

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-(2-ЦИКЛОАЛК-1-ЕН-1-ИЛ-6-МЕТИЛФЕНИЛ)-*N*-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-4-МЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДОВ В БЕНЗОКСАЗОЦИНЫ

© 2023 г. Р. Р. Гатауллин*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.06.2022 г.
После доработки 24.06.2022 г.
Принята к публикации 26.06.2022 г.

Приведены результаты исследования по синтезу бензоксазоцинов, конденсированных с циклоалкенами. Взаимодействием соответствующих *N*-тозил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с 2-бромэтиловым эфиром уксусной кислоты синтезированы продукты замещения брома на ариламидную группу. Щелочным гидролизом полученные эфиры превращены в *N*-(2-циклоалк-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-(метилбензол)сульфонамиды. При взаимодействии этих амидов с молекулярным бромом образуются *N*-тозилаты бензо[*e*]циклоалка[*g*][1,4]оксазоцинов с преимущественной *aR**,*R**-стереохимией, которые в растворе медленно превращаются в *aS**,*R**-атропоизомеры достигая соотношения 2.7:1 в случае циклогексенильного, и 1.4:1 в случае циклопентенильного гомологов.

Ключевые слова: бензоксазоцин, атропоизомерия, 2-бромэтанол, толуолсульфонамид

DOI: 10.31857/S0514749223040110, **EDN:** ASZTUO

ВВЕДЕНИЕ

Бензоксазогетероциклы проявляют различные виды биологической активности [1–3], используются в качестве добавок к полимерам [4] и получены их комплексы с металлами [5]. Интерес представляют также арилконденсированные оксазоцины [6–10], некоторые из которых способны ингибировать биохимические процессы в клетках [11, 12], являются антитромботическими [13], анальгетическими агентами или модуляторами процессов нервной системы [14, 15]. Из природного источника - верхней части растения *Peristrophe lanceolaria* изолирован алкалоид со структурой бензоксазоцин-5-она [16]. Бензоксазоцины обычно получают, используя в качестве исходных соединений фталевую кислоту [17], 2-аминофенолы [18] и метатезис их *N,O*-бис-аллил прекурсоров

[19, 20], алкилфениловые эфиры [21], антраниловую кислоту [22], 2-аминобензиловый спирт [23]. Лактонизация *N*-(*орто*-алкенилфенил)глицинов, *N*-ацилалкениланилинов или 2-аминоалконов [24–27] также приводит к бензоксазоцинам. Применяя эти реакции можно синтезировать бензоксазоцины с различным расположением атомов азота и кислорода в гетероциклическом фрагменте.

Как известно [28], в семи- или восьмичленных арилконденсированных гетероциклах наличие элементов стереогенности способствует появлению атропоизомерии [29]. Она проявляется в виде равновесной смеси двух аксиальных диастереомеров [30–38] или же наблюдается необратимое превращение кинетического продукта реакции в термодинамически стабильный пространственный изомер [39].

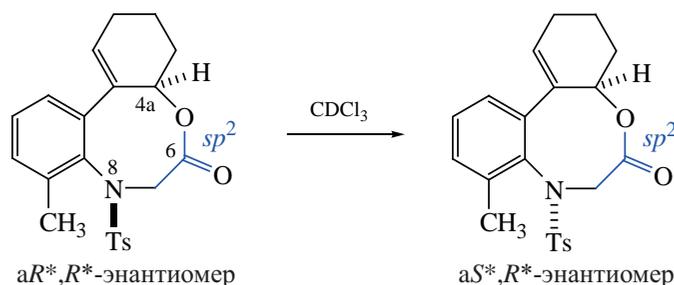


Рис. 1. Необратимая изомеризация aR^*,R^* -изомера в aS^*,R^* -изомер [39]

В N -арилсульфонил-бензо[e]циклогекса[g]-[1,4]оксазоцин-6-онах, полученных ранее [39] взаимодействием N -(2-циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)- N -арилсульфонилглицинов с молекулярным бромом, при растворении их в $CDCl_3$ мы наблюдали последующую необратимую медленную аксиальную изомеризацию кинетического продукта циклизации, имеющего aR^*,R^* -стереохимию, в термодинамически более стабильный aS^*,R^* -атропоизомер (рис. 1).

В этом же исследовании как единственный аксиальный изомер был получен также циклопента[g]-конденсированный (aS^*,R^*)-гомолог, который дальнейшим конформационным изменениям не подвергался. Очевидно, что в случае [39] лактонизация в восьмичленный бензоксазогетероцикл происходит за счёт образования новой $HC_{sp^3}^{4a}-O-C_{sp^2}^6$ -связи. С целью выявления роли гибридизации углеродного атома C^6 в эфирном звене оксазоцинового цикла на существование атропоизомерии и соотношение аксиальных изомеров, в представленной статье нами исследована реакция получения аналогичных бензоксазоцинов, в которых в простом $HC_{sp^3}^{4a}-O-C_{sp^3}^6H_2$ эфирном фрагменте конфигурация валентных электронов обоих углеродных атомов имеет sp^3 -гибридизацию.

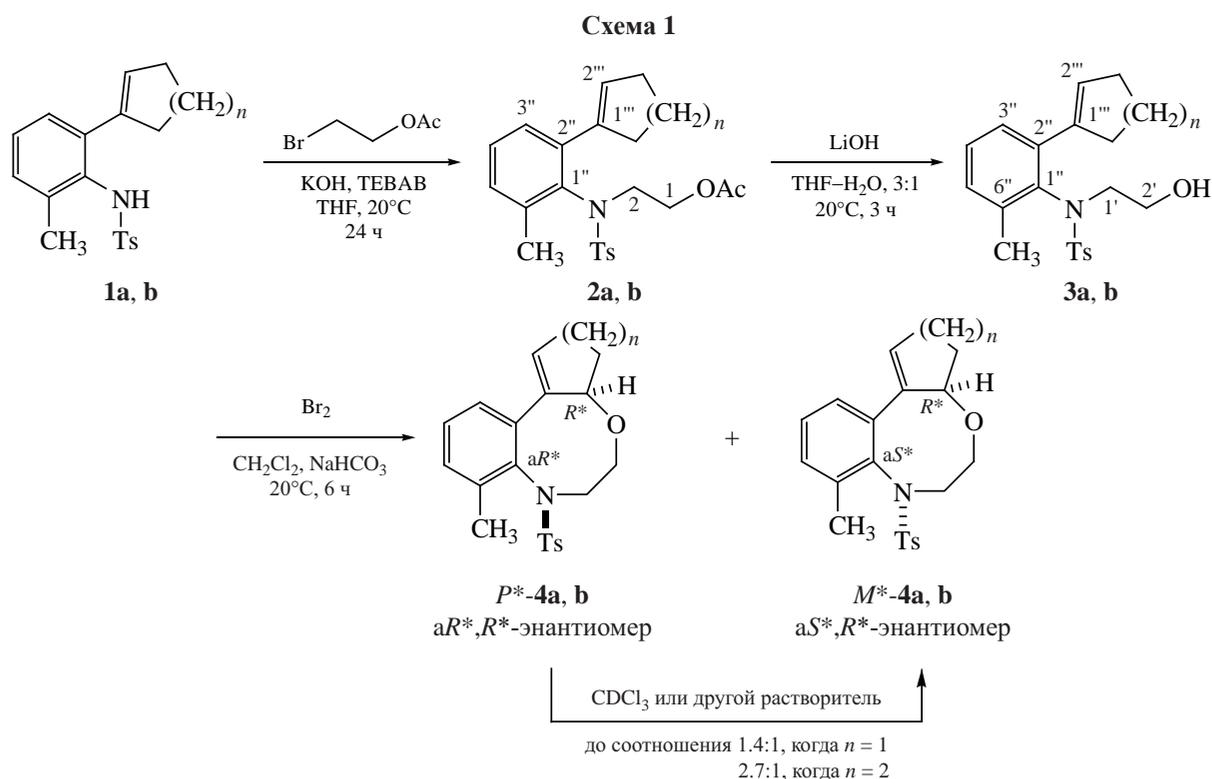
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения этих исследований взаимодействием N -тозил-2-(1-циклопентен-1-ил)- **1a** [40] и N -тозил-2-(1-циклогексен-1-ил)-6-метиланилинов **1b** [39] с 2-хлорэтилацетатом в присутствии гидроксида калия и бромида триэтилбензиламмония (ТЕВАВ) в тетрагидрофуране синтезировали эфиры **2a, b**. Гидролизом эфиров **2a, b** в присутствии $LiOH$ в водном тетрагидрофуране (1:3) получали спирты **3a, b**. При взаимодействии с молекулярным бромом спирты **3a, b** подвергаются внутримо-

лекулярной этерификации с образованием смеси бензоксазоцинов P^* -**4a, b** и M^* -**4a, b**, которым, по аналогии с ранее полученными нами данными [39] приписаны предполагаемые aR^*,R^* - и aS^*,R^* -стереохимия заместителей (схема 1).

Оба гомолога бензоксазоцинов P^* -**4a, b** при нахождении в $CDCl_3$ или в другом растворителе медленно превращаются в аксиальные изомеры с aS^* -стереохимией по оси $Ar-N$ с сохранением R^* -конфигурации при хиральном атоме C^{3a} в случае циклопентенильного **4a**, и C^{4a} в случае циклогексенильного **4b** производных. Ранее, на основании данных NOESY ЯМР 1H экспериментов [39], опираясь также на рентгеноструктурные исследования [24], стабильному 6-оксогомологу [39] бензоксазоцинов **4a** нами была приписана aS^*,R^* -стереохимия. По аналогии с этим, описываемый здесь значительно преобладающий вначале aR^*,R^* -конформер P^* -**4a** медленно превращается в aS^*,R^* -аналог M^* -**4a**.

Химические сдвиги некоторых ароматических, протонов оксазоцинового и карбоциклического фрагментов этих изомеров сильно различаются, что облегчает при таком медленном аксиальном превращении установление соотношения атропоизомеров M^* -**4a** и P^* -**4a** по изменению интегралов пиков этих протонов. Измерением интегралов сигналов протонов в спектре ЯМР 1H полученной сырой реакционной смеси установлено, что изомеры P^* -**4a** и M^* -**4a** образовались в соотношении 3:1. Построением кинетической кривой изменения концентрации веществ в смеси в растворе $CDCl_3$ установлено, что в её начальном участке происходит быстрое расходование изомера P^* -**4a**. По мере уменьшения концентрации этого изомера в смеси наблюдается замедление скорости изомеризации. Мы предполагаем, что содержание изомера P^* -**4a**



в смеси было намного выше, а за 6 ч реакции в хлористом метиле быстро уменьшилось из-за изомеризации в минорный аналог **M*-4a**. Также было обнаружено, что, возможно, преобладающий изомер **P*-4a** хуже растворяется в этаноле, чем минорный аналог **M*-4a**. Это видно из рис. 2, *a*, который снят после кристаллизации реакционной смеси из EtOH, где, с учётом даже кратковременного повышения температуры почти до 80°C, способствующей увеличению скорости изомеризации **P*-4a** в **M*-4a**, соотношение изомеров составляет 4:1, а не исходные 3:1. После семидневного выдерживания раствора этой смеси кристаллов в CDCl_3 при комнатной температуре их соотношение становится 2:1 (рис. 2, *b*). По истечении 20 дней соотношение изомеров становится 1.4:1 и после этого практически не меняется. На рис. 2, *c* приведён этот же фрагмент спектра, снятый через 32 дня.

Измерением интегралов протонов в спектре ЯМР ^1H неочищенной реакционной смеси, полученной при взаимодействии спирта **3b** с бромом, установлено значительное преобладание изомера **P*-4b** (**P*-4b**:**M*-4b** \approx 21:1). Отнесение продуктов реакции к соответствующим аксиальным изомерам осуществлено также на основании ра-

нее [39] полученных данных. Как в случае менее стабильных **aR*,R*-6-оксогомологов** [39] (рис. 1), так и в спектрах этих бензоксазоцинов **4b**, у смеси **aR*,R*-энантиомеров** протоны H^1 и H^{4a} резонируют в более сильном поле, чем аналогичные сигналы **aS*,R*-энантиомеров**, изображенного на рис. 1, и **M*-4b** (схема 1). На рис. 3, *a* приведен фрагмент спектра смеси изомеров **P*-4b** и **M*-4b** после кристаллизации из горячего этанола. Нагревание способствует повышению скорости изомеризации, и, поэтому, вероятно, при растворении в горячем спирте значительная часть аксиального изомера **P*-4b** успевает превратиться в конформер **M*-4b**, что приводит к изменению соотношения гетероциклов в выпавших кристаллах до 12:1. После 6 дней нахождения этой смеси кристаллов в дейтерохлороформе соотношение интегралов соответствующих пиков меняется на 5:1 (рис. 3, *b*). После 20 дней их соотношение становится \approx 2.7:1 и после этого в данных условиях не меняется. На рис. 3, *c* приведён фрагмент спектра ЯМР ^1H этой смеси, находившейся в CDCl_3 в течение 30 дней.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были использованы без дополнительной очистки. Препаративное хро-

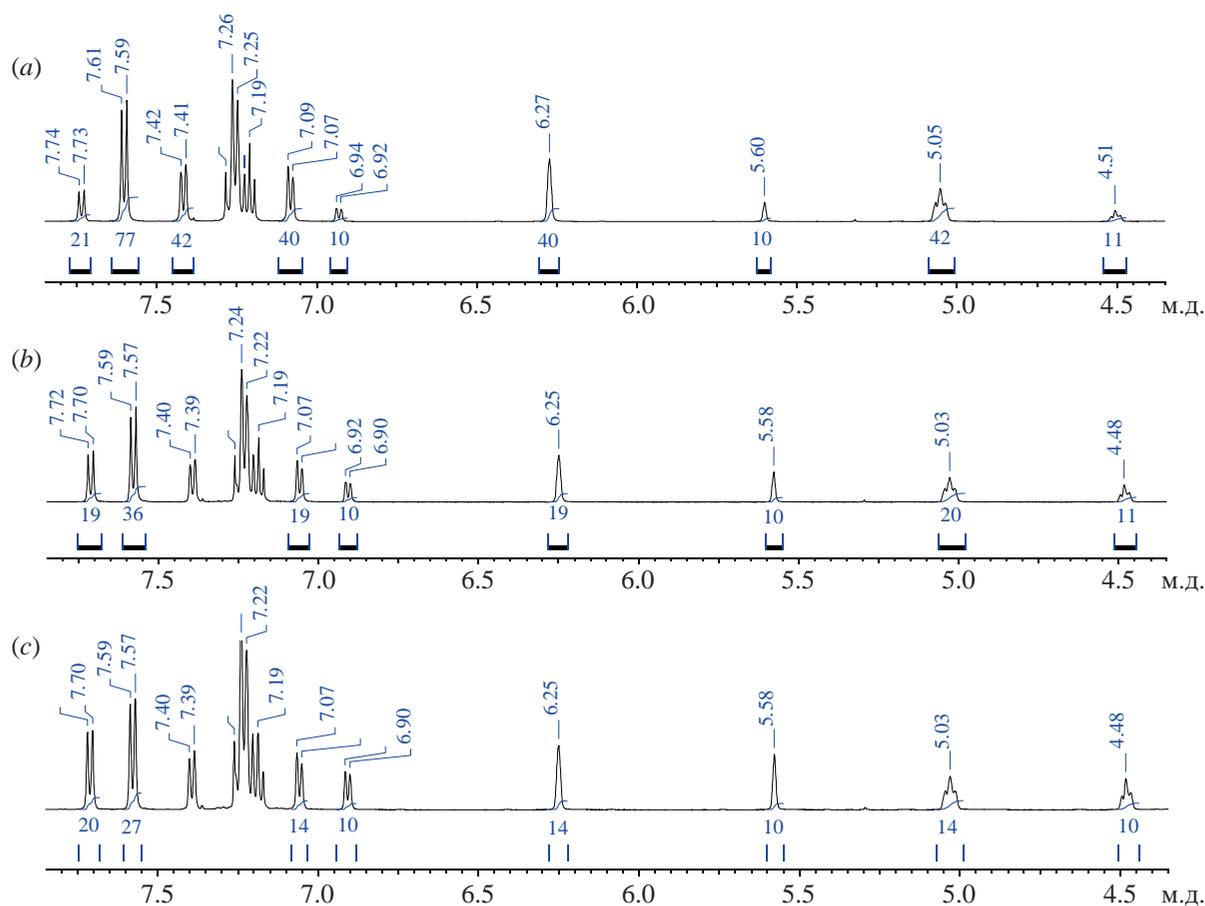


Рис. 2. Спектр раствора смеси *P**-**4a** и *M**-**4a** в CDCl_3 : (a) после кристаллизации полученной реакционной смеси из этанола (соотношение изомеров $\approx 4:1$); (b) раствор этой же смеси в CDCl_3 через 7 дней (соотношение изомеров $\approx 2:1$); (c) раствор этой же смеси в CDCl_3 через 32 дня (соотношение изомеров $\approx 1.4:1$)

матографическое разделение продуктов реакции проводили на силикагеле марки Kieselgel 60 (0.04–0.063 мм) (Macherey-Nagel GmbH & Co, KG) с последующим анализом методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ЗАО «Сорбполимер», г. Краснодар, Россия), проявлением парами йода. Температуры плавления определены на столике Voetius (VEB Wägetechnik Rapido) и не исправлены. ИК спектры записаны на спектрофотометре с преобразователем Фурье IR Prestige-21 (Shimadzu). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker Avance III (Bruker) при 500.13 и 125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовались методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC, HSQC и NOESY. Химический сдвиг в м.д. указан относительно сигналов растворителя, откалиброванных для CDCl_3 следующим образом: δ_{H} (CHCl_3) 7.26, δ_{C}

(CDCl_3) 77.2 м.д. Масс-спектры получены на приборе LCMS-2010EV (Shimadzu), колонка Luna 5 μC (18) 150 \times 4.6 мм, сорбент октадецилсилан, подвижная фаза $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 95:5 или $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 95:5. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000 (HEKAtech GmbH). Содержание галогена определяли колбовым методом Шёнигера с последующим потенциометрическим титрованием.

2-{(2-Циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-[(4-метилфенил)сульфонил]амино}этилацетат (2a). К раствору 0.98 г (3 ммоль) тозилата **1a** [40] в 10 мл тетрагидрофурана добавили 0.34 г (6 ммоль) тонкоизмельченного KOH и 0.81 г (3 ммоль) бромида триэтилбензиламмония. Суспензию перемешивали 5 мин и добавили 1.00 г (6 ммоль) 2-бромэтилового эфира уксусной кислоты. Перемешивание продолжили 72 ч. В течение этого времени наблю-

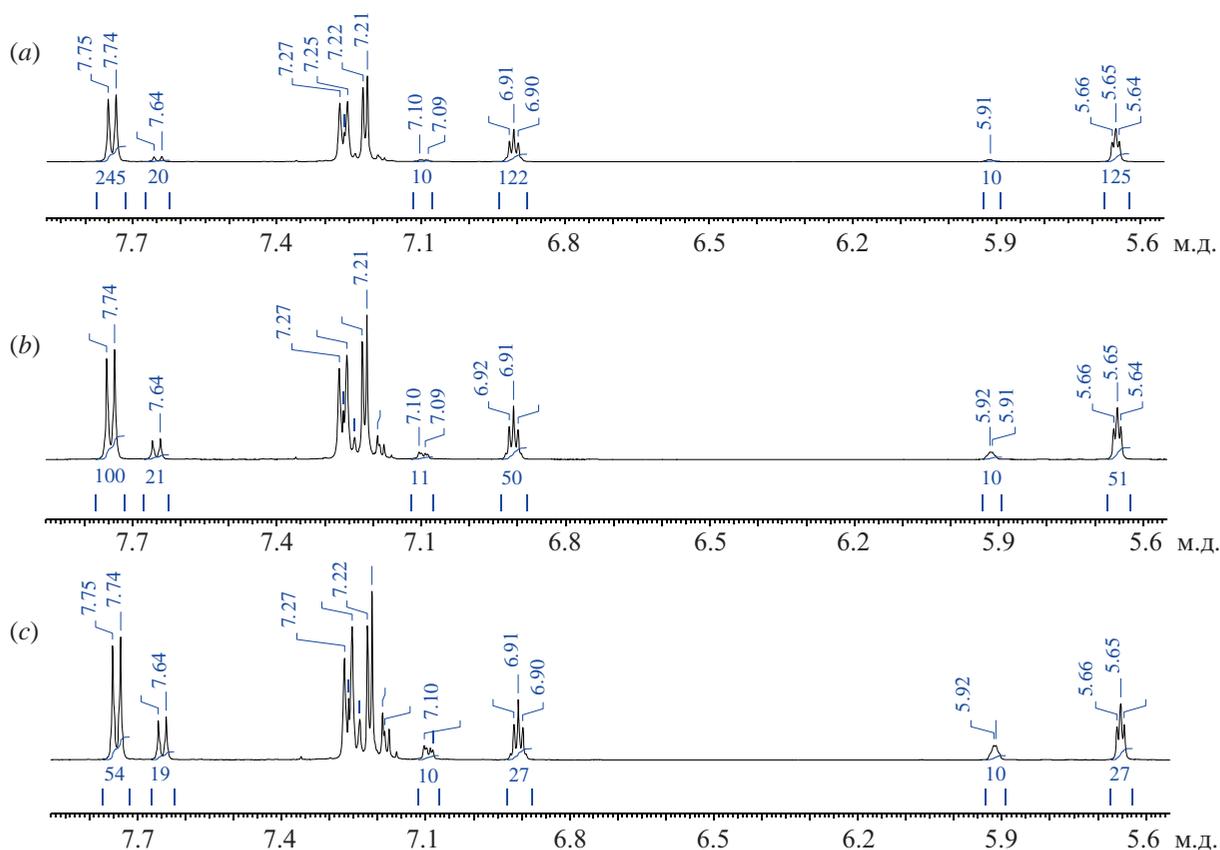


Рис. 3. Спектр раствора смеси P*-4b и M*-4b в CDCl₃: (a) после кристаллизации полученной реакционной смеси из этанола (соотношение изомеров ≈ 12:1); (b) раствор этой же смеси в CDCl₃ через 6 дней (соотношение изомеров ≈ 5:1); (c) через 30 дней (соотношение изомеров ≈ 2.7:1)

дается постепенное выделение белого осадка. К реакционной смеси добавили 50 мл хлористого метилена и 15 мл воды, перемешивали 1 мин, переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл), сушили MgSO₄. После удаления растворителя и хроматографирования остатка на силикагеле для удаления смолистых веществ (элюент C₆H₆), получили 1.03 г (81%) эфира **2a** в виде вязкой прозрачной бесцветной массы. R_f 0.2 (C₆H₆). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1735, 1597, 1442, 1344, 1234, 1161, 1107, 1089, 1049, 977, 908, 815, 785, 715, 680, 659, 582, 570, 543. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.83–1.94 м, 2.36–2.41 м, 2.46–2.54 м, 2.65–2.71 м (6H, C^{3'''}H₂C^{4'''}H₂C^{5'''}H₂), 1.87 с (3H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 3.67 д.т (1H, H^{2A}, J 5.8, 14.6 Гц), 3.85 д.т (1H, H^{2B}, J 6.4, 14.6 Гц), 4.02 д.т (1H, H^{1A}, J 6.4, 11.3 Гц), 4.10 д.т (1H, H^{1B}, J 5.8, 11.3 Гц), 5.77 с (1H, H^{2'''}), 7.07 д (2H, H^{3'''}, H^{5'''}, J 7.0 Гц), 7.15 т (1H, H^{4'''}, J 7.0 Гц), 7.27 д (2H, H^{3',5'},

J 8.2 Гц), 7.70 д (2H, H^{2',6'}, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.62, 20.55, 21.53 (3CH₃), 23.59, 33.65, 37.61 (C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}), 49.49 (C²), 61.74 (C¹), 127.85, 129.25 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 128.00, 128.25, 130.01, 131.17 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{2'''}), 135.31, 138.66, 139.31, 140.61, 141.02, 142.74 (C¹, C⁴, C^{1''}, C^{2''}, C^{6''}, C^{1'''}), 169.84 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 414.1 (100) [M + H]⁺. C₂₃H₂₇NO₄S.

2-{(2-Циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-[(4-метилфенил)сульфонил]амино}этилацетат (2b). Получали аналогично вышеописанному из 1.02 г (3 ммоль) тозилата **1b** [39]. Экстрагировали 60 мл диэтилового эфира, органический слой отделили, водный слой экстрагировали 10 мл эфира. Объединённые эфирные фракции промывали водой (15 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (30 г, элюент C₆H₆). Выделили 1.01 г (79%) соединения **2b** в виде про-

зрачной стекловидной массы. R_f 0.2 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} (KBr): 1747, 1734, 1598, 1494, 1456, 1436, 1388, 1367, 1338, 1305, 1286, 1238, 1211, 1155, 1138, 1107, 1089, 1051, 968, 910, 815, 788, 761, 742, 709, 696, 659, 601, 586, 574, 545. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.58–1.70 м, 1.92–2.09 м, 2.36–2.40 м (8H, $C^{3''}H_2C^{4''}H_2C^{5''}H_2C^{6''}H_2$), 1.82 с (3H, CH_3), 2.14 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.59–3.65 м, 3.85–3.94 м, 4.04–4.09 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.57–5.59 м (1H, $H^{2''}$), 6.96 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.08 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.14 т (1H, $H^{4''}$, J 7.3 Гц), 7.29 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.75 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.98, 20.47, 21.51 (3 CH_3), 21.83, 23.12, 25.21, 30.63 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{6''}$), 49.23 (C^2), 61.60 (C^1), 127.87, 129.23 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 128.00, 128.01, 128.19, 129.62 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 135.65, 135.97, 138.52, 139.38, 142.69, 145.87 (C^1 , C^4 , C^1'' , C^2'' , C^6'' , C^1'''), 169.80 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 428.3 (100) [$M + H$] $^+$, 273.2 (40). $C_{24}H_{29}NO_4S$.

***N*-(2-Циклопент-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфон-амид (3a).** К раствору 0.83 г (2 ммоль) эфира **2a** в 30 мл ТГФ добавляли раствор 0.42 г (10 ммоль) LiOH·H₂O в 10 мл воды и реакционную смесь интенсивно перемешивали 3 ч на магнитной мешалке. Добавляли 10 мл воды, 70 мл хлористого метилена, перемешивали, органический слой отделяли, промывали водой (10 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме, продукт очищали хроматографированием остатка на силикагеле (3 г, элюент C_6H_6). Выход 0.62 г (83%). Вязкая бесцветная прозрачная масса. R_f 0.1 (C_6H_6). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.84–1.90 м, 2.36–2.40 м, 2.46–2.53 м, 2.63–2.69 м (6H, $C^{3''}H_2C^{4''}H_2C^{5''}H_2$), 2.01 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.50–3.72 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.86 с (1H, $H^{2''}$), 7.07 т (2H, $H^{3''}$, $H^{5''}$, J 7.0 Гц), 7.14 т (1H, $H^{4''}$, J 7.0 Гц), 7.27 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.71 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.55, 21.56 (2 CH_3), 23.47, 33.69, 37.90 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$), 54.19 (C^1), 60.31 (C^2), 127.91, 128.07, 130.23, 131.46 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 128.07, 129.33 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 135.96, 138.16, 138.92, 140.89, 141.18, 143.05 (C^1 , C^4 , C^1'' , C^2'' , C^6'' , C^1'''). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 372.1 (100) [$M + H$] $^+$. $C_{21}H_{25}NO_3S$.

***N*-(2-Циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфонамид (3b).** Получали аналогично спирту **3a** из 0.86 г (3 ммоль) эфира **2b**. Выход 0.62 г (80%). В виде

вязкой бесцветной прозрачной стекловидной массы. R_f 0.1 (C_6H_6). При медленном улетучивании хлористого метилена из раствора соединения **3b** образовались кристаллы на стенках колбы. Т.пл. 137–139°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.54–1.65 м, 1.89–1.93 м, 2.04–2.08 м, 2.34–2.40 м (8H, $C^{3''}H_2C^{4''}H_2C^{5''}H_2C^{6''}H_2$), 2.12 с (3H, CH_3), 2.46 с (3H, CH_3), 3.56–3.64 м (4H, H^{1A} , H^{1B} , H^{2A} , H^{2B}), 5.60 с (1H, $H^{2''}$), 6.97 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.07 д (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.14 т (1H, ArH, J 7.3 Гц), 7.29 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.76 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.95, 21.56 (2 CH_3), 21.77, 23.08, 25.23, 30.90 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{4''}$), 53.98 (C^1), 60.22 (C^2), 127.92, 127.95, 128.15, 129.91 ($C^{3''}$, $C^{4''}$, $C^{5''}$, $C^{2''}$), 128.21, 129.31 ($C^{2',6'}$, $C^{3',5'}$), 136.13, 136.30, 137.83, 138.81, 142.95, 146.22 (C^1 , C^4 , C^1'' , C^2'' , C^6'' , C^1'''). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 386.1 (100) [$M + H$] $^+$. $C_{22}H_{27}NO_3S$

8-Метил-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,3a,5,6,7-гексагидробензо[е]циклопента[г]-[1,4]оксазацин в виде смеси aR*,R*- и aS*,R*-диастереомеров P*-4a и M*-4a в соотношении 4:1. К раствору 0.37 г (1 ммоль) спирта **3a** в 5 мл хлористого метилена прибавили 0.82 г (10 ммоль) гидрокарбоната натрия и при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 мин прибавляли 0.16 г (1 ммоль) Br₂ в 1 мл CCl₄. Каждая прибавленная капля мгновенно обесцвечивается. Перемешивание продолжили ещё 6 ч. После этого к реакционной смеси при перемешивании добавляли воду (10 мл), продукт экстрагировали хлористым метиленом (40 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), сушили MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме получили 0.37 г (100%) сырой, по спектральным данным практически чистой смеси продуктов P*-4a и M*-4a в соотношении 3:1 в виде пены. Кристаллизация этой пены из горячего этанола (2 мл) дает смесь продуктов P*-4a и M*-4a с выходом 0.28 г (76%) в соотношении 4:1 в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 135–138°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ_H и δ_H' (0.8H:0.2H'), м.д.: 1.22–1.35 м, 1.61–1.70 м, 2.01–2.09 м, 2.11–2.21 м, 2.32–2.36 м (4H, H^{2A} , H^{2A} , H^{2B} , H^{2B} , H^{3A} , H^{3A} , H^{3B} , H^{3B}), 1.79 с (2.4H, CH_3), 2.42 с (0.6H, CH_3), 2.43 с (0.6H, CH_3), 2.45 с (2.4H, CH_3), 3.23–3.29 м (1.2H, H^{6A} , H^{6A} , H^{6B}), 3.81–3.87 м (1H, H^{6B} , H^{5A}), 4.03 д.т (0.8H, H^{5A} , J 3.0, 12.3 Гц), 4.24–4.23 м (1H, H^{5B} , H^{5B}), 4.49–4.52 м (0.2H,

H^{3a}), 5.04–5.07 м (0.8H, H^{3a}), 5.60 с (0.2H, H^1), 6.27 с (0.8H, H^1), 6.93 д (0.2H, ArH', J 7.0 Гц), 7.08 д (0.8H, ArH, J 7.3 Гц), 7.19–7.26 м (2H, ArH, ArH'), 7.42 д (0.8H, ArH, J 7.6 Гц), 7.60 д (1.6H, ArH, J 8.2 Гц), 7.74 д (0.4H, ArH', J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C и δ_C' (0.8C:0.2 C'), м.д.: 17.78, 21.52 (2CH₃), 18.72, 21.49 (2C'H₃), 28.58, 34.08 (C², C³), 30.26, 30.29 (C², C³), 52.04 (C⁶), 54.53 (C⁶), 63.13 (C⁵), 70.27 (C⁵), 88.63 (C^{3a}), 89.58 (C^{3a}), 127.34, 129.54 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.86, 127.99 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 127.82, 128.58, 130.37, 130.58 (C¹, C⁹, C¹⁰, C¹¹), 128.41, 128.81, 131.04, 134.94 (C¹, C⁹, C¹⁰, C¹¹), 134.81, 138.97, 140.14, 141.23, 142.61, 143.51 (C^{7a}, C⁸, C^{11a}, C^{11b}, C¹, C⁴), 135.83, 137.44, 138.26, 138.29, 143.34, 146.16 (C^{7a}, C⁸, C^{11a}, C^{11b}, C¹, C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 370.1 (100) [$M + H$]⁺, 214.4 (45). C₂₁H₂₃NO₃S.

9-Метил-8-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,4,4а,6,7,8-гексагидро-3H-добензо[е,г][1,4]оксазоцин (P*-4b). Получали аналогично смеси изомеров P*-4a и M*-4a из 0.39 г (1 ммоль) спирта 3b в виде белой пены. Выход 0.38 г (100%) практически чистой сырой смеси изомеров P*-4b и M*-4b в соотношении 21:1. Полученную пенообразную массу растворяли в 1 мл горячего этанола, выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали. Выход 0.33 г (85%). После кристаллизации соотношение изомеров P*-4b и M*-4b изменилось на 12:1. Бесцветные кристаллы с т.пл. 158–160°C (EtOH). ИК спектр (KBr, вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1597, 1336, 1219, 1155, 1101, 1083, 1066, 1051, 970, 958, 896, 873, 815, 783, 748, 713, 665, 651, 594, 563, 542, 501. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.23–1.29 м, 1.41–1.47 м, 1.58–1.66 м, 1.76–1.84 м, 1.89–1.94 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.33 с (3H, CH₃), 2.41 с (3H, CH₃), 3.18–3.22 м (2H, H^{6A}, H^{7A}), 3.68 т (1H, H^{4a}, J 4.0 Гц), 3.90 д.т (1H, H^{7B}, J 4.0, 13.8 Гц), 4.03 д.д.д (1H, H^{6B}, J 4.0, 10.0, 14.0 Гц), 5.65 т (1H, H¹, J 3.5 Гц), 6.91 т (1H, ArH, J 4.5 Гц), 7.21 д (2H, ArH, J 4.5 Гц), 7.26 д (2H, ArH, J 7.9 Гц), 7.74 д (2H, ArH, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.02, 25.77, 30.16 (C², C³, C⁴), 18.97 (CH₃), 21.48 (CH₃), 51.66 (C⁷), 66.64 (C⁶), 77.96 (C^{4a}), 127.68, 129.16 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 128.20, 128.99, 130.59 (C¹⁰, C¹¹, C¹²), 131.70 (C¹), 135.16, 137.85, 138.87, 139.52, 142.71, 146.09 (C^{8a}, C⁹, C^{12a}, C^{12b}, C¹, C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 384.1 (100) [$M + H$]⁺, 228.1 (95) [$M - H_3CC_6H_4SO_2$]⁺. C₂₂H₂₅NO₃S.

9-Метил-8-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,4,4а,6,7,8-гексагидро-3H-добензо[е,г][1,4]оксазоцин (M*-4b). Смесь изомеров M*-4b и P*-4b (50 мг) в $CDCl_3$, в котором преобладает aR*,R*-стереоизомер P*-4b, выдерживали при комнатной температуре 45 сут или нагревали при температуре 60°C 30 ч. Затем в этом же растворителе снимали спектры ЯМР. Растворитель упаривали в вакууме. Аморфная масса в виде белой пены. R_f 0.2 (C₆H₆). Спектр ЯМР выписан из смеси стереоизомеров M*-4b:P*-4b в соотношении \approx 2.6:1 вычитанием сигналов изомера P*-4b. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.74–1.78 м, 1.90–1.95 м, 2.10–2.15 м, (6H, CH₂CH₂CH₂), 1.97 с (3H, CH₃), 2.43 с (3H, CH₃), 3.24 д.т (1H, H^{7A}, J 8.5, 14.6 Гц), 3.79–3.81 м (2H, H^{6A}, H^{7B}), 4.22 д.т (1H, H^{6B}, J 1.5, 14.6 Гц), 4.26–4.30 м (1H, H^{4a}), 5.89 к (1H, H¹, J 2.2 Гц), 7.10 д.д (1H, ArH, J 2.0, 7.4 Гц), 7.25 д (2H, ArH, J 8.2 Гц), 7.65 д (2H, ArH, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.28, 25.54, 30.90 (C², C³, C⁴), 20.99, 21.52 (2CH₃), 53.09 (C⁷), 70.57 (C⁶), 81.27 (C^{4a}), 127.42, 129.44 (C^{2',6'}, C^{3',5'}), 128.12, 128.41, 128.63, 130.22, (C¹, C¹⁰, C¹¹, C¹²), 137.05, 137.93, 138.71, 141.97, 142.12, 143.26 (C^{8a}, C⁹, C^{12a}, C^{12b}, C¹, C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 384.1 (75) [$M + H$]⁺, 228.1 (100) [$M - H_3CC_6H_4SO_2$]⁺. C₂₂H₂₅NO₃S.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При взаимодействии *N*-(2-циклоалк-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-4-метилбензолсульфонамидов с молекулярным бромом как и в случае ранее описанных [39] *N*-арилсульфонил-*N*-[6-(1-циклоалкен-1-ил)-2-метилфенил]глицинов, образуются *N*-тозилаты гексагидробензо[е]-циклоалка[г][1,4]оксазоцинов. Первоначально, как и в ранее описанном [39] случае образуется aR*,R*-конформер в качестве преобладающего продукта реакции, который частично медленно трансформируется в аксиальный изомер с aS*,R*-стереохимией. Отмечается влияние на соотношение aR*,R*- и aS*,R*-аксиальных изомеров вида гибридизации валентных орбиталей углеродного атома C⁵ в случае конденсированного с циклопентеном и C⁶ в случае конденсированного с циклогексеном оксазоцинового цикла молекулы. Равновесные соотношения синтезированных в настоящей статье бензоксазоцинов, где эти атомы sp³-гибридизованы, и описанных ранее [39] гекса-

гидробензоксазоцинонов с sp^2 -гибридизованными атомами C^5 (или C^6) углеродными атомами отличаются. В случае, синтезированных в данной статье, конденсированных с циклопентеном бензоксазоцинонов в реакционной смеси обнаруживаются как aR^*,R^* -, так и aS^*,R^* -аксиальный изомер, тогда как в случае [39] бензоксазоцин-5-онового аналога был представлен единственный aS^*,R^* -конформер. В ранее [39] синтезированных конденсированных с циклогексеном бензоксазоцин-6-онах, где углеродный атом C^6 sp^2 -гибридизован, наблюдается необратимая полная изомеризация aR^*,R^* -конформера в aS^*,R^* -аналог независимо от природы алкил- или арилсульфонильной группы при атоме азота. Электронная конфигурация при атоме C^6 в синтезированных в данной статье аналогичных бензоксазоцинонах имеет sp^3 -гибридизацию. Эти гетероциклы в растворе существуют в виде равновесной смеси изомеров (соотношение aR^*,R^* - и aS^*,R^* -конформеров $\approx 2.7:1$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» Уфимского института химии РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N -, N,O -, S,O -содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами», государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hanessian S., Jennequin T., Boyer N., Babonneau V., Soma U., la Cour C.M., Millan M.J., De Nanteuil G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 550–555. doi 10.1021/ml400528y
- Colarusso S., Conte I., Di Filippo M., Ercolani C., Mackay A.C., Palumbi M.C., Rico Ferreira M.R., Stansfield I., Zaramella S., Narjes F., Habermann J. *Synlett.* **2011**, 1527–1532. doi 10.1055/s-0030-1260790
- Mitra S., Banerjee T.S., Hota S.K., Bhattacharya D., Das S., Chattopadhyay P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1713–1720. doi 10.1016/j.ejmech.2011.02.024
- Liu J., Agag T., Ishida H. *Polymer.* **2010**, *51*, 5688–5694. doi 10.1016/j.polymer.2010.08.059
- Попов Л.Д., Зайченко Н.Л., Венидиктова О.В., Валова Т.М., Барачевский В.А., Шиенок А.И., Кольцова Л.С., Левченков С.И., Коган В.А. *ЖОХ.* **2014**, *84*, 843–847. [Popov L.D., Zaichenko N.L., Venidiktova O.V., Valova T.M., Barachevskii V.A., Shienok A.I., Kol'tsova L.S., Levchenkov S.I., Kogan V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 934–938.] doi 10.1134/S1070363214050259
- Moghaddam F.M., Taheri S., Mirjafary Z., Saeidian H., Kiamehr M., Tafazzoli M. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, *94*, 142–147. doi 10.1002/hlca.201000144
- Шинкевич Е.Ю., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Kopf J., Magull J. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1071–1084. [Shinkevich E.Yu., Novikov, M.S., Khlebnikov A.F., Kostikov R.R., Kopf J., Magull J. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1065–1079.] doi 10.1134/S1070428007070214
- Girgis A.S., Hosni H.M. *J. Chem. Res.* **2006**, 274–276. doi 10.3184/030823406776894274
- Bremner J.B., Browne E.J., Gunawardana I.W.K. *Austral. J. Chem.* **1984**, *37*, 129–141. doi 10.1071/CH9840129
- Berg S.S., Toft M.P. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 175–183. doi 10.1080/00397917608072628
- Dockendorff C., Faloon P.W., Pu J., Yu M., Johnston S., Bennion M., Penman M., Nieland T.J.F., Dandapani S., Perez J.R., Munoz B., Palmer M.A., Schreiber S.L., Krieger M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2100–2105. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.073
- Miki T., Kori M., Fujishima A., Mabuchi H., Tozawa R., Nakamura M., Sugiyama Y., Yukimasa H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 385–400. doi 10.1016/S0968-0896(01)00289-9
- Mishra J.K., Samanta K., Jain M., Dikshit M., Panda G. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 244–247. doi 10.1016/j.bmcl.2009.10.126
- Sanga M., Banach J., Ledvina A., Modi N.B., Mittur A. *Xenobiotica.* **2016**, *46*, 1001–1016. doi 10.3109/00498254.2015.1136989

15. Schaefer G.I., Perez J.R., Duvall J.R., Shamji A.F., Schreiber S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9675–9680. doi 10.1021/ja400034k
16. Prapalert W., Santiarworn D., Liawruangrath S., Liawruangrath B., Pyne S. G. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1433–1435. doi 10.1177/1934578X1400901008
17. Jangili P., Das B. *Synlett.* **2016**, *27*, 924–928. doi 10.1055/s-0035-1561203
18. Baimuratov M. R., Leonova M.V., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 298–304. doi 10.1007/s10593-021-02907-5
19. Taher A., Aderibigbe B.A., Morgans G.L., Madeley L.G., Khanye S.D., der Westhuizen L., Fernandes M.A., Smith V.J., Michael J.P., Green I.R., van Otterlo W.A.L. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 2038–2047. doi 10.1016/j.tet.2012.12.043
20. van Otterlo W.A.L., Morgans G.L., Khanye S.D., Aderibigbe B.A.A., Michael J.P., Billing D.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171–9175. doi 10.1016/j.tetlet.2004.10.108
21. Lakshmi Ch.S., Rehman H., Rao A.B. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 611–613. doi 10.1007/s00706-008-0101-7
22. Ibrahim N.M., Yosef H.A.A., Yakout E.-S.M.A., Mahran M.R.H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 1124–1138. doi 10.1080/10426500902855133
23. Rujirawanich J., Gallagher T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5494–5496. doi 10.1021/ol9023453
24. Gataullin R.R., Mescheryakova E.S., Sultanov R.M., Fatykhov A.A., Khalilov L.M. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3485–3490. doi 10.1055/s-0039-1689971
25. Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1213–1224. [Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1484–1493.] doi 10.1134/S1070363221080090
26. Agejas J., Delgado F., Vaquero J.J., García-Navío J.L., Lamas C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8025–8027. doi 10.1016/S0040-4039(02)01974-3
27. Gao Y.-Q., Hou Y., Zhu L., Chen J., Li R., Zhang S.-Y., He Y.-P., Xie W. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6739–6742. doi 10.1039/D0CC02416C
28. Гатауллина А.Р., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1070–1101. [Gataullina A.R., Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1255–1284.] doi 10.1134/S1070363220070130
29. Siegel J.S. *Synlett.* **2018**, *29*, 2122–2125. doi 10.1055/s-0037-1610998
30. Tanaka R., Makino K., Tabata H., Oshitari T., Natsugari H., Takahashi H. *Synthesis.* **2021**, *53*, 4682–4688. doi 10.1055/s-0040-1720865
31. Tabata H., Tsuji Y., Yoneda T., Tasaka T., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *Synlett.* **2018**, *29*, 2141–2146. doi 10.1055/s-0037-1609868
32. Tabata H., Yoneda T., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6264–6270. doi 10.1021/jo401020y
33. Burke E.W.D., Morris G.A., Vincent M.A., Hilliera I.H., Clayden J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 716–719. doi 10.1039/C1OB06490H
34. Tabata H., Wada N., Takada Y., Oshitari T., Takahashi H., Natsugari H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5123–5131. doi 10.1021/jo2008725
35. Ishichi Y., Ikeura Y., Natsugari H. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4481–4490. doi 10.1016/j.tet.2004.01.097
36. Albert J.S., Ohnmacht C., Bernstein P.R., Rumsey W.L., Aharony D., Masek B.B., Dembofsky B.T., Koether G.M., Potts W., Evenden J.L. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4337–4347. doi 10.1016/j.tet.2004.03.054
37. Natsugari H., Ikeura Y., Kamo I., Ishimaru T., Ishichi Y., Fujishima A., Tanaka T., Kasahara F., Kawada M., Doi T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3982–3993. doi 10.1021/jm990220r
38. Tabata H., Akiba K., Lee S., Takahashi H., Natsugari H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4871–4874. doi 10.1021/ol801968b
39. Gataullin, R.R. *Tetrahedron.* **2021**, *96*, 132388. doi 10.1016/j.tet.2021.132388
40. Кириллова И.А., Залимова М.А., Мулюкова Р.В., Вахитова Ю.В., Хуснитдинов Р.Н., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 390–396. [Kirillova I.A., Zalimova M.M., Mulyukova R.V., Vakhitova Yu.V., Khusnitdinov R.N., Gataullin R.R. *Rus. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 418–424.] doi 10.1134/S1070363218030076

Heterocyclisation of *N*-(2-Cycloalk-1-en-1-yl-6-methylphenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamides to Benzoxazocines

R. R. Gataullin*

Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: gataullin@anrb.ru*

Received June 16, 2022; revised June 24, 2022; accepted June 26, 2022

The article cover the results of a study on the synthesis of benzoxazocines condensed with cycloalkenes. By reacting the corresponding *N*-tosyl-2-(1-cycloalken-1-yl)anilines with 2-bromoethyl ester of acetic acid, the products of substitution of bromine for the arylamide group were synthesized. The resulting esters were converted by alkaline hydrolysis into *N*-(2-cycloalk-1-en-1-yl-6-methylphenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-(methylbenzene)-sulfonamides. The interaction of these amides with molecular bromine gives benzo[*e*]cycloalka[*g*][1,4]oxazocine *N*-tosylates with predominant *aR**,*R**-stereochemistry, which in solution slowly turn into *aS**,*R**-atropisomers reaching a ratio of 2.7:1 in the case of cyclohexenyl and 1.4:1 in the case of cyclopentenyl homologues.

Keywords: benzoxazocine, atropisomerism, 2-bromoethanol, toluenesulfonamide