

Д. А. Руденко, П. А. Слепухин<sup>а</sup>, В. И. Карманов<sup>б</sup>,  
С. Н. Шуруп<sup>\*</sup>, М. И. Вахрин, Ю. А. Щуров

СИНТЕЗ 5-ЗАМЕЩЁННЫХ  
8,8-ДИМЕТИЛ-8,9-ДИГИДРО-3*H*,7*H*-[1,2]ОКСАЗИНО-  
[5,4,3-*de*]ХИНОЛИН-3-ОНОВ

Показано, что в результате реакции 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с гидроксиламином образуются 5-замещённые 8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*,7*H*-[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хиолин-3-оны. Строение 5-фенилпроизводного установлено методом РСА. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен возможный механизм реакции.

**Ключевые слова:** гидроксилламин, 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты, 8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*,7*H*-[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хиолин-3-оны, квантово-химический расчёт.

Одним из способов построения 1,2-оксазинового цикла является взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с гидроксиламином. Однако замыкание цикла в подобных реакциях наблюдается не всегда, поэтому первоначально образующиеся оксимы приходится дополнительно циклизовать [1–3]. В случаях, когда 1,4-дикарбонильный фрагмент является частью циклической системы, реакция с гидроксиламином позволяет синтезировать 1,2-оксазинсодержащие гетероциклы [4].

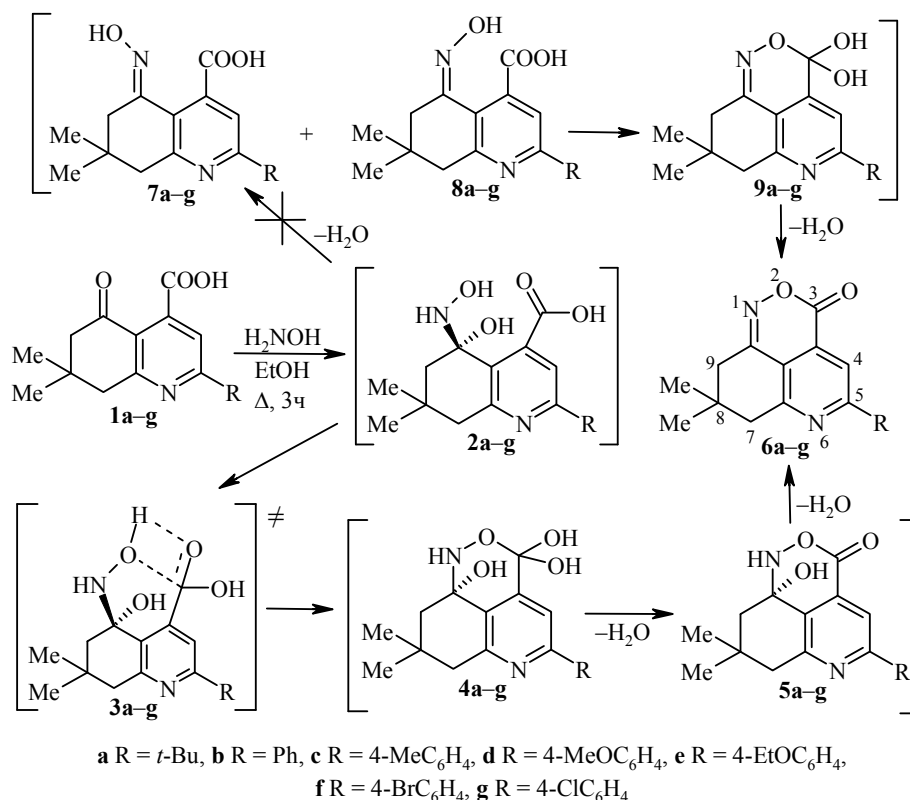
2-Замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты **1a–g**, получаемые взаимодействием 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енона с ацил(ароил)пировиноградными кислотами [5], представляют собой 1,4-дикарбонильные соединения, которые могут являться исходными реагентами в синтезе трициклических гетероциклов.

Установлено, что взаимодействие кислот **1a–g** с гидроксиламином, выделяющимся *in situ* из гидрохлорида, приводит к образованию 5-замещённых 8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*,7*H*-[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хиолин-3-онов **6a–g**.

Соединения **6a–g** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в горячих ДМФА и ДМСО и плохо растворимые в обычных органических растворителях и воде. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа синтезированных соединений **6a–g** представлены в табл. 1.

Образование продуктов реакции **6a–g** можно объяснить, допустив атаку кетонного карбонила кислоты **1a–g** атомом азота гидроксиламина и перенос протона от атома азота к карбонильному атому кислорода (интермедиаты **2a–g**). Далее в интермедиатах **2a–g** атом кислорода гидроксиминогруппы атакует углерод карбоксильной группы, что приводит к интермедиатам **4a–g**. Последний отщепляет последовательно две молекулы воды, давая интермедиаты **5a–g**, и далее – продукты реакции **6a–g**.

С целью выяснения принципиальной возможности реализации предложенной схемы были проведены расчёты полных энергий, электронных и геометрических характеристик интермедиатов **2b**, **5b**, а также интермедиатов **7b–9b** неэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в базе 6-31G(d).



Согласно расчётам в интермедиате **2b** расстояние между реакционными центрами  $l_{O...C}$  составляет 3.319 Å, а значения по Лёвдину зарядов атома кислорода и углерода карбоксильной группы равны соответственно -0.458 и 0.296 а. е., что не препятствует их сближению и образованию связи O-C. Данный интермедиат, возможно, стабилизируется внутримолекулярной водородной связью C(5)-O-H...O-CO-C(4), о чём свидетельствует рассчитанное межатомное расстояние  $l_{H...O}$  равное 2.094 Å.

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **6a-g**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
<b>6a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.31</u>	<u>7.17</u>	<u>10.05</u>	128–129	96
		70.56	7.40	10.29		
<b>6b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.95</u>	<u>5.43</u>	<u>9.61</u>	162–163	81
		73.96	5.52	9.58		
<b>6c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.22</u>	<u>5.87</u>	<u>9.00</u>	215–216	86
		74.49	5.92	9.14		
<b>6d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.55</u>	<u>5.69</u>	<u>8.64</u>	216–217	90
		70.79	5.63	8.69		
<b>6e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>71.54</u>	<u>5.99</u>	<u>8.30</u>	179–180	70
		71.41	5.99	8.33		
<b>6f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>58.37</u>	<u>3.95</u>	<u>7.75</u>	220–221	80
		58.24	4.07	7.55		
<b>6g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.11</u>	<u>4.53</u>	<u>8.40</u>	226–227	88
		66.16	4.63	8.57		

Моделирование нуклеофильной атаки атома углерода карбоксильной группы позволило обнаружить активированный комплекс **3b**, соответствующий переходному состоянию данной реакции. Точке максимума на потенциальной кривой соответствует межатомное расстояние  $l_{O...C}$  равное 1.708 Å, при этом связь C=O удлиняется до 1.289 Å. Рассчитанная длина связи  $l_{O-H}$  оказалась равной 1.004 Å, а межатомное расстояние  $l_{H...O=C}$  сократилось до 1.241 Å. Заряд атома кислорода практически не меняется ( $q(O) = -0.461$  а. е.), а заряд атома углерода возрастает до 0.371 а. е.

Таким образом, сближение реакционных центров сопровождается переносом протона от атома кислорода гидроксиаминогруппы к карбонильному атому кислорода. Дальнейшее уменьшение расстояния  $l_{O...C}$  приводит к образованию интермедиата **4b**, в котором длина связи N–O–C становится равной 1.400 Å. Длины вновь сформированных связей C–O и O–H оказались равными 1.374 и 0.952 Å соответственно.

Наиболее вероятное направление дегидратации интермедиата **4b** – образование интермедиата **5b**, который, как показывают расчёты, оказывается стабильнее альтернативного интермедиата **9b** на 13.9 кДж/моль.

Оксимы **7b** и **8b**, образование которых могло бы быть следствием дегидратации ключевого интермедиата **2b**, в реакционной смеси обнаружены не были.

Строение продуктов реакции **6a–g** установлено по данным ИК, ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектральных исследований (табл. 2, 3). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  проведено на основании гетероядерных 2D экспериментов  $^1H$ – $^{13}C$  gHSQC и gHMBC. Например, для соединения **6a** из двух ЯМР  $^{13}C$  сигналов 174.3 и 163.1 м. д. слабополюсный сигнал относится к атому C-5 как к аналогу  $\alpha$ -углеродного атома в молекуле пиридина. В то же время указанный сигнал проявляет кросс-пик в спектре 2D gHMBC с протонами трет-бутильного заместителя. Соответствующие сигналы атомов углерода метиленовых групп отнесены по спектрам 2D gHSQC за счёт прямых констант спин-спиновой взаимодействия подобно другим связанным с атомами водорода атомам углерода.

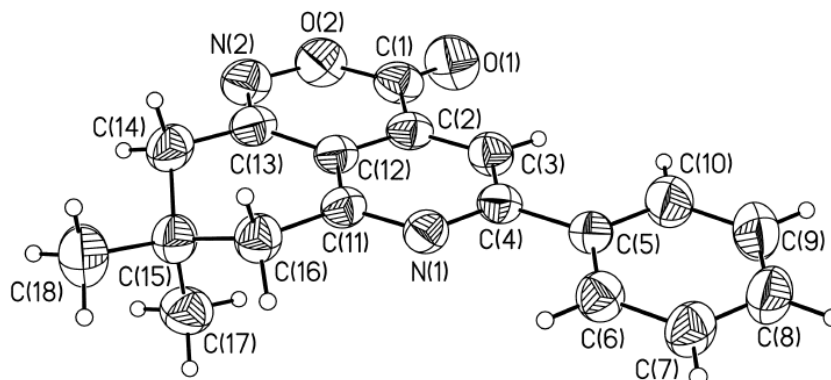
Таблица 2

ИК и ЯМР  $^1H$  спектры соединений **6a–g**

Соединение	ИК спектр, $\nu, \text{cm}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1H$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)				
	C=C, C=N	C=O	8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6H, c)	7-CH <sub>2</sub> (2H, c)	9-CH <sub>2</sub> (2H, c)	H-4 (1H, c)	R
<b>6a</b>	1596	1742	1.08	2.98	2.75	7.87	1.39 (9H, c, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
<b>6b</b>	1591	1747	1.10	3.05	2.78	8.37	7.54–7.56 (3H, м, H Ph); 8.22–8.26 (2H, м, H Ph)
<b>6c</b>	1588	1745	1.10	3.03	2.77	8.31	2.39 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.36 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.14 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar)
<b>6d</b>	1584	1741	1.10	3.02	2.76	8.27	3.86 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 7.09 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar); 8.21 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar)
<b>6e</b>	1588	1742	1.10	3.02	2.76	8.26	1.37 (3H, т, $J = 6.9$ , OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.14 (2H, к, $J = 6.9$ , OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.07 (2H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 8.19 (2H, д, $J = 9.0$ , H Ar)
<b>6f</b>	1585	1746	1.11	3.05	2.78	8.38	7.73 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar); 8.19 (2H, д, $J = 8.9$ , H Ar)
<b>6g</b>	1588	1746	1.11	3.05	2.78	8.37	7.58 (2H, д, $J = 8.8$ , H Ar); 8.25 (2H, д, $J = 8.8$ , H Ar)

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений ба–г

Соединени	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.															
	C-5	C-6a	C-3	C-9a	C-3a	C-9b	C-4	C-7	C-9	C-8	8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R				
												C-i	C-o	C-m	C-p	Другие
<b>6a</b>	174.3	163.1	158.7	153.9	128.1	114.7	112.3	44.8	39.3	32.3	27.4	–	–	–	–	38.4 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 29.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
<b>6b</b>	162.9	160.1	159.7	153.9	129.0	115.7	113.4	44.9	39.3	36.4	27.4	136.9	127.4	129.2	130.8	–
<b>6c</b>	162.6	160.2	159.4	153.6	129.0	115.1	112.6	44.8	39.2	32.0	27.2	134.1	129.5	127.0	140.4	20.7 (ArCH <sub>3</sub> )
<b>6d</b>	162.7	159.9	159.4	153.6	128.5	114.6	112.0	44.8	39.2	32.0	27.2	129.3	128.8	114.4	161.4	55.3 (OCH <sub>3</sub> )
<b>6e</b>	162.7	160.0	159.4	153.6	128.5	114.6	112.0	44.8	39.2	32.0	27.2	129.2	128.8	114.8	160.7	63.3 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 14.6 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>6f</b>	162.5	159.6	158.9	153.6	128.8	115.8	113.3	44.7	39.2	32.0	27.2	136.0	129.1	131.8	124.3	–
<b>6g</b>	162.3	159.4	158.8	153.4	128.5	115.6	113.1	44.7	39.1	31.8	27.0	135.3	128.8	128.7	135.5	–



Молекулярная структура соединения **6b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (молекула EtOAc, входящая в состав кристалла, не показана)

Рентгеноструктурные исследования монокристалла соединения **6b** также подтвердили предлагаемую структуру продуктов рассматриваемой реакции (рисунок). Соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Бигетероциклический фрагмент плоский в пределах 0.04 Å, фенильный заместитель развёрнут относительно его плоскости под углом 7.2°. Распределение длин связей оксазинового цикла позволяет характеризовать его как систему сопряжённых кратных связей, а не систему ароматического кольца. В то же время длины связей пиридинового цикла в значительной степени выровнены. Молекулярная упаковка образована слоями молекул, плоскости бигетероциклических систем которых образуют угол 55.86° с плоскостью [1 0 0]. Ярко выраженные укороченные контакты в упаковке отсутствуют.

Таким образом, изученная реакция представляет собой удобный и эффективный способ получения аннелированных трёхчленных гетероциклических соединений, содержащих оксазиновый фрагмент. Проведённые квантово-химические расчёты не противоречат предложенной схеме реакции.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре IFS 66ps Bruker в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Varian Mercury 300 Plus (300 и 75 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS-932 LECO Corporation. Температуры плавления определены на приборе ПТП. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ВЭЖХ (хроматограф Agilent 1260, элюент MeCN, детектирование при 254 и 300 нм). Квантово-химические расчёты выполнены с помощью пакета программ Firefly [6] на персональном компьютере Toshiba Portege M400.

Исходные кислоты **1a–g** получены по методике [5].

**5-Замещённые 8,8-диметил-8,9-дигидро-3H,7H-[1,2]оксазино[5,4,3-de]хинолин-3-оны 6a–g** (общая методика). В ступке растирают 1.0 г (14.4 ммоль)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$  с 1.18 г (14.4 ммоль) безводного NaOAc, переносят смесь в стеклянный стаканчик и кипятят в 10 мл EtOH в течение 1 мин. Раствор фильтруют горячим. К фильтрату добавляют 2.0 ммоль соответствующей кислоты **1a–g**, кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают. Промывают на фильтре горячим EtOH.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 6b.** Кристалл выращен из EtOAc в форме сольвата (1:1), брутто-формула  $C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_8O_2$  ( $M$  380.45). Кристаллы соединения **6b** триклинные; пространственная группа  $P1$ ;  $a$  6.0405(6),  $b$  11.8451(11),  $c$  12.0501(12) Å;  $\alpha$  117.838(10),  $\beta$  93.803(8),  $\gamma$  95.908(8)°;  $V$  751.92(13) Å<sup>3</sup>;  $d_{\text{выч}}$  1.291 г/см<sup>3</sup>;  $Z$  2. Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений измерены по стандартной процедуре [7] на автоматическом четырёхкружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur 3 методом  $\omega/2\theta$ -сканирования на монохроматизированном MoK $\alpha$ -излучении в интервале углов  $3.35 < \theta < 28.28$ . Всего измерено 5129 отражений, из них 3401 независимых ( $R_{\text{int}}$  0.0204), 1605 с  $I > 2\sigma(I)$ . Завершённость эксперимента для угла  $\theta$  25.50° 95.5%. Поправки на поглощение не вводили ( $\mu$  0.085 мм<sup>-1</sup>). Структура определена прямым статистическим методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены в изотропном приближении. Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL [8]. Окончательные результаты уточнения:  $R_1$  0.0428,  $wR_2$  0.0929 для отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_1$  0.1049,  $wR_2$  0.1036 для всех отражений,  $S$  1.005. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.189 и  $-0.174$  е·Å<sup>-3</sup>. Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 903807).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Maeder, *Helv. Chim. Acta*, **29**, 120 (1946).
2. M. Masaki, H. Matsucubo, K. Masuzawa, Y. Chigira, M. Ohta, *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 376 (1965).
3. B. Hardegger, S. Shatzmiller, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2499 (1976).
4. S. P. Sakthidharan, N. Sampathkumar, *Heterocycl. Lett.*, **1**, 43 (2011).
5. Д. А. Руденко, С. Н. Шуруп, М. И. Кодесс, М. А. Ежикова, А. Н. Васянин, *Журн. орган. химии*, **48**, 803 (2012).
6. A. A. Granovsky, Firefly version 7.1.G, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (дата обращения: 07.02.2012).
7. CrysAlis Pro, Version 171.33.66, Oxford Diffraction Ltd.
8. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Пермский государственный национальный  
исследовательский университет,  
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия  
e-mail: seshurov@yandex.ru

Поступило 8.02.2012

<sup>a</sup> Институт органического синтеза УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,  
Екатеринбург 620041, Россия  
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru

<sup>b</sup> Институт технической химии УрО РАН,  
ул. Академика Королева, 3, Пермь 614013, Россия  
e-mail: karpmanovvi@rambler.ru