

РОЛЬ ВОДЫ В ФОТОХИМИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ МЕТИЛ-12-ОКСО-6,12-ДИГИДРОАЗЕПИНО[2,1-*b*]- ХИНАЗОЛИН-8-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2021 г. А. В. Будруев*, М. А. Гиричева, Д. А. Давыдов, А. В. Покровская, А. Л. Пронина

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

*e-mail: budruev@gmail.com

Поступило в Редакцию 14 мая 2021 г.

После доработки 2 июня 2021 г.

Принято к печати 3 июня 2021 г.

Фотоиндуцированной гетероциклизацией метилового эфира 4-азидобензойной кислоты с этиловым эфиром 2-аминобензойной кислоты в смеси ТГФ–вода и ацетонитрил–вода получены метиловые эфиры 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоновой и 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоновой кислот. Установлено, что выход метилового эфира 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоновой кислоты зависит от концентрации воды в реакционной смеси.

Ключевые слова: азепино[2,1-*b*]хиназолинон, 3*H*-азепин-2(1*H*)-он, арилазид, нуклеофильность, вода

DOI: 10.31857/S0044460X21080047

Интерес к разработке фотохимических методов синтеза азепинов из ароматических азидов обусловлен простотой получения и потенциальной биологической активностью этих соединений [1–3]. На первом этапе фотохимический распад азидов инициирует каскад обратимых структурных перегруппировок арилнитренов **A**, бензазиринов **B** и 1,2-дидегидроазепинов **B** (схема 1). Последующее нуклеофильное присоединение субстрата к 1,2-дидегидроазепинам **B** приводит к образованию 2-замещенных 3*H*-азепинов [4–9].

Развитием этого подхода явилось получение азепино[2,1-*b*]хиназолинонов – продуктов электрофильной циклоконденсации 2-антраило-3*H*-азепинов **Г**. Азепино[2,1-*b*]хиназолиноны были

получены при облучении 2-азидобензойных кислот в присутствии 2-аминобензойной кислоты в органо-водных смесях, содержащих 50 об % воды (схема 2) [10, 11].

На первый взгляд, проведение реакции в безводных апротонных растворителях, при отсутствии конкуренции воды и амина за электрофильный центр интермедиата **B**, должно давать максимальные выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинонов. Однако вода не только реагирует с 1,2-дидегидроазепинами **B** с образованием 3*H*-азепин-2(1*H*)-онов, но и увеличивает нуклеофильность анилинов [12–15]. В этом случае увеличение концентрации воды в реакционной смеси может привести не к снижению, а к увеличению селективности присо-

Схема 1.

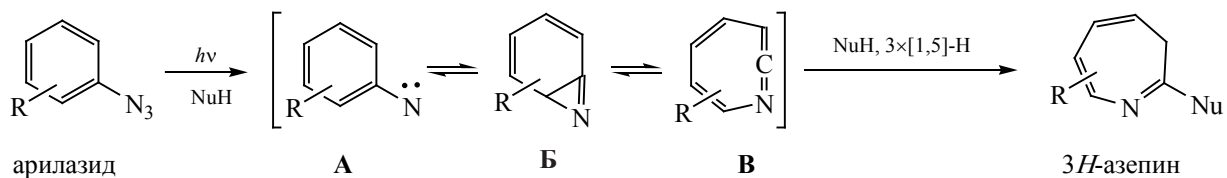


Схема 2.

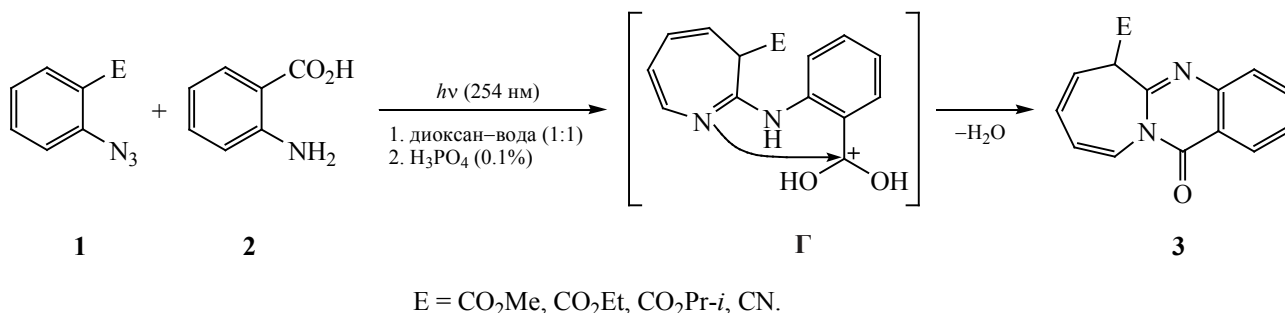
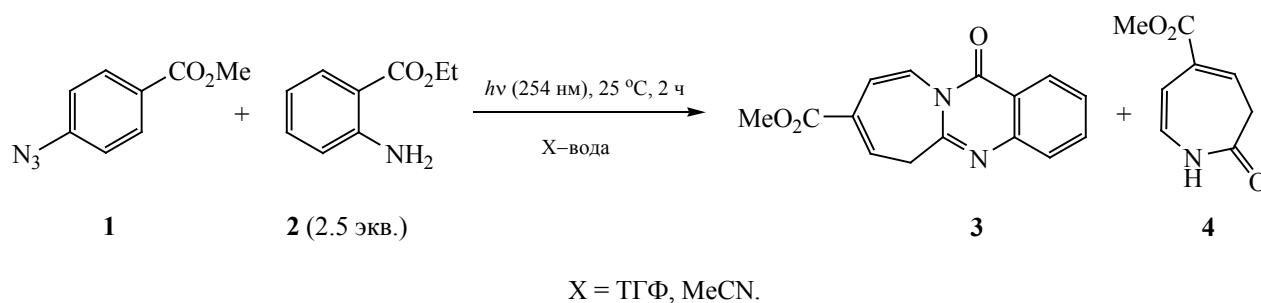


Схема 3.



единения анилинов к интермедиатам **B**, и, следовательно, к увеличению выходов азепино[2,1-*b*]-хиназолинонов.

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось установление влияния воды на выходы азепинов, образующихся при фотоиницированной реакции ароматических азидов.

На первой стадии исследования было установлено, что облучение метил-4-азидобензоата **1** и этил-2-аминобензоата **2** в органо-водных смесях идет с образованием метил-12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоксилата **3** и метил-3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоксилата **4** (схема 3). Продукты реакции выделены и охарактеризованы спектральными методами.

Для изучения влияния содержания воды на выходы продуктов реакции облучение проводили в одинаковых условиях в смесях ацетонитрил-вода и ТГФ-вода с содержанием воды от 0.1 до 90 мол%. Во всех случаях степень конверсии азидов была близка к количественной.

Зависимости выходов гетероциклов **3** и **4** от концентрации воды в облучаемой смеси показаны

на рис. 1. Установлено, что выходы азепино[2,1-*b*]-хиназолинона **3** возрастают с увеличением концентрации воды в смесях как с ацетонитрилом, так и с ТГФ. В смесях, содержащих около 90 мол% воды, выходы составили 48 и 35% соответственно.

Ранее было показано, что добавление воды или фосфорной кислоты (0.1%) к облученным растворам увеличивает выход 6-замещенных азепино[2,1-*b*]хиназолинонов, предположительно, за счет облегчения атаки иминогруппы азепина на электронодефицитный углерод протонированной карбоксильной группы (схема 2) [11]. Поэтому к реакционным смесям после облучения добавляли воду или фосфорную кислоту (2%) в 4-кратном избытке к исходному объему смеси. Однако добавки не приводили к изменению выходов 8-замещенного азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3**.

Различие во влиянии этих добавок на эффективность циклизации 2-антранило-3- и -5-замещенных азепинов потребовало дополнения механизма образования азепино[2,1-*b*]хиназолинонов. Фотохимическая стадия синтеза как 6-, так и 8-замещенных азепино[2,1-*b*]хиназолинонов про-

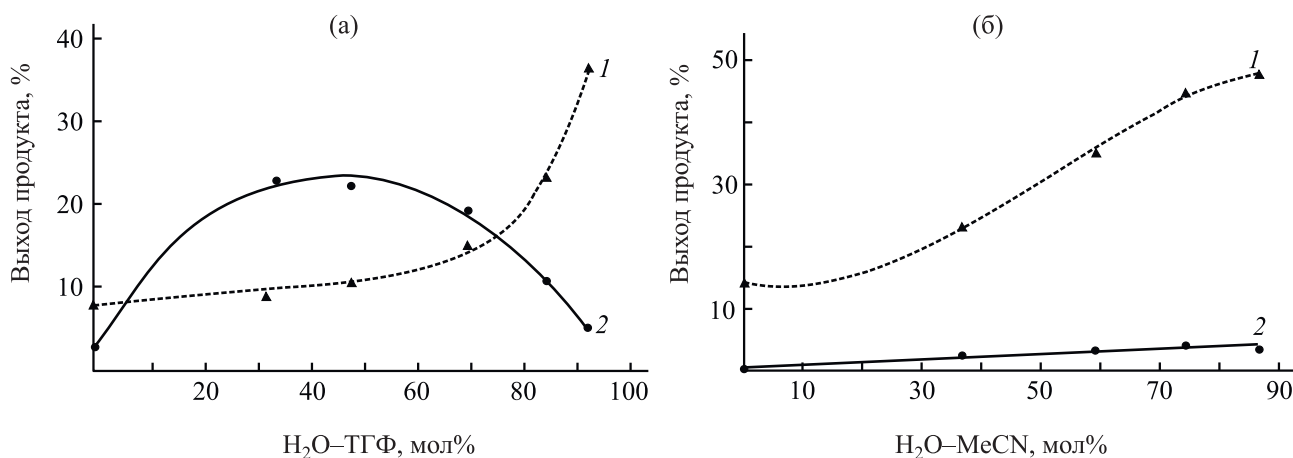
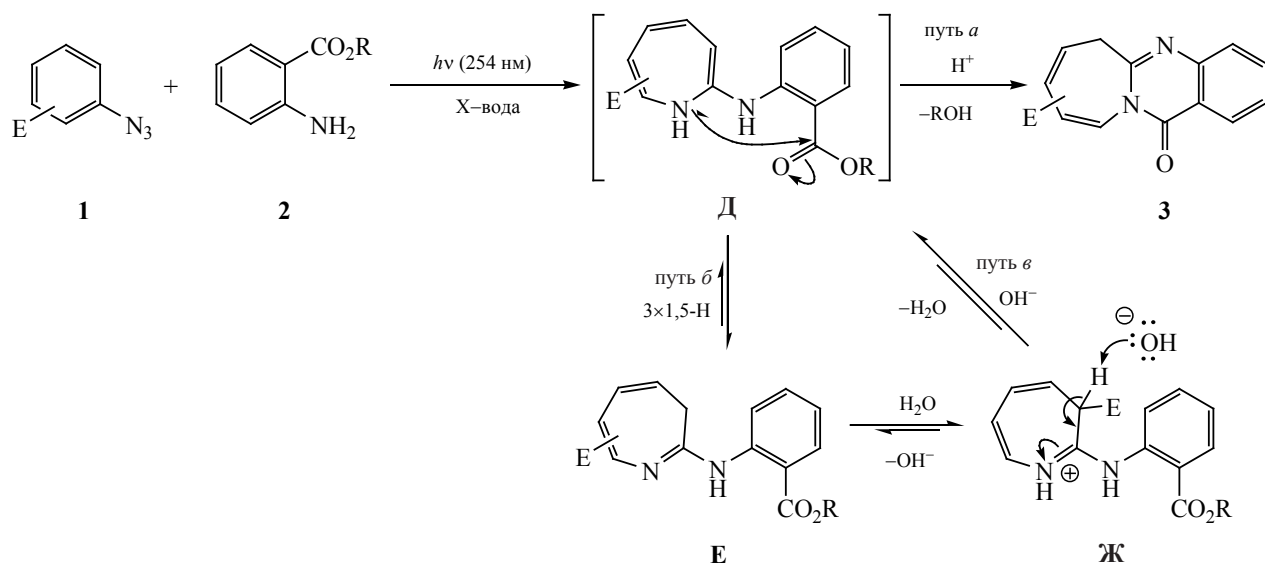


Рис. 1. Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3** (1) и 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **4** (2) в смеси вода–ТГФ (а) и вода–ацетонитрил (б) от содержания воды в реакционной смеси.

текает с образованием соответствующих 2-антрапило-1*H*-азепинов **Д**, которые во время облучения циклизуются в азепино[2,1-*b*]хиназолиноны **3** (схема 4, путь *a*) или изомеризируются в более термодинамически стабильные 2-антрапило-3*H*-азепины **Е** (путь *б*). В присутствии воды или кислоты 2-антрапило-3*H*-азепины при протонировании амидинового фрагмента образуют катионы амидиния (азепиния) **Ж**.

В дальнейшем катионы 2-антрапило-5-замещенных-3*H*-азепинов не участвуют в образовании азепино[2,1-*b*]хиназолинонов. Однако катионы 2-антрапило-3-замещенных 3*H*-азепинов с электроакцепторным заместителем у α -углеродного атома амидинового фрагмента (C^3 азепина) депротонируются с повторным образованием 2-антрапило-3-замещенных-1*H*-азепинов (схема 4, путь *в*). В результате, неподеленная электронная пара

Схема 4.



X = ТГФ, MeCN; R = H, Et; E = CO₂Me, CO₂Et, CO₂Pr-*i*, CN.

азота 1*H*-азепина атакует электронодефицитный углерод протонированной карбоксильной группы с элиминированием воды и образованием 6-замещенных азепино[2,1-*b*]хиназолинонов **3** (схема 4, путь *a*).

Таким образом, 8-замещенные азепино[2,1-*b*]хиназолиноны **3** образуются при циклизации 1*H*-азепинов только на фотохимической стадии, а вода, присутствующая в фотолитической смеси, увеличивает эффективность образования 2-антранило-5-замещенных-1*H*-азепинов за счет увеличения нуклеофильности аминов. В то время как добавление воды после облучения облегчает изомеризацию 3-замещенных 2-антранило-3*H*-азепинов в 1*H*-азепины, которые циклизуются в 6-замещенные азепино[2,1-*b*]хиназолиноны.

Замена растворителя с ТГФ на ацетонитрил существенно влияет на выход азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3** в отличие от количества воды в смеси. В обеих сериях опытов увеличение выходов гетероцикла **3** вызвано ростом концентрации воды в смеси, что подтверждает предположение о повышении нуклеофильности анилинов с увеличением содержания воды в реакционных смесях.

Зависимость выходов 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **4** от доли воды в смеси ТГФ–вода была экстремальной, и при 50 мол% воды выходы азепинона **4** достигали 22%. В смеси ацетонитрил–вода выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **4** были значительно ниже и слабо увеличивались с повышением доли воды в реакционной смеси, не превышая 4%.

Существенное различие между ТГФ и ацетонитрилом в этой реакции, по-видимому, связано с увеличением нуклеофильности воды за счет образования водородной связи в молекулярной паре ТГФ–вода, аналогичной структурам, описанным в работах [16, 17]. Это предположение подтверждает тот факт, что максимальные выходы 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **4** получены при фотолизе азидов в смеси ТГФ–вода, 1:1. Вода, не координированная ТГФ, способствовала присоединению амина **2** к интермедиату **B**, увеличивая выход азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3**.

Таким образом, показано, что вода катализирует образование метил-12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоксилата при фотолизе метилового эфира 4-азидобензойной кислоты

и этилового эфира 2-аминобензойной кислоты в нейтральных условиях. При низких концентрациях вода конкурирует с амином в реакции нуклеофильного присоединения, увеличивая выходы метил-3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоксилата. Показано, что проведение реакции в смеси ТГФ–вода, по сравнению с использованием смеси ацетонитрил–вода, приводит к уменьшению выхода азепино[2,1-*b*]хиназолинона из-за увеличения нуклеофильности воды и, как следствие, к увеличению выходов 3*H*-азепин-2(1*H*)-она.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃. Масс-спектры записаны на приборе Thermo Electron DSQ II (ионизация ЭУ, 70 эВ, прямой ввод. Контроль за степенью конверсии азидов и накоплением продуктов реакции осуществлен методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD с детектором SPD-M20A, петлей 20 мкл [колонка Discovery C-18, 5 мкм, *d* 3 мм, 1 25 см и градиентным элюированием смесью этанол–вода (10:90) с линейным уменьшением воды до 0% к 35 мин и продолжением элюирования этанолом до 60 мин, скорость потока – 0.15 мл/мин].

Фотохимические реакции проведены при комнатной температуре в кварцевом реакторе с внешним облучением сдвоенной ртутно-кварцевой лампой низкого давления БУФ-15, снабженной алюминиевым отражателем.

Синтез 4-азидобензойной кислоты и метилового эфира 4-азидобензойной кислоты **1** проводили согласно методике [16].

Методика фотолиза. Смесь метилового эфира 4-азидобензойной кислоты **1** (10 мг, 56.5 мкмоль), этилового эфира 2-аминобензойной кислоты **2** (23.3 мг, 141 мкмоль, 2.5 экв.) и 10 мл растворителя облучали ртутно-кварцевыми лампами низкого давления (2 × БУФ-15, 254 нм) при перемешивании 2 ч, затем к 50 мкл фотолитической смеси добавляли 200 мкл дистиллированной воды или 200 мкл 2%-ной фосфорной кислоты. Смесь анализировали на жидкостном хроматографе сразу после смешения и облучения.

Метилловый эфир 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоновой кислоты (3). Навеску 54 мг (0.31 ммоль) метил 4-азидобензоата **1** и 76 мг (0.46 ммоль, 1.5 экв.) этил-2-аминобензоата **2** растворяли в 12 мл ацетонитрила, затем добавляли 18 мл воды. Полученную смесь облучали в кварцевом сосуде 4 ч, затем добавляли к 150 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали хлороформом (4×15 мл). Экстракт сушили Na₂SO₄, сорбировали 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан–этилацетат (10:1→25:3, по объему). Выход 39 мг (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 3.56 д (2H, C⁶H₂, ³J_{HH} 7.0 Гц), 3.79 с (3H, OCH₃), 6.73 д (1H, C⁹H, ³J_{HH} 9.7 Гц), 7.10 т (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.0 Гц), 7.47 д. д. д (1H, C²H, ³J_{HH} 8.1, ³J_{HH} 7.1, ⁴J_{HH} 1.2 Гц), 7.61 д (1H, C⁴H, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.77–7.71 м (2H, C³H, C¹⁰H), 8.28 д. д (1H, C¹H, ³J_{HH} 8.0, ⁴J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 36.6 (OCH₃), 52.5 (C⁶), 118.1, 120.1, 126.8, 127.2, 127.5, 127.6, 130.9, 135.0, 136.5 (Ar, азепин), 147.5 (C^{4a}), 153.2(C^{5a}), 160.6 (C¹²), 164.9 [OC(O)]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 269 (13), 268 [*M*]⁺ (100), 254 (8), 253 [*M*–Me]⁺ (63), 210 (22), 209 [*M*–MeCO₂]⁺ (34), 208 (9), 196 (7), 187 (10), 182 (8), 181 [²⁰⁹*M*–C=O]⁺ (16), 180 (8), 179 (7). Найдено, %: C 67.08; H 4.71; N 10.44. C₁₅H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: C 67.16; H 4.51; N 10.44; O 17.89.

Метилловый эфир 3*N*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоновой кислоты (4). Навеску 35 мг (0.2 ммоль) метил-4-азидобензоата **1** растворяли в 25 мл ТГФ, затем добавляли 7.5 мл воды и при перемешивании облучали 40 мин в кварцевом сосуде. Растворитель удаляли при пониженном давлении, смесь продуктов сорбировали на 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан–этилацетат (10:1→20:3 по объему). Выход 16 мг (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д.: 3.02 д (2H, C³H₂, азепин, ³J_{HH} 7.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 6.31 д (2H, азепин, ³J_{HH} 3.0 Гц), 6.69 т (1H, C⁷H, ³J_{HH} 7.3 Гц), 8.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ_C, м. д.: 37.4 (C³), 52.3 (OCH₃), 111.9, 126.9, 129.9, 131.8 (азепин), 165.9 (C²), 168.3 [OC(O)]. Полученные данные согласуются с описанными ранее [16]. Масс-спектр, *m/z*

(*I*_{отн.}, %): 167 [*M*]⁺ (100), 152 (36), 135 [*M*–MeOH]⁺ (37), 124 (48), 109 (21), 108 [*M*–MeOC(O)]⁺ (27), 97 (18), 83 (16), 80 (29), 57 (27), 53 (19). Найдено, %: C 57.70; H 5.71; N 8.40. C₈H₉NO₃. Вычислено, %: C 57.48; H 5.43; N 8.38; O 28.71.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Пронина Анастасия Львовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4217-4503>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21080047 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *O'Hagan D.* // Nat. Prod. Rep. 2000. Vol. 17. N 5. P. 435. doi 10.1039/A707613D
2. *Pilli R.A., Rosso G.B., Maria Da Conceição F.* In: The Alkaloids: Chemistry and Biology / Ed. G.A. Cordell. New York: Academic Press, 2005. P. 77. doi 10.1016/S1099-4831(05)62002-0
3. *Pilli R.A., Rosso G.B., de Oliveira M.d.C.F.* // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 12. P. 1908. doi 10.1039/C005018K
4. *Iddon B., Meth-Cohn O., Scriven E.F.V., Suschitzky H., Gallagher P.T.* // Angew. Chem. Int. Ed. 1979. Vol. 18. N 12. P. 900. doi 10.1002/anie.197909001
5. *Doering W.v.E., Odum R.* // Tetrahedron. 1966. Vol. 22. N 1. P. 81. doi 10.1016/0040-4020(66)80104-7
6. *Schuster G.B., Platz M.S.* // Adv. Photochem. 1992. Vol. 17. P. 69. doi 10.1002/9780470133484
7. *Будыка М.Ф., Кантор М.М., Алфимов М.В.* // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 1. С. 48. doi 10.1070/RC1992v061n01ABEH000929; *Budyka M.F., Kantor*

- M.M., Alfimov M.V.* // Russ. Chem. Rev. 1992. Vol. 61. N 1. P. 25. doi 10.1070/RC1992v061n01ABEH000929
8. *Gritsan N., Platz M.S.* // Chem. Rev. 2006. Vol. 106. N 9. P. 3844. doi 10.1021/cr040055+
9. *Purvis R., Smalley R.K., Suschitzky H., Alkhader M.A.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1984. P. 249. doi 10.1039/P19840000249
10. *Lamara K., Smalley R.K.* // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 12–13. P. 2277. doi 10.1016/S0040-4020(01)96138-1
11. *Будруев А.В., Джонс Д.Ю., Фаерман В.И., Фукин Г.К., Шавырин А.С.* // Хим. гетероцикл. соед. 2016. Т. 52. № 9. С. 694; *Budruev A.V., Dzhons D.Y., Faerman V.I., Fukin G.K., Shavyrin A.S.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 9. P. 694. doi 10.1007/s10593-016-1951-2
12. *Brotzel F., Chu Y.C., Mayr H.* // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. N 10. P. 3679. doi 10.1021/jo062586z
13. *De K., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 16. P. 6260. doi 10.1021/jo9012699
14. *Phippen C.B., Beattie J.K., McErlean C.S.* // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. N 43. P. 8234. doi 10.1039/C0CC02502J
15. *Norcott P., Spielman C., McErlean C.S.* // Green Chem. 2012. Vol. 14. N 3. P. 605. doi 10.1039/C2GC16259H
16. *Katayama M., Ozutsumi K.* // J. Solution Chem. 2008. Vol. 37. N 6. P. 841. doi 10.1007/s10953-008-9276-0
17. *Sahu P.K., Lee S.-L.* // J. Chem. Phys. 2005. Vol. 123. N 4. P. 044308. doi 10.1063/1.1938189

Role of Water in the Photochemical Synthesis of Methyl 12-Oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazoline-8-carboxylates

A. V. Budruev*, M. A. Giricheva, D. A. Davydov, A. V. Pokrovskaia, and A. L. Pronina

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603950 Russia
*e-mail: budruev@gmail.com

Received May 14, 2021; revised June 2, 2021; accepted June 3, 2021

Methyl 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazoline-8-carboxylate and methyl 3*H*-azepin-2(1*H*)-one-5-carboxylate were synthesized by photoinduced heterocyclization of methyl 4-azidobenzoate and ethyl 2-aminobenzoate in the THF–water and acetonitrile–water mixtures. It was found that the yields of methyl 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazolate increase with increasing water content in the reaction mixture.

Keywords: azepino[2,1-*b*]quinazolinone, 3*H*-azepin-2(1*H*)-one, aryl azide, nucleophilicity, water