

**Сu-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4-ОКСАЗИНО-, 1,4-ТИАЗИНО-
И 1,4-ОКСАЗЕПИНОХИНАЗОЛИНОВ**

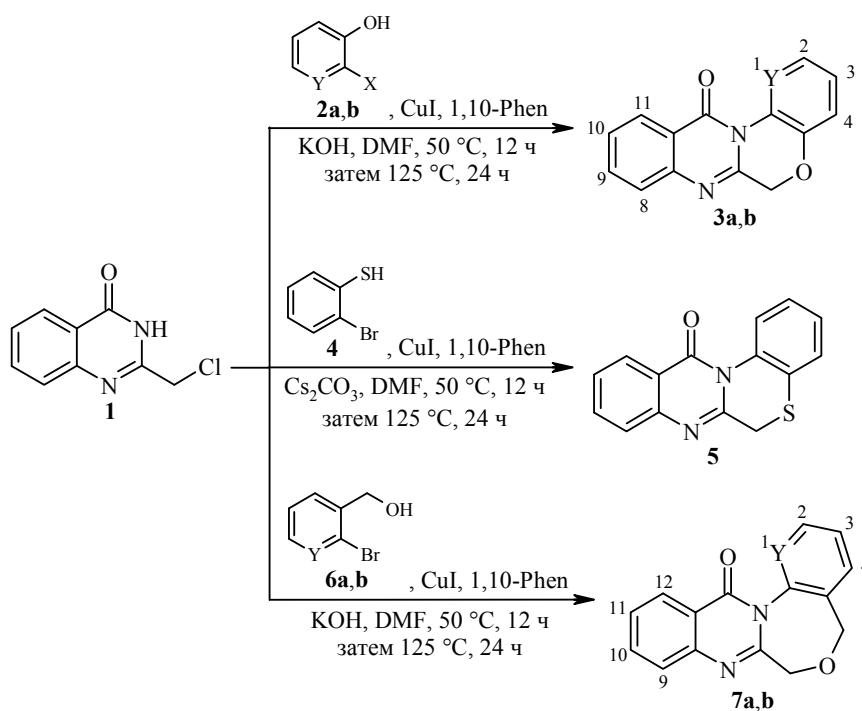
Ключевые слова: 6*H*-5-окса-7,12а-диазабензо[*a*]антрацен-12-он, 5*H*,7*H*-6-окса-8,13а-диазабензо[3,4]циклогепта[1,2-*b*]нафталин-13-он, 6*H*-5-тия-7,12а-диазабензо[*a*]антрацен-12-он, 2-хлорметилхиназолин-4-он, Сu-катализ.

Производные оксазино- [1] и тиазинохиназолинов [2] привлекают внимание как важные биологически активные соединения. Несколько методов синтеза 3,4-дигидро-1*H*,6*H*-[1,4]оксазино[3,4-*b*]хиназолин-6-онов изложено

в работе [3]. Вышеуказанные соединения образуются при взаимодействии 2-бромметил-3-(2-гидроксиэтил)хиназолинов с гидроксидом натрия. В результате реакции гидрохлорида антрапиловой кислоты и морфолин-2-она в хлороформе также образуется 3,4-дигидро-1*H*,6*H*-[1,4]оксазино[3,4-*b*]-хиназолин-6-он [3]. 12-Оксо-6,12-дигидрохиназолино[2,3-*c*][1,4]бензоксазин [4] был получен из антрапиловой кислоты и 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-она в присутствии POCl₃ и Et₃N [5] или из антрапиловой кислоты и 3,4-дигидро-2-хлорбензоксазина в присутствии Et₃N [6]. Похожим образом была получена гетероциклическая система 12-оксо-6,12-дигидрохиназолино[2,3-*c*]бензотиазин [6, 7]. Однако в литературе имеется очень мало данных, связанных с получением хиназолинобензоксазепиновых производных [8].

Получение производных 1,4-оксаино-, 1,4-тиазино- и 1,4-оксазепино-[2,3-*b*]хиназолинонов Cu-катализируемой tandemной реакцией 2-хлорметилхиназолин-4-она с 2-иодфенолом, 2-бром-3-гидроксипиридином, 2-бромтиофенолом, 2-бромбензиловым спиртом или 2-бром-3-гидроксиметилпиридином ранее не изучалось.

Мы проводили первую стадию реакции 2-хлорметилхиназолин-4-она (**1**) с 2-иодфенолом (**2a**) или 2-бром-3-гидроксипиридином (**2b**) в системе тв. KOH – CuI (20 моль. %) – 1,10-фенантролин (1,10-Phen, 20 моль. %) в ДМФА при 50 °С, чтобы избежать димеризации исходного соединения **1**, описанную в литературе [9]. В результате первой стадии реакции происходит селективное *O*-алкилирование фенольного или гидроксипиридинового производного. На второй стадии реакции происходит селективное внутримолекулярное Cu-катализируемое *N*-ариллирование хиназолинового интермедиата



2 a X = I, **b** X = Br; **2, 3, 6, 7 a** Y = CH, **b** Y = N

при 125 °С, приводящее к образованию продуктов **3a,b**. Похожим образом в присутствии твёрдого Cs₂CO₃ в качестве основания соединение **1** реагирует с 2-бромтиофенолом (**4**), образуя продукт **5** с выходом 52%. Мы получили новые производные оксазепинохиназолинонов **7a,b** тандемной реакцией *O*-алкилирования / *N*-ариллирования субстрата **1** 2-бромбензиловым спиртом (**6a**) или 2-бром-3-гидроксиметилпиридином (**6b**) в системе тв. КОН – CuI – 1,10-Phen – ДМФА.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury BB 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, стандарт ГМДС. Масс-спектры записаны на приборе Alliance Waters 2695 с детектором масс Waters 3100. Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 45 эВ) зарегистрирован на приборе Micromass Q-TOF. Леу-энкефалин (*m/z* 566.2771) использован для расчёта массы. Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05. 2-Хлорметилхиназолин-4-он (**1**) (Aldrich), Cs₂CO₃ (Acros), 1,10-фенантролин (Acros) использовали без дополнительной очистки, ДМФА (Acros) был осушен над молекулярными ситами.

1,4-Оксазино- 3a,b, 1,4-тиазино- (5) и 1,4-оксазепино[2,3-*b*]хиназолиноны 7a,b (общая методика). Суспензию 140 мг (0.70 ммоль) 2-хлорметилхиназолин-4-она (**1**), 0.70 ммоль 2-иодфенола (**2a**), 2-бром-3-гидроксипиридина (**2b**), 2-бромтиофенола (**4**), 2-бромбензилового спирта (**6a**) или 2-бром-3-гидроксиметилпиридина (**6b**), 27 мг (0.14 ммоль) CuI, 28 мг (0.14 ммоль) 1,10-фенантролина и 0.12 г (2.10 ммоль) тв. КОН (в синтезе соединения **5** использовали 0.68 г (2.10 ммоль) Cs₂CO₃) в 2 мл абс. ДМФА перемешивают при 50 °С в течение 12 ч, затем при 125 °С в течение 24 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOAc (20 мл). Фильтрат промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), H₂O (2 × 15 мл), сушат над Na₂SO₄. После очистки колоночной хроматографией (элюент EtOAc или EtOAc–гексан, 2:1) получают чистые соединения **3a,b, 5, 7a,b** в виде бесцветных кристаллов.

6H-5-Окса-7,12a-диазабензо[*a*]антрацен-12-он (3a) [5]. Выход 63 мг (36%). Т. пл. 117–119 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.98 (2H, с, 6-CH₂); 7.14–7.19 (2H, м, H-2,4); 7.26 (1H, т, *J* = 7.2, H-3); 7.53 (1H, т, *J* = 7.2) и 7.78 (1H, т, *J* = 7.2, H-9,10); 7.67 (1H, д, *J* = 7.6, H-1); 8.39 (1H, д, *J* = 8.4) и 8.39 (1H, д, *J* = 8.4, H-8,11). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 69.4 (CH₂); 117.6 (C-4); 120.8 (C-11a); 122.3 (C-8); 122.7 (C-1); 123.4 (C-2); 125.1 (C-12b); 127.0 (C-3); 127.5 (C-10); 127.6 (C-11); 134.7 (C-9); 146.0 (C-4a); 148.8 (C-7a); 149.1 (C-6a); 159.8 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 250 [M]⁺ (100), 221 (32), 195 (13), 144 (11), 132 (12), 119 (14), 76 (10). Найдено, *m/z*: 251.0817 [M+H]⁺. C₁₅H₁₁N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 251.0821.

6H-5-Окса-1,7,12a-триазабензо[*a*]антрацен-12-он (3b). Выход 18 мг (10%). Т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.02 (2H, с, 6-CH₂); 7.24–7.30 (1H, м, H-3); 7.49–7.55 (2H, м, H-4,9); 7.64 (1H, д, *J* = 8.0, H-8); 7.77 (1H, т, *J* = 8.0, H-10); 8.37–8.41 (2H, м, H-2,11). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 69.5 (CH₂); 123.2; 123.3; 125.9; 126.9; 127.7; 127.9; 134.8; 142.4; 142.5; 145.1; 145.6; 149.2; 158.7 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 251 [M]⁺ (100), 223 (41), 144 (11), 116 (14), 89 (14). Найдено, *m/z*: 252.0775 [M+H]⁺. C₁₄H₁₀N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 252.0773.

6H-5-Тиа-7,12a-диазабензо[*a*]антрацен-12-он (5) [7]. Выход 97 мг (52%). Т. пл. 114–116 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.87 (2H, с, 6-CH₂); 7.26 (1H, т, *J* = 8.0) и 7.35 (1H, т, *J* = 8.0, H-2,3); 7.49–7.73 (1H, м, H-4); 7.52 (1H, т, *J* = 8.0) и 7.78 (1H, т, *J* = 8.0, H-9,10); 7.65–7.67 (1H, м, H-8); 8.07 (1H, д, *J* = 8.0, H-1); 8.34 (1H, д, *J* = 8.0, H-11). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 36.5 (CH₂); 121.9; 126.3; 126.5; 126.9; 127.2 (2C); 127.7; 129.4; 130.1; 133.7; 134.8; 146.3; 152.0; 160.6 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):

266 [M]⁺ (100), 233 (39), 205 (8), 135 (8). Найдено, *m/z*: 267.0584 [M+H]⁺. C₁₅H₁₁N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 267.0592.

5H,7H-6-Окса-8,13а-диазабензо[3,4]циклогепта[1,2-*b*]нафталин-13-он (7а).
Выход 32 мг (17%). Т. пл. 199–201 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.21 (1H, д, *J* = 12.0), 4.57 (1H, д, *J* = 12.0) и 4.71 (2H, с, 5,7-CH₂); 7.48–7.59 (4H, м, H-1,2,3,4); 7.71–7.84 (3H, м, H-9,10,11); 8.37 (1H, д, *J* = 8.0, H-12). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 67.0 (CH₂); 67.8; 121.5; 127.0; 127.3; 127.8 (2C); 129.4 (2C); 129.7; 130.3; 134.8; 136.2; 146.9; 151.4; 160.6 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 [M]⁺ (97), 236 (100), 206 (25), 132 (26), 117 (14), 102 (10), 89 (17), 77 (10). Найдено, *m/z*: 265.0970 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 265.0977.

5H,7H-6-Окса-1,8,13а-триазабензо[3,4]циклогепта[1,2-*b*]нафталин-13-он (7б).
Выход 51 мг (28%). Т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.15 (1H, д, *J* = 16.0), 4.61 (1H, д, *J* = 16.0) и 4.71 (2H, с, 5,7-CH₂); 7.48 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 4.8, H-3); 7.55 (1H, т, *J* = 7.2) и 7.81 (1H, т, *J* = 7.2, H-10,11); 7.56 (1H, д, *J* = 7.2) и 8.38 (1H, д, *J* = 7.2, H-9,12); 7.87 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 1.2, H-4); 8.76 (1H, д, *J* = 4.8, *J* = 1.2, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 66.1 (CH₂); 67.6 (CH₂); 122.0; 124.7; 125.9; 127.4; 127.8; 127.9; 134.9; 139.4; 146.7; 150.0; 150.2; 150.6; 160.5 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 265 [M]⁺ (99), 236 (100), 206 (23), 179 (11), 90 (13). Найдено, *m/z*: 266.0937 [M+H]⁺. C₁₅H₁₂N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 266.0930.

Авторы благодарят Европейский социальный фонд за финансовую поддержку (проект № 2009/0197/IDP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. B. Reisner, B. J. Ludwig, E. Simon, T. Dejneka, R. D. Sofia, *Arzneim. Forsch.*, **27**, 766 (1977).
2. S. M. Abdel-Gawad, M. S. El-Gaby, M. M. Ghorab, *Farmaco*, **55**, 287 (2000).
3. I. Hermez, I. Szilagyi, L. Orfi, J. Kökösi, G. Szasz, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1413 (1993).
4. Y. D. Kulkarni, S. H. R. Abdi, V. L. Sharma, *J. Indian Chem. Soc.*, **61**, 720 (1984).
5. M. von Wantoch Rekowski, A. Stöbel, A. Giannis, A. Pyriochou, N. Papapetropoulos, A. Papapetropoulos, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 1288 (2010).
6. C. V. Reddy Sastry, K. Srinivasa Rao, V. S. H. Krishnan, K. Rastogi, M. L. Jain, *Synthesis*, 336 (1988).
7. B. Carpenter, J. McCarty, C. VanderWerf, *J. Org. Chem.*, **25**, 853 (1960).
8. F. A. Witt, J. Bergman, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 351 (2002).
9. L. M. Reddy, P. P. Reddy, P. S. N. Reddy, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **42B**, 2119 (2003).

Э. Абеле*, Ю. Попелис, Ю. Вишневская

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: abele@osi.lv

Поступило 12.03.2012