

С. В. Толкунов, А. И. Хижан, В. И. Дуленко

**АНОМАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ БЕКМАНА В РЯДУ ОКСИМОВ
4-АРИЛ-5-ОКСО-2,7,7-ТРИМЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ
В ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ**

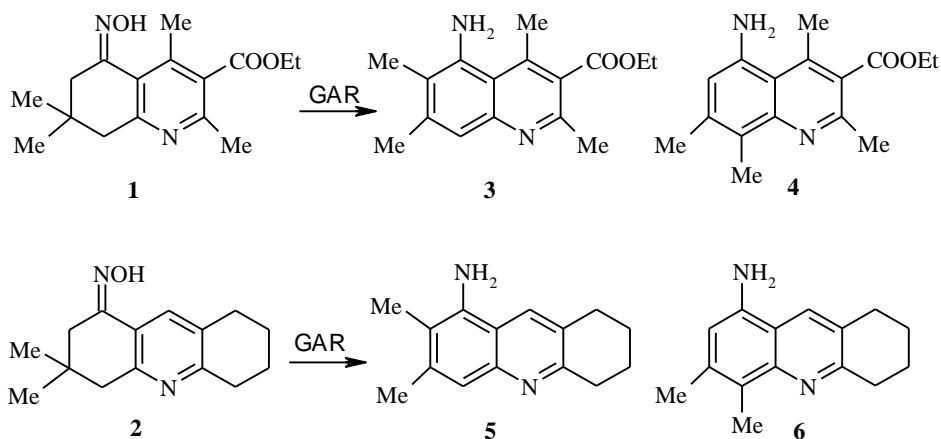
**1. НОВЫЙ СИНТЕЗ 2,5,5-ТРИМЕТИЛ-1-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-5,6-ДИГИДРО-
4Н-ПИРИДО[2,3,4-*k,l*]АКРИДИНОВ**

Изучены превращения оксимов 4-арилзамещенных-5-оксо-2,7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов в ПФК. Показано, что в зависимости от заместителя в положении 4 хинолинового цикла реакция может протекать по трем направлениям: с ароматизацией насыщенного цикла (ароматизация Земмлера–Вольфа), с образованием азепинонов — нормальных продуктов перегруппировки Бекмана и с образованием пиридоакридинов.

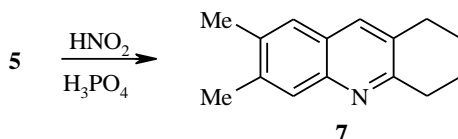
Ключевые слова: оксимы 4-арил-5-оксо-2,7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов, 2,5,5-триметил-1-этоксикарбонил-5,6-дигидро-4Н-пиридо[2,3,4-*k,l*]акридины, ароматизация Земмлера–Вольфа, перегруппировка Бекмана.

Синтезы азепинонов по реакции Бекмана и Шмидта из конденсированных гетероциклических соединений, содержащих фрагмент димедона, широко используются для получения биологически активных соединений [1–6]. Однако часто реакция Бекмана протекает аномально [7]. Недавно нами сообщалось о перегруппировке оксимов 1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензофуоро- и индоло[2,3-*c*]хинолинов в ПФК [8]. Причем было показано, что происходит не классическая перегруппировка Бекмана, а миграция метильных групп с ароматизацией ненасыщенного цикла по Земмлеру–Вольфу [9]. Аналогичные превращения описаны для оксимов 3-алкил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов и 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидроциннолинов [7, 10]. Цель настоящей работы заключалась в поиске закономерностей протекания реакции Бекмана и ароматизации Земмлера–Вольфа в ряду оксимов 4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов.

Реакция проводилась путем нагревания соответствующих оксимов с десятикратным количеством ПФК при 100 °С в течение 1 ч. Нами показано, что оксимы 2,4,7,7-тетраметил-3-этоксикарбонил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (1) и 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина (2) в этих условиях претерпевают ароматизацию Земмлера–Вольфа. Возможное образование изомерных продуктов 3 или 4 и 5 или 6 связано с различным направлением миграции метильных групп. Для доказательства строения образующихся продуктов нами осуществлено восстановительное деаминирование 1-амино-2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидроакридина (5) до 2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидроакридина (7).



Наличие в спектре ЯМР ^1H соединения **7** трех синглетов ароматических протонов говорит о миграции метильной группы в положение, соседнее с аминогруппой, и образовании в реакции оксимонов **1** и **2** с ПФК продуктов **3** и **5**. В противном случае в спектре ЯМР ^1H акридина **7** имелся бы дублет ароматических протонов.

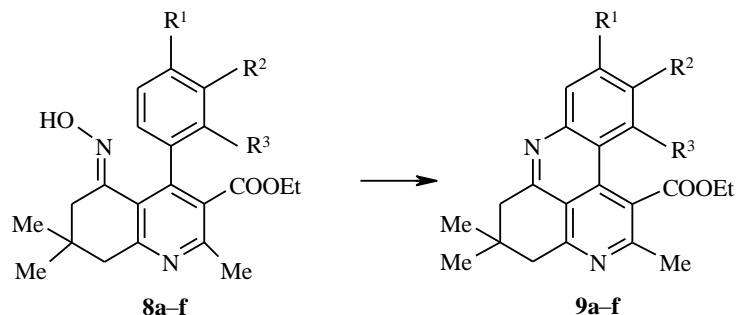


Иначе реагируют в этих условиях оксимины 4-арилзамещенных 5-оксо-2,7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов. Так, оксимин 2,7,7-триметил-3-этоксикарбонил-4-фенил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**8a**) дает этоксикарбонил-2,5,5-триметил-5,6-дигидро-4Н-пиридо[2,3,4-*k,l*]акридин (**9a**). Такое протекание процесса связано с атакой промежуточно образующимся нитрениевым катионом 4-фенильного заместителя в исходном оксимине **8a**. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы, принадлежащие 1,2-дизамещенному фенильному фрагменту. Аналогичный процесс протекает с оксиминем 2,7,7-триметил-3-этоксикарбонил-4-(3',4'-диметоксифенил)тетрагидрохинолина (**8b**), с тем отличием, что попутно происходит деметилирование 4-метоксигруппы. В спектре ЯМР ^1H пиридоакридина **9b** отсутствует сигнал одной из метоксигрупп и присутствует полоса поглощения группы ОН в области 10.35 м. д.

Предполагалось, что введение в бензольное кольцо электроноакцепторного заместителя, например нитрогруппы, будет затруднять электрофильную атаку нитрениевым катионом 4-фенильного заместителя, и поэтому реакция пойдет по классическому пути с образованием азапинона. Однако и в этом случае мы зафиксировали образование пиридоакридина **9c**.

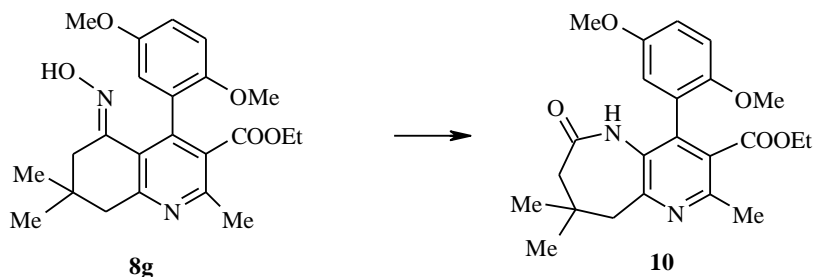
Как и в случае соединений **9a,b**, для выяснения строения образующихся соединений весьма информативными оказались спектры ЯМР ^1H . Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **9c** меняется картина ароматических протонов по сравнению со спектром исходного оксимины **8c**. Если спектр ЯМР ^1H исходного соединения содержит сигналы 1,4-дизамещенной

ароматической системы, то в спектре ЯМР ^1H конечного продукта содержатся сигналы 1,2,4-тризамещенной системы (табл. 1). По аналогичной схеме идут превращения оксимов 4-(2'-хлорфенил)-, 4-(4'-метилтиофенил)- и 4-(3'-бромфенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **9d-f**, строение продуктов реакции **9d-f** доказано аналогично (табл. 1).



8, 9 a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, **8b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, **9b** $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{H}$;
8, 9 c $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, **d** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, **e** $\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$,
f $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$

В случае оксима 2,7,7-триметил-4-(2',5'-диметоксифенил)-5-оксо-3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**8g**) происходит образование 4,4,7-триметил-8-этоксикарбонил-9-(2',5'-диметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*]азепинона-2 (**10**), т. е. протекает классическая перегруппировка Бекмана.



В спектре ЯМР ^1H соединения **10** присутствует полоса поглощения группы $\text{HNC}=\text{O}$ в области 10.78 м. д. Аналогично ведет себя и оксим 4-(2',3'-диметоксифенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**8h**), давая азепинон **11**. Такое направление реакции, вероятно, связано с некомпланарностью 4-фенильного заместителя в положении 4 в соединениях **8g,h** за счет стерических препятствий, создаваемых 2'-метоксигруппой. Вследствие этого атака фенильного кольца нитрениевым катионом становится невозможной.



Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Со- еди- нение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)			
	2-CH ₃ (7-CH ₃) (3H, c)	COOC ₂ H ₅ (3H, т, 2H, кв)	H аром.	Прочие протоны
2	–	–	7.78 (1H, c, 9-H)	1.00 (6H, c, 3-, 3-CH ₃); 1.78 (2H, м, 6-CH ₂); 1.86 (2H, м, 7-CH ₂); 2.62 (2H, c, 2-CH ₂); 2.74 (4H, м, 5-, 8-CH ₂); 2.90 (2H, c, 4-CH ₂); 10.73 (1H, c, NOH)
3	2.44 (2.35)	1.34 ($J = 7.0$), 4.40 ($J = 7.0$)	7.06 (1H, c, 8-H)	2.14 (3H, c, 6-CH ₃); 2.85 (3H, c, 4-CH ₃); 5.20 (2H, c, NH ₂)
5	2.11	–	8.17 (1H, c, 9-H)	1.83 (4H, м, 6-, 7-CH ₂); 2.32 (3H, c, 3-CH ₃); 2.89 (4H, м, 5-, 8-CH ₂); 5.20 (2H, c, NH ₂); 6.95 (1H, c, 4-H)
7	2.31	–	7.55 (1H, c, 1-H), 7.60 (1H, c, 4-H), 7.80 (1H, c, 9-H)	1.83 (4H, м, 6-, 7-CH ₂); 2.46 (3H, c, 3-CH ₃); 2.89 (4H, м, 5- и 8-CH ₂)
9a	2.64	1.36 ($J = 7.1$), 4.59 ($J = 7.1$)	7.69 (1H, т, 10-H), 7.87 (1H, т, 9-H), 8.06 (1H, д, $J = 8.1$, 8-H), 8.15 (1H, д, $J = 8.1$, 11-H)	1.06 (6H, c, 5-, 5-CH ₃); 3.09 (2H, c, 6-CH ₂); 3.11 (2H, c, 4-CH ₂)
9b	2.58	1.36 ($J = 7.1$), 4.59 ($J = 7.1$)	7.35 (1H, c, 11-H), 7.45 (1H, c, 8-H)	1.04 (6H, c, 5-, 5-CH ₃); 3.02 (2H, c, 6-CH ₂); 3.06 (2H, c, 4-CH ₂); 3.86 (3H, c, OCH ₃); 10.36 (1H, c, 9-OH)
9c	2.69	1.39 ($J = 7.1$), 4.63 ($J = 7.1$)	8.32 (1H, д, $J = 9.2$, 11-H), 8.48 (1H, д, д, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 2.56$, 10-H), 8.73 (1H, д, $J = 2.56$, 8-H)	1.10 (6H, c, 5-, 5-CH ₃), 3.18 (4H, c, 4- и 6-CH ₂)
9d	2.85	1.04 ($J = 7.1$), 4.18 ($J = 7.1$)	7.66 (1H, д, д, $J_1 = 7.66$, $J_2 = 1.36$, 10-H), 7.78 (1H, т, 9-H), 7.96 (1H, д, д, $J_1 = 8.02$, $J_2 = 1.36$, 8-H)	1.04 (6H, c, 5-, 5-CH ₃), 3.06 (2H, c, 6-CH ₂), 3.12 (2H, c, 4-CH ₂)
9e	2.60	1.35 ($J = 7.1$), 4.54 ($J = 7.1$)	7.56 (1H, д, д, $J_1 = 8.80$, $J_2 = 1.96$, 10-H), 7.77 (1H, д, $J = 1.96$, 8-H), 7.97 (1H, д, $J = 8.80$, 11-H)	1.04 (6H, c, 5-, 5-CH ₃), 2.63 (3H, c, 9-SCH ₃), 3.04 (2H, c, 6-CH ₂), 3.08 (2H, c, 4-CH ₂)
9f	2.63	1.41 ($J = 7.1$), 4.54 ($J = 7.1$)	7.97 (2H, c, 8-H и 9-H), 8.21 (1H, c, 11-H)	1.04 (6H, c, 5-, 5-CH ₃), 3.05 (2H, c, 6-CH ₂), 3.10 (2H, c, 4-CH ₂)
10	(2.69)	0.92 ($J = 7.1$), 3.95 ($J = 7.1$)	6.57 (1H, д, $J = 2.8$, 6-H), 6.84 (1H, д, д, $J_1 = 11$, $J_2 = 2.8$, 4-H), 6.90 (1H, д, $J = 11$, 3-H)	0.92 (3H, c, 4-CH ₃), 1.07 (3H, c, 4-CH ₃), 2.42 (2H, c, 3-CH ₂), 2.52 (2H, c, 5-CH ₂), 3.53 (3H, c, OCH ₃), 3.67 (3H, c, OCH ₃), 10.78 (1H, c, NHCO)
11	(2.42)	0.88 ($J = 7.1$), 3.92 ($J = 7.1$)	6.60 (1H, т, 5'-H), 6.97 (1H, д, 4'-H, $J = 11$), 7.00 (1H, д, 6'-H, $J = 11$)	0.91 (3H, c, 4-CH ₃), 1.07 (3H, c, 4-CH ₃), 2.53 (2H, д, 5-CH ₂ , $J = 3.64$), 2.73 (2H, д, 3-CH ₂ , $J = 3.64$), 3.46 (3H, c, OCH ₃), 3.79 (3H, c, OCH ₃), 10.78 (1H, c, NHCO)

Т а б л и ц а 2

Физико-химические характеристики соединений 3, 5, 7–11

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл, °С *	R _f **	Выход, %
		C	H	N	Hal (S)			
3	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>70.81</u>	<u>7.23</u>	<u>10.52</u>	–	77–78	0.47	48.4
		70.59	7.35	10.29				
5	C ₁₅ H ₁₈ N ₂	<u>79.91</u>	<u>7.74</u>	<u>12.20</u>	–	230–231	0.3	48
		79.65	8.02	12.39				
7	C ₁₅ H ₁₇ N	<u>85.10</u>	<u>8.10</u>	<u>6.57</u>	–	124–125	–	43
		85.30	8.06	6.64				
8a	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>71.84</u>	<u>7.00</u>	<u>7.72</u>	–	187		75
		71.59	6.86	7.95				
8b	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>67.00</u>	<u>6.81</u>	<u>7.00</u>	–	214		80.4
		66.97	6.84	6.78				
8c	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅	<u>63.20</u>	<u>5.93</u>	<u>10.30</u>	–	222		48.1
		63.48	5.83	10.58				
8d	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₃	<u>65.43</u>	<u>6.15</u>	<u>7.12</u>	<u>9.32</u>	210		70.3
		65.20	5.99	7.24	9.18			
8e	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	<u>66.56</u>	<u>6.37</u>	<u>7.20</u>	<u>(8.31)</u>	207		94
		66.33	6.53	7.04	(8.04)			
8f	C ₂₁ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	<u>58.62</u>	<u>5.15</u>	<u>6.69</u>	<u>18.30</u>	210–211		31
		58.47	5.34	6.50	18.56			
8g	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>67.10</u>	<u>6.87</u>	<u>6.90</u>	–	235		78
		66.97	6.84	6.78				
8h	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>67.00</u>	<u>6.85</u>	<u>7.00</u>	–	215		80.4
		66.97	6.84	6.78				
9a	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>75.70</u>	<u>6.41</u>	<u>8.52</u>	–	111–112	0.65	20.8
		75.45	6.59	8.38				
9b	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	<u>69.80</u>	<u>6.10</u>	<u>7.20</u>	–	166	0.52	26
		69.47	6.32	7.39				
9c	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>66.23</u>	<u>5.31</u>	<u>11.00</u>	–	196	0.73	67
		66.49	5.54	11.08				
9d	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	<u>68.1</u>	<u>5.44</u>	<u>7.81</u>	<u>9.42</u>	104	0.75	25
		68.39	5.70	7.60	9.63			
9e	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>69.60</u>	<u>6.44</u>	<u>7.52</u>	<u>(8.60)</u>	94	0.55	22
		69.47	6.36	7.39	(8.42)			
9f	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	<u>61.25</u>	<u>5.14</u>	<u>6.89</u>	<u>19.48</u>	204	0.22	35.7
		61.02	5.12	6.78	19.33			
10	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>66.72</u>	<u>6.71</u>	<u>6.78</u>	–	227	0.45	46
		66.99	6.84	6.80				
11	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>66.75</u>	<u>6.64</u>	<u>6.79</u>	–	205	0.71	44
		66.99	6.84	6.80				

* Растворитель для кристаллизации: спирт (соединения **3**, **5**), ацетон–вода (соединение **9a**), бензол–гексан (соединение **9b**), ацетон (соединение **9c**), ацетон–гексан (соединения **7**, **9d–f**, **10**, **11**).

** Элюент: хлороформ–бензол–спирт, 5:10:1 (**3**, **9c**); бензол–изопропиловый спирт, 10:1 (**5**, **9a,e,f**); бензол–изопропиловый спирт–этилацетат, 8:1:2 (**9b**); этилацетат–бензол, 4:1 (**9d**, **10**, **11**).

Таким образом, нами показано, что превращение оксимов 5-оксо-7,7-триметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов в ПФК зависит от заместителей, находящихся в положении 4 тетрагидрохинолинового цикла, и может протекать по нескольким направлениям: с ароматизацией насыщенного цикла (ароматизация Земмлера–Вольфа), с образованием азепинонов – нормальных продуктов перегруппировки Бекмана и с атакой промежуточно образующимся нитрениевым ионом 4-фенильного заместителя и образованием пиридоакридинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) и на приборе Gemini-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Проявление в УФ свете или иодом.

Оксимы **1**, **2**, **8a–h** получали известным способом из соответствующих 2,7,7-триметил-3-этоксикарбонил-4-арилзамещенных-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов [11–13]. Конфигурацию оксимов не устанавливали.

Общая методика получения соединений (3, 5, 9a–f, 10, 11). Смесь 10 г ПФК и 1 г соответствующего оксима нагревают 1 ч при 100 °С. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, нейтрализуют водным раствором аммиака и выпавший осадок отфильтровывают или экстрагируют хлороформом. Очищают хроматографированием на силикагеле.

2,3-Диметил-5,6,7,8-тетрагидроакридин (7). К раствору 2.26 г (0.01 моль) 1-амино-2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидроакридина (**5**) в 20 мл гипохлоритной кислоты при 5 °С прибавляют раствор 0.69 г (0.01 моль) NaNO_2 в 5 мл воды. Смесь выдерживают при комнатной температуре 5 ч. Нагревают 1 ч при 60 °С, охлаждают, нейтрализуют аммиаком, фильтруют. Выход 0.9 г. Кристаллизуют из смеси ацетон–гексан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. C. Cortes, R. Martinez, J. G. Avila-Zarraga, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1617 (1992).
2. А. Я. Страков, Д. В. Бругане, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 225 (1973).
3. V. Bardacos, W. Sucrow, *Chem. Ber.*, **111**, 853 (1978).
4. A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke, J. J. Vanden Eynde, N. De Pauw, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **89**, 45 (1980).
5. C. Dagher, R. Hanna, P. V. Terent'ev, Y. G. Boundel, B. I. Maksimov, N. S. Kulikov, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 989 (1983).
6. R. Martinez, G. Lopez, Z. Avila, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 491 (1995).
7. A. J. Nunn, F. J. Rowell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2697 (1973).
8. С. В. Толкунов, М. Н. Кальницкий, А. И. Хижан, В. И. Дуленко, *ХГС*, 1124 (1995).
9. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976.
10. K. Nagarajan, K. R. Shah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 926 (1973).
11. H. J. Antaki, *J. Chem. Soc.*, 4877 (1973).
12. Э. И. Станкевич, Э. Э. Гринштейн, Г. Я. Ванаг, *ХГС*, 583 (1966).
13. Э. И. Станкевич, Э. Э. Гринштейн, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1118 (1966).

Институт физико-органической химии
и углехимии им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 340114
e-mail: tolkunov@uvika.dn.ua

Поступило в редакцию 28.08.2001
После доработки 31.01.2002