

## РЕАКЦИИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛМАЛЕИМИДОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С N,O-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

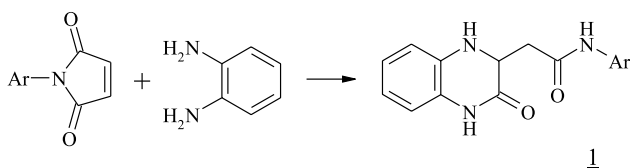
А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Изучено взаимодействие арилмалеимидов с рядом N,O-бинуклеофилов, приводящее к образованию ариламинов оксоморфолинуксусной и бензооксазинуксусной кислот.

### ВВЕДЕНИЕ

Использование арилмалеимидов в качестве диенофилов довольно широко представлено в литературе [1-3], в отличие от реакций рециклизации с их участием. Так, авторами работы [4] было описано взаимодействие N-арилмалеимидов с N,N-бинуклеофилом, в качестве которого был использован о-фенилендиамин, с образованием ариламинов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3) уксусной кислоты **1**.



А в работе [5] описаны реакции арилмалеимидов с некоторыми N,S-бинуклеофилами. В продолжение изучения взаимодействия арилмалеимидов с бинуклеофилами нами была исследована реакция рециклизации арилмалеимидов с рядом N,O-бинуклеофилов.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве N,O-бинуклеофилов для реакций с арилмалеимидами были взяты 2-аминофенол **2**, 2-этиламиноэтанол **3** и 2-бензиламиноэтанол **4**.

Взаимодействие арилмалеимидов с 2-аминофенолом (схема 1) изучали в различных условиях. В качестве растворителей использовались этанол, изопропиловый спирт и диоксан. Оптимальными условиями взаимодействия арилмалеимидов с 2-аминофенолом оказалось кипячение реагентов в этаноле.

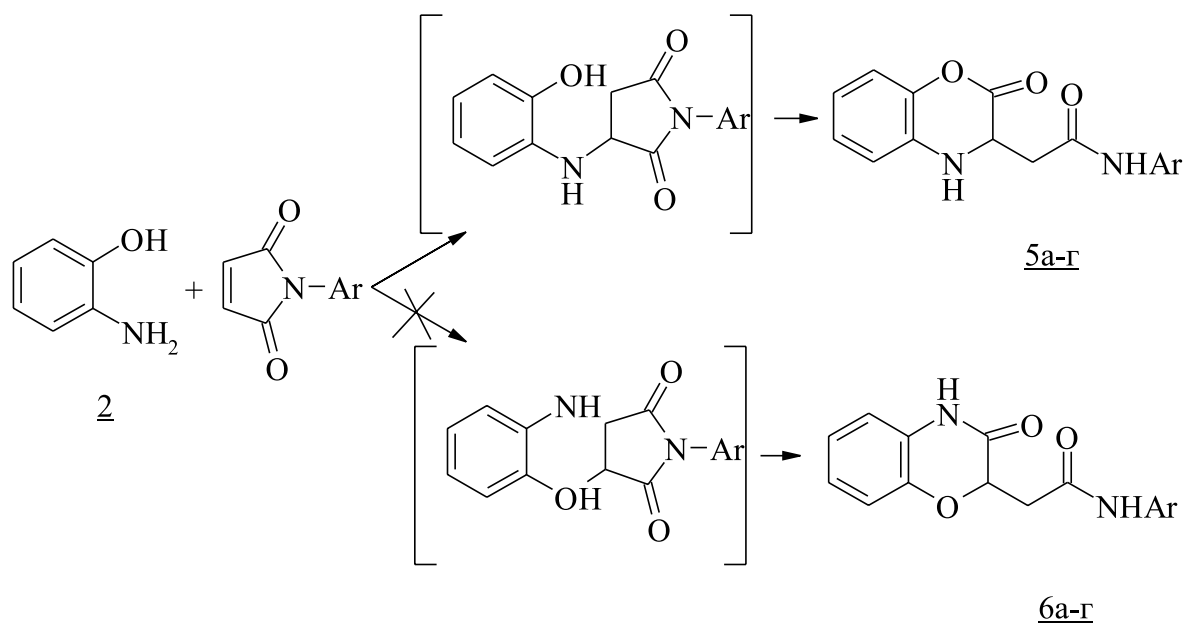
Т.к в исходных соединениях **2** – **4** два нуклеофильных центра, то, предположительно, присоединение по типу реакции Михаэля возможно как по amino-, так и по гидроксигруппе с замыканием цикла по оставшейся функциональной группе.

Однако, на наш взгляд, в связи с большей нуклеофильностью NH группы по сравнению с OH группой, предпочтительнее присоединение по Михаэлю по аминогруппе. И целевым продуктам следует приписывать структуру амидов 2-(2-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-3-ил)-N-арил уксусной кислоты **5a-г**, а не региоизомеров **6a-г**. Характеристики полученных ацетамидов **5a-г** представлены в табл. 1.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений присутствуют следующие характерные сигналы: дублет дублетов, соответствующий CH<sub>2</sub> группе, в области 2.70 – 3.30 м.д., квартет метинового протона бензооксазинового цикла в области 4.15 – 4.25 м.д., дублет одного протона NH группы бензооксазинового цикла в области 5.25 – 5.35 м.д., синглет одного протона амидной группы в области 9.15 – 9.25 м.д. (табл.2). Расщепление сигналов NH групп, а также наличие сигналов метинового протона в описанных областях в виде квартета характерного NCH, а не OCH [6], подтверждает предполагаемый механизм протекания реакции и структуру ацетамидов **5a-г**.

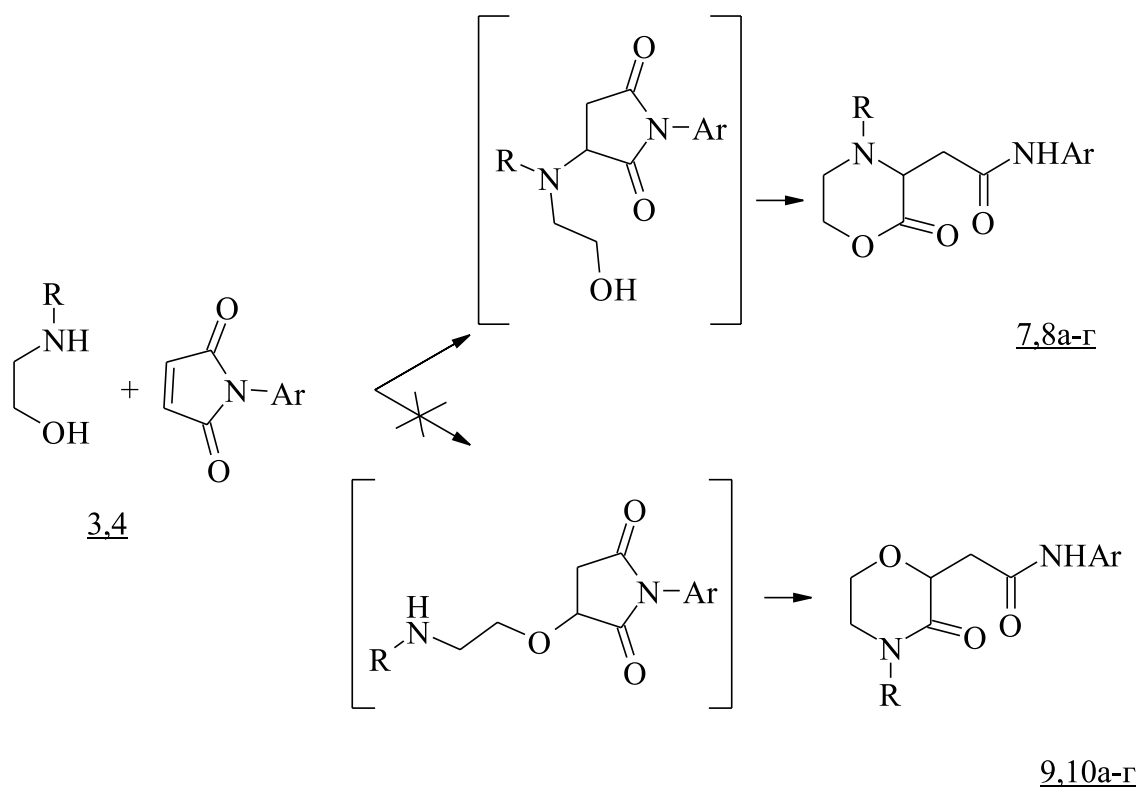
Распространение исследуемой реакции на 2-алкиламиноэтанола **3,4** показало, что взаимодействие последних с арилмалеимидами может быть осуществлено в среде диоксана уже при комнатной температуре. Протекание реакции в более мягких условиях относительно взаимодействия арилмалеимидов с 2-аминофенолом объясняется большей реакционной способностью функциональных групп 2-алкиламиноэтанола из-за отсутствия сопряжения с A-электронной системой бензольного кольца. В качестве катализатора в реакционную массу был добавлен Et<sub>3</sub>N в соотношении 0.5 мл на 0.01 моль исходного 2-этиламиноэтанола. В результате реакции образуются амиды 2-(4-алкил-2-оксоморфолин-3-ил)-N-арил уксусной кислоты **7,8a-г**.

А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев



Ar: а - 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, б - 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в - 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, г - 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.



R: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; Ar: а - 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, б - 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в - 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, г - 4-COOEt-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 R: CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ar: а - 3,4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, б - 3,4-OCH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, в - 3,5-диMeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
 г - 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 2.

Характеристики ацетамидов 5a-г, 7a-г, 8a-г.

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	M	Найдено/Вычислено, %		
					C	H	N
<u>5a</u>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>1</sub>	55	182	300.13	<u>64.13</u> 64.03	<u>4.38</u> 4.33	<u>9.40</u> 9.33
<u>5б</u>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>1</sub>	22	157	316.63	<u>60.32</u> 60.69	<u>4.23</u> 4.11	<u>8.76</u> 8.84
<u>5в</u>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>1</sub>	24	223	316.63	<u>60.53</u> 60.69	<u>4.03</u> 4.11	<u>8.92</u> <u>8.84</u>
<u>5г</u>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	27	172	312.13	<u>65.45</u> 65.41	<u>5.19</u> 5.13	<u>9.02</u> 8.97
<u>7a</u>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	57	123	276.14	<u>65.15</u> 65.23	<u>7.30</u> 7.24	<u>10.22</u> 10.15
<u>7б</u>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	46	136	354.18	<u>67.90</u> 67.82	<u>6.30</u> 6.21	<u>8.01</u> 7.91
<u>7в</u>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F	52	138	280.13	<u>59.95</u> 60.02	<u>5.99</u> 6.07	<u>9.87</u> 10.00
<u>7г</u>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	58	153	334.14	<u>61.21</u> 61.10	<u>6.71</u> 6.58	<u>8.45</u> 8.39
<u>8a</u>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	28	119	382.18	<u>66.07</u> 65.99	<u>5.85</u> 5.76	<u>7.42</u> 7.33
<u>8б</u>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	22	116	368.17	<u>65.32</u> 65.24	<u>5.36</u> 5.43	<u>7.78</u> 7.61
<u>8в</u>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	45	136	384.18	<u>65.70</u> 65.65	<u>6.34</u> 6.25	<u>7.41</u> 7.29
<u>8г</u>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	41	117	354.18	<u>67.98</u> 67.82	<u>6.10</u> 6.21	<u>8.04</u> 7.91

Характеристики полученных продуктов 7,8a-г представлены в табл. 1.

Таким образом, реакции рециклизации арилмалеимидов с N, O-бинуклеофилами протекают через присоединение по аминогруппе с дальнейшей рециклизацией по гидроксигруппе с образованием гетероциклов бензооксазинового и морфолинового ряда.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в качестве элюента использовали индивидуальные растворители или их смеси в различных соотношениях, проявители – УФ излучение, пары йода. Спектры ПМР снимали на приборах Bruker WM-250 и Bruker AM-300, внутренний стандарт – ТМС.

ПМР-спектры ацетамидов 5а-г, 7а-г

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.
<u>5а</u>	2.70,3.25(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 4.2(1H,кв,CH); 5.28(1H,д,NH); 7.00(8H,м,аром); 9.15(1H,с,NH)
<u>5б</u>	2.75,3.18(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 4.18(1H,кв,CH); 5.25(1H,д,NH); 7.15(8H,м,аром); 9.20(1H,с,NH)
<u>5в</u>	2.72,3.20(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 4.22(1H,кв,CH); 5.30(1H,д,NH); 6.90(8H,м,аром); 9.22(1H,с,NH)
<u>5г</u>	2.70,3.20(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 3.8(3H,с,OCH <sub>3</sub> ); 4.25(1H,кв,CH); 5.35(1H,д,NH); 7.20(8H,м,аром); 9.25(1H,с,NH)
<u>7а</u>	2.15,2.60,2.82(8H,м,CH <sub>3</sub> ,CH <sub>2</sub> ); 3.05,3.10(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 3.40,4.15(6H,м,3CH <sub>2</sub> ); 4.20(1H,кв,CH) 7.00(4H,м,аром); 10.00(1H,с,NH)
<u>7б</u>	2.25,2.85(5H,м,CH <sub>3</sub> ,CH <sub>2</sub> ); 3.12,3.20(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 3.50,4.15(6H,м,3CH <sub>2</sub> ); 4.38(1H,кв,CH); 7.10(9H,м,аром); 9.95(1H,с,NH)
<u>7в</u>	2.45,2.75(5H,м,CH <sub>3</sub> ,CH <sub>2</sub> ); 3.10,3.12(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 3.38,4.52(6H,м,3CH <sub>2</sub> ); 4.30(1H,кв,CH); 7.20(4H,м,аром); 10.05(1H,с,NH)
<u>7г</u>	2.50,2.80(5H,м,CH <sub>3</sub> ,CH <sub>2</sub> ); 3.08,3.15(2H,2д.д.,CH <sub>2</sub> ); 3.43,4.20(6H,м,3CH <sub>2</sub> ); 4.05(5H,м,OCH <sub>3</sub> ); 4.35(1H,кв,CH) 6.90(4H,м,аром); 9.85(1H,с,NH)

**Амиды 2-(2-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо-[1,4]оксазин-3ил)-N-арил уксусной кислоты (5а-г).** В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещали 0.01 моль 2-аминофенола, 0.01 моль соответствующего арилмалеинимида и 20 мл этанола. Смесь кипятили 3-15 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали дистиллированной водой. Выходы составили 40-50%.

**Амиды 2-(4-этил-2-оксоморфолин-3-ил)-N-арил уксусной кислоты (7а-г).** Смесь, состоящую из 0.01 моль 2-этиламиноэтанола и 0.01 моль соответствующего арилмалеинимида растворенных в 10 мл диоксана, помещали в плоскодонную колбу емкостью 50 мл. Добавляли 0.5 мл триэтиламина. Перемешивали содержимое колбы в течение 3 – 5 часов, осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Выходы 46 – 58%.

**Амиды 2-(4-бензил-2-оксоморфолин-3-ил)-N-арил уксусной кислоты (8а-г).** В плоскодонную колбу емкостью 50 мл помещали смесь, состоящую из 0.01 моль 2-бензиламиноэтанола и 0.01 моль соответствующего арилмалеинимида растворенных в 10 мл диоксана. Добавляли 0.5 мл триэтиламина.

Перемешивали содержимое колбы в течение 3 – 5 часов, осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Выходы 21 – 45%.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Oliver B. Sutcliffe, Richard C. Starr, Thomas L. Gichirist // Tetrahedron. – 2000. – №56. – p.10011 – 10021.*
2. *Н.П. Шушерина, В.С. Пилипенко и др. // Журнал орг. химии. – 1980. – №11. – с.2390 – 2395.*
3. *Г.Е. Мариничева // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. – Саратов, 1996. – с.182.*
4. *Романенко В.Д. Конденсированные и связанные хиноксалины. / В.Д. Романенко, Н.Е. Кульчицкая, С.И. Бурмистров // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – №2. – с.264-266.*
5. *М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский и др. // Органическая химия в XX в. – Москва, 2000 – с.58.*
6. *Л.А. Казыцына, Н.Б. Куплетская / Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии // «Высшая школа», Москва – 1971.*