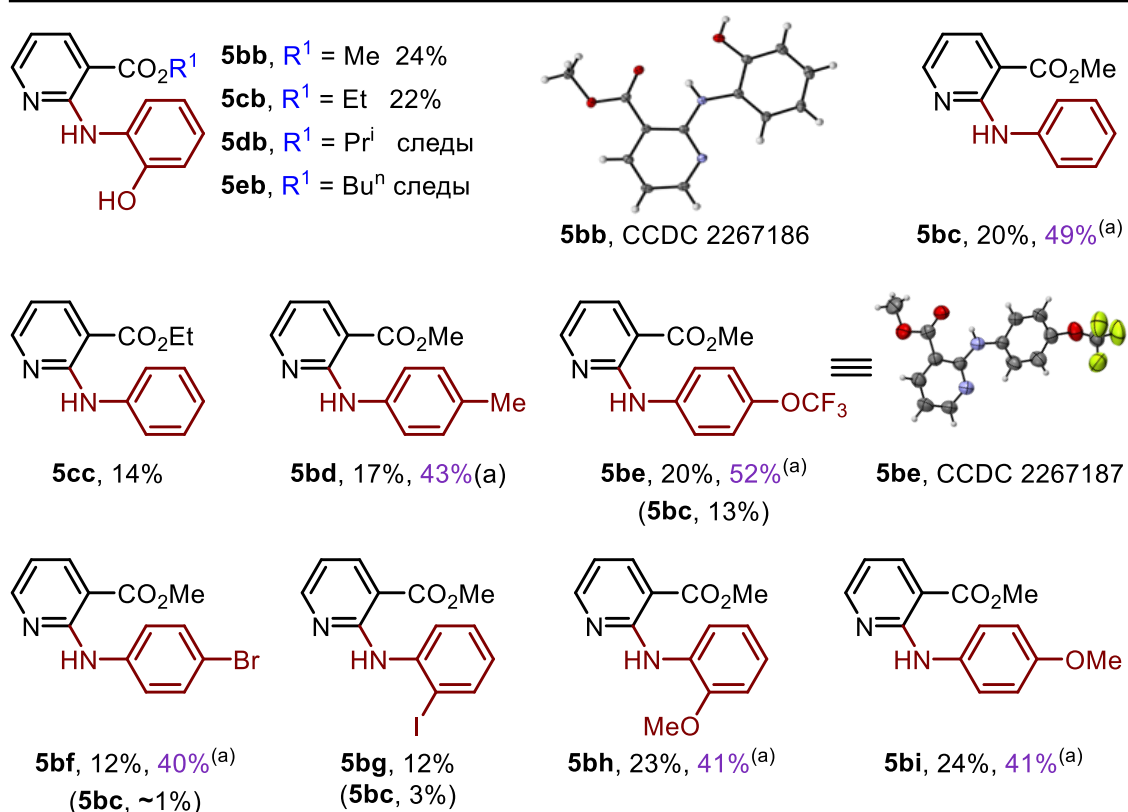
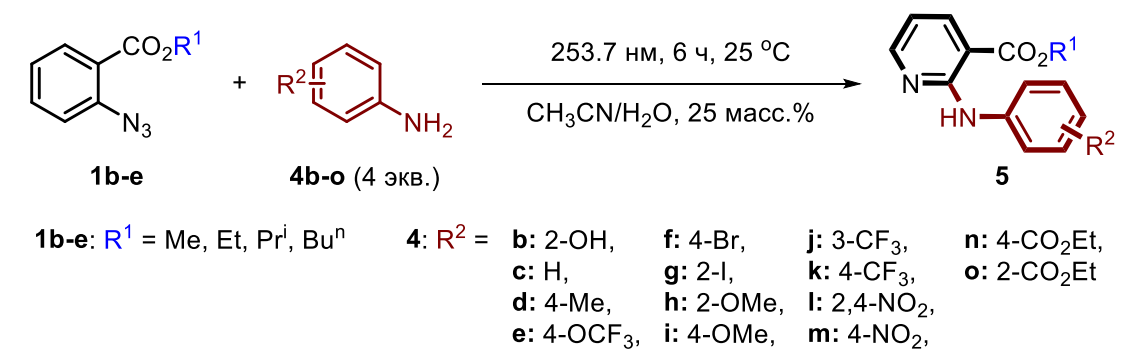


Схема 7. 2-Аминопиридины **5**, полученные фотохимической реакцией из арилазидов **1b-e** или азепинов^(a) **2bc-2bf, 2bh, 2bi**

Фотолиз азидов во всех изученных случаях приводил к образованию азепинов **2**. В связи с тем, что процесс очистки азепинов **2** был затруднен их перегруппировкой в никотинаты **5**, их идентификацию проводили методом ВЭЖХ-анализа реакционной смеси с использованием УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии (ионизация распылением в электрическом поле, ESI) без выделения.

Некоторые из эфиров 2-ариламино-3*H*-азепин-3-карбоновой кислоты, образующихся при облучении, учитывая их склонность к перегруппировке, были синтезированы и препаративно выделены в условиях, предотвращающих как фото-, так и термоинициированные реакции (Схема 8).

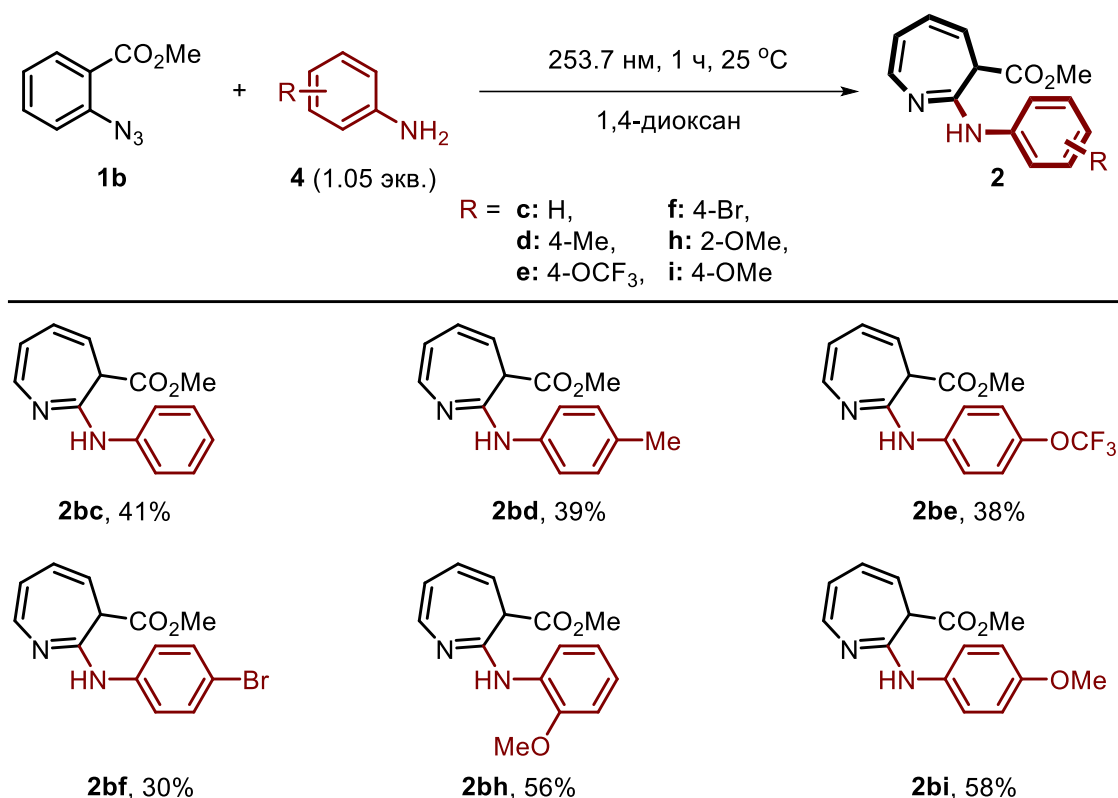


Схема 8. 2-Анилино-3*H*-азепины **2**, полученные фотохимической реакцией арилазидов **1b** с аминами **4**

Замена заместителя в положении С-3 азепина в соединениях **5bb**, **5cb**, **5db** и **5eb** на менее сильные электроноакцепторные группы приводила к снижению выходов соответствующих никотинатов. А при облучении 2-азидо-*N,N*-диэтилбензамида **1i** в присутствии 2-аминофенола **4b** образовывался азепин, который, однако, не подвергался перегруппировке с образованием соответствующего пиридина (Схема 9).

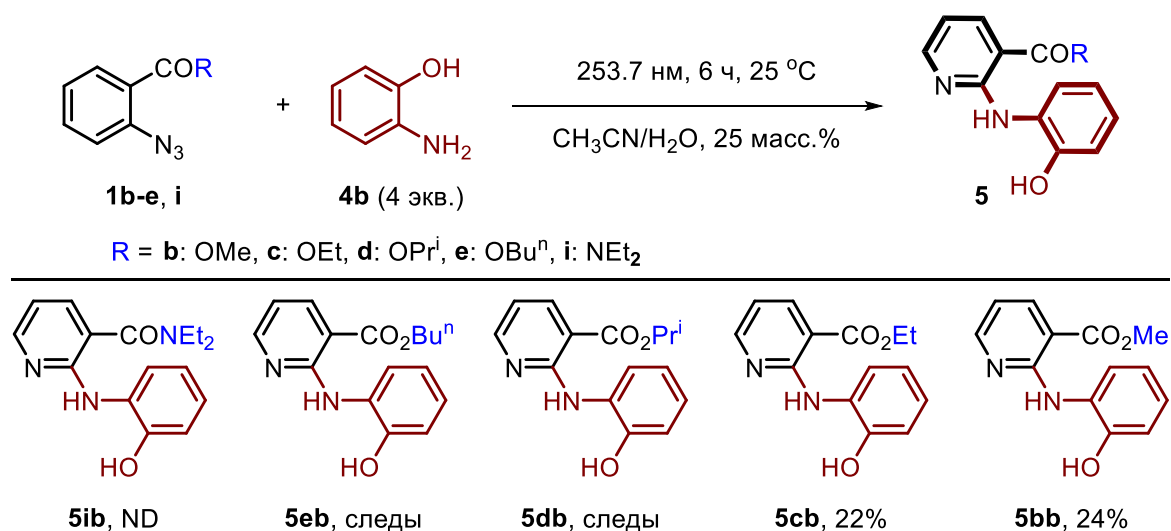


Схема 9. Влияние карбонильной группы в *орто*-положении азида

При синтезе гетероциклов **5be**, **5bf** и **5bg** помимо целевых продуктов образовывался никотинат **5bc**, что, вероятно, обусловлено фотохимическим элиминированием заместителя в анилиновом фрагменте. Низкие выходы никотинатов **5bf** и **5bg** объясняются фотохимической активностью связей C-Br и C-I. Поэтому облучение реакционной смеси более 3 часов приводило к снижению выходов данных никотинатов (Схема 10).

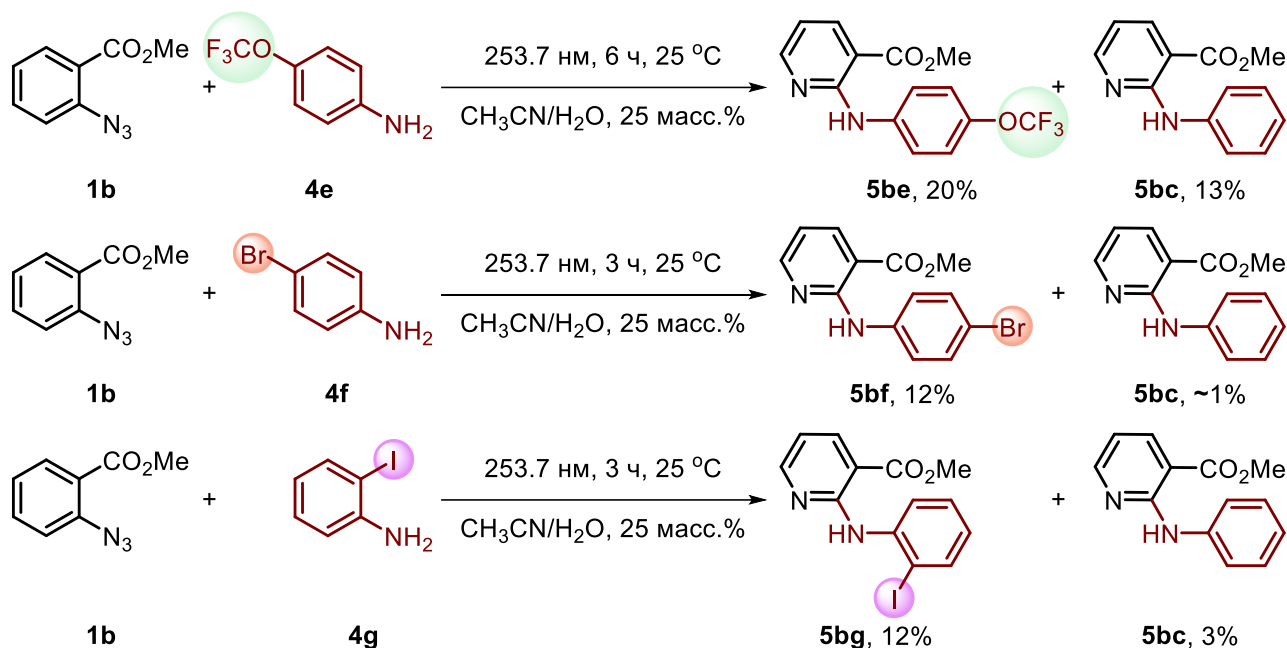


Схема 10. Фотохимическое элиминирование заместителя

В отличие от данных⁵ облучение растворов 4-азидобензоатов **1f-h** и анилинов не приводило к образованию пиридинов (Схема 11).

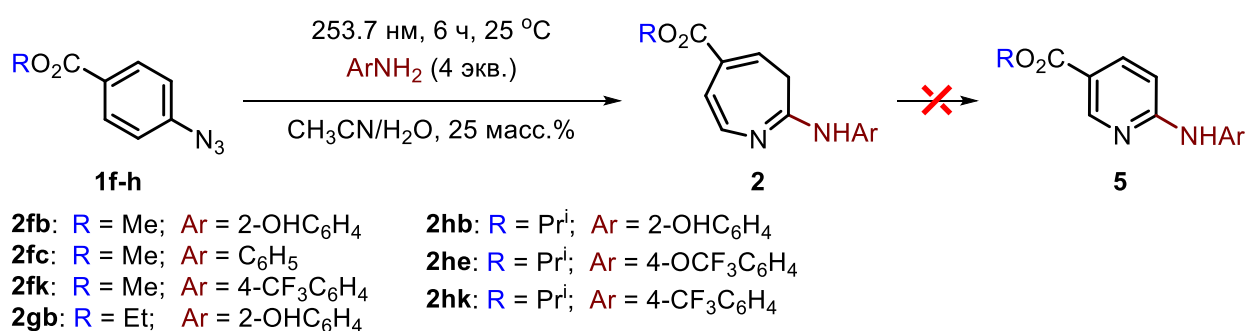


Схема 11. Фотолиз сложных эфиров 4-азидобензойных кислот **1f-h**

Предполагается, что электронодонорной способности анилино-группы в положении С-2 азепина недостаточно для осуществления перегруппировки азепина **2** в пиридин **5** в отличие от диэтиламино-группы, использованной в работе указанных авторов. Поскольку в

⁵ Patel S. C., Burns N. Z. Conversion of Aryl Azides to Aminopyridines // Journal of the American Chemical Society. – 2022. – V. 144. – №. 39. – P. 17797-17802.

проведенных экспериментах азепины **2** претерпевали перегруппировку в никотинаты **5** при нагревании, фотогенерируемые интермедиаты были исключены из рассмотрения механизма перегруппировки. В частности, это относится к синглетному кислороду, являющемуся ключевым промежуточным продуктом в механизме, предложенном Пателем и Бернсом. Эксперименты по облучению азида **1b** с анилином **4c** в 1,4-диоксане как в присутствии кислорода (1 атм.), так и при барботировании реакционной смеси аргоном в ходе реакции не показали увеличения выхода никотината **5bc**. Замена источника излучения с ртутно-кварцевой лампы низкого давления (253.7 нм) на ртутно-кварцевую лампу высокого давления (365 нм) и светодиодные лампы (405 и 435 нм) приводила лишь к увеличению времени реакции в 15 раз без увеличения выхода пиридина.

Согласно литературным данным, исследования сужения кольца трополона продемонстрировали каталитическое действие сильных оснований на данную реакцию. В настоящем исследовании также наблюдалось изменение выходов никотината при добавлении оснований в реакционную смесь. Однако введение метилата или гидроксида натрия приводило к снижению выхода искомого гетероцикла, а при добавлении ацетата натрия наблюдалось незначительное увеличение. Введение фосфорной кислоты не оказывало никакого влияния.

На заключительном этапе эксперимента была оценена возможность препаративного масштабирования разработанного метода синтеза путем облучения раствора, содержащего 3.54 ммоль (627 мг) метил 2-азидобензоата **1b** и 4 эквивалента 2-аминофенола **4b**, в течение 6 часов в смеси ацетонитрил/вода (25 масс.%). Выход никотината **5bb** в данном случае составил 27% (Схема 12).

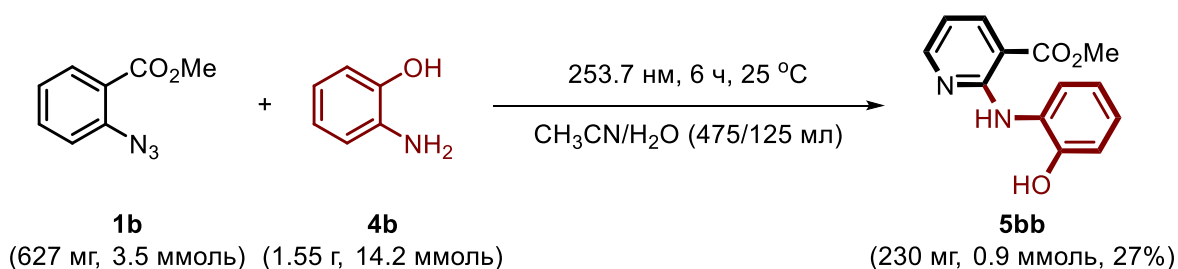


Схема 12. Масштабированный одnoreакторный синтез пиридина **5bb**

Установлено, что термолиз азепина **2bc** при 353 К подчиняется уравнению реакции первого порядка. Учитывая сложный механизм, полученные константы скорости рассматриваются как эффективные константы псевдопервого порядка.

Было исследовано влияние природы растворителя на скорость термолиза азепина **2bc**. Для этого был выбран ряд растворителей с различной диэлектрической проницаемостью. Анализ полученных данных показал, что скорость разложения азепина увеличивается с

ростом диэлектрической проницаемости растворителя при переходе от 1,4-диоксана к *пара*-ксилолу, 1,2-дихлорэтану и ДМСО (Рисунок 4а).

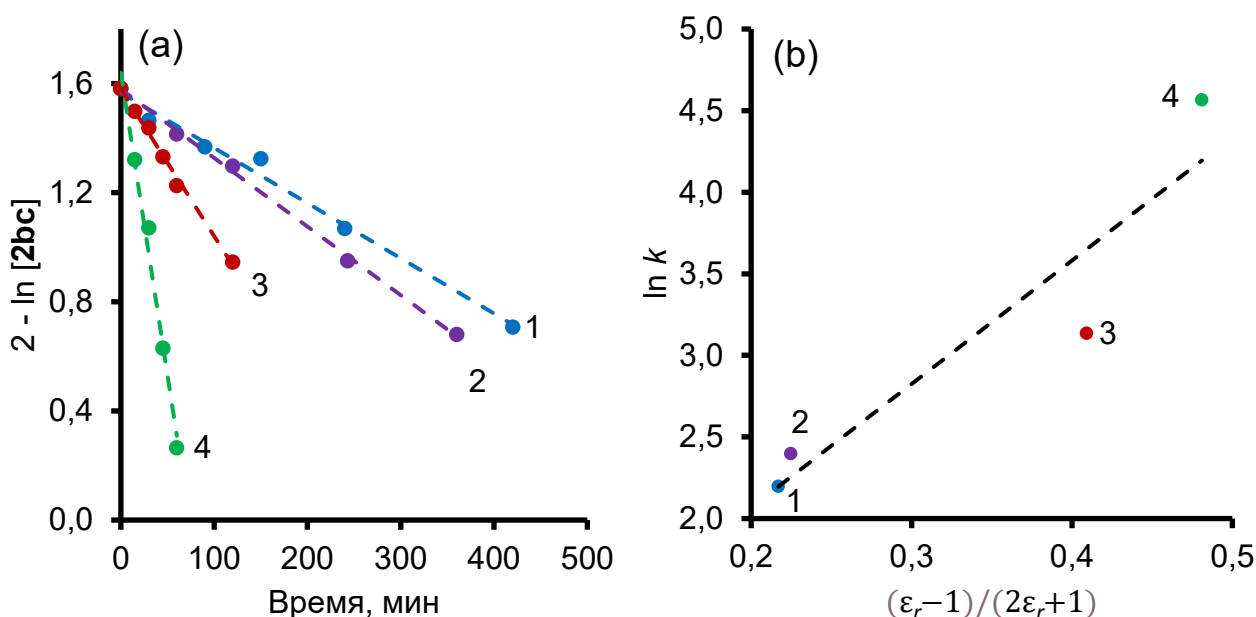


Рисунок 4. Влияние 1,4-диоксана (1), *пара*-ксилола (2), 1,2-дихлорэтана (3) и ДМСО (4) на скорость термоллиза азепина **2bc** при 353K

Согласно литературным данным⁶, этот эффект обусловлен стабилизацией переходного состояния или интермедиатов в более полярных средах, которые обладают большим дипольным моментом, чем исходное соединение, и поэтому более эффективно сольватируются в ходе диполь-дипольных взаимодействий с молекулами растворителя. Количественный анализ изменений константы скорости реакции описывается уравнением (1) в рамках модели Кирквуда (Рисунок 4b).

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{N_A}{RT} \cdot \left(\frac{\mu_A^2}{r_A^3} - \frac{\mu_{\ddagger}^2}{r_{\ddagger}^3} \right) \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \quad (1)$$

где: k_0 — константа скорости реакции в стандартном растворителе или в газовой фазе;

k — константа скорости в рассматриваемом растворителе;

μ — дипольный момент реагентов или переходного состояния;

r — характерное расстояние между диполями;

ϵ_0 — диэлектрическая проницаемость вакуума;

ϵ_r — диэлектрическая проницаемость растворителя.

Для конкретизации механизма реакции на примере перегруппировки 7*H*-формы азепина **2bc** в никотинат **5bc** была проведена серия квантово-химических расчетов. Предварительно с использованием алгоритма

⁶ Reichardt C., Welton T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. — Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. — P. 218-225.

глобальной оптимизации GOAT/GFN2-хТВ, реализованного в программном комплексе ORCA 6.0, для каждого продукта реакции проведен поиск геометрии конформеров с минимальной энергией. Выбранные геометрии оптимизировали с использованием расчетов, основанных на методологии теории функционала плотности на уровне теории ω B97X-D4/def2-TZVPP. Для моделирования сольватационной оболочки использовалась модель поляризуемого континуума CPCM/SMD для воды при 298 К. Энергетические характеристики всех оптимизированных структур определялись одноточечными расчетами на уровне ω B97M-D4/def2-TZVPP с учетом CPCM/SMD (вода). Отсутствие мнимых частот в рассчитанных ИК-спектрах подтверждало, что структуры находятся в стационарных состояниях. Рассчитанная энергия Гиббса образования относительно энергии 7H-азепина (амидина) приведена на схеме 13.

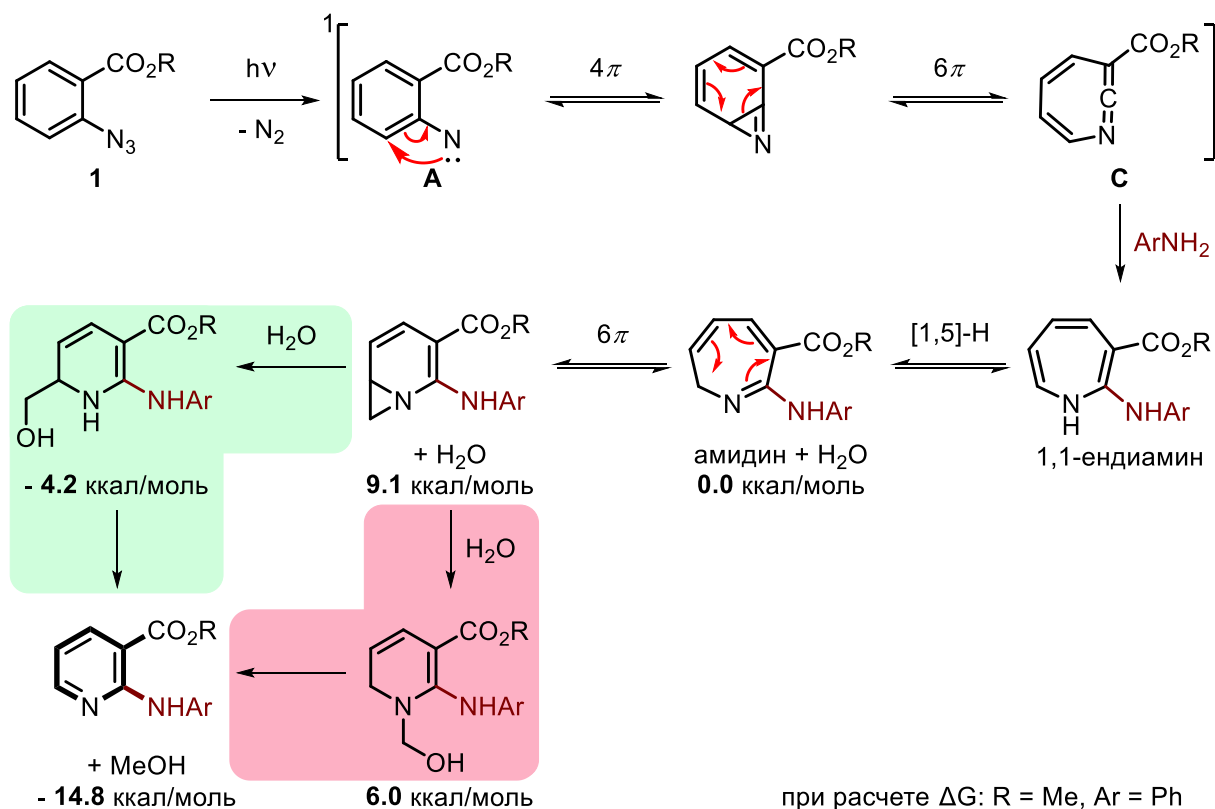


Схема 13. Предполагаемая схема фотоинициированной перегруппировки арилазидов в 2-аминопиридины

На основании полученных данных было отмечено, что атомы азота и углерода в положениях C-2 и C-3 азепинового кольца, а также их заместители, сохраняют структурную целостность в процессе перегруппировки. Данный факт может быть объяснен стабилизацией 1,1-ендиаминовой формы указанного фрагмента за счет сопряжения электроноакцепторной группы в третьем положении азепинового кольца с амидиновой группой азепина, что приводит к перераспределению

электронной плотности в азепиновом кольце и обуславливает таутомерное равновесие амидин – 1,1-ендиамин в дополнение к ранее описанному таутомерному равновесию четырех форм азепина (Схема 13).

Таким образом, в фотоинициированном процессе азид образует синглетный арилнитрен **A**, перегруппировывающийся в ходе тандемной электроциклизации в 1,2-дидегидроазепин **C**, который вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с ариламином, давая 2-анилинозамещенный азепин. Этот гетероцикл перегруппировывается в 1-азабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен, который подвергается раскрытию цикла азиридинового кольца в результате нуклеофильной атаки с образованием 1,6-дигидропиридина, который, теряя заместитель, ароматизируется в никотинат **5**. Обобщая, ключевыми стадиями двух предполагаемых механизмов перегруппировки являются: образование 2-ариламинозамещенных азепинов и их 6*π*-электроциклизация до 1-азабицикло[4.1.0]гепта-2,4-диенов, а также раскрытие азиридинового цикла по связи C-N в ходе нуклеофильной атаки, приводящей к образованию никотината или формилникотината.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан однореакторный метод получения 2-аминопиридинов при фотоинициируемой реакции арилазидов с замещенными ариламинами. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами анализа.
2. Впервые показано, что фотоинициированная перегруппировка 2-азидобензойной кислоты в 2-((2-карбоксифенил)амино)-6-формилникотиновую кислоту протекает в слабоосновных условиях в две независимые фотохимические стадии: через нуклеофильное присоединение полученного *in situ* бензо[с]изоксазол-3(1*H*)-она к фотогенерированному 1,2-дидегидроазепину.
3. Установлено, что как добавление в реакционную смесь соединений, содержащих тяжелые атомы и обладающих сильным спин-орбитальным взаимодействием, так и введение их в структуры арилазидов уменьшает выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-3-карбоновой кислоты, что подтверждает синглетный путь ее образования.
4. Установлено, что для фото- и термоинициированной перегруппировки 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов в 2-аминопиридины необходимо наличие электронодонорного заместителя в ариламине и электроноакцепторного заместителя во втором положении азидо. Напротив, арилазиды с акцепторными группами в четвертом положении с ариламинами, а также ариламины с акцепторными группами во втором и четвертом положениях с арилазидами не перегруппировываются в пиридины, а только расширяются до 3*H*-азепинов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи по теме диссертации:

1. **Davydov D. A.** Photoinitiated Rearrangement of Aromatic Azides to 2-Aminonicotinates / **Davydov D. A.**, Giricheva M. A., Malysheva Y. B., Fukin G. K., Budruev A. V. // The Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 88. – №. 21. – P. 14998-15006. DOI: 10.1021/acs.joc.3c01453.
2. Будруев А. В. Влияние внешнего тяжелого атома на выходы продуктов фотоиндуцированной гетероциклизации 2-азидобензойной кислоты / Будруев А. В., Гиричева М. А., **Давыдов Д. А.**, Покровская А. В., Пронина А. Л. // Химия высоких энергий. – 2021. – Т. 55. – №. 6. – С. 499-501. DOI: 10.31857/S0023119321060048.
3. Будруев А. В. Одностадийный синтез 2-[(2-карбоксифенил)амино]-6-формилникотиновой кислоты при фотолизе 2-азидобензойной кислоты в присутствии слабых оснований / Будруев А. В., Джонс Д. Ю., Гиричева М. А., **Давыдов Д. А.**, Покровская А. В. // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91. – №. 10. – С. 1573-1579. DOI: 10.31857/S0044460X21100139.

Тезисы докладов, представленных на конференциях:

1. **Давыдов Д. А.** Фотоиницированная гетероциклизация эфиров 2-азидобензойной кислоты / **Давыдов Д. А.**, Будруев А. В., Гиричева М. А., Покровская А. В. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023», Москва, 2023. – С. 560.
2. **Давыдов Д. А.** Фотоиницируемое превращение метилового эфира 2-азидобензойной кислоты в метил 2-((2-гидроксифенил)амино)никотинат / **Давыдов Д. А.**, Гиричева М. А., Покровская А. В. // Международная научно-практическая конференция им. Д. И. Менделеева, Тюмень, 2023. – С. 127.
3. Budruev A. V. Photochemical synthesis of azaheterocyclic compounds from aryl nitrenes / Budruev A. V., Giricheva M. A., Pokrovskaya A. V., **Davydov D. A.** // VI International Symposium "The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems", St Petersburg, 2021. – P. 38.
4. **Давыдов Д. А.** Фотолиз 2-азидофенола с получением 2-амино-3*H*-феноксазин-3-она / **Давыдов Д. А.**, Будруев А. В., Пронина А. Л. // XXIII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков, Нижний Новгород, 2020. – С. 82.
5. **Давыдов Д. А.** Фотоиницированная циклизация метил 2-азидобензоата с 2-аминофенолом / Давыдов Д. А., Пронина А. Л., Будруев А. В. // XXII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков, Нижний Новгород, 2019. – С. 73.
6. Пронина А. Л. Влияние содержания воды в органо-водных смесях на выходы метил 2-оксо-3*H*-азепина-3-карбоксилата / Пронина А. Л., **Давыдов Д. А.**, Будруев А. В. // XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков, Нижний Новгород, 2019. – С. 157.