

## Фотоиницируемый синтез N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксиамида

Калинин Никита Дмитриевич

10 класс, МАОУ Лицей № 38 Нижнего Новгорода, Научное объединение «Школа юного исследователя» АНО ДО «Академ клуб», ИПФ РАН

Научный руководитель М. А. Гиричева,  
ННГУ им. Лобачевского, магистрант

*В данной работе был синтезирован N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксиамид фотоиницируемой реакцией диэтилового амида 2-азидобензойной кислоты с 2-аминофенолом. Были установлены оптимальные условия синтеза азепина: растворитель 1,4-диоксан, время облучения – 60 минут, концентрация азида – 0,139 ммоль, амина – 0,195 ммоль на 20 мл этанола. Также был определен коэффициент экстинкции – 20850 л/моль·см. Структура выделенного соединения подтверждена методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии.*

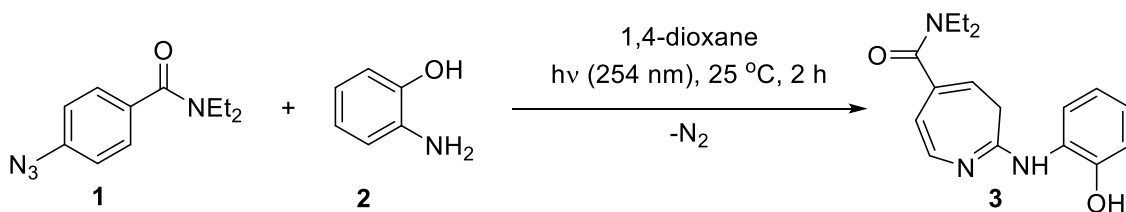
В настоящее время выделено и изучено большое количество биологически активных азепинов. Реакционная способность азепинов делает их ценными прекурсорами для синтеза гетероциклических фрагментов биологически активных веществ и в качестве лигандов в комплексах металлов.

Функционализированные азепины были выделены как продукты брожения актиномицетов (bottromycin, макроциклический пептид с антибиотической активностью, выделен из *Streptomyces bottropensis*). Другие азепины были выделены из грибов, морских беспозвоночных и растений. Примером этого может служить fromiamycalin, который был выделен из *Fromia monilis*. One-pot синтез позволяет значительно сократить общее количество требуемых этапов получения данных соединений. Возможность синтеза с помощью фотоиницируемой реакции арилазидов с нуклеофилами представляет наибольший интерес.

Таким образом целью работы стал синтез N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксиамида и исследование его свойств.

Навеску диэтилового амида 4-азидобензойной кислоты **1** 28,1 мг (0.139 ммоль) и 2-аминофенола **2** 21,2 мг (0.195 ммоль, 1.4 экв) взвешивали на аналитических весах. Переносили навески в кварцевую колбу, растворяли в 20 мл 1,4-диоксана при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке. Далее облучали (сдвоенной ртутно-кварцевой лампой низкого давления БУФ-15) до полного распада азида (1ч) при комнатной температуре (рис. 1).

Контроль за степенью конверсии азида и накоплением продуктов реакции осуществлен методами УФ-спектроскопии на приборе AnalitikJena Specord-40 и ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD с детектором SPD-M20A, петлей 20 мкл (колонка Discovery C-18, 5 мкм, d 3 мм, l.25 см, градиентное элюирование: этанол (10%) вода (90%) с линейным уменьшением последних двух компонентов до 0% к 35 мин и продолжением элюирования этанолом до 60 мин, скорость потока 0.15 мл/мин).



**Рис. 1.** Реакция образования N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксиамида

Для выделения полученного продукта **3** N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксиамида использовали метод колоночной хроматографии на силикагеле. После проведения реакции растворитель удалили при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворили в хлористом метиле, сорбировали на 300 мг силикагеля и испаряли растворитель. Затем сорбированное на силикагеле вещество вносили в хроматографическую колонку с силикагелем и петролейным эфиром (70—100 °С), после чего проводили разделение с последовательным использованием в качестве элюентов смеси петролейного эфира с этилацетатом (10:1) (отделение

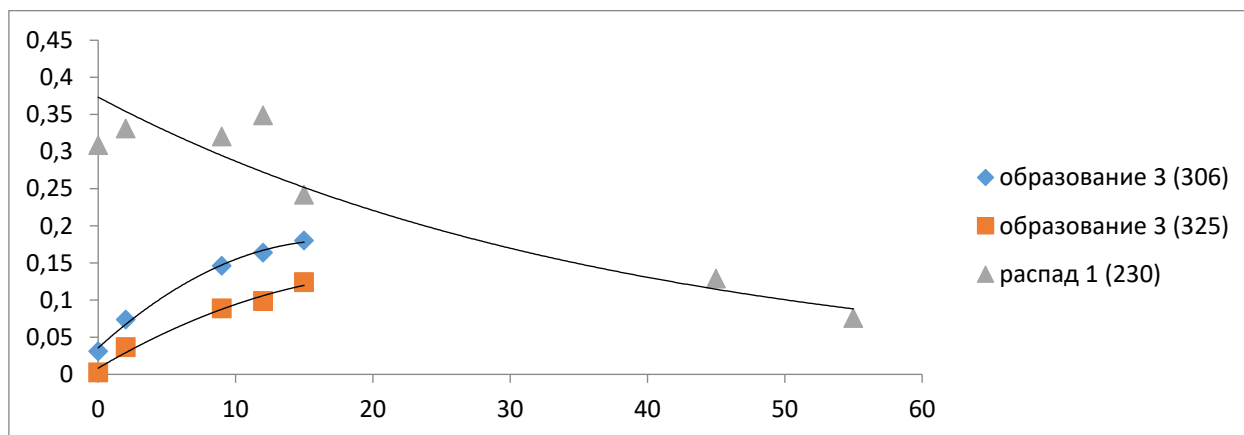
побочных продуктов реакции), смеси петролейного эфира с этилацетатом (5:1) (выделение исследуемого соединения). Соединение **3** – красно-чёрные кристаллы.

Была исследована кинетика реакции образования N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксамид.

Для этого 28.1 мг диэтилового амида 4-азидобензойной кислоты и 21.2 мг 2-аминофенола растворяли в 20 мл этанола и облучали 75 мин. В течение заданных промежутков времени отбирали пробу объемом 10 мкл, растворяли в 3 мл этанола и фотометрировали образец с помощью УФ-спектрометра Specord 40 (условия проведения реакции представлены в табл. 1, результаты отображены на рис. 2).

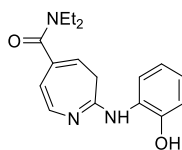
**Таблица 1.** Условия проведения реакции

диэтиловый амид 4-азидобензойной кислоты	2-аминофенол	Вещество
28.1 мг	21.2 мг	Масса
210 г/моль	109 г/моль	Атомная масса
0,1338 ммоль	0,1945 ммоль	Объем
0,00669 моль/л	0,0097 моль/л	Молярная концентрация



**Рис. 2.** График распада и образования диэтилового амида 4-азидобензойной кислоты; образование N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксамид

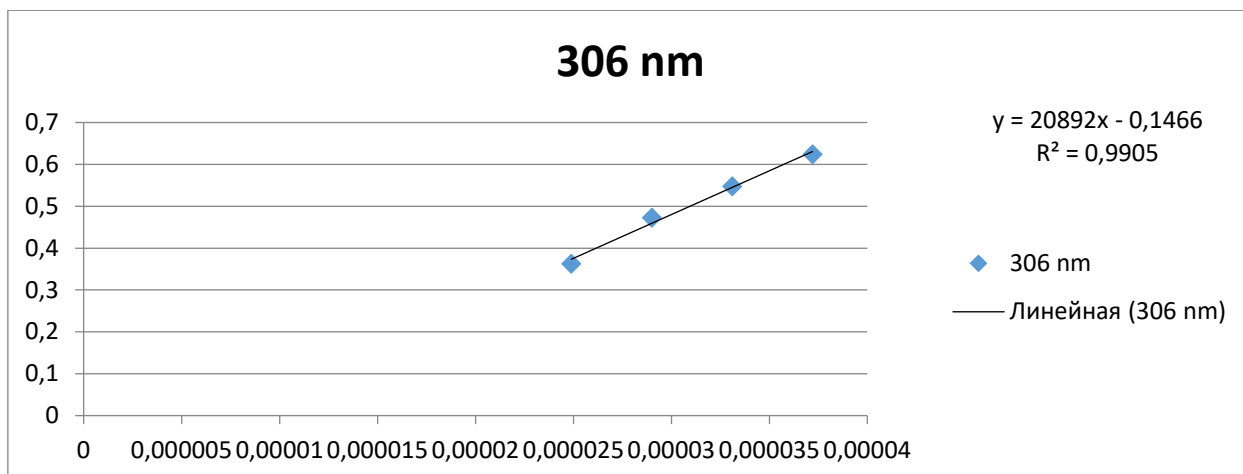
Был определен коэффициент экстинкции. Концентрация исходного раствора – 1 мг/мл.  $C_0 = 3,34 \cdot 10^{-3}$  моль/л. К 4 мл этанола добавляли по 5 мкл раствора с анализируемым веществом, снимали УФ-спектр на УФ-спектрометре Specord 40 (рис.11, рис. 12 и табл.2):



**Рис. 11.** N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3Н-азепин-5-карбоксамид

**Таблица 2.** Оптическая плотность раствора 3 в зависимости от концентрации

Добавлено мкл	$C \cdot 10^{-5}$ , моль/л	A
15	1.25	0.2586
20	1.66	0.2712
30	2.49	0.3633
35	2.90	0.4734
40	3.31	0.5482
45	3.72	0.6241



**Рис. 12.** Калибровочная прямая для определения коэффициента экстинкции

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l, l = 10.02 \text{ мм}, \varepsilon = \frac{A}{c \cdot l} = \frac{20892}{1.002} = 20850 \frac{\text{л}}{\text{моль} \cdot \text{см}}, \log_{10} 20850 = 4.32$$

В результате данной работы был осуществлен синтез N,N-диэтил-2-(2-гидроксифениламино)-3H-азепин-5-карбоксиамида. Были исследованы оптимальные условия проведения фотоинициируемой реакции. Был определен коэффициент экстинкции.

### Литература

1. 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. – Т. 94. – №. 2. – С. 513-520
2. Satake K. et al. A New Ring Contraction Rearrangement of 2,5-and 3, 6-Di-tert-butyl-3 H-azepines to Pyridine Derivatives //Chemistry letters. – 1996. – Т. 25. – №. 12. – С. 1129-1130.
3. Grisant N. P., Platz M. S. Kinetics and spectroscopy of substituted phenylnitrenes. – 2001.
4. Huisgen R., Vossius D., Appl M. Die Thermolyse des Phenylazids in primären Aminen; die Konstitution des Dibenzamils //Chemische Berichte. – 1958. – Т. 91. – №. 1. – С. 1-12.
5. Huisgen R., Appl M. Der Chemismus der Ringerweiterung beim Zerfall des Phenylazids in Anilin //Chemische Berichte. – 1958. – Т. 91. – №. 1. – С. 12-21.
6. А. А. Калугин, О. В. Нипрук, Р. В. Абражеев. Фотометрия. Лабораторные работы для студентов химического факультета //Н. Новгород. – изд ННГУ. – 2004. –31 с.