

Е. В. Громачевская\*, **В. Г. Кульневич**, Т. П. Косулина

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БЕНЗОКСАЗИНОВ

16\*. СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ  
2,4-ЗАМЕЩЁННЫХ 4*H*-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ

Разработана новая методика получения замещённых 4*H*-3,1-бензоксазинов через образование тетрафторборатов. Проведено замещение галогена в 2-( $\alpha$ -галогеналкил)-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазинах NH и SH нуклеофилами. Исследовано электрофильное замещение в аннелированное ароматическое ядро в ряду 2,4-замещённых 4*H*-3,1-бензоксазинов.

**Ключевые слова:** 2-аминопиридины, 4*H*-3,1-бензоксазины, масс-спектральный распад, нуклеофильное и электрофильное замещение, синтез.

Для синтеза 4*H*-3,1-бензоксазинов в большинстве случаев в качестве исходных веществ используют *o*-ациламинобензиловые спирты, которые подвергаются гетероциклизации в кислой среде [2, 3]. Схема образования бензоксазинового гетероцикла предполагает генерирование в исходном ароматическом субстрате карбониевого центра в *орто*-положении к группе  $\text{NHC(R)=O}$ , атом кислорода которой способен проявлять нуклеофильные свойства [4].

Нами разработаны методы синтеза 2,4-замещённых 4*H*-3,1-бензоксазинов ацилированием третичных *o*-аминофенилкарбинолов карбоновыми кислотами, их ангидридами или галогенангидридами в присутствии минеральных кислот или кислот Льюиса через образование соответствующих хлоридов [5], перхлоратов [6] и гексагалогенантимонатов [7]. При этом реакции ацилирования аминокарбинолов и гетероциклизации осуществляются в разработанных условиях последовательно [5–8]. Среди полученных нами 4*H*-3,1-бензоксазинов и их солей выявлены соединения, проявляющие гипноседативное действие [9], свойства регуляторов роста растений [10] и антидотную активность [11–14].

Развивая исследования в этой области, мы изучили взаимодействие *o*-аминофенилдиэтил(дифенил)карбинолов **1a,b** с хлор- или бромангидридами  $\alpha$ -галогеналкан- и фуранкарбоновых кислот **2a–g** в присутствии эфирата трёхфтористого бора. В результате синтезированы тетрафторбораты 4*H*-3,1-бензоксазиния **3a–g** (схема 1), выделенные из реакционной среды осаждением эфиром. Тетрафторбораты, благодаря их термостабильности и взрывобезопасности, более предпочтительны для дальнейшего применения, чем перхлораты [15].

Продукты **3a–e,g** получены в виде кристаллов с выходами от 60 до 75% (табл. 1), соль **3f** – в виде густой маслообразной жидкости. В ИК спектрах

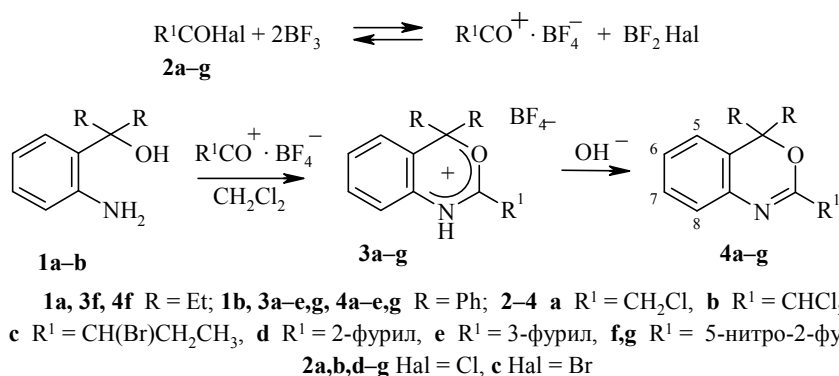
\* Сообщение 15 см. [1].

Характеристики тетрафторборатов 4H-3,1-бензоксазиния 3a–g

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Выход, %
		C	H	N	Hal		N <sup>+</sup> H	OCNH <sup>+</sup>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	
<b>3a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BClF <sub>4</sub> NO	<u>59.35</u> 59.82	<u>3.82</u> 4.06	<u>3.70</u> 3.32	<u>26.62</u> 26.43	195–197	2230	1670	1100–1000	75
<b>3b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BCl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> NO	<u>54.95</u> 55.30	<u>3.72</u> 3.54	<u>3.15</u> 3.07	<u>32.41</u> 32.21	180–183	2350	1640	1110–1020	73
<b>3c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> BBrF <sub>4</sub> NO	<u>55.52</u> 55.91	<u>4.48</u> 4.28	<u>2.61</u> 2.83	<u>31.85</u> 31.55	177	2750	1650	1120–1010	65
<b>3d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	<u>65.10</u> 65.63	<u>4.42</u> 4.10	<u>2.95</u> 3.19	<u>17.80</u> 17.30	170	2220	1640	1120–1010	70
<b>3e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	<u>65.71</u> 65.63	<u>3.90</u> 4.13	<u>3.50</u> 3.19	<u>17.10</u> 17.30	149	2235	1640	1100–990	72
<b>3f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>49.35</u> 49.51	<u>4.10</u> 4.41	<u>7.51</u> 7.22	<u>19.84</u> 19.58	–*	2710	1650**	1100–1020	55
<b>3g</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.80</u> 59.53	<u>3.27</u> 3.54	<u>5.51</u> 5.79	<u>15.90</u> 15.69	142–144	2720	1660***	1120–1020	60

\* Вязкое масло.

\*\* Другие полосы в ИК спектре: 1525, 1330 (NO<sub>2</sub>).\*\*\* Другие полосы в ИК спектре: 1510, 1340 (NO<sub>2</sub>).



солей **3a–g** наблюдаются полосы поглощения в области 2750–2220 см<sup>-1</sup>, обусловленные наличием кватернизованного атома азота в группе N<sup>+</sup>H, полосы валентных колебаний фрагмента OCNH<sup>+</sup> при 1670–1640 см<sup>-1</sup> и аниона BF<sub>4</sub><sup>-</sup> при 1120–990 см<sup>-1</sup>.

Основания **4a–g** получены депротонированием соответствующих солей **3a–g** 5% раствором щёлочи.

Константы и спектральные характеристики *4H*-3,1-бензоксазинов **4a,c,d,g** соответствуют литературным данным [6–8]. Спектральные характеристики и данные элементного анализа новых соединений **4b,e,f** представлены в табл. 2, 3.

Т а б л и ц а 2

Физико-химические характеристики *4H*-3,1-бензоксазинов **4b,e–f,h–n**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R <sub>f</sub> *	Выход, %
		С	Н	N			
<b>4b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO	68.35	4.17	3.49	165–166	0.85	85.0
		68.49	4.11	3.80			
<b>4e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	82.20	4.71	3.62	208	0.80	70.0
		82.03	4.88	3.99			
<b>4f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	63.82	5.52	9.14	117–119	0.28	55.0
		63.99	5.33	9.33			
<b>4h</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NOS	77.61	6.40	3.56	76–78	0.87	50.0
		77.48	6.50	3.62			
<b>4i</b>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	81.32	7.11	7.43	61–63	0.16	72.5
		81.05	7.07	7.56			
<b>4j</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	81.82	6.65	7.42	161–162	0.35	85.6
		81.64	6.80	7.33			
<b>4k</b>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	81.25	7.32	7.28	92–94	0.29	75.0
		81.05	7.07	7.56			
<b>4l</b>	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O	81.67	7.55	6.52	112–114	0.15	82.0
		81.91	7.37	6.82			
<b>4m</b>	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	83.32	5.25	7.02	135–138	0.25	51.0
		83.05	5.68	7.17			
<b>4n</b>	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	83.44	5.63	6.70	83–85	0.22	55.0
		83.14	5.98	6.93			

\* Элюенты: бензол–ацетон, 4:1 (соединение **4b**); бензол–эфир, 4:1 (соединения **4e,h–k**) и бензол (соединения **4f,l–n**).

В 4*H*-3,1-бензоксазинах гетероцикл аннелирован с бензольным кольцом и связан с ним сопряжением по азотиновой связи, поэтому связь С=N гетероцикла мало реакционноспособна [6]. В литературе для 4*H*-3,1-бензоксазинов описаны реакции, идущие как с раскрытием гетероцикла, так и с его трансформацией. К первым относятся реакции гидролиза, приводящие к замещённым *o*-гидроксиметиланилидам [16], ко вторым – образование под действием нуклеофилов и восстановителей 3,4-дигидрохиназолинов [17–19] и 1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазинов [20]. В системе NaNH<sub>2</sub>–NH<sub>3</sub> гетероцикл в 2,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазине подвергается циклическому сжатию через промежуточный индол-2,3-оксид-анион путем внутримолекулярной перегруппировки Виттига с образованием 3-гидрокси-2,3-дифенилиндола [20].

Одной из целей настоящей работы является исследование химической активности замещённых 4*H*-3,1-бензоксазинов. Введение в их структуры новых функциональных групп в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами может привести к получению новых соединений с потенциальной биологической активностью [3].

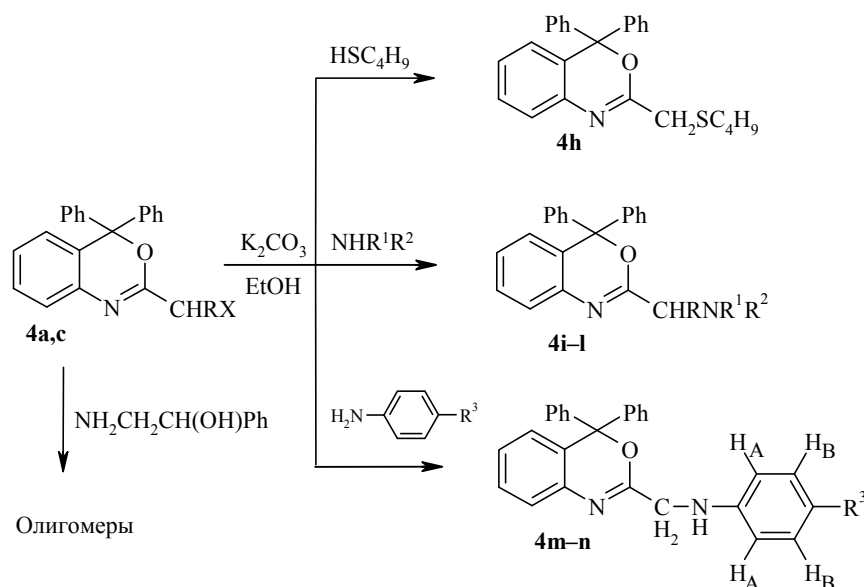
Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики 4*H*-3,1-бензоксазинов 4**b**,**e**,**f**,**h**–**n**

Соединение	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)
<b>4b</b>	1610 (C=N)	6.72 (1H, д, <sup>3</sup> J <sub>7,8</sub> = 6.5, H-8); 7.00 (1H, с, CHCl <sub>2</sub> ); 7.22 (10H, м, H 2Ph); 7.35 (2H, м, H-5,7); 7.47 (1H, д, д, <sup>3</sup> J <sub>6,5</sub> = 6.5, <sup>3</sup> J <sub>6,7</sub> = 7.0, H-6)
<b>4e</b>	1625 (C=N)	6.82 (1H, м, H-4'); 6.95 (4H, м, H Ar); 7.00–7.20 (10H, м, H 2Ph); 7.34 (1H, д, д, <sup>3</sup> J <sub>4',5'</sub> = 1.9, <sup>4</sup> J <sub>2',5'</sub> = 1.5, H-5'); 7.90–7.95 (1H, м, H-2')
<b>4f</b>	1620 (C=N); 1550, 1330 (NO <sub>2</sub> )	0.80 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>3</sub> ); 1.05 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>3</sub> ); 1.65, 1.80, 2.05 и 2.23 (всего 4H, четыре к, <sup>3</sup> J = 7.0, 2CH <sub>2</sub> ); 6.70–6.90 (4H, м, H Ar); 7.11 (1H, д, H-3'); 7.30 (1H, д, <sup>3</sup> J <sub>3',4'</sub> = 3.0, H-4')
<b>4h</b>	1625 (C=N)	0.95–1.15 (7H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.20 (2H, т, <sup>3</sup> J = 6.0, SCH <sub>2</sub> Pr); 3.26 (2H, с, CH <sub>2</sub> S); 6.67–6.77 (4H, м, H Ar); 7.00–7.25 (10H, м, H 2Ph)
<b>4i</b>	1620 (C=N)	1.00 (6H, т, <sup>3</sup> J = 6.5, 2CH <sub>3</sub> ); 2.52 (4H, к, <sup>3</sup> J = 6.5, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.23 (2H, с, NCH <sub>2</sub> ); 6.56–6.64 (4H, м, H Ar); 7.01–7.20 (10H, м, H 2Ph)
<b>4j</b>	1640 (C=N)	1.33–1.39 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> пиперидин); 2.27 (4H, т, <sup>3</sup> J = 5.0, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> пиперидин); 3.12 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.65–7.10 (4H, м, H Ar); 7.15–7.45 (10H, м, H 2Ph)
<b>4k</b>	1615 (C=N); 3300 (NH)	0.98 (9H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.50 (1H, уш. с, NH); 3.38 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.50–6.80 (4H, м, H Ar); 7.00–7.30 (10H, м, H 2Ph)
<b>4l</b>	1630 (C=N)	0.65 (3H, т, <sup>3</sup> J = 6.0, CH <sub>3</sub> ); 1.30–1.60 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> пиперидин); 1.60–1.80 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.45–2.60 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> пиперидин); 3.10 (1H, т, <sup>3</sup> J = 6.5, CH); 6.63 (1H, д, <sup>3</sup> J <sub>7,8</sub> = 7.0, H-8); 7.00–7.20 (3H, м, H-7,6,5); 7.25–7.40 (10H, м, H 2Ph)
<b>4m</b>	1620 (C=N); 3410 (NH)	3.92 (2H, д, <sup>3</sup> J = 5.5, CH <sub>2</sub> ); 5.20 (1H, уш. с, NH); 6.45–7.00 (9H, м, H Ar, H NPh); 7.10–7.45 (10H, м, H 2Ph)
<b>4n</b>	1620 (C=N); 3400 (NH)	2.68 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.95 (1H, уш. с, NH); 4.23 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.45 (2H, д, <sup>3</sup> J <sub>AB</sub> = 8.0, H Ar); 6.80 (2H, д, <sup>3</sup> J <sub>AB</sub> = 8.0, H Ar); 6.90–7.10 (4H, м, H Ar); 7.15–7.40 (10H, м, H 2Ph)

Взаимодействие 2-(1-галогеналкил)-4*H*-3,1-бензоксазинов **4a,c** с меркаптаном и аминами даёт соответствующие серу- и азотсодержащие соединения **4h–n** с сохранением бензоксазиновой системы (схема 2, табл. 2, 3). Реакции осуществляются в кипящем абсолютном спирте при полуторакратном избытке нуклеофильного реагента в присутствии  $K_2CO_3$  [21].

Схема 2



**4 i–k** R = H, **i** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et, **j** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, **k** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *t*-Bu,  
**l** R = Et, R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, **m** R<sup>3</sup> = H, **n** R<sup>3</sup> = Me,  
**a** X = Cl, **b** X = Br

Отмечено, что реакция замещения хлора в бензоксазине **4a** на остаток бутилмеркаптана в условиях методики [21] проходит в течение 18–20 ч с образованием продукта **4h**. Соединение **4a** в этих же условиях при взаимодействии с диэтиламином, пиперидином, *трет*-бутиламином, и бензоксазин **4c** с пиперидином (6–7 ч) образуют соответствующие аминоалкилзамещённые бензоксазины **4i–l** (табл. 2). Реакция бензоксазина **4a** с анилином и 4-метиланилином происходит, а с более слабым нуклеофилом, 4-нитроанилином – нет; взаимодействие с  $\alpha$ -фенилэтаноломином сопровождается получением смолообразных веществ из-за вероятной дегидратации, а затем полимеризации продукта реакции.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **4k,m,n**, содержащих фрагмент –CH<sub>2</sub>–NH–, имеется потенциальная возможность определения вицинальной КССВ указанного фрагмента. Но в связи с тем, что ядро атома <sup>14</sup>N имеет спиновое число равное 1 и, следовательно, обладает квадрупольным моментом [22], резонансные сигналы протонов N–H уширены. Однако в спектре 4,4-дифенил-2-(фениламинометил)-4*H*-3,1-бензоксазина (**4m**) наблюдается дублетное расщепление протонов метиленовой группы с КССВ <sup>3</sup>J = 5.5 Гц.

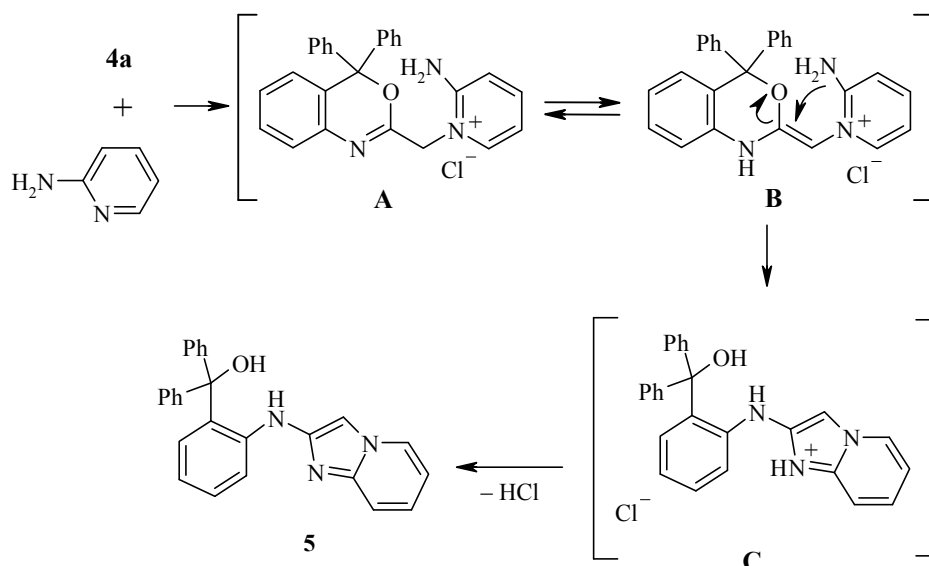
В спектре соединения **4n** зарегистрированы характерные сигналы ароматических протонов заместителя, входящих в систему  $A_2B_2$ , с  $^3J_{AB} = 8.0$  Гц. Химический сдвиг метинового протона боковой цепи в спектре 2-дихлорметил-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазина (**4b**) в слабом поле можно объяснить дезэкранирующим влиянием заместителей. Для фурановых протонов в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **4e,f** наблюдаются общеизвестные закономерности [23]. Отметим смещение сигналов протонов фуранового цикла Н-2' и Н-5' в спектре 4,4-дифенил-2-(3-фурил)-4*H*-3,1-бензоксазина (**4e**) в слабое поле, по сравнению с сигналом Н-4', как результат электроноакцепторного влияния атома кислорода фуранового цикла (табл. 3).

ИК спектры бензоксазинов **4b,e,f,h-n** содержат полосы валентных колебаний сопряжённой азометиновой группы при  $1640-1610\text{ см}^{-1}$  (табл. 3), что также подтверждает их структуры.

Взаимодействие 4,4-дифенил-2-хлорметил-4*H*-3,1-бензоксазина (**4a**) с 2-амино-5-хлорпиридином в условиях методики [21] проходит необычно с образованием новой тетрациклической системы 12,12-дифенил-9-хлор-5,12-дигидропиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*b*]хинолина [24].

Иначе протекает реакция бензоксазина **4a** с 2-аминопиридином. В аналогичных условиях получены бесцветные кристаллы [2-(имидазо[1,2-*a*]-пиридин-2-иламино)фенил]дифенилметанола (**5**), структура которого доказана спектральными методами. В реакцию бензоксазина **4a** как с 2-аминопиридином, так и с 2-амино-5-хлорпиридином вступают оба атома азота реагента. Реакция (~6 ч) осуществляется через промежуточные состояния **A**, **B** и **C** с разрывом бензоксазинового кольца [24]. Образование продукта **5** происходит за счёт депротонирования катиона **C** (схема 3).

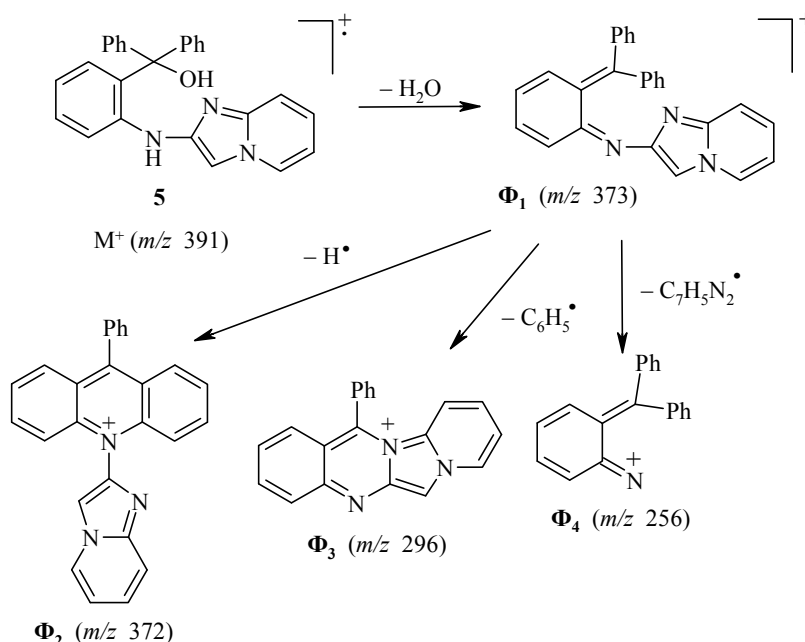
Схема 3



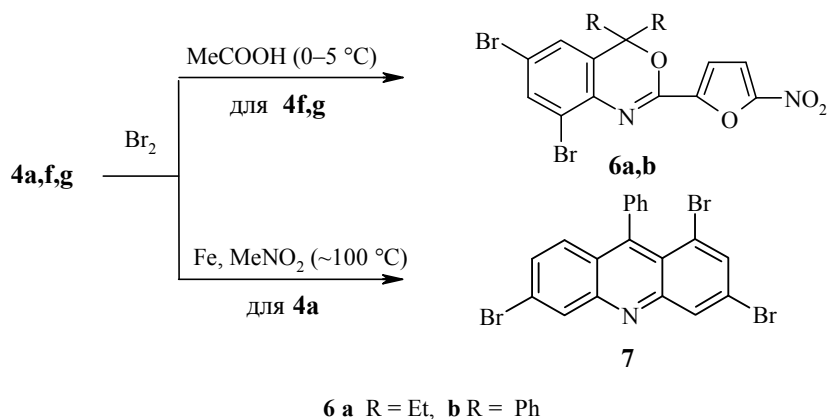
В ИК спектре соединения **5** (см. экспериментальную часть) наблюдается полоса валентных колебаний группы NH при  $3310\text{ см}^{-1}$ . Широкая полоса поглощения в области  $3200\text{--}2850\text{ см}^{-1}$  свидетельствует о наличии в составе этого соединения гидроксильной группы, участвующей в образовании хелатной структуры [25]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  положение сигнала протона группы OH в слабых полях свидетельствует о её участии в образовании водородных связей [26].

Структуру соединения **5** также подтверждают данные масс-спектра присутствием пика молекулярного иона. Схема его первоначальной фрагментации включает потерю молекулы  $\text{H}_2\text{O}$  с образованием иона  $\Phi_1$  (схема 4), что при наличии доноров протонов [27] указывает на присутствие в исследуемой структуре гидроксильной группы. Далее ион  $\Phi_1$  элиминирует атом водорода, фенильный радикал или радикал массой 117 у. е., который имеет структуру пиридиноимидазольного радикала, образуя катионы  $\Phi_2\text{--}\Phi_4$ .

Схема 4



Взаимодействие ряда 2,4-замещённых 4*H*-3,1-бензоксазинов **4a,c–g** с электрофильными реагентами рассмотрено на примере бромирования 2-(5-нитро-2-фурил)-4,4-диэтил(дифенил)-4*H*-3,1-бензоксазинов **4f,g** бромом в уксусной кислоте при комнатной температуре [28] (схема 5). При этом получены соответствующие 6,8-дибромзамещённые бензоксазины **6a,b** с выходами 65 и 70% соответственно, характеристики которых идентичны описанным нами ранее [29], где эти продукты были получены как побочные при бромировании 2-(5-нитро-2-фурил)-4,4-диэтил(дифенил)-1,2-дигидро-4*H*-3,1-бензоксазинов. Соединения **4d,e**, имеющие во втором положении гетероцикла незамещённые фурильные заместители, в ходе описываемой реакции осмоляются.

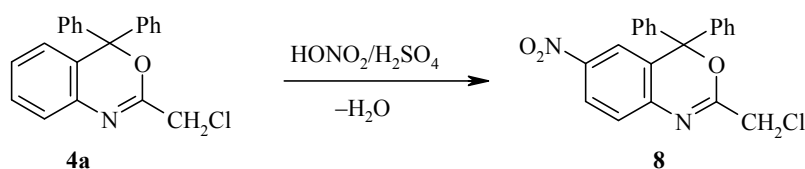


2-(1-Галогеналкил)-4*H*-3,1-бензоксазины **4a,c** в указанных условиях не бромруются. При повышении температуры реакционной массы до 70–80 °С происходит разрушение гетероцикла, сопровождающееся осмолением.

При бромировании бензоксазина **4a** в кипящем нитрометане получено вещество жёлтого цвета **7** (схема 5). В масс-спектре этого соединения имеется специфическая группа пиков молекулярных ионов (кластер):  $[M]^+$ ,  $[M+2]^+$ ,  $[M+4]^+$ ,  $[M+6]^+$ . Распределение интенсивностей пиков здесь характерно для ионов, содержащих три атома брома, и находится в полном соответствии с правилами аддитивности [30].

ИК спектр соединения **7** содержит характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сопряжённых связей =CH и C=C и ароматического ядра [25, с. 87]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  также подтверждает наличие ароматических протонов и отсутствие сигнала протонов метиленовой группы. Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и масс-спектрометрии, полученный продукт **7** представляет собой 1,3,6-трибром-9-фенилакридин.

Ранее [5] мы описали нитрование хлорида 2,4,4-триметил-4*H*-3,1-бензоксазиния нитрующей смесью на холоду и продукт мононитрования с сохранением гетероцикла (выход до 67%). Нитрование 4,4-дифенил-2-хлорметил-4*H*-3,1-бензоксазина (**4a**) в тех же условиях проходит с образованием соответствующего продукта **8** (с низким выходом 15–20%) и сопровождается сильным осмолением (схема 6). Возможно, это связано с C–H кислотностью метиленовой группы исходного бензоксазина **4a**, которая способствует 1,3-прототропному сдвигу кратной связи в экзоциклическое положение с последующей олигомеризацией.



ИК спектр соединения **8** имеет интенсивные полосы поглощения валентных колебаний азометиновой связи и нитрогруппы. Из спектра ЯМР



<sup>1</sup>H этого продукта, где вицинальные ароматические протоны H-8 и H-7 имеют дублетные сигналы, а сигнал протона H-5 резонирует в виде синглета, следует, что гетероцикл ориентирует ион нитрония в положение 6 аннелированного ароматического кольца бензоксазина **4a** с образованием 6-нитро-4,4-дифенил-2-хлорметил-4*H*-3,1-бензоксазина (**8**).

Полученные экспериментальные данные указывают, что течение реакции нуклеофильного замещения галогена в 2-( $\alpha$ -галогеналкил)-4*H*-3,1-бензоксазинах с алифатическими и ароматическими аминами происходит традиционно с сохранением гетероцикла. В случае  $\alpha$ -аминопиридинов реакция идёт с участием пиридинового азота и раскрытием оксазинового кольца с получением замещённого 2-аминофенилметанола. Электрофильное замещение в аннелированное ароматическое ядро бензоксазинов определяется структурой заместителя во втором положении гетероцикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord IR-75 при комнатной температуре в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборах Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub> (соединение **4b**), Tesla 60 (60 МГц) в CCl<sub>4</sub> (соединение **4e**), CDCl<sub>3</sub> (соединения **4h–j**) и (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (соединения **4k,m,n**), Bruker AC-200 (200 МГц) в CDCl<sub>3</sub> (соединения **4f,l**), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian CH-6, прямой ввод, температура камеры ионизации 50–180 °С, энергия ионизации электронов 70 эВ. ТСХ осуществлялся на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары иода.

Замещённые *o*-аминобензиловые спирты **1a,b** синтезированы из метилантранилата по методике [31].

**Тетрафторборат 2-(1-бромпропил)-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазиния (**3c**).** К охлаждённой до 0 °С смеси 4.56 г (20 ммоль) бромангидрида  $\alpha$ -броммасляной кислоты и 2.84 г (20 ммоль) эфирата трёхфтористого бора в 10 мл хлористого метилена добавляют порциями при перемешивании 2.75 г (10 ммоль) *o*-аминофенилдифенилкарбинола (**1b**). При этом смесь приобретает сине-зелёную окраску. Наблюдается слабый тепловой эффект. Через 30 мин смесь нагревают до температуры кипения растворителя и перемешивают в течение 3 ч. Затем, после охлаждения, из реакционной смеси абсолютным эфиром осаждают соль **3c**. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат на воздухе. Выход 3.2 г (65%).

Соли **3a,b,d–g** получают аналогично, используя хлорангидриды соответствующих кислот.

**2-(1-Бромпропил)-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазин (**4c**).** Смесь 0.89 г (1.8 ммоль) соли **3c** и 10 мл 5% водного раствора КОН перемешивают при нагревании на кипящей водяной бане 10 мин. Затем органическую часть экстрагируют эфиром, сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; растворитель отгоняют, образовавшийся осадок перекристаллизовывают из смеси петролейного эфира и четырёххлористого углерода, 1:1. Выход продукта 0.54 г (80%), константы бензоксазина **4c** соответствуют литературным [8].

**Бензоксазины 4a,b,d–g** получают аналогично.

**2-Диэтиламинметил-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазин (**4i**).** Смесь 0.6 г (1.8 ммоль) бензоксазина **4a**, 0.31 мл (3 ммоль) диэтиламина и 0.3 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 7 мл абсолютного спирта нагревают при перемешивании на водяной бане до температуры кипения растворителя и кипятят в течение 6 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждают, осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают, выделяющийся при этом сырой продукт перекристаллизовывают из спирта. Выход бензоксазина **4i** 0.48 г.

**Бензоксазины 4h,j-n, 5** получают аналогично. Время синтеза 2-бутилсульфанилметил-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазина (**4h**) составляет 20 ч.

**2-(1-Пиперидинопропил)-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазин (4i)** получают аналогично соединению **4i**, в результате замещения брома в бензоксазине **4c** на остаток пиперидина.

**2-[(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-иламино)фенил]дифенилметанол (5)**, массой 0.39 г очищают методом колоночной хроматографии. Сорбент – силикагель марки L 40/100. Элюент бензол–ацетон, 1:2. Диаметр колонки 3 см, высота слоя сорбента 10 см. Выделяют фракцию с  $R_f$  0.83, массой 0.17 г (45%). Т. пл. 207–209 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310 (NH); 3200–2850 (OH); 1540 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.45 (1H, д,  $^3J_{3,4'} = 6.5$ , H-3'); 6.65 (1H, м, H-7); 6.75 (1H, м, H-6); 7.05–7.30 (14H, м, H 2Ph, H-4',5',6', NH); 7.45 (1H, с, H-3); 7.63 (1H, д,  $^3J_{7,8} = 5.0$ , H-8); 8.25 (1H, д,  $^3J_{5,6} = 4.5$ , H-5); 8.57 (1H, с, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 391  $[\text{M}]^+$  (14), 373 (65), 372 (75), 296 (60), 256 (100), 187 (38), 148 (47), 118 (40), 105 (48), 78 (71), 77 (75). Найдено, %: C 79.25; H 5.72; N 10.33.  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 79.77; H 5.41; N 10.73.

**1,3,6-Трибром-9-фенилакридин (7)**. Смесь 1.03 г (3 ммоль) 2-хлорметил-4*H*-3,1-бензоксазина (**4a**) и 0.5 г порошка восстановленного железа в 5 мл нитрометана нагревают при перемешивании до температуры кипения растворителя. При этом постепенно добавляют 2.88 г (0.9 мл, 18 ммоль) брома, после чего реакционную массу перемешивают 1.5 ч в указанных условиях. По окончании реакции (контроль ТСХ) неорганическую часть отфильтровывают, из фильтрата растворитель упаривают, остаток обрабатывают водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , перекристаллизовывают из спирта и сушат. Выход 0.37 г (25%),  $R_f$  0.75 (бензол). Т. пл. 220 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3070, 1580, 1570 (C=CHар); 1610 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.25–7.90 (8H, м, H Ph, H-4,5,8); 7.90–8.40 (2H, м, H-2,7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 495  $[\text{M}+6]^+$  (13), 493  $[\text{M}+4]^+$  (42), 491  $[\text{M}+2]^+$  (40), 489  $[\text{M}]^+$  (13), 413 (30), 253 (55), 251 (31), 126 (100), 112 (40), 100 (17), 87 (10). Найдено, %: C 46.75; H 2.34; N 2.70; Br 48.56.  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{Br}_3\text{N}$ . Вычислено, %: C 46.38; H 2.05; N 2.85; Br 48.72.

**6-Нитро-2-хлорметил-4,4-дифенил-4*H*-3,1-бензоксазин (8)**. К 1.03 г (3 ммоль) бензоксазина **4a** при охлаждении (ледяная баня с солью) постепенно в течение 30 мин добавляют нитрующую смесь (2.1 мл ( $d = 1.5$ )  $\text{HNO}_3$  + 3 мл ( $d = 1.84$ )  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), приготовленную заранее при охлаждении. Смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре, затем выливают на толчёный лёд и нейтрализуют раствором бикарбоната натрия. При слабощелочной реакции выпадает осадок, его отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Полученный продукт очищают хроматографированием на колонке (сорбент  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (нейтральный), элюент – бензол). Выделяют фракцию с  $R_f$  0.29. Выход 0.2 г (18%). Т. пл. 137–139 °С (бензол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3160, 1590, 1570 (C=CHар); 1620 (C=N); 1490, 1330 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.32 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.20–7.70 (10H, м, H 2Ph); 8.05 (1H, д,  $^3J_{8,7} = 8.7$ , H-8); 8.22 (1H, д,  $^3J_{7,8} = 8.7$ , H-7); 8.27 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 66.71; H 3.85; Cl 9.45; N 7.28.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 66.58; H 3.99; Cl 9.36; N 7.40.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Громачевская, А. С. Пилипенко, А. В. Бутин, В. Е. Заводник, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 125 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 106 (2010)].
2. Е. В. Громачевская, Ф. В. Квитковский, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 161 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 137 (2003)].
3. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Э. В. Долбилкина, Е. Н. Козьминых, В. Э. Колла, С. А. Шеленкова, *Хим.-фарм. журн.*, № 9, 32 (1998).
4. С. С. Мочалов, Р. А. Газзаева, А. Н. Федотов, Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефилов, *ХГС*, 922 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 794 (2003)].

5. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 537 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 460 (1993)].
6. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. Л. Чехун, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 542 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 465 (1993)].
7. В. Г. Кульневич, Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, *ХГС*, 953 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 776 (1984)].
8. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Д. П. Ельчинов, Т. П. Косулина, А. Л. Чехун, *ХГС*, 547 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 469 (1993)].
9. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина, Т. М. Колесникова, А. С. Саратиков, Н. С. Лившиц, А. с. СССР 1279214; *Б. И.*, № 47, 289 (1986).
10. Е. В. Громачевская, Н. И. Ненько, В. Г. Кульневич, В. П. Смоляков, Пат. РФ 2206566; *Б. И.*, № 17, 680 (2003).
11. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. А. Бородавко, Л. И. Исакова, В. Д. Стрелков, Пат. РФ 2316209; *Б. И.*, № 4, 409 (2008).
12. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. А. Бородавко, Л. И. Исакова, В. Д. Стрелков, Пат. РФ 2316210; *Б. И.*, № 4, 410 (2008).
13. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. А. Бородавко, Л. И. Исакова, В. Д. Стрелков, Пат. РФ 2316211; *Б. И.*, № 4, 410 (2008).
14. Е. В. Громачевская, А. В. Бутин, А. С. Пилипенко, Г. Д. Крапивин, А. А. Бородавко, Л. И. Исакова, В. Д. Стрелков, Пат. РФ 2345083; *Б. И.*, № 3, 1222 (2009).
15. В. В. Ищенко, Т. С. Шуляк, В. Н. Хиля, *ХГС*, 306 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 274 (2002)].
16. S. A. Glover, K. M. Jones, I. R. McNee, C. A. Rowbottom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1367 (1996).
17. C. Paal, O. Commerell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 1866 (1894).
18. C. Paal, O. Commerell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 2427 (1894).
19. A. R. Ossman, H. M. Safwat, M. A. Aziza, *Indian J. Chem.*, **B24**, 333 (1985).
20. R. R. Schmidt, V. Beitzke, *Chem. Ber.*, **116**, 2115 (1983).
21. R. Lakhan, R. L. Singh, *J. Prakt. Chem.*, **330**, 299 (1988).
22. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, Ю. Ю. Самитов, А. И. Хаяров, В. Т. Дубоносов, *ХГС*, 101 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 86 (1990)].
23. *Успехи химии фурана*, под ред. Э. Я. Лукевица, Зинатне, Рига, 1978, с. 25.
24. Е. В. Громачевская, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 1586 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1373 (2004)].
25. А. Кросс, *Введение в практическую инфракрасную спектроскопию*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, с. 91.
26. Л. А. Казизина, Н. Б. Куплетская, *Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии в органической химии*, Высш. школа, Москва, 1979, с. 234.
27. Г. Будзикович, К. Джерасси, Д. Уильямс, *Интерпретация масс-спектров органических соединений*, Мир, Москва, 1966.
28. V. Alhede, N. Gelting, H. Preikschat, GB Pat. Appl. 2053900.
29. Е. В. Громачевская, Г. Д. Крапивин, В. Е. Заводник, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1391 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1209 (1997)].
30. Р. Джонстон, *Руководство по масс-спектрометрии для химиков-органиков*, Мир, Москва, 1975, с. 230.
31. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина, В. С. Пустоваров, *ХГС*, 842 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 692 (1988)]

НИИ ХГС Кубанского государственного  
технологического университета,  
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия  
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило 26.10.2010  
После доработки 7.11.2011