

УДК 541.141.5+547.856.1+547.891.2+544.526.1

ПРОМОТИРОВАННЫЙ ВОДОЙ ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 12-ОКСО-6,12-ДИГИДРОАЗЕПИНО[2,1-*b*]ХИНАЗОЛИНОВ ПРИ КОНКУРЕНТНОМ ОБРАЗОВАНИИ 3Н-АЗЕПИН-2(1Н)-ОНОВ

© 2021 г. А. В. Будруев^{а, *}, Д. А. Давыдов^а, М. А. Гиричева^а,
А. В. Покровская^а, Г. К. Фукин^б, А. Л. Пронина^а

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

^бИнститут металлоорганической химии имени Г.А. Разуваева РАН,
ул. Тропинина, 49, Нижний Новгород, 603950 Россия

*E-mail: budruev@gmail.com

Поступила в редакцию 03.02.2021 г.

После доработки 06.03.2021 г.

Принята к публикации 12.03.2021 г.

В работе проведена оценка влияния органо-водного растворителя на выходы метилового эфира 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-6-карбоновой кислоты и метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты. Установлено, что при низких концентрациях вода конкурирует с этиловым эфиром 2-аминобензойной кислоты в реакции нуклеофильного присоединения, уменьшая выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона и увеличивая выходы 3Н-азепинона. При концентрации воды более 20 мас. % нуклеофильность замещенного анилина увеличивается, способствуя увеличению выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона и уменьшению выходов 3Н-азепинона.

Ключевые слова: 4-хиназолиноны, азепино[2,1-*b*]хиназолиноны, 3Н-азепиноны, арилазиды, нуклеофильность анилинов

DOI: 10.31857/S0023119321040033

Реакционная способность 1,2-дидегидроазепинов **C** [1–10], интермедиатов фотолиза арилазидов, во многом определяет направление и селективность фотохимических реакций ароматических азидов (Схема 1, Path I и II) [11]. Так в нуклеофильных растворителях, таких как вода, эти интермедиаты реагируют с ней с образованием 3Н-азепин-2(1Н)-онон [12–17].

На первый взгляд, при проведении реакции в сухих апротонных растворителях, то есть в отсутствии конкуренции нуклеофилов за электрофильный центр, выходы продуктов присоединения нуклеофильных субстратов к 1,2-дидегидроазепинам будут максимальными. Вероятно поэтому, выходы 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолинов, полученных при фотолизе арилазидов с 2-аминобензойной кислотой в смеси ТГФ-вода и 1,4-диоксан-вода, были низкие. [13, 17] (Схема 1, Path II).

Однако вода не только конкурирует с замещенными анилинами за реакционный центр, но и увеличивает их нуклеофильность [18–22]. В этом случае увеличение ее концентрации в реакционной смеси может привести не к снижению, а к увеличению селективности присоединения анилинов к 1,2-дидегидроазепинам **C**, то есть к увеличению выходов 2-антраило-3Н-азепинов и, следовательно, азепино[2,1-*b*]хиназолинонов (Схема 1, Path II).

Хотя наш интерес к разработке новых способов получения этих гетероциклов обусловлен хорошо известной фармакологической активностью хиназолинов [23, 24], оценка влияния растворителей и содержания воды в реакционной смеси на выходы продуктов реакций арилазидов актуальна, так как способствует развитию методологии фотохимического синтеза сложных гетероциклических структур из простых реагентов.

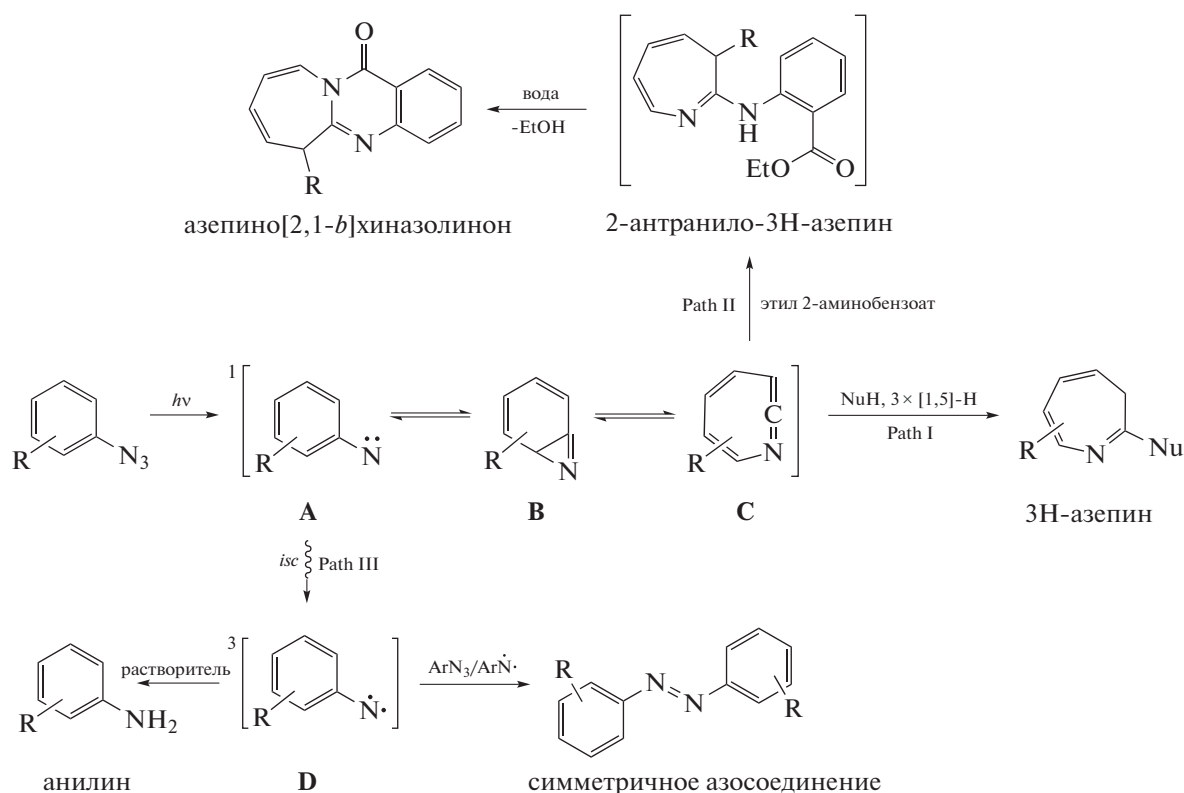
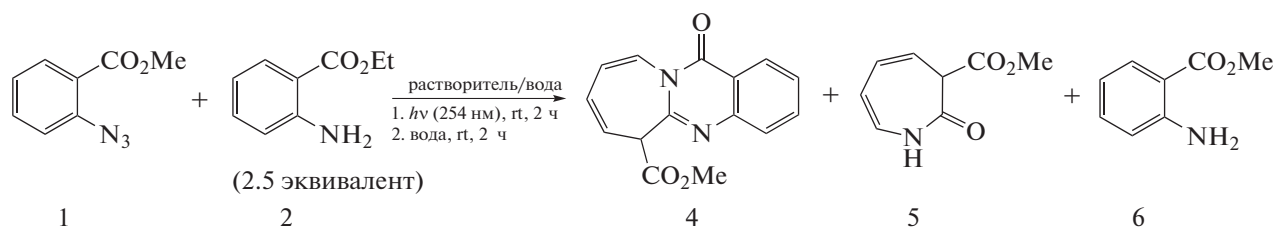


Схема 1. Основные фотохимические реакции ароматических азидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования выбрали метил 2-азидобензоат **1** и этил 2-аминобензоат **2**, при облу-

чении образующие метил 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-6-карбоксилат **4** и метил 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоксилат **5** (Схема 2).



Растворитель = THF, 1,4-диоксан, MeCN, EtOH

Схема 2. Условия фотолиза метилового эфира 2-азидобензойной кислоты с этиловым эфиром 2-аминобензойной кислоты.

Фотолиз проводили в ацетонитриле (марки “О. С. Ч.”, сорт 0), 1,4-диоксане (марки “Х. Ч.”), ТГФ (марки “Х. Ч.”) и этаноле 96%. Все растворители, кроме этанола, сушили и хранили над молекулярными ситами 3 и 4 Å [25].

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 . Масс-спектры записывали на приборе Thermo Electron DSQ II, ионизация ЭУ (70 эВ), прямой ввод. Контроль над степенью

конверсии азидов и накоплением продуктов реакции осуществляли методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD.

Синтез 2-азидобензойной кислоты и метилового эфира 2-азидобензойной кислоты **1** проводили по методикам [17, 26].

Методика фотолиза. Метилловый эфир 2-азидобензойной кислоты **1** (10 мг, 56.5 $\mu\text{моль}$) и этиловый эфир 2-аминобензойной кислоты **2** (23.3 мг, 141 $\mu\text{моль}$, 2.5 эквив.) растворяли в 10 мл органи-

водной смеси и при перемешивании 2 ч облучали ртутно-кварцевыми лампами низкого давления ($2 \times \text{БУФ-15}$, 254 нм). Затем к 50 $\mu\text{л}$ фотолитической смеси добавляли 200 $\mu\text{л}$ дист. воды и анализировали на жидкостном хроматографе сразу после смешивания и выдерживания 2 ч.

Метилловый эфир 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-6-карбоновой кислоты 4. Навеску 35 мг (0.2 ммоль) азида **1** и 82 мг (0.5 ммоль, 2.5 эквив.) амина **2** растворяли в 30 мл сухого 1,4-диоксана и при перемешивании облучали в кварцевом сосуде 2 ч. Облученный раствор вливали в 150 мл воды и перемешивали 2 ч. Продукт экстрагировали хлороформом ($4 \times 10 \text{ мл}$), сушили над Na_2SO_4 , сорбировали на 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан-этилацетат (8 : 1 *v/v*). Спектральные данные см. в [17].

Метилловый эфир 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты 5. Навеску 35 мг (0.2 ммоль) азида **1** растворяли в 10 мл 1,4-диоксана, добавляли 20 мл воды и при перемешивании облучали 1 ч в кварцевом сосуде. Растворитель удалили, смесь продуктов сорбировали на 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан-этилацетат (8 : 1 *v/v*) и затем гексан-этилацетат (5 : 1 *v/v*). Выход 23 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 110°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., *J*/Гц): 8.81 (с, 1Н $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{H}$, азепин), 6.32–6.15 (м, 2Н $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{H}$, азепин), 5.99–5.82 (м, 2Н $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{H}$, азепин), 3.83 (с, 3Н, OMe), 3.51 (д.д, 1Н, *J* = 5.8, 1.8 $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{H}$, азепин). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., *J*/Гц): 169.0 (O–C=O), 164.7 (N–C=O), 126.8, 125.7, 121.1, 114.8 ($\text{C}^{\text{sp}^2}\text{H}$, азепин), 52.9 ($\text{C}^{\text{sp}^3}\text{H}$, азепин), 52.8 (OMe), согласуется с [15]. Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 167 [$\text{M}]^+$ (22), 135 [$\text{M}-\text{MeOH}]^+$ (14), 108 [$\text{M}-\text{MeOC}(\text{O})]^+$ (100), 80 (54), 79 (11), 53 (20), 52 (13).

Рентгеноструктурное исследование метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты 5 проводили на дифрактометре Bruker Smart Apex (ω -сканирование, излучение $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 150 \text{ K}$). Кристаллы ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$, молекулярная масса 167.16) моноклинные, пространственная группа *P* 21/*n*, *a* 4.7284(2) \AA , *b* 25.5864(8) \AA , *c* 6.9369(3) \AA , $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 104.640(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$, V 812.00(6) \AA^3 , *Z* 4, d_{calc} 1.367 мг м^{-3} , μ 0.106 мм^{-1} , $F(000)$ 352.0, $2.80^\circ < \Theta < 27.99^\circ$; получены при перекристаллизации из гексан–этилацетат (8 : 1, *v/v*) при температуре 12°C.

Интенсивности 14635 отражений (2376 независимых отражений, R_{int} 0.0278) измерены на дифрактометре Bruker D8 Quest (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha)$ 0.71073 \AA , температура 100 K). Учет поглощения проводили на программе SADABS

Таблица 1. Выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** от содержания воды в органо-водной смеси

Вода, мас, %	Выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она 5 , %		
	ацетонитрил	ТГФ	1,4-диоксан
0.0	0	0	0
0.1	—	—	32
1.0	38	45	47
10.0	55	60	60
16.0	58	67	69
20.0	61	69	74
30.0	64	73	74
40.0	65	73	69
50.0	67	73	68
72.0	68	71	68

[27]. Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов по F_{hkl}^2 с анизотропией тепловых параметров для всех неводородных атомов. Атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены с использованием модели “наездника”. Финальные факторы расходимости: R_1 0.0501 ($I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.1488 (уточнены по F_{hkl}^2 для всех независимых отражений), $S(F^2)$ 1.014, $\rho_{\text{max/min}}$ 0.277/–0.186 e \AA^{-3} . Все вычисления произведены на пакете программного обеспечения SHELXTL [28]. Молекулярная структура соединения **5** построена в программе ORTEP-3 [29]. Полный набор рентгеноструктурных данных для метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты **5** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1953880).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структуру метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты **5** определили методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1) и подтвердили методами масс- и ЯМР спектроскопии, структура азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** была определена ранее [17].

Согласно полученным данным (рис. 2–5, кривая 1) фотолиз смеси азида **1** и этилового эфира 2-аминобензойной кислоты **2** в сухих растворителях приводил к образованию азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** с выходами 8%. И хотя при облучении в ТГФ и в 1,4-диоксане, содержащих 1 мас. % воды, выходы продукта уменьшались до 2 и 5% соответственно, в целом, выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** росли с увеличением концентрации воды в фотолитической смеси.

Невысокие выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** в этих условиях могли быть обусловлены

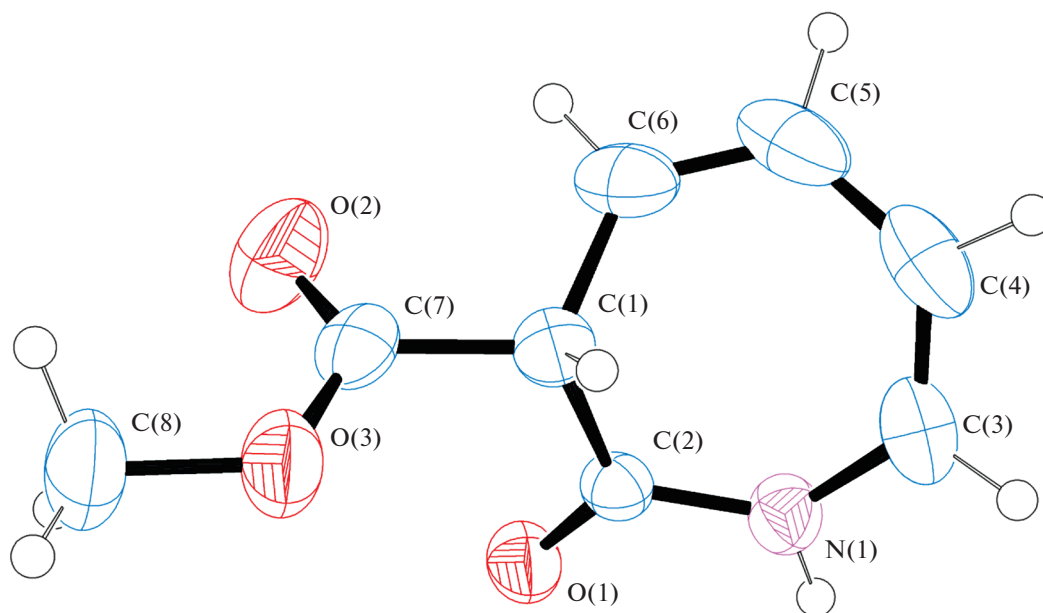


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

низкой скоростью внутримолекулярной конденсации 2-антранило-3Н-азепинов (Схема 1, Path II). Как было установлено ранее [17], добавка воды к облученному раствору ускоряла внутримолекулярную конденсацию 2-антранило-3Н-азепинов до азепино[2,1-*b*]хиназолинонов **4**. Поэтому после облучения в растворы добавляли воду в 4-х кратном избытке к объему реакционной смеси. Растворы выдерживали 2 ч при комнатной температуре и повторно определяли содержание гетероцикла **4**.

Повторный анализ показал, что выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** увеличивались во всех случаях, кроме этанола. Причем увеличение выходов было тем существенней, чем меньше воды было в исходной фотолитической смеси (рис. 2–4, кривая 2). Максимальных выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** достигал при проведении фотолитиза в сухом ТГФ (46%). В 1,4-диоксане и ацетонитриле выходы гетероцикла составили 45 и 32% соответственно. В образцах с близким к предельному для растворимости реагентов содержанием воды выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** составили 28, 32, 37 и 36% в ТГФ, 1,4-диоксане, ацетонитриле и этаноле соответственно.

В смесях этанол–вода добавка воды не приводила к изменению выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (рис. 5, кривая 2), что, по-видимому, связано с конкурентным присоединением этанола к 1,2-дидегидроазепину **С** и уменьшением эффективности образования 2-антранило-3Н-азепина.

Одновременно с содержанием азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** в фотолитических смесях опре-

деляли выходы метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты **5** (Схема 2), продукта присоединения воды к интермедиату **С**. Как и предполагалось, в сухих апротонных растворителях 3Н-азепин-2(1Н)-он **5** не образовывался. Зависимость его выходов от концентрации воды в реакционных смесях имела экстремальный характер (рис. 2–4, кривая 3). В ТГФ и 1,4-диоксане, содержащих 10 масс.% воды, выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** достигали 38 и 17% соответственно, а в ацетонитриле с 20 масс.% воды его выходы составили 10%. При увеличении концентрации воды в растворах выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** уменьшались, и в образцах с предельным для растворимости реагентов количеством воды они составили 8, 4 и 4% для ТГФ, 1,4-диоксана и ацетонитрила соответственно. Выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** в смесях этанол–вода были низкими и не превышали 5% (рис. 5, кривая 3).

Добавка воды в облученные растворы не приводила к изменению выходов соединения **5**.

Увеличение выходов 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** в ряду ацетонитрил, 1,4-диоксан, ТГФ, по-видимому, связано с уменьшением скорости конверсии интермедиата **С** в триплетный нитрен (через бензазирин **В** и синглетный нитрен **А**, Схема 1, Path II) [8]. В этом случае уменьшение доли органического растворителя в реакционной смеси должно приводить к уменьшению концентрации интермедиата **С** и, следовательно, к уменьшению выходов гетероциклов **4** и **5**.

Таким образом, по-видимому, на выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** в органо-водных смесях

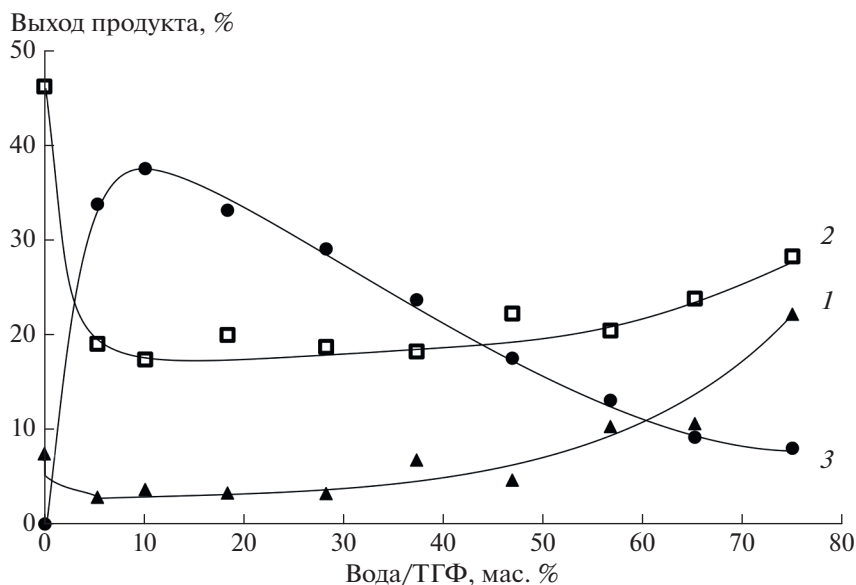


Рис. 2. Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (1) и 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** (3) от содержания воды в фотолитической смеси и выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (2) после добавки воды к облученному раствору.

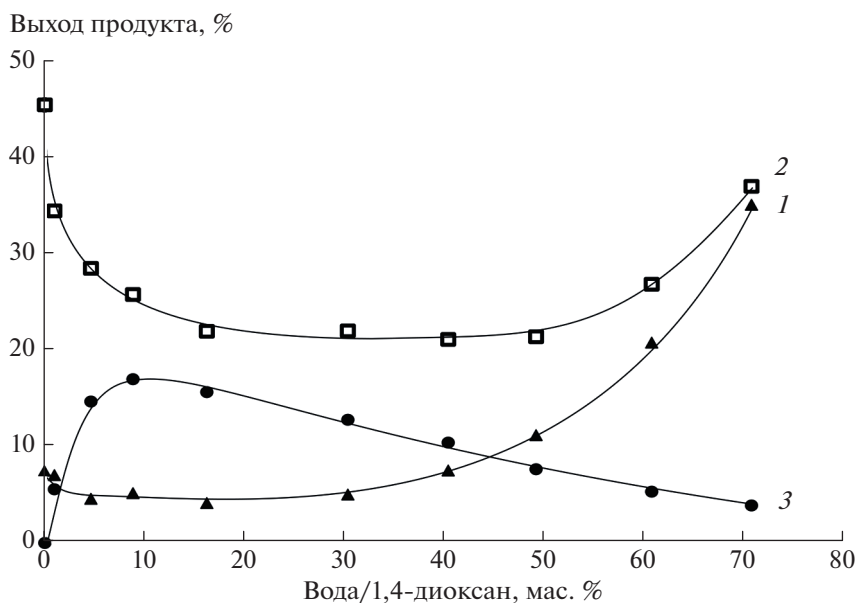


Рис. 3. Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (1) и 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** (3) от содержания воды в фотолитической смеси и выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (2) после добавки воды к облученному раствору.

влияло, с одной стороны, содержание воды в реакционной смеси, а с другой стороны — увеличение нуклеофильности анилина **2** в смесях с высоким содержанием воды.

Для проверки этих предположений были определены выходы метилового эфира 3Н-азепин-2(1Н)-он-3-карбоновой кислоты **5**, образу-

ющегося при фотолизе азида **1**, в серии органических смесей без добавления этилового эфира 2-аминобензойной кислоты **2**.

Хроматографический анализ облученных растворов показал (табл. 1), что уже незначительное содержание воды в реакционной смеси приводило к образованию 3Н-азепин-2(1Н)-она **5**. Так в

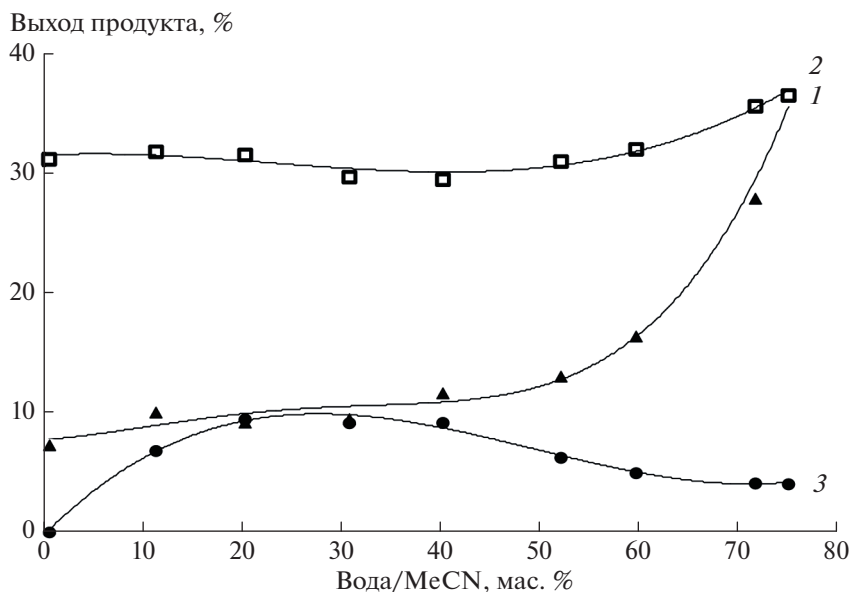


Рис. 4. Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (1) и 3Н-азепин-2(1H)-она **5** (3) от содержания воды в фотохимической смеси и выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (2) после добавки воды к облученному раствору.

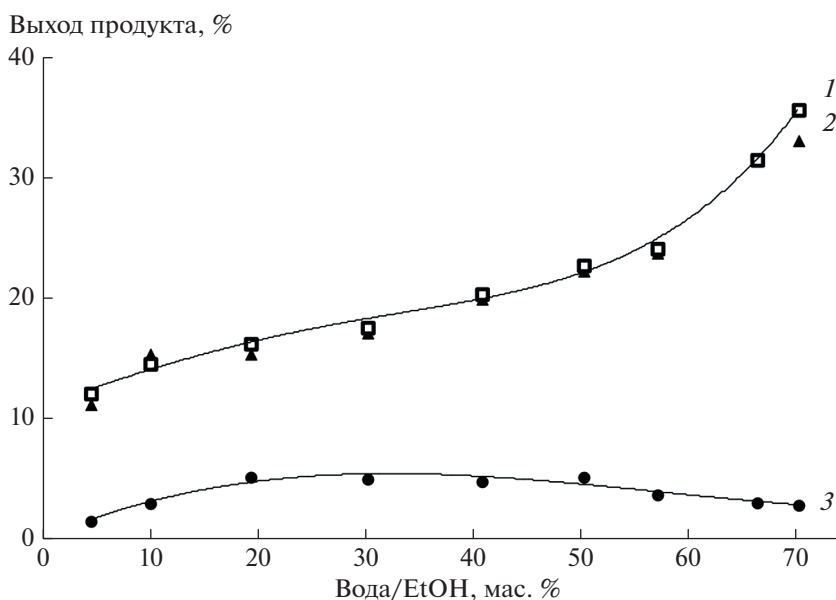


Рис. 5. Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (1) и 3Н-азепин-2(1H)-она **5** (3) от содержания воды в фотохимической смеси и выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4** (2) после добавки воды к облученному раствору.

1,4-диоксане, содержащем 0.1 мас. % воды, выходы гетероцикла **5** составили 32%, а при фотолизе в смеси с 20 мас. % воды достигли 74%. Выходы 3Н-азепин-2(1H)-она **5** в органо-водных смесях, содержащих около 70 масс.% воды, снижались до 68%.

В качестве побочных продуктов фотолиза аридазида **1** в органо-водной смеси обнаружены: ме-

тиловый эфир 2-аминобензойной кислоты **6** — продукт реакций триплетных нитренов (Схема 1, Path II), и азепино[2,1-*b*]хиназолинон **4** — продукт реакции амина **6** с интермедиатом С. Их выходы увеличивались с ростом концентрации воды, но не превышали 4 и 2% соответственно.

Таким образом, при фотолизе азида **1** с амином **2** в смесях, содержащих более 20% воды, на вы-

ходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5** существенное влияние оказывал не столько избыток воды, сколько наличие в реакционной смеси замещенных анилинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при фотолизе метилового эфира 2-азидобензойной кислоты вода промотирует как стадию нуклеофильного присоединения эфира 2-аминобензойной кислоты к образуемому 1,2-дидегидроазепину **С**, так и стадию замыкания пиримидинового кольца азепино[2,1-*b*]хиназолинона **4**. В низких концентрациях вода конкурирует с амином в реакции нуклеофильного присоединения, увеличивая выходы 3Н-азепин-2(1Н)-она **5**. Однако при высоких концентрациях воды нуклеофильность сложного эфира 2-аминобензойной кислоты **2** возрастает, увеличивая выход азепино [2,1-*b*]хиназолинона **4**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Doering W.v.E., Odum R.* // Tetrahedron. 1966. V. 22. № 1. P. 81.
2. *Sundberg R.J., Suter S.R., Brenner M.* // J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 2. P. 513.
3. *Schrock A.K., Schuster G.B.* // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 18. P. 5228.
4. *Shields C.J., Chrisope D.R., Schuster G.B. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 15. P. 4723.
5. *Scriven E.* Current Aspects of the Solution Chemistry of Arylnitrenes // Reactive Intermediates Springer, 1982. С. 1-54.
6. *Scriven E.F., Turnbull K.* // Chem. Rev. 1988. V. 88. № 2. P. 297.
7. *Li Y.Z., Kirby J.P., George M.W. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. № 24. P. 8092.
8. *Gritsan N., Platz M.S.* // Chem. Rev. 2006. V. 106. № 9. P. 3844.
9. Azides and nitrenes: reactivity and utility / Scriven E.: Elsevier, 2012.
10. *Inui H., Sawada K., Oishi S. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2013. V. 135. № 28. P. 10246.
11. *Xue J., Luk H.L., Eswaran S. et al.* // J. Phys. Chem. A. 2012. V. 116. № 22. P. 5325.
12. *Purvis R., Smalley R.K., Suschitzky H. et al.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1984. P. 249.
13. *Lamara K., Smalley R.K.* // Tetrahedron. 1991. V. 47. № 12–13. P. 2277.
14. *Budruev A.V., Karyakina L.N., Oleinik A.V.* // High Energ. Chem. 2004. V. 38. № 1. P. 20.
15. *Bou-Hamdan F.R., Lévesque F., O'Brien A.G. et al.* // Beilstein J. Org. Chem. 2011. V. 7. № 1. P. 1124.
16. *Sinjagina D.Y., Budruev A.V.* // High Energ. Chem. 2013. V. 47. № 4. P. 162.
17. *Budruev A.V., Dzhons D.Y., Faerman V.I. et al.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. V. 52. № 9. P. 694.
18. *Brotzel F., Chu Y.C., Mayr H.* // J. Org. Chem. 2007. V. 72. № 10. P. 3679.
19. *De K., Legros J., Crousse B. et al.* // J. Org. Chem. 2009. V. 74. № 16. P. 6260.
20. *Phippen C.B., Beattie J.K., McErlean C.S.* // Chem. Commun. 2010. V. 46. № 43. P. 8234.
21. *Rulev A.Y.* // Russ. Chem. Rev. 2011. V. 80. № 3. P. 197.
22. *Fedotova A., Kondrashov E., Legros J. et al.* // C. R. Chim. 2018. V. 21. № 7. P. 639.
23. *Nepali K., Bande M.S., Sapra S. et al.* // Med. Chem. Res. 2012. V. 21. № 7. P. 1271.
24. *Rayees S., Satti N.K., Mehra R. et al.* // Med. Chem. Res. 2014. V. 23. № 9. P. 4269.
25. *Williams D.B.G., Lawton M.* // J. Org. Chem. 2010. V. 75. № 24. P. 8351.
26. *Budruev A.V., Karyakina L.N., Oleinik A.V.* // High En. Chem. 2003. V. 37. № 1. P. 29.
27. *Sheldrick G.* // SADABS, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, v. 2014/2; Bruker AXS: Madison, WI.
28. *Sheldrick G.* // Inc., Madison (WI, USA). 2000. V. 10.
29. *Farrugia L.J.* // J. Appl. Crystallogr. 2012. V. 45. № 4. P. 849.