

3. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **A64**, 112 (2008).

Е. А. Вершинина, Д. Г. Ким*, П. А. Слепухин^а

Южно-Уральский государственный университет,
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия
e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило 9.11.2010

^а Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620041, Россия
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru

ХГС. – 2011. – № 12. – С. 1902

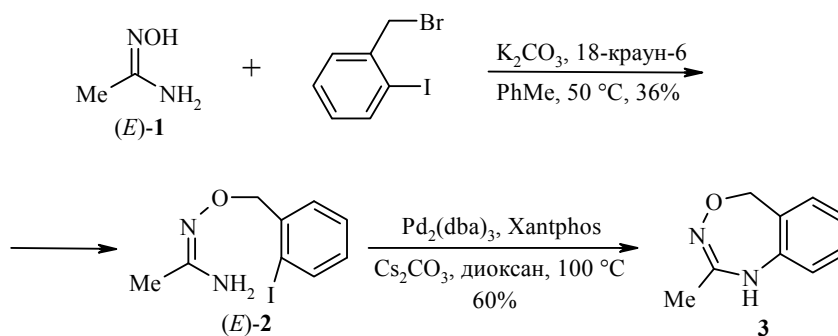
КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И СТРУКТУРА 2-МЕТИЛ-1,5-ДИГИДРО-4,1,3-БЕНЗОКСАДИАЗЕПИНА

Ключевые слова: 2-иодбензилбромид, 1,5-дигидро-4,1,3-бензоксадиазепин, катализ палладиевыми комплексами, межфазный катализ, РСА.

Семичленные гетероциклические системы широко используются в органическом синтезе и в качестве биологически активных веществ [1]. Свойства и реакции этих соединений изложены в многочисленных обзорах [2–7]. Среди них можно выделить две работы, посвящённые семичленным гетероциклам с тремя гетероатомами в положениях 1, 2 и 4 [6, 7]. Следует также отметить синтез 3,5,7-тризамещённых 4,7-дигидро-1,2,4-оксадиазепинов из енонов в основной среде [8] и синтез 6-фенил-9-хлор-5,7-диаза-4-оксапиро[2,6]нон-5-ен-8-она циклоконденсацией метилового эфира 2-хлор-2-[1-(фенилкарбоксимидоиламиноокси)циклопропил]-уксусной кислоты в присутствии NaN в ацетонитриле [9].

Однако синтез бензопроизводных 3-замещённых 1,2,4-оксадиазепинов ранее не изучался. Поэтому целью нашей работы было разработать простой и удобный метод синтеза производного этого класса соединений – 2-метил-1,5-дигидро-4,1,3-бензоксадиазепина (**3**) и исследовать его структуру с помощью методов ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и РСА.

Нами разработан двустадийный метод синтеза соединения **3** из *N*-гидроксиацетамидина (**1**) и 2-иодбензилбромида. В литературе имеется только одно упоминание синтеза *N*-(алкокси)ацетамидинов в системе MeC(=NH)NH₂ – *O*-алкилгидроксиламин – EtOH [10]. Однако этот метод имеет ряд ограничений, связанных со сложностью получения различных *O*-алкилгидроксиламинов. Поэтому мы разработали новый метод синтеза *N*-(2-иодбензилокси)ацетамидина (**2**) в двухфазной системе 2-иодбензилбромид – тв. K₂CO₃ – 18-краун-6 – PhMe.



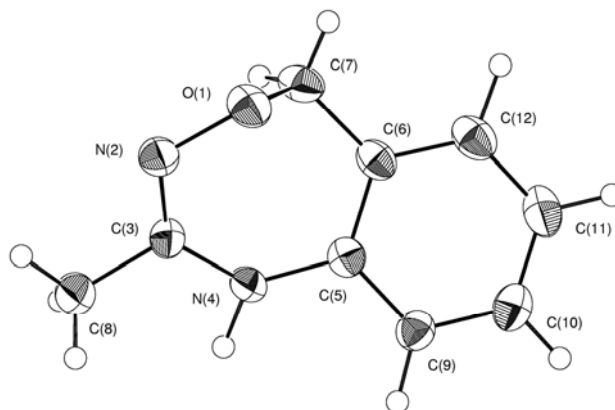
Предварительные эксперименты показали, что самой удобной системой циклизации амидина **2** является $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ – Xantphos – Cs_2CO_3 – 1,4-диоксан, в которой реализован селективный синтез нового гетероцикла **3**.

Структура соединения **3** подтверждена данными РСА (рисунок). В семичленном гетероцикле атомы N(4), C(5), C(6) и C(7) в пределах погрешности лежат в плоскости бензольного кольца. Также практически в этой плоскости лежит атом углерода метильной группы (атом C(8)). Атом C(3) выходит из этой плоскости на 0.277(4) Å, атом N(2) выходит на 0.694(3), а атом O(1) отклоняется на 1.083(3) Å. Можно сказать, что связь N(2)–C(3) (длина 1.303(3) Å) является практически изолированной двойной связью, слабо участвующей в сопряжении.

В кристаллической структуре соединения **3** обнаружены межмолекулярные водородные связи типа $\text{NH}\cdots\text{N}$, посредством которых молекулы образуют цепи, вытянутые в кристалле вдоль кристаллографической оси. Длина водородной связи составляет 3.140(3) Å (угол N(4)–H(4) \cdots N(2) 146°, H(4) \cdots N(2) 2.28 Å). Остальные межмолекулярные контакты в кристалле соответствуют суммам ван-дер-ваальсовых радиусов контактирующих атомов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury BB (400 и 100 MHz соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Alliance Waters 2695, снабжённом детектором Full scan POS NEG 16. Температуры плавления определены на приборе Voetiус с визуальным устройством РНМК 05.

N-Гидроксиацетамидин (**1**) получен по методике [11].



Общий вид молекулы соединения **3** в эллипсоидах тепловых колебаний

N-(2-Иодбензилокси)ацетамидин (2). Суспензию 0.12 г (1.62 ммоль) N-гидроксиацетамидина (1), 0.48 г (1.62 ммоль) 2-иодбензилбромида, 0.57 г (4.86 ммоль) твёрдого порошкообразного K₂CO₃ и 0.02 г (0.081 ммоль) 18-крауна-6 в 2.5 мл сухого толуола перемешивают при 50 °С в течение 20 ч, фильтруют через тонкий слой силикагеля и упаривают толуол при пониженном давлении. Соединение **2** выделяют методом колоночной хроматографии (гексан–EtOAc, 1:1) в виде жёлтой жидкости. Выход 0.17 г (36%). *R_f* 0.60. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.84 (3H, с, CH₃); 4.56 (2H, с, NH₂); 4.96 (2H, с, CH₂); 6.93–6.98 (1H, м, H Ar); 7.24–7.39 (2H, м, H Ar); 7.79–7.81 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.0; 78.5; 98.0; 128.0; 129.1; 129.2; 139.1; 140.6; 151.0. Масс-спектр, *m/z*: 290 [M]⁺.

2-Метил-1,5-дигидро-4,1,3-бензоксадиазепин (3). Суспензию 150 мг (0.52 ммоль) амидина **2**, 400 мг (1.24 ммоль) безводного Cs₂CO₃, 9 мг (0.01 ммоль) Pd₂(dba)₃ и 6 мг (0.01 ммоль) лиганда Xantphos в 5 мл сухого диоксана кипятят при 110 °С в течение 20 ч, разбавляют 20 мл этилацетата, фильтруют через тонкий слой силикагеля и упаривают при пониженном давлении. Соединение **3** выделяют колоночной хроматографией (EtOAc) в виде бесцветных кристаллов. Выход 50 мг (60%). Т. пл. 133 °С. *R_f* 0.35. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.09 (3H, с, CH₃); 4.91 (2H, с, CH₂); 6.51 (1H, с, NH); 6.75–6.78 (1H, м, H Ar); 6.85–6.89 (1H, м, H Ar); 6.99–7.01 (1H, м, H Ar); 7.12–7.16 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.9; 77.0; 117.4; 121.3; 127.6; 128.3; 130.2; 139.7; 154.3. Масс-спектр, *m/z*: 162 [M]⁺. Найдено, %: С 66.19; Н 6.14; N 16.96. C₉H₁₀N₂O. Вычислено, % С 66.65; Н 6.21; N 17.27.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3. Монокристаллы соединения **3**, полученные кристаллизацией из этилацетата, принадлежат к ромбической сингонии. Параметры кристаллической решетки следующие: *a* = 9.8615(9), *b* = 10.481(1), *c* = 15.418(2) Å, *V* = 1593.7(3) Å³, *F*(000) = 688, *μ* = 0.091 мм⁻¹, *d*_{выч} = 1.352 г·см⁻³, *Z* = 8, пространственная группа – Pbcа. Интенсивности 3691 независимого отражения измерены на автоматическом дифрактометре Bruker-Nonius КарраССD (MoKα-излучение, λ = 0.71073 Å, графитовый монохроматор) до 2θ_{max} = 58° при температуре 193К. В процессе расчётов использовалось 1216 рефлексов с *I* > 3σ(*I*). Структура расшифрована по комплексу SIR97 [12]. Уточнение проведено МНК в полноматричном анизотропном приближении с помощью комплекса программ SHELXL97 [13]. Окончательное значение фактора расходимости *R* = 0.064. Структура депонирована в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 840115).

Авторы благодарят за финансовую поддержку Европейский социальный фонд (проект № 2009/0197/IDP/1.1.1.2.0/APIA/VIAA/014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Levai, *Heterocycles*, **75**, 2155 (2008).
2. J. A. Smith, P. P. Molesworth, J. H. Ryan, *Progr. Heterocycl. Chem.*, **21**, 491 (2009).
3. E. J. Kantorowski, M. J. Kurth, *Tetrahedron*, **56**, 4317 (2000).
4. D. O. Tymoshenko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **96**, 2 (2008).
5. J. B. Bremner, *Progr. Heterocycl. Chem.*, **15**, 385 (2003).
6. T. Tsuchiya, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon, Oxford, 1996, vol. 9, p. 309.

7. G. I. Yranzo, E. L. Moyano, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, Oxford, 2008, vol. 13, p. 399.
8. C. Lassalvy, C. Petrus, F. Petrus, *Gazz. Chim. Ital.*, **111**, 273 (1981).
9. M. W. Notzel, K. Rauch, T. Labahn, A. de Meijere, *Org. Lett.*, **4**, 839 (2002).
10. Б. А. Мартынов, С. А. Жестков, И. В. Мартынов, *ЖОрХ*, **27**, 61 (1991).
11. W. R. Dolbier, Jr., C. R. Burkholder, M. Medebielle, *J. Fluorine Chem.*, **95**, 127 (1999).
12. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
13. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Л. Голомба, Э. Абеле*, С. Беляков

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: abele@osi.lv

Поступило 16.09.2011

ХГС. – 2011. – № 12. – С. 1904

СИНТЕЗ

7,9,10,11-ТЕТРАГИДРО-8Н-ХРОМЕНО[3,2-*h*]ХИНОЛИН-8-ОНОВ

Ключевые слова: енамины, *o*-метиленихиноны, 7,9,10,11-тетрагидро-8Н-хромено[3,2-*h*]хинолин-8-оны, основания Манниха.

Конденсированные пирано[3,2-*h*]хинолины обладают широким спектром фармакологического действия. Среди них найдены соединения, эффективные для лечения заболеваний иммунной системы [1, 2], проявляющие противораковую [3] и антиаллергенную активность [4].

Нами показано, что взаимодействие основания Манниха **1** с енаминами **2a,b** в кипящем ДМФА приводит к образованию 7,9,10,11-тетрагидро-8Н-хромено[3,2-*h*]хинолин-8-онов **3a,b**.

