



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 547.831.3:543.51:543.54

doi: 10.17308/sorpchrom.2023.23/11577

Получение индивидуальных производных в ряду 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов методом колоночной хроматографии и их масс-спектрометрическое исследование

Светлана Михайловна Медведева¹✉,

Алексей Владимирович Мовчан¹, Ксения Алексеевна Бондаренко¹,

Ксения Джамильевна Шихалиева², Хидмет Сафарович Шихалиев¹

¹Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, SMMedvedeva@rambler.ru ✉

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Среди трициклических гидрохинолинов известны сотни высокоэффективных соединений, обладающих комплексом практически полезных свойств. В связи с этим является актуальным получение в этом ряду новых соединений высокой степени чистоты и выявление особенностей их поведения под действием электронного удара для установления их структур.

Ранее нами были синтезированы 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дионы и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолин-2,3-дионы, но характер масс-спектрального распада при установлении их структур не обсуждался. В данной работе с помощью тонкослойной хроматографии показано, что в процессе синтеза этих соединений могут образовываться побочные продукты, для очистки от которых методом колоночной хроматографии подобраны условия.

Были обнаружены принципиальные различия в устойчивости исследуемых изомерных соединений под действием электронного удара и характере фрагментации их молекулярных ионов. К действию электронного удара более устойчивы 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолины, интенсивности пиков их молекулярных ион-радикалов ($[M]^+$) намного выше, чем пиков 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов, при этом гидрохинолиновый фрагмент намного устойчивее и 1,3-оксазинового и 1,4-оксазинового циклов. Присутствие кратной связи в гидропиридиновом цикле соединений понижает интенсивность пика $[M]^+$. Для соединений содержащих *гем*-диметильные группы при α -углеродном (относительно атома азота) атоме интенсивность пика $[M]^+$ минимальна, что обусловлено лёгкостью отщепления от него метильного радикала, особенно если это приводит к ароматизации хинолинового фрагмента. Дефрагментация оксазинового цикла 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов начинается с элиминирования молекулы диоксида углерода, а 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов – с отщепления молекулы монооксида углерода.

Обнаруженные закономерности распада (ЭУ) можно использовать для идентификации аналогичных производных конденсированных 1,3- и 1,4-оксазинов и трициклических гидрохинолинов аннелированных по связям *i* и *j*.

Ключевые слова: колоночная хроматография, трициклический гидрохинолин, 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дион, 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолин-2,3-дион, масс-спектрометрия, электронный удар, дефрагментация.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022-2024 годы, проект № FZGU-2022-0003.

Для цитирования: Медведева С.М., Мовчан А.В., Бондаренко К.А., Шихалиева К.Д., Шихалиев Х.С. Получение индивидуальных производных в ряду 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов методом колоночной хроматографии и их масс-спектрометрическое исследование // Сорбционные и хроматографические процессы. 2023. Т. 23, № 4. С. 705-715. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11577>



Original article

Preparation of individual derivatives in 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines series by column chromatography and their mass spectrometric study

Svetlana M. Medvedeva¹✉, Alexey V. Movchan¹, Ksenia A. Bondarenko¹,
Ksenia Dz. Shikhalieva², Khidmet S. Shikhaliev¹

¹Voronezh State University, Voronezh, Russia, SMMedvedeva@rambler.ru✉

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. Hundreds of highly effective compounds that have a complex of practically useful properties are known among tricyclic hydroquinolines. Therefore, the production of new compounds of high purity in this series and identification of the features of their behaviour under the influence of electron impact for the determination of their structures is important.

Previously, we synthesized 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-diones and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinoline-2,3-diones, but the nature of the mass spectral decay for the determination of their structures was not discussed. In this study, using thin-layer chromatography, it was shown that during the synthesis of these compounds by-products can be formed, for which conditions for purification using column chromatography were selected.

Fundamental differences were discovered in the stability of the studied isomeric compounds under the influence of electron impact and in the nature of fragmentation of their molecular ions. 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines were more resistant to electronic impact, the peak intensities of their molecular radical ions ($[M]^+\bullet$) were much higher than those of 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines, while the hydroquinoline fragment was much more stable than both the 1,3-oxazine and 1,4-oxazine rings. The presence of a multiple bond in the hydroxyridine ring of the compounds reduced the intensity of the $[M]^+\bullet$ peak. For compounds containing *heme*-dimethyl groups at the α -carbon (relative to the nitrogen atom) atom, the intensity of the $[M]^+\bullet$ peak was minimal due to the ease of elimination of the methyl radical from it, especially if this led to aromatization of the quinoline fragment. Defragmentation of the oxazine cycle of 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines starts with the elimination of a carbon dioxide molecule, and defragmentation of 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines starts from elimination carbon monoxide molecules.

The discovered patterns of decomposition (EI) can be used to identify similar derivatives of condensed 1,3- and 1,4-oxazines and tricyclic hydroquinolines annealed at the *i* and *j* bonds.

Keywords: column chromatography, tricyclic hydroquinoline, 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-dione, 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinoline-2,3-dione, mass spectrometry, electron impact, defragmentation.

Acknowledgments: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state order to higher education institutions in the sphere of scientific research for 2022-2024, project No. FZGU-2022-0003.

For citation: Medvedeva S.M., Movchan A.V., Bondarenko K.A., Shikhalieva K.D., Shikhaliev Kh.S. Preparation of individual derivatives in 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines series by column chromatography and their mass spectrometric study. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2023. 23(4): 705-715. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11577>

Введение

Структуры трициклических хинолинов, в которых фрагмент частично гидрированного хинолина аннелирован по различным положениям с пяти- или шестичленными кислородсодержащими гетероциклами лежат в основе многих природных соединений, относящихся к ряду хинолиновых алкалоидов, большинство

из которых обладают биологической активностью [1, 2]. Среди синтетических трициклических гидрохинолинов также известны сотни высокоэффективных биологически активных соединений, как лекарственных препаратов для борьбы с различными патологическими состояниями человека, так и пестицидов [1, 2] и постоянно ведется поиск новых [3-11]. В частности, особый интерес представляют соединения, в которых гидрохиноли-

новый фрагмент аннелирован по связям i и j с циклом оксазина [12-19]. При этом различные виды биологической активности проявляют частично гидрированные 1,3- и 1,4-оксазинохинолины. Замещенные 1,4-оксазино[2,3,4- ij]хинолины используются в медицине как эффективные бактерицидные агенты (офлоксацин и его аналоги) [14-16]. Некоторые производные этих соединений можно использовать для снижения воспалительной активности и невропатических болей [17]. 1,3-Оксазино[5,4,3- ij]хинолины также проявляют антибактериальную активность [18,19]. Следует также отметить, что некоторые полиазагетероциклы применяются в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [20,21]. В связи с этим является актуальным получение новых полигетероциклических соединений высокой степени чистоты, в которых гидрохинолиновый фрагмент аннелирован с циклом 1,3-оксазина или его изомера – 1,4-оксазина, и установление структуры полученных соединений современными физико-химическими методами анализа.

Целью данной работы является получение различных 1,3-оксазино[5,4,3- ij]хинолинов и 1,4-оксазино[2,3,4- ij]хинолинов высокой степени чистоты и исследование масс-спектрометрического (ЭУ) поведения этих структур.

Теоретическая часть

Известно, что при окислении замещенных изатинов **1** *m*-хлорнадбензойной кислотой (МСРВА) могут быть получены 1,3-оксазин-2,4-дионы (изатовые ангидриды) **2** [22-24], а при наличии в ароматическом цикле изатина электронодонорных заместителей – 1,4-оксазин-2,3-дионы **3** [25,26] (Схема 1). Ранее нами [27] в результате окислительной трансформации трициклического аналога изатина – 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1- ij]хинолин-1,2-диона **4** под действием надкислот были

синтезированы 6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3- ij]хинолин-1,3-дион **5** и его изомер – 6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,4]оксазино[2,3,4- ij]хинолин-2,3-дион **6** (Схема 1). Структуры полученных продуктов были установлены с помощью совокупности данных ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии, причем, именно принципиальные различия в характере фрагментации молекулярных ионов исследуемых изомерных соединений позволили однозначно приписать им структуры **5** и **6**.

Недавно нами [28] было проведено окисление 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1- ij]хинолин-1,2-дионов **7a-e** и их гидрированных аналогов 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1- ij]хинолин-1,2-дионов **8a-f** *m*-хлорнадбензойной кислотой (Схема 2). Окисление всех пирролохинолиндионов **7** и **8**, не взирая на присутствие и электронную природу заместителя в ароматической части, наличие кратной связи или объемной фенильной группы в гетероциклическом фрагменте, привело к 5,5,7-триметил-1*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3- ij]хинолин-1,3-дионам **9a-e** и 5,5,7-триметил-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3- ij]хинолин-1,3-дионам **10a-f**, соответственно. Получить 1,4-оксазино[2,3,4- ij]хинолин-2,3-дионы **11** и **12** окислением надкислотами не удалось. Аннелирование 1,4-оксазинового фрагмента к системе гидрохинолина было осуществлено нами ранее при реакции 8-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **7f** и 8-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **8g** с оксалилхлоридом при кипячении в абсолютном толуоле [29]. В результате были получены 5,5,7-триметил-5*H*-[1,4]оксазино[2,3,4- ij]хинолин-2,3-дион **11a** и 5,5,7-триметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,4]оксазино[2,3,4- ij]хинолин-2,3-дион **12a**, соответственно (Схема 2).

При этом для решения проблемы доказательств структуры продуктов реакции, помимо спектров ЯМР нами приводились некоторые данные масс-спектральных

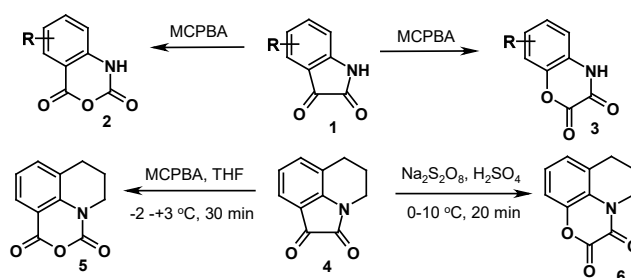
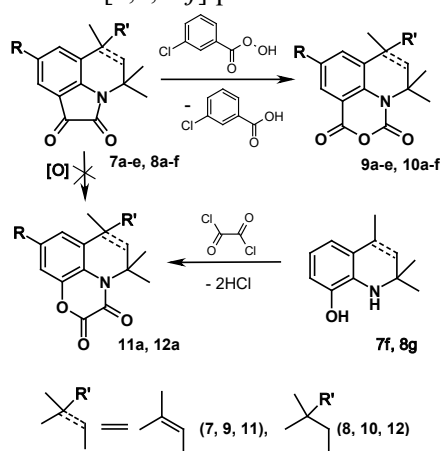


Схема 1. Окисление замещенных изатинов **1** до 1,3-оксазинов **2** и 1,4-оксазинов **3** и пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4** - до 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов **6**.

Scheme 1. Oxidation of substituted isatins **1** into 1,3-oxazines **2** and 1,4-oxazines **3** and pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione **4** into 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines **5** and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines **6**.



7-12 R'=H: R=H(a), Me(b), MeO(c), Et(d), F(e);
 8, 10, 12 R'=Ph, R=Me(f)

Схема 2. Синтез замещенных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **9a-e**, **10a-f** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов **11a**, **12a**.

Scheme 2. Synthesis of substituted 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines **9a-e**, **10a-f** and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinolines **11a**, **12a**.

характеристик. Поскольку наши исследования имели чисто синтетическую направленность, характер масс-спектрального распада не обсуждался. В тоже время, для точного установления структуры полученных изомерных соединений, наиболее информативным является использование масс-спектрометрического метода. В данной работе проведена очистка синтезированных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5**, **9a-e**, **10a-f** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов **6**, **11a**, **12a**, методом колоночной хроматографии и выявлены основные отличительные особенности в их поведении под дей-

ствием электронного удара и возможности использования масс-спектрометрии при установлении их строения.

Экспериментальная часть

Синтез 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5**, **9**, **10** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов **6**, **11a**, **12a**, был проведен по ранее разработанным нами методикам [25-27]. Контроль за индивидуальностью и чистотой полученных веществ осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (далее ТСХ) на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254 (254 – subscript). В качестве элюента использовалась смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 10:1, детектирование – облучение УФ лучами



с длиной волны 240 нм. Для проведения колоночной хроматографии использовали колонку длиной 40 см, диаметром – 1.5 см, заполнение колонки влажным способом (сорбент – силикагель 60, 40-63 мкм (Panreac)).

Навеску 2 г сырых 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5**, **9a-e**, **10a-f** растворяли при нагревании в 10 мл хлороформа, охлаждали, вводили полученный раствор в колонку и элюировали четыреххлористым углеродом. Элюат собирали фракциями по 20 мл, с помощью ТСХ, определяли присутствие и индивидуальность веществ. Фракции с №7 по №13 включительно объединяли, концентрировали с помощью роторного испарителя, выпавшие после охлаждения осадки отфильтровывали с использованием водоструйного вакуумного насоса (15 мм.рт.ст.) и фильтрующей воронки ВФ-1-20 с пористостью 40.

Очистку сырых 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов **6**, **11a**, **12a** проводили аналогично, только в качестве элюента использовали хлороформ, объединяли фракции с №5 по №10. Массы соединений **5**, **9a-e**, **10a-f**, **6**, **11a**, **12a** после очистки их 2 г навесок приведены в таблице 1.

Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT Incos 50 при непосредственном введении образца в источник ионов при 100-150 °С, ионизации ЭУ и ускоряющем напряжении 70 эВ.

Обсуждение результатов

По данным тонкослойной хроматографии установлено, что полученные сырые 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолины **5**, **9a-e**, **10a-f** содержат примеси побочно образующейся в процессе окисления *m*-хлорбензойной кислоты, а 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолины **6**, **11a**, **12a** – нерастворимые смолы, образующиеся в результате разложения цикла гидрохинолина в кислой среде. При этом все соединения проявлялись в виде неокрашенных пятен с близкими значениями R_f (для соединений **5**, **9**,

10 – $R_f=0.45-0.58$ и для соединений **6**, **11a**, **12a** – $R_f=0.44-0.53$, Таблица 1), что не позволяет их идентифицировать.

Установлено, что методом колоночной хроматографии очистку соединений **5**, **9**, **10** от *m*-хлорбензойной кислоты эффективно проводить, используя в качестве элюента четыреххлористый углерод, пропуская его со скоростью 2 см³/мин, оптимальным элюентом для выделения индивидуальных соединений **6**, **11a**, **12a** является хлороформ, скорость пропускания 2 см³/мин.

Структуры продуктов **5**, **9a-e**, **10a-f** и их изомеров **6**, **11a**, **12a** однозначно доказываются с помощью метода масс-спектрометрии под действием электронного удара. Поскольку первичные катион-радикалы в момент своего возникновения сохраняют структуру исходной молекулы, то она и предопределяет устойчивость молекулярных ионов и интенсивности соответствующих им пиков в масс-спектрах (таблица 1). Обнаружены принципиальные различия в устойчивости исследуемых соединений **5**, **9a-e**, **10a-f** и **6**, **11a**, **12a** под действием электронного удара и характере фрагментации их молекулярных ионов.

Масс-спектрометрическое исследование этих соединений показало, что гидрохинолиновый фрагмент намного устойчивее и 1,3-оксазинового и 1,4-оксазинового циклов. При этом более устойчивую структуру имеет 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолин **6**, интенсивность пика молекулярного иона которого (82%) намного выше интенсивности 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолина **5** (27%). Распад последнего (схема 3) начинается с элиминирования молекулы диоксида углерода и образования основного (интенсивность 100%) катион-радикала азето[3,2,1-*ij*]хинолин-1-она **5'**, который далее теряет формильный радикал и превращается в достаточно устойчивый катион азирено[2,3,1-*ij*]хинолина **5''**, фрагментация которого нами уже описывалась ранее [30]. Из изомера **6** (схема 3) основной катион-радикал 1,3-

Таблица 1. Характеристики соединений **5**, **6**, **9a-e**, **10a-f**, **11a**, **12a**
 Table 1. Characteristics of compounds **5**, **6**, **9a-e**, **10a-f**, **11a**, **12a**

№	R _f	Масса, г.	m/z (%)
5	0.48	1.23	203 ([M] ⁺⁺ (27)), 159 ([M-CO ₂] (100)), 130 ([M-CO ₂ -HCO] (28))
6	0.42	1.86	203 ([M] ⁺⁺ (82), 175 ([M-CO] (100), 147 ([M-CO-CO] (10), 130 ([M-CO-CO-OH] (36))
10a	0.51	1.44	245 ([M] ⁺⁺ (19)), 201 ([M-CO ₂] (50)), 186 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 158 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (13))
10b	0.54	1.62	259 ([M] ⁺⁺ (19)), 215 ([M-CO ₂] (50)), 200 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 172 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (10))
10c	0.45	1.59	275 ([M] ⁺⁺ (21)), 231 ([M-CO ₂] (17)), 216 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 188 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (8))
10d	0.52	1.56	273 ([M] ⁺⁺ (15)), 229 ([M-CO ₂] (15)), 214 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 186 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (8))
10e	0.55	1.65	263 ([M] ⁺⁺ (15)), 219 ([M-CO ₂] (16)), 204 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 176 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (11))
10f	0.50	1.54	321 ([M] ⁺⁺ (18)), 277 ([M-CO ₂] (8)), 262 ([M-CO ₂ -CH ₃] (100)), 234 ([M-CO ₂ -CH ₃ -CO] (5))
9a	0.55	1.51	243 ([M] ⁺⁺ (10)), 228 ([M-CH ₃] (5)), 184 ([M-CH ₃ -CO ₂] (100)), 156 ([M-CH ₃ -CO ₂ -CO] (9))
9b	0.58	1.68	257 ([M] ⁺⁺ (5)), 242 ([M-CH ₃] (4)), 198 ([M-CH ₃ -CO ₂] (100)), 154 ([M-CH ₃ -CO ₂ -CO] (5))
9c	0.51	1.73	273 ([M] ⁺⁺ (11)), 229 ([M-CH ₃] (14)), 214 ([M-CH ₃ -CO ₂] (100)), 186 ([M-CH ₃ -CO ₂ -CO] (10))
9d	0.56	1.62	271 ([M] ⁺⁺ (10)), 227 ([M-CH ₃] (34)), 212 ([M-CH ₃ -CO ₂] (100)), 184 ([M-CH ₃ -CO ₂ -CO] (6))
9f	0.53	1.70	261 ([M] ⁺⁺ (5)), 246 ([M-CH ₃] (5)), 202 ([M-CH ₃ -CO ₂] (100)), 174 ([M-CH ₃ -CO ₂ -CO] (7))
11a	0.44	1.83	243 ([M] ⁺⁺ (33), 228 [M-CH ₃] (82), 200 ([M-CH ₃ -CO] (100)), 156 ([M-CO ₂] (84))
12a	0.53	1.78	245 ([M] ⁺⁺ (64)), 217 ([M-CO] (34)), 202 ([M-CO-CH ₃] (100)), 190 ([M-CO-CH ₃ -C] (13)), 162 ([M-CO-CH ₃ -C-CO] (64)), 144 ([M-CO-CH ₃ -C-CO-H ₂ O] (24))

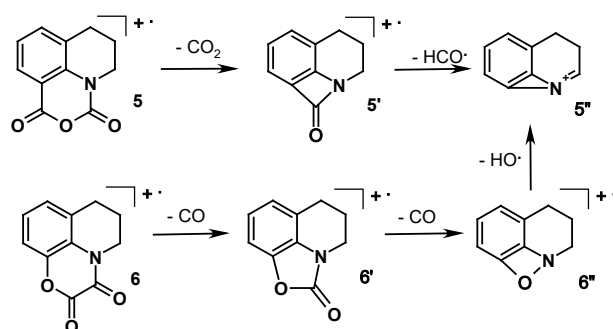


Схема 3. Распад 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолина **5** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолина **6**.
 Scheme 3. Decomposition of 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline **5** and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinoline **6**.

оксазоло[5,4,3-*ij*]хинолин-2-он **6'** получается за счет потери молекулы монооксида углерода, за которой следует элиминирование его второй молекулы и образование неустойчивого ион-радикала **6''**, последующее отщепление гидроксильного радикала приводит к катиону **5''**.

Сравнивая интенсивности пиков ион-радикалов молекулярных ионов в масс-спектрах незамещенного и замещенных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5** и **9a-e**, **10a-f**, соответственно, можно сделать вывод, что наличие и электронная природа заместителей в ароматическом цикле не

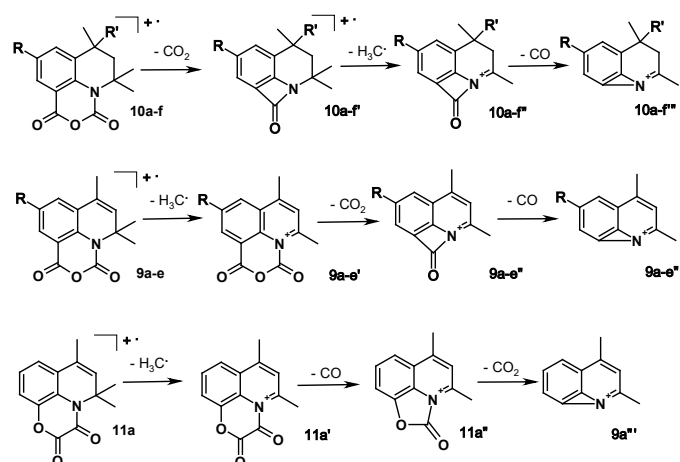


Схема 4. Распад замещенных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **10a-f**, **9a-e** и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолина **11a**.

Scheme 4. Decomposition of substituted 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinolines **10a-f**, **9a-e** and 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinoline **11a**.

вливают на устойчивость молекулярного ион-радикала, метильные и фенильная группы в гидропиридиновом цикле оказывают незначительное влияние, а наличие в нем кратной связи оказывает более сильное влияние (таблица 1). На первой стадии фрагментации замещенных 1,3-оксазинов с тетрагидрохинолиновым фрагментом **10a-f** (интенсивность пика $[M]^+\bullet$ 15-21%), также как и для незамещенного производного **5**, происходит отрыв молекулы диоксида углерода с образованием катион-радикалов **10a-f'**, стабильность которых уменьшается при наличии электроноакцепторных заместителей (атома фтора или фенильной группы) в положениях 9 и 7, соответственно (схема 4). Затем, в отличие от фрагментации соединения **5**, идет элиминирование метильного радикала из положения 2 и образование основных осколочных ионов **10a-f''** (интенсивность пика 100%). Отщепление последнего характерно для распада молекулярных ионов производных гидрохинолина с *гем*-диметильными группами во втором положении [31]. Только после этого отщепляется молекула монооксида углерода с образованием азиренохинолиновых ионов **10a-f'''** (с низкой интенсивностью), фрагментация которых протекает

по обычной для гидрохинолинов схеме [30,31].

Для 1,3-оксазинов с дигидрохинолиновым фрагментом **9a-e** интенсивность пика молекулярных ион-радикалов минимальна (5–11 %), что обусловлено лёгкостью отщепления метильного радикала на первой стадии фрагментации (схема 4) и образованием ароматических ионов **9a-e'** [31]. Дальнейший распад происходит с последовательной потерей молекулы диоксида углерода (основные осколочные ионы **9a-e''**, интенсивность пиков 100%) и монооксида углерода (ионы **9a-e'''**).

Аналогичным образом, с потери метильного радикала начинается распад 1,4-оксазина с дигидрохинолиновым фрагментом **11a** и завершается образованием катиона азиренохинолиния **9a'''** (схема 4). При этом следует отметить, что изомер **11a** более устойчив к действию электронного удара (интенсивность пика $[M]^+\bullet$ 33 %), основной осколочный ион **11a''** (интенсивность 100%) образуется при отщеплении от молекулярного ион-радикала метильного радикала и молекулы монооксида углерода.

Совершенно по-другому пути происходит образование азиренового иона **12a'''** из 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолина **12a** (схема 5). Основным направлением

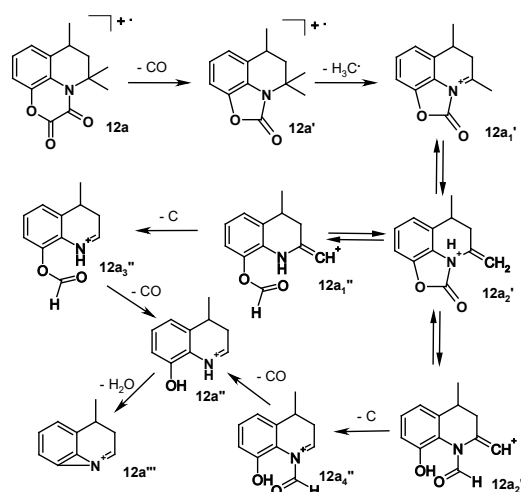


Схема 5. Распад замещенного 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолина **12a**.
 Scheme 5. Decomposition of substituted 1,4-oxazino[2,3,4-*ij*]quinoline **12a**.

диссоциативной ионизации является последовательное элиминирование от молекулярного ион-радикала молекулы монооксида углерода и метильного радикала с образованием основного иона **12a1'**. Дальнейший распад которого определяет образование осколочных ионов на шкале массовых чисел, отвечающих потере одного атома углерода. Очевидно, происходят изомеризация основного иона в катион **12a2'**, прототропный сдвиг с разрывом *C-N*- или *C-O*-связи и отщепление атома углерода катионом **12a1''** или **12a2''**. Затем от полученного катиона формил-производного **12a3''** или **12a4''** происходит элиминирование молекулы монооксида углерода с образованием гидрокси-замещенного катиона **12a''**, который теряет молекулу воды (схема 5).

Таким образом, к действию электронного удара более устойчивы 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолины **6**, **11a**, **12a**, интенсивности пиков их молекулярных ионов ($[M]^+\bullet$) намного выше, чем пиков $[M]^+\bullet$ 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов **5**, **9a-e**, **10a-f**. Дефрагментация последних происходит с выбросом молекулы диоксида углерода и образованием осколочных ионов со структурой азето[3,2,1-*ij*]хинолин-1-она, распад 1,4-оксазинохинолинов происходит через образование осколочных ионов (имеющих структуру 1,3-

оксазоло[5,4,3-*ij*]хинолин-2-она) в результате отщепления молекулы монооксида углерода. Присутствие кратной связи в гидропиридиновом цикле в молекулах соединений **9**, **11a** понижает интенсивность пиков $[M]^+\bullet$. Для соединений **9-12** содержащих *гем*-диметильные группы при α -углеродном атоме интенсивность пика $[M]^+\bullet$ минимальна, что обусловлено лёгкостью отщепления метильного радикала от молекулярных ион-радикалов, особенно если это приводит к ароматизации хинолинового фрагмента.

Заключение

В настоящей работе подобраны условия для очистки полученных изомерных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолинов и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолинов от (обнаруженных с помощью ТСХ) побочных примесей и нерастворимых смол методом колонной хроматографии и выявлены основные закономерности их фрагментации под действием электронного удара. Из приведенных данных по масс-спектрам этих соединений, можно судить об их строении и устойчивости: 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолины более устойчивы, чем изомерные 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолины. Предположены основные схемы распада молекулярных ионов, по кото-



рым можно строго отличить 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолины (распад происходит с элиминированием молекулы диоксида углерода) и 1,4-оксазино[2,3,4-*ij*]хинолины (отщепляется молекула монооксида углерода). Обнаруженные закономерности распада этих соединений, можно использовать для идентификации аналогичных производных конденсиро-

ванных 1,3- и 1,4-оксазинов и трициклических гидрохинолинов аннелированных по связям *i* и *j*.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Список литературы/References

1. Karcev V.G. Hinoliny: himiya i biologicheskaya aktivnost'. M., ICSPF Press, 2007; 6: 744 p. (In Russ.)
 2. Sridharan V., Padmakar A., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* 2011; 111(9): 7157-7259.
 3. Kym, P.R., Kort, M.E., Coghlan, M.J., Moore, J.L., Tang, R., Ratajczyk, J.D., Larson, D.P., Elmore, S.W., Pratt, J.K., Stashko, M.A., Falls H.D., Lin, C.W., Nakane, M., Miller L., Tyree, C.M., Miner J.N., Jacobson P.B., Wilcox D.M., Nguyen P., Lane B.C. Nonsteroidal Selective Glucocorticoid Modulators: The Effect of C-10 Substitution on Receptor Selectivity and Functional Potency of 5-Allyl-2,5-dihydro-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-*f*]quinolines. *J. Med. Chem.* 2003; 46(6): 1016-1030.
 4. Coghlan M.J., Kym P.R., Elmore S.W., Wang A.X., Luly J.R., Wilcox D., Stashko M., Lin Chun-Wei, Miner J., Tyree C., Nakane M., Jacobson P., Lane B.C. Synthesis and Characterization of Non-Steroidal Ligands for the Glucocorticoid Receptor: Selective Quinoline Derivatives with Prednisolone-Equivalent Functional Activity. *J. Med. Chem.* 2001; 44: 2879-2885.
 5. Edwards J.P., Zhi L., Pooley C.L.F., Tegley C.M., West S.J., Wang Ming-Wei, Gottardis M.M., Pathirana C., Schrader W.T., Jones T.K. Preparation, Resolution, and Biological Evaluation of 5-Aryl-1,2-dihydro-5H-chromeno[3,4-*f*]quinolines: Potent, Orally Active, Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* 1998; 41(15): 2779-2785.
 6. Elmore S.W., Coghlan M.J., Anderson D.D., Pratt J.K., Green B.E., Wang A.X., Stashko M.A., Lin C.W., Tyree C.M., Miner J.N., Jacobson P.B., Wilcox D.M., Lane B.C. Nonsteroidal Selective Glucocorticoid Modulators: the Effect of C-5 Alkyl Substitution on the
- Transcriptional Activation/Repression Profile of 2,5-Dihydro-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-*f*]quinolines. *J. Med. Chem.* 2001; 44(25): 4481-4491.
7. Medvedeva S.M., Shikhaliev K.S. Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-[1,2]dithiolo[3,4-*c*]quinoline-1-thione Derivatives and Their Application as Protein Kinase Inhibitors. *Molecules.* 2022; 27: 4033-4051.
 8. Kartsev V., Shikhaliev K.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2019; 175: 201-214.
 9. Medvedeva S.M., Shikhaliev K.S., Geronikaki A.A., Savosina P.I., Druzhilovskiy D.S., Poroikov V. V. Computer-aided discovery of pleiotropic effects: Anti-inflammatory action of dithioloquinolinethiones as a case study. *SAR QSAR Environ Res.* 2022; 33(4): 273-287.
 10. Tashchilova A., Podoplelova N., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Panteleev M., Shikhaliev K., Medvedeva S., Novichikhina N., Potapov A., Sulimov V. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation. *Molecules.* 2022; 27(4): 1234-1252.
 11. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev K., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. New Chemicals Suppressing SARS-CoV-2 Replication in Cell Culture. *Molecules.* 2022; 27(17): 5732-5754.
 12. Heier R.F., Dolak L.A., Duncan J.N., Hyslop D.K., Lipton M.F., Martin I.J.; Mauragis M.A., Piercey M.F., Nichols N.F., Schreur P.J.K.D., Smith M.W., Moon M.W. Synthesis and Biological Activities of (R)-5,6-Dihydro-N,N-dimethyl-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-5-



- amine and Its Metabolites. *J. Med. Chem.* 1997; 40(5): 639-646.
13. Tsotinis A., Panoussopoulou M., Eleutheriades A., Davidson K., Sugden D. Design, synthesis and melatonergic activity of new unsubstituted and β , β' -difunctionalised 2,3-dihydro-1H-pyrrolo [3, 2, 1-ij]quinolin-6-alkanamides. *Eur. J. Med. Chem.* 2007; 42(7): 1004-1013.
14. Appelbaum P.C., Hunter P.A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2000; 16(1): 5-15.
15. Guruswamy B., Arul R., Chaitanya M.V.S.R.K., Praveen Kumar Darsi S.S. Design, Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Tricyclic Benzoxazine Fluoroquinolones under Conventional and Microwave Methods. *J. Heterocyclic Chem.* 2014; 53(2): 532-538.
16. Jeyanthi M., Venkatraman B. R. A microwave assisted synthesis of few 7-mercaptobenzimidazolyl fluoroquinolones. *Der Pharma Chemica.* 2014; 6(1): 440-442.
17. Baraldi P.G., Saponaro G., Moorman A.R., Romagnoli R., Preti D., Baraldi S., Ruggiero E., Varani K., Targa M., Vincenzi F., Borea P.A., Tabrizi M.A. 7-Oxo-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamides as Selective CB₂ Cannabinoid Receptor Ligands: Structural Investigations around a Novel Class of Full Agonists. *J. Med. Chem.* 201; 55(14): 6608-6623.
18. Bremm K.D., Endermann R., Hallenbach W., Himmler T., Jaetsch T., Mielke B., Pirro F., Stegemann M., Wetzstein H.G. PCT Int. Anm. WO 96/01829, 1996.
19. Amano H., Wakunaga S., Inoue S., Yakazaki A., Eur. Pat. Appl. EP0373531, 1990.
20. Zhou J. Li, G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. Copolymer of pyrrole and 1, 4-butanediol diglycidyl as an efficient additive leveler for through-hole copper electroplating. *ACS Omega.* 2020; 5(10): 4868-4874.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>
21. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. Electrodeposition of copper for three-dimensional metamaterial fabrication. *ACS Applied Materials Interfaces.* 2017; 9(46): 40921-40929.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>
22. Bogdanov A.V., Sadykov T.I., Musin L.I., Hamatgalimov A.R., Krivolapov D.B., Dobrynin A.B., Mironov V.F. Hemoselektivnost' okisleniya 1-alkenilizatinov m-hlorperbenzoinoj kislotoj. Sintez novyh proizvodnyh izatovogo anhidrida. *ZHurnal obshchej himii.* 2015; 85(9): 2030-2036. (In Russ.)
23. Kurkin A.V., Bernovskaya A.A., Yurovskaya M.A. Synthesis of N-alkylanthranilamides with a chiral substituent at the nitrogen atom. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2010; 21: 2100-2107.
24. Dierynck I., Goeman J.L., Van Acker K.L.A., Van Der Eycken J.T.A., PCT Int. Appl. WO2004/58787, 2004.
25. Coppola G.M., Schuster H.F. The Chemistry of 2H-3,1-Benzoxazine-2,4(1H)-dione (Isatoic Anhydride). A Midl Process For The Preparation of 10-Alkyl-9-acridanones And It's Application To The Syntesis of Acridone Alkaloids. *J. Heterocycl. Chem.* 1989; 26(4): 957-964.
26. Sahu A., Chatterjee A. New Synthesis of Blepharin, the Naturally Occurring β -D-Glucoside of 2-Hydroxy-(2H,4H)-1,4-benzoxazin-3-one. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem.* 1990; 29(42): 603-605.
27. Medvedeva S.M., SHihaliev H.S. Effektivnye puti sinteza pirrolo[3,2,1-ij]hinolin-1,2-diona i produktov ego okislitel'nyh transformacij. *Butlerovskie soobshcheniya.* 2015; 42(4): 86-90. (In Russ.)
28. Medvedeva S.M., Movchan A.V., Sidorenko O.E., Shestakov A.S., Ledenyova I.V., Zavarzin I.V., Shikhaliev Kh.S. Synthesis of substituted 1,3-oxazino[5,4,3-ij]quinolin-1,3-diones by the oxidation of various pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones with m-chloroperbenzoic acid. *Arkivoc.* 2022; Pt. II: 215-226.
29. Medvedeva S.M., Kurbatov R.M., SHihaliev H.S. Sintez novyh potencial'no fiziologicheski aktivnyh zameshchennyh 1,4-oksazino[2,3,4-IJ]hinolin-2,3-dionov. «Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheski aktivnyh veshchestv», materialy 6 Mezhdunarodnoj nauchno-metodicheskoy konferencii «Farmobrazovanie-2016», 21-23 aprelya 2016 g., Voronezh, 2016: 398-401.
30. Medvedeva S.M., SHihaliev H.S., Kryl'skij D.V., Sinyaeva L.A. Poluchenie i mass-spektrometricheskij analiz 5,6-digidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]hinolin-1,2-diona i 1,1'-(1,2-dioksotan-1,2-diil)bis-1,2,3,4-tetragidrohinalina. *Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy.* 2014; 14(6): 970-976.



31. SHihaliev H.S., Selemenev V.F., Medvedeva S.M., Ponomareva L.F., Kopteva N.I. Mass-spektrometricheskij analiz 1-acil-2,2,5-trimetil-4,4-dihlorciklopropan[s]hino-
linov. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskie protsessy*. 2014; 14(2): 332-337.

Информация об авторах / Information about the authors

С.М. Медведева – доцент кафедры органической химии, к.х.н., доцент, Воронежский государственный университет; Воронеж, Россия

А.В. Мовчан – аспирант кафедры органической химии химического факультета, Воронежский государственный университет; Воронеж, Россия

К.А. Бондаренко – студент специалитета химического факультета, Воронежский государственный университет; Воронеж, Россия

К.Д. Шихалиева – к.б.н., доцент кафедры микробиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко; Воронеж, Россия

Х.С. Шихалиев – д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической химии ВГУ; Воронеж, Россия

S.M. Medvedeva – Ph.D (chemistry), associate prof. of the department of Organic Chemistry, Voronezh State University; Voronezh, Russia, e-mail: smmedvedeva@rambler.ru

A.V. Movchan – Postgraduate Student, Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Voronezh State University; Voronezh., Russia, e-mail: ximik_130995@mail.ru

K.A. Bondarenko – a student of the specialty of the Department Chemistry, Voronezh State University; Voronezh, Russia, e-mail: ksenia-bondarenko@mail.ru

K.Dz. Shikhalieva – PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Voronezh, Russia, e-mail: k.shikhalieva@vsmaburdenko.ru

Kh.S. Shikhaliev – prof., grand PhD (chemistry), head of Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mail: shikh1961@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023; одобрена после рецензирования 04.09.2023; принята к публикации 06.09.2023.

The article was submitted 10.05.2023; approved after reviewing 04.09.2023; accepted for publication 06.09.2023.