

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-БЕНЗОКСАЗИНОВ И НЕКОТОРЫЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Н. И. Коптева, А. В. Толмачёва, А. Н. Юрьев, М. Ю. Крысин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 30.09.2011 г.

Аннотация. Синтезированы новые гетероциклические соединения с 1,3-бензоксазиновым и хиназолиновым циклами.

Ключевые слова: 1,3-бензоксазин, хиназолин, конденсация, алкилирование, ацилирование, гетероциклизация.

Abstract. A number of new heterocyclic compounds with 1,3-benzoxazine and quinazoline cycles has been synthesized.

Keywords: 1,3-benzoxazine, quinazoline, condensation, alkylation, acylation, heterocyclization.

ВВЕДЕНИЕ

1,3-бензоксазины — важный класс гетероциклов. В ряду этих соединений выявлены препараты с различными видами биологического действия [1, 2]. Среди различных способов замыкания такого гетероцикла определенный интерес представляет взаимодействие салицилоламида с различными оксосоединениями [3] в связи с доступностью реагентов и приемлемыми условиями его осуществления. Однако в литературе имеется ограниченное число работ в этом направлении. Нами расширено число оксосоединений, используемых в синтезе замещенных 1,3-бензоксазин-2-онов, что дало возможность ввести в положения 2 и 3 гетероцикла различные заместители как ароматического, так и алифатического характера с целью изучения биологического действия таких соединений и их реакционной способности при взаимодействии с различными реагентами для осуществления дальнейших модификаций.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная работа посвящена изучению реакционной способности 2-замещенных 1,3-бензоксазин-

4-онов (I а-н), представленных в табл. 1, с целью получения новых гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Синтез I а-н осуществлен при взаимодействии салицилоламида с соответствующими оксосоединениями в присутствии водоотнимающего катализатора в условиях азеотропной отгонки воды (схема 1).

Осуществлены превращения соединений I а-н по двум реакционным центрам: лактамной группировке гетероцикла и циклическому атому кислорода.

Учитывая, что лактамы могут образовывать как N-, так и O- производные, предстояло выяснить структуру образующихся соединений в зависимости от характера действующего реагента и условий проведения реакций.

Взаимодействие соединений I а-д, л с бензилхлоридом и его пара-замещенными при много часовом кипячении в растворе абсолютного толуола в присутствии акцептора хлористого водорода приводит к образованию соответствующих N-ароилпроизводных (II а-н) с выходом от 50 до 76 % (табл. 2).

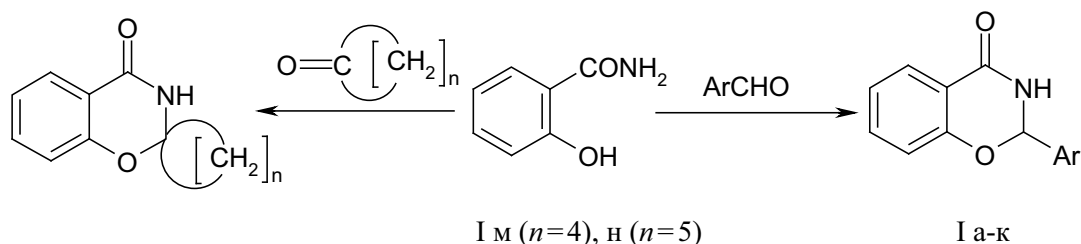


Схема 1

Характеристика соединений I а-н

Соединения	R	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Выход, %
				C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8
Ia	Фенил*	165—166	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	74,92/74,65	5,07/4,89	6,44/6,22	78
Iб	4-метилфенил*	159—160	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	79,54/79,29	5,71/5,48	5,99/5,86	60
Iв	4-метоксифенил *	167—169	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	70,86/70,58	5,34/5,13	5,70/5,48	58
Iг	4-фторфенил	178—179	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$	69,40/69,13	4,32/4,14	5,88/5,76	72
Iд	4-хлорфенил	202—204	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$	64,90/64,75	4,06/3,88	5,56/5,39	80
Iе	4-бромфенил	213—214	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$	55,48/55,27	3,49/3,31	4,81/4,60	78
Iж	4-йодфенил	207—208	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}_2$	48,06/47,89	3,10/2,87	4,17/3,99	70
Iз	3-йодфенил	204—205	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}_2$	48,00/47,89	2,16/2,87	4,08/3,99	58
Iи	3-нитрофенил	205—207	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$	62,44/62,22	4,00/3,73	10,52/10,36	46
Iк	4-нитрофенил	196—197	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$	62,38/62,22	3,90/3,73	10,54/10,36	58
Iл	3,4-диметокси-фенил*	167—168	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	67,16/67,36	5,48/5,30	5,18/4,91	56
Iм	спироциклопентил	98—100	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	71,11/70,92	6,62/6,45	7,03/6,89	83
Iн	спироциклогексил	133—135	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	72,04/71,88	7,12/6,96	6,58/6,44	80

* Константы соответствуют литературным данным [2]

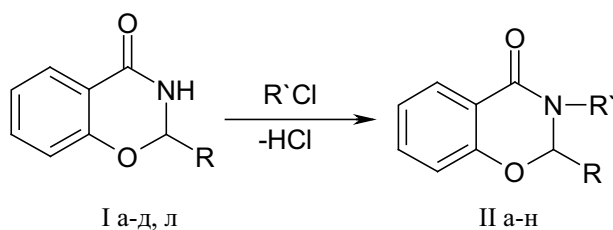


Схема 2

При прочих равных условиях, как и следовало ожидать, на выход 2-замещенных 3-ароил-1,3-бензоксазин-4-онов (II а-н) существенное влияние оказывает электрофильность ароильного фрагмента — введение в пара- положение его электроакцепторных заместителей (NO_2 , галогены) повышает, а донорных (CH_3 , OCH_3) снижает выход целевых веществ (табл. 2). Характер заместителей в арильной группе в положении 2 гетероцикла практически не оказывает влияния на выход соединений II.

Данные ЯМР ^1H -спектров подтверждают структуру ацильных производных ряда II. В них отсутствует сигнал NH-протона гетероцикла (табл. 2). В ИК-спектрах соединений ряда II, как и в случае исходных веществ I, сохраняются полосы поглощения $>\text{C}=\text{O}$ группы лактамного фрагмента вблизи $1670\text{—}1680\text{ см}^{-1}$.

Алкилирование соединений Ia, д, ж этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, бензилхлоридом, п-нитробензилхлоридом, п-метилбензилхлоридом и аллилбромидом в абс. ацетоне в присутствии безводного K_2CO_3 при многочасовом кипячении также приводит к образованию N-замещенных (табл. 3), о чем свидетельствуют данные ЯМР ^1H -спектров (табл. 4).

Как и в случае ацилирования I, выход продуктов реакции зависит, помимо прочих факторов, и от электрофильности действующего агента (табл. 3).

Об образовании N-алкильных производных в указанных условиях при алкилировании замещен-

Характеристика соединений II а-н

Соединения	R	R'	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Выход, %
					C	H	N	
IIа	Фенил	Бензоил	120—121	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	76,80/76,57	4,82/4,61	4,40/4,25	65
IIб	4-метилфенил	Бензоил	124—126	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	77,21/76,95	5,16/4,99	4,29/4,07	62
IIв	4-метоксифенил	Бензоил	137—138	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	73,79/73,52	4,92/4,77	3,78/3,55	64
IIг	3,4-диметоксифенил	Бензоил	152—154	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	71,21/70,94	5,16/4,92	3,78/3,60	65
IIд	4-фторфенил	Бензоил	173—174	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$	72,90/72,62	4,20/4,06	4,32/4,15	68
IIе	4-хлорфенил	Бензоил	169—170	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	69,57/69,33	4,00/3,88	3,07/3,85	67
IIж	4-хлорфенил	4-метилбензоил	166—168	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$	70,18/69,94	4,40/4,27	3,92/3,70	50
IIз	4-метоксифенил	4-бромбензоил	207—208	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$	60,47/60,28	3,82/3,68	3,39/3,20	72
IIи	4-метоксифенил	4-хлорбензоил	133—135	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$	67,18/67,09	4,31/4,09	3,84/3,55	70
IIк	4-метоксифенил	4-метилбензоил	137—138	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	75,02/73,99	5,16/5,13	3,88/3,75	46
IIл	3,4-диметоксифенил	4-фторбензоил	147—149	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$	67,86/67,82	4,72/4,45	3,68/3,44	76
IIм	3,4-диметоксифенил	4-метоксибензоил	154—155	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_6$	70,81/70,57	5,69/5,41	3,80/3,58	40
IIн	3,4-диметоксифенил	4-нитробензоил	177—178	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$	63,27/63,59	4,44/4,17	6,62/6,45	74

ных 1,4-бензоксазин-3-онов сообщается и в работе [4].

Замещение гетероциклического атома кислорода на азот под действием различных аминов известно для производных 3,1-оксазинов [5] и не изучено для соединений ряда I.

Многочасовое кипячение I а, в, е, м, н с анилином и его 4-метил-, 4-метокси-, 4-нитро-, 4-хлор- замещенными а ДМФА приводит к 1- замещенным ханазолинам IV а-с (схема 3) (табл. 5).

Положение 3 гетероцикла в указанных условиях реакции не затрагивается в отличие от 3,1-оксазинового цикла [5]. Структура соединений IV а-с согласуется с данными ЯМР ^1H - (табл. 4) и ИК-спектров. Выход производных хиназолина зависит от нуклеофильности действующего ароматического амина. Достаточно жесткие условия

реакции вызывают частичное осмоление и приводят к сравнительно невысокому выходу целевых веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль индивидуальности синтезированных соединений и за протеканием реакций осуществлен

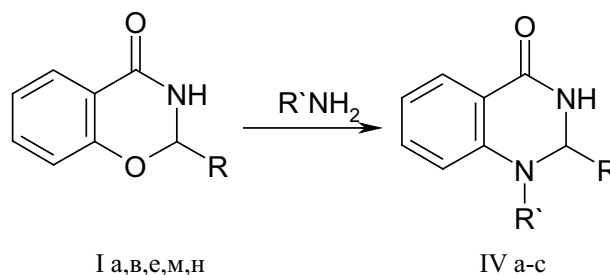


Схема 3

Характеристика соединений III а-з

Соединения	R	R'	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Выход, %
					C	H	N	
IIIа	Фенил	CH ₂ COOC ₂ H ₅	184—186	C ₁₇ H ₁₈ NO ₄	68,16/67,98	6,21/6,04	5,00/ 4,66	64
IIIб	Фенил	CH ₂ C ₆ H ₅	120—121	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	80,24/79,98	5,68/5,43	4,72/ 4,44	60
IIIв	Фенил	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -п	200—202	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₄	70,21/69,99	4,69/4,48	8,00/ 7,77	78
IIIг	Фенил	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -п	181—183	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂	80,48/80,22	6,04/5,81	4,50/ 4,25	50
IIIд	Фенил	CH ₂ CH=CH ₂	280*	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	77,22/76,96	5,94/5,70	10,82/10,55	68
IIIе	4-хлорфенил	CH ₂ COOC ₂ H ₅	182—183	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	62,34/62,49	4,90/4,66	4,29/ 4,05	62
IIIж	4-йодфенил	CH ₂ COOC ₂ H ₅	185—186	C ₁₈ H ₁₆ INO ₄	49,76/49,44	3,94/3,69	3,48/ 3,20	63
IIIз	4-йодфенил	CH ₂ C ₆ H ₅	124—125	C ₂₁ H ₁₆ INO ₂	57,38/57,15	3,92/3,65	3,30/ 3,17	69

* с разложением.

Данные ЯМР ¹H-спектров соединений I-IV

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д.
Ie	2,88 (1H, уш. с., CH-Ar); 7,14—7,68 (8H, м. H-аром); 9,15 (1H, уш. с., NH)
Im	1,62—1,78 (8H, с., H-цикла); 7,24—7,80 (4H, м. H-аром); 10,20 (1H, уш. с., NH)
In	1,60—1,80 (10H, с., H-цикла); 7,10—7,36 (4H, м. H-аром); 10,36 (1H, уш. с., NH)
Iб	2,38 (3H, с, CH ₃ -аром.); 2,87 (1H, уш. с., CH-аром.); 7,07—7,68 (13H, м. H-аром)
Ie	2,84 (1H, уш. с., CH-арил.); 7,12—7,80 (13H, м. H-аром)
Iж	2,40 (3H, с, CH ₃ -арил.); 2,92 (1H, уш. с., CH-аром.); 7,10—7,76 (13H, м. H-аром)
Iи	2,42 (3H, с, CH ₃ -арил.); 2,94 (1H, уш. с., CH-арил.); 7,14—7,72 (13H, м. H-аром)
IIIа	2,90 (1H, уш. с., CH-арил.); 3,38—3,40 (2H, м, CH ₂ -N<); 3,80—4,12 (5H, с., -OC ₂ H ₅)
IIIб	2,82 (2H, с, CH ₂ -арил.); 2,90—2,92 (1H, уш. с., CH-арил.); 7,28—8,00 (14H, м. H-аром)
IIIг	2,46—2,50 (3H, с, CH ₃ -арил.); 3,44 (2H, м, CH ₂ -N<); 2,86 (1H, уш. с., CH-арил.); 7,32—7,94 (13H, м. H-аром)
IVл	4,08 (3H, с., CH ₃ O-); 7,60—8,12 (12H, м. H-аром); 10,62 (1H, уш. с., NH)
IVм	1,60—1,80 (8H, с., H-цикла); 2,28—2,40 (3H, с, CH ₃ -аром.); 7,20—7,72 (8H, м. H-аром); 10,42 (1H, уш. с., NH)
IVс	1,64—1,76 (10H, с., H-цикла); 7,42—8,10 (8H, м. H-аром); 10,40 (1H, уш. с., NH)

на пластинах Silufol UV-254. Элюенты — индивидуальные растворители (диоксан, этанол, ТГФ, CCl_4) или их смеси в различных соотношениях. ЯМР ^1H -спектры зарегистрированы на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры записаны на приборе Spesord в вазелиновом масле.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,3-ДИГИДРО-1,3-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ (I)

Эквимольные количества салициламида и соответствующего оксосоединения нагревают при кипении в растворе абсолютного толуола (бензола) в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты или бензоата пиперидина в условиях азеотропной отгонки воды.

Таблица 5

Характеристика замещенных хиназолинов IV а-с

Соединения	R	R'	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Выход, %
					C	H	N	
IVa	Фенил	Фенил	204—206	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	80,19/79,97	5,52/5,37	9,60/9,32	42
IVб	Фенил	4-метилфенил	141—143	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	80,48/80,23	5,90/5,77	9,16/ 8,91	56
IVв	Фенил	4-метоксифенил	65—66	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	76,52/76,35	5,70/5,49	8,72/8,48	58
IVг	Фенил	4-нитрофенил	290*	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$	69,72/69,56	4,64/4,38	12,38/12,16	26
IVд	Фенил	4-хлорфенил	154—156	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$	71,90/71,74	4,72/4,52	8,54/8,36	36
IVе	4-бромфенил	Фенил	210—212	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$	63,54/63,32	4,16/3,99	7,62/7,38	44
IVж	4-бромфенил	4-метилфенил	168—170	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$	66,82/66,49	4,59/4,36	7,33/7,12	48
IVз	4-бромфенил	4-нитрофенил	>300*	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$	69,98/69,76	4,32/4,10	12,37/12,20	29
IVи	4-метоксифенил	Фенил	200—201	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	76,59/76,35	4,57/5,49	8,70/8,48	45
IVк	4-метоксифенил	4-метилфенил	172—174	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	76,45/76,29	6,58/6,40	8,29/8,08	46
IVл	4-метоксифенил	4-нитрофенил	280—282	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	67,39/67,19	4,70/4,56	11,34/11,19	37
IVм	Спироциклопентил	Фенил	177—178	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	77,90/77,67	6,78/6,52	10,21/10,06	44
IVн	Спироциклопентил	4-метилфенил	174—176	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	78,29/78,05	7,13/6,90	9,70/9,58	52
IVо	Спироциклопентил	4-нитрофенил	190—192	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$	70,04/69,89	5,78/5,54	9,17/9,05	36
IVп	Спироциклопентил	Фенил	180—182	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	78,30/78,05	7,12/6,90	9,70/9,58	45
IVр	Спироциклопентил	4-метилфенил	180—182	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	78,62/78,40	7,38/7,24	9,36/9,14	54
IVс	Спироциклопентил	4-нитрофенил	194—196	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$	70,78/70,58	6,11/5,92	8,88/8,66	32

* С разложением.

Характеристики и выходы синтезированных веществ представлены в табл. 1.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АЦИЛ-2,3-ДИГИДРО-1,3-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ (II)

Эквимольные количества соединения ряда I и триэтиламина растворяют в абсолютном толуоле, нагревают до 70—80 °С и постепенно прибавляют эквимольное количество соответствующего хлорангидрида карбоновой кислоты в небольшом количестве того же растворителя, после чего кипятят до нейтральной реакции среды. Охлаждают, отделяют хлоргидрат триэтиламина, отгоняют основную часть растворителя, остаток закристаллизовывают при сильном охлаждении. Очистку веществ проводят перекристаллизацией из этанола. Синтезированные соединения, их выход и характеристики в табл. 2.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛКИЛИРОВАНИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,3-ДИГИДРО-1,3-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ

Эквимольные количества исходного соединения I, алкилирующего реагента в присутствии прокаленного карбоната калия кипятят в абсолютном ацетоне в течение 10—20 часов (контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ). Ацетон отгоняют, к остатку добавляют воду для растворения неорганических солей. Оставшееся вещество отделяют, высушивают и перекристаллизовывают из этанола или изопропанола.

Синтезированные соединения ряда II представлены в табл. 3.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 1-АРИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ(V)

Эквимольные количества соединения I и соответствующего ароматического амина кипятят 8—10 часов в минимальном количестве ДМФА, охлаждают и выливают в холодную воду. После отделения образовавшегося твердого вещества его перекристаллизовывают из этанола.

Синтезированные соединения представлены в табл. 5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rieu J. P. / Synthesis and bradycardic activity of a series of substituted 3-amino-alkyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones as potent antiischemics/ J.P. Rieu // Eur. J. Med. Chem. — 1993. — V. 28, №9 — P. 683—688.
2. Benedini F. New antianginal nitro esters with reduced hypotensive activity. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-[(nitroxy)alkyl]-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-ones/ F. Benedini, G. Bertdini, R. Cereda // J. Med. Chem. — 1995. — V.38, №1. — P 130—136.
3. Husain M. I. Sythesis of some new 2-(4-tolyl)-3-(aroyl)-4-arylidenaminobenzoyl-4-oxo-4H-2,3-dihydro-1,3-benzoxazines as Possible Anticonvulsants/ M.I. Husain // J. Indian Chem. Soc. — 1987. — V.64. — P. 351—353.
4. Stefanic P. A synthesis of alkyl 4-alkyl-2hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2carboxylates / P. Stefanic, M. Brezник, N. Lah // Tetrahedron Lett. — 2001. — V. 42. — №31. — P. 5295—5297.
5. Botros S. Reaction of 2-ethoxycarbonyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one with amines / S. Botros, A. N. Osman // Egypt. J. Sci. — 1982(1983). — V. 25. — №6. — P. 579—582.

Коптева Наталья Ивановна — доцент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2208521

Толмачёва Алла Валерьевна — студент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2208521

Юрьев Александр Николаевич — студент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2208521

Крысин Михаил Юрьевич — профессор, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2208433

Kopteva Natalie I. — associate professor, Department of chemistry, Voronezh State University; tel.: (473) 2208521

Tolmacheva Alla Y. — student, Department of chemistry, Voronezh State University; tel.: (473) 2208521

Yuriev Alexandr N. — student, Department of chemistry, Voronezh State University; tel.: (473) 2208521

Krysin Mikhail Yu. — professor, Department of chemistry, Voronezh State University; tel.: (473) 2208433