

## Синтез 6*H*-1,2-оксазин-6-онов (микрообзор)

Алексей В. Низовцев<sup>1\*</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: alexey.nizovtsev@gmail.com

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: baranovmikes@gmail.com

Поступило 9.05.2020  
Принято 5.06.2020



Микрообзор посвящен методам синтеза 6*H*-1,2-оксазин-6-онов, опубликованным после 1999 г., и охватывает как универсальные, так и специфические способы получения этого класса соединений.

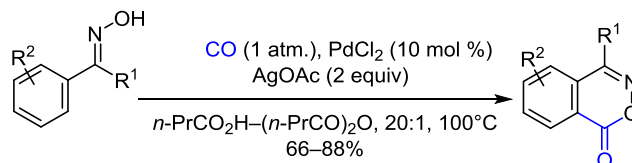
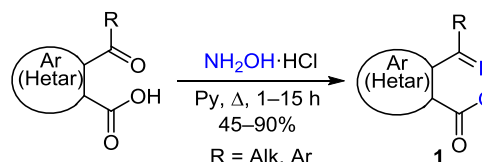
### Введение

Соединения, в состав которых входит структурный фрагмент 6*H*-1,2-оксазин-6-она, обладают разнообразной биологической активностью: антимикробной,<sup>1</sup> фунгицидной,<sup>2</sup> являются умеренными цитотоксинами в отношении клеток рака груди<sup>3</sup> и модуляторами глюко-

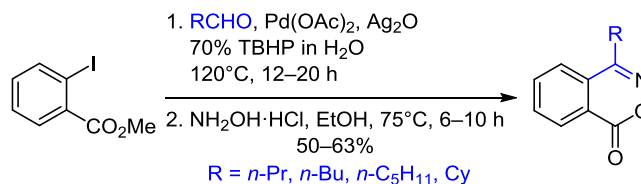
кортикоидных рецепторов.<sup>4</sup> Представители этого класса соединений встречаются и в природе.<sup>5</sup> Возросший в последние 20 лет интерес к 6*H*-1,2-оксазин-6-онам привел к разработке новых способов построения этого гетероцикла, которые и обобщены в данном обзоре.

### Синтез на основе 4-оксокарбоновых кислот и их производных

Традиционный подход к синтезу 6*H*-1,2-оксазин-6-онов основан на конденсации 4-оксокарбоновых кислот с гидросиламином.<sup>6</sup> Обычно реакцию проводят в пиридине,<sup>1,7,8</sup> в EtOH в присутствии NaOAc<sup>9</sup> или сплавлением.<sup>10</sup> Этот метод наиболее пригоден для получения бензо-<sup>1a,7</sup> или гетероаннелированных<sup>1b,8</sup> оксазинонов **1**. Нередко 4-оксокарбоновые кислоты заменяют соответствующими эфирами<sup>11,12</sup> и амидами.<sup>13,14</sup> В таких случаях конденсацию осуществляют в EtOH в присутствии Et<sub>3</sub>N<sup>11,14</sup> или пиридина.<sup>13</sup> В реакции также могут быть введены заранее приготовленные оксими,<sup>1,11</sup> в этом случае циклизацию проводят в кислой среде.<sup>1</sup> Конденсация 4-оксокарбоновых кислот и их производных с гидросиламином является основой и ряда других методов построения оксазинонов. Например, оксазиноны могут быть получены каталитическим карбонилированием ароматических оксимов.<sup>15</sup> Катализируемые палладием превращения также были использованы для введения карбонильного компонента в молекулу ароматической кислоты.<sup>16</sup>



R<sup>1</sup> = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Ph, cyclopropyl; R<sup>2</sup> = H, Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, OMe, F, Aryl, Hetar



**Алексей Вадимович Низовцев** родился в 1976 г. в Слуцке, Белоруссия. В 1998 г. окончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В 2002 г. защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время работает в Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Область интересов: химия гетероциклических соединений, пептидный синтез, метатезис олефинов.

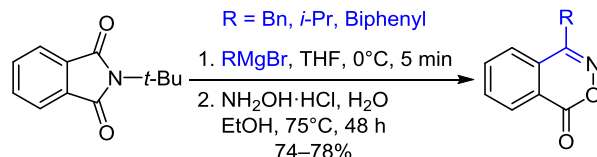
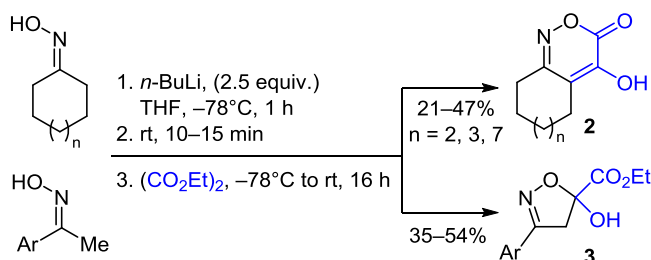


**Михаил Сергеевич Баранов** родился в 1986 г. в Москве, Россия. В 2008 г. окончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В 2013 г. защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время руководитель группы химии гетероциклических соединений в Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Научные интересы: химия гетероциклических соединений, биологически активных веществ и красителей.

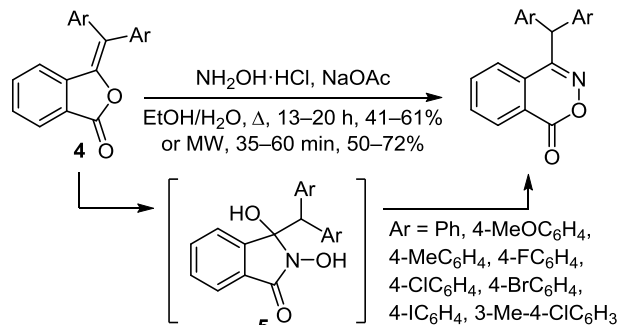
**Синтез на основе 4-оксокарбоновых кислот и их производных (окончание)**

Описан одnoreакторный метод синтеза оксазинов действием реактивов Гриньяра на *N*-*tert*-бутилфталимид.<sup>17</sup> Промежуточные кетокислоты образуют целевые соединения при нагревании с  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  в водно-спиртовой среде.

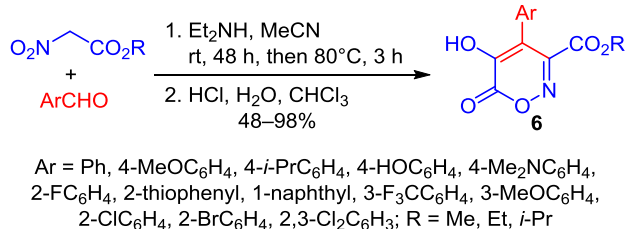
Циклизация оксимов 4-оксокарбоновых кислот лежит в основе получения 5-гидрокси-6*H*-1,2-оксазин-6-онов **2** из оксимов алифатических циклических кетонов. В результате литирования последних *n*-BuLi и обработки их диэтилоксалатом получают соединения **2** с умеренными выходами. При наличии в оксime ароматического заместителя основными продуктами реакции являются циклические кетоны **3**.<sup>18</sup>



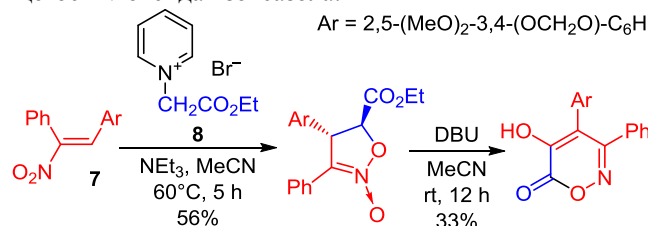
Известен метод синтеза оксазинов из 3-алкилиденизо-бензофуранонов **4**,<sup>19</sup> которые, в свою очередь, получают дегидратацией 4-оксокарбоновых кислот.<sup>20</sup> Взаимодействие протекает через промежуточный *N*-гидроксиамид **5**, который в ряде случаев можно выделить.<sup>19</sup> Реакция носит общий характер и была применена в ряде работ.<sup>21</sup>

**Синтез на основе нитросоединений**

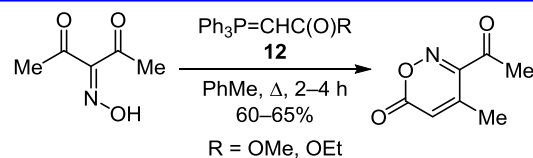
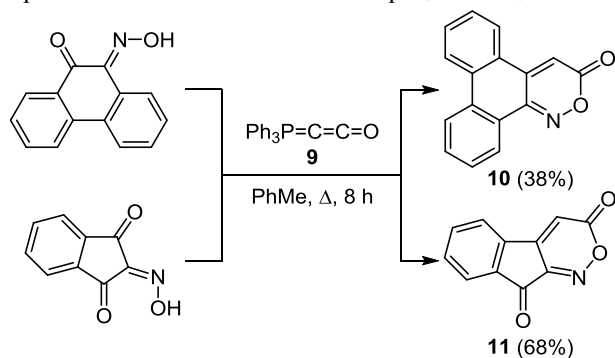
Взаимодействие эфиров нитроуксусной кислоты с ароматическими альдегидами приводит к 5-гидроксиоксазином **6**.<sup>22</sup> Реакция с альдегидами, содержащими электроноакцепторные группы, протекает с трудом.



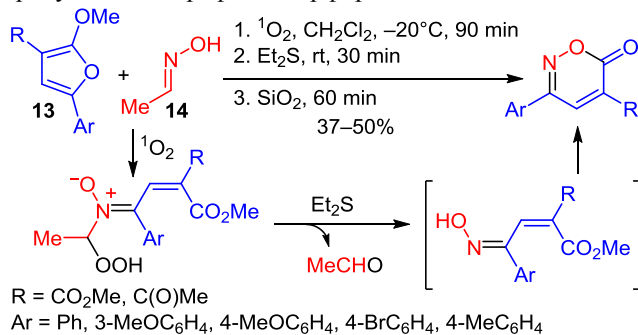
Аналогичные продукты образуются и при взаимодействии нитrostильбенов **7** с пиридиниевой солью **8** в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в среде MeCN и дальнейшей катализируемой основанием рециклизации образующегося *N*-оксида изоксазола.<sup>23</sup>

**Специфические методы синтеза**

Взаимодействие некоторых фосфорных илдов с монооксимами ди- и трикетонов также приводит к образованию оксазинов **10**, **11**.<sup>24,25</sup> Процесс включает присоединение группы OH оксима по связи  $\text{C}=\text{C}$  илда **9** и последующую внутримолекулярную реакцию Виттига.<sup>24</sup> В случае илда **12** реакция Виттига происходит на первом этапе и заканчивается гетероциклизацией.<sup>25</sup>

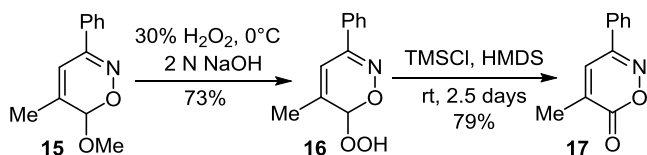


В 1999 г. был описан синтез оксазинов из фуранов **13** и оксима **14** фотоокислением их смеси кислородом в присутствии тетрафенилпорфирина.<sup>26</sup>

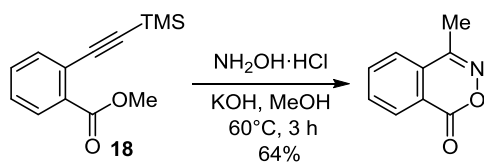


**Специфические методы синтеза (окончание)**

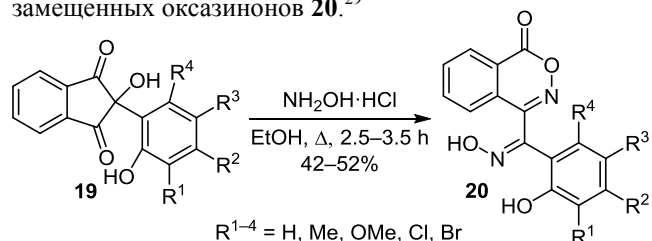
Сообщалось также об окислении действием 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в щелочной среде 5-метил-6-метокси-4-фенил-6*H*-1,2-оксазина **15** в соответствующий гидропероксид **16**, который превращается в оксазинон **17** при обработке TMSCl в гексаметилдисилазане.<sup>27</sup>



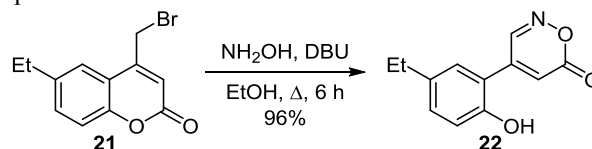
4-Метил-1*H*-2,3-бензоксазин-1-он был получен конденсацией эфира **18** с NH<sub>2</sub>OH·HCl в щелочной среде.<sup>28</sup>



Дикетоны **19**, легко образующиеся из нингидрина, также могут быть использованы в синтезе узкого круга замещенных оксазинонов **20**.<sup>29</sup>



Реакция 4-бромметилкумарина **21** в кипящем EtOH с NH<sub>2</sub>OH в присутствии DBU приводит к рециклизации и образованию оксазинона **22**.<sup>30</sup>

**Выводы**

Обзор литературы за последние два десятилетия, показал, что самым используемым подходом к синтезу 6*H*-1,2-оксазин-6-онов является конденсация 4-оксокарбоновых кислот и их производных с гидроксил-

амином, а также различные вариации этого метода. Среди прочих подходов достаточно универсальным и перспективным является использование нитросоединений.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-03-00094).

**Список литературы**

- (a) Abubshait, S. A.; Kassab, R. R.; Al-Shehri, A. H.; Abubshait, H. A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2011**, *15*, 59. (b) Gonçalves, D. S.; Silva, M. J. V.; Souza, T. F.; Jacomini, A. P.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Moura, S.; Rosa, F. A. *Synthesis* **2016**, 3042.
- Stevenson, T. M. US Patent 20120329787A1.
- Abd El-Ghaffar, N. F.; Mohamed, M. Kh.; Kadah, M. S.; Radwan, A. M.; Said, G. H.; Abd el Al, S. N. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 248.
- Barker, M.; Clackers, M.; Demaine, D. A.; Humphreys, D.; Johnston, M. J.; Jones, H. T.; Pacquet, F.; Pritchard, J. M.; Salter, M.; Shanahan, S. E.; Scone P. A.; Vinader, V. M.; Uings, I.; McLay, I. M.; Macdonald, S. J. F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4507.
- Rios, M. Y.; Navarro, V.; Ramirez-Cisneros, M. Á.; Salazar-Rios, E. J. *Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3112.
- Csende, F.; Stájer, G. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1379.
- (a) Mourad, A. K.; Makhlof, A. A.; Soliman, A. Y.; Mohamed, S. A. *J. Chem. Res.* **2020**, *44*, 31. (b) El-Shenawy, A. L. *Chem. Pap.* **2004**, *58*, 205. (c) Abo-Bakr, A. M.; Hassan, M. A.; Temirek, H. H.; Mosallam, A. M. *Orient. J. Chem.* **2012**, *28*, 1567.
- Yuossef, M. S. K.; Fahmy, A. F.; Halim, M. S. A.; Hassan, M. A.; Sauer, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 247.
- (a) Rudenko, D. A.; Shavrina, T. V.; Shurov, S. N.; Zykova, S. S. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 100. [Хим.-фарм. журн. **2014**, *48*(2), 32.] (b) Rudenko, D. A.; Slepukhin, P. A.; Karmanov, V. I.; Shurov, S. N.; Vakhnin, M. I.; Shchurov, Yu. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1539. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1651.]
- Bildirici, I.; Şener, A.; Tozlu, I. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 418.
- Sakthidharan, C. P.; Sampathkumar, N. *Heterocycl. Lett.* **2011**, *1*, 43.
- Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Makki, M. S. I. *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, *58*, 191.
- Zhang, Y.; Wang, Q.; Yu, H.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8844.
- (a) Jing, K.; Yao, J.-P.; Li, Z.-Y.; Li, Q.-L.; Lin, H.-S.; Wang, G.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12715. (b) Jing, K.; Cui, P.-C.; Wang, G.-W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12551.
- Xu, Y.; Hu, W.; Tang, X.; Zhao, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6843.
- Suchand, B.; Satyanarayana, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2233.
- Chun, T. G.; Kim, K. S.; Lee, S.; Jeong, T.-S.; Lee, H.-Y.; Kim, Y. H.; Lee, W. S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1301.
- Dang, T. T.; Albrecht, U.; Langer, P. *Synthesis* **2006**, 2515.
- Pathak, S.; Debnath, K.; Hossain, Sk. T.; Mukherjee, S. K.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3137.
- (a) Wang, X.; Li, G.; Zhang, X.; Feng, Z.; Jiang, J.; Yang, Y.; Zhang, P. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151734. (b) He, X.; Xue, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1956.
- (a) Flefel, E. M.; Tantawy, W. A.; Abdel-Mageid, R. E.; Amr, Abd El-G. E.; Nadeem, R. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 1365. (b) Venkateswarlu, R.; Kamakshi, C.; Subhash, P. V.; Moinuddin, S. G. A.; Rama Sekhara Reddy, D.; Ward, R. S.; Pelter, A.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J.; Light, M. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4463.
- (a) Baranov, M. S.; Yampolsky, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 628. (b) Smirnov, A. Yu.; Zaitseva, E. R.; Belozerova, O. A.; Alekseyev, R. S.; Baleeva, N. S.; Zagudaylova, M. B.; Mikhaylov, A. A.; Baranov, M. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15417.
- Maksimenko, A. S.; Kislyi, V. P.; Chernysheva, N. B.; Strelenko, Y. A.; Zubavichus, Y. V.; Khrustalev, V. N.; Semenova, M. N.; Semenov, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4260.
- Maigali, S. S.; Said, M. M.; Abd-El-Maksoud, M. A.; Soliman, F. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 495.
- Boulos, L. S.; Abdel-Malek, H. A.; El-Sayed, N. F.; Moharam, M. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 697.
- Iesce, M. R.; Cermola, F.; Guitto, A. *Synlett* **1999**, 417.
- Zimmer, R.; Buchholz, M.; Collas, M.; Angermann, J.; Homann, K.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4111.
- Knight, D. W.; Lewis, P. B. M.; Abdul Malik, K. M.; Mshvidobadze, E. V.; Vasilevsky, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9187.
- Das, S.; Koley, P.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3243.
- Shamala, D.; Shivashankar, K. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 105.