

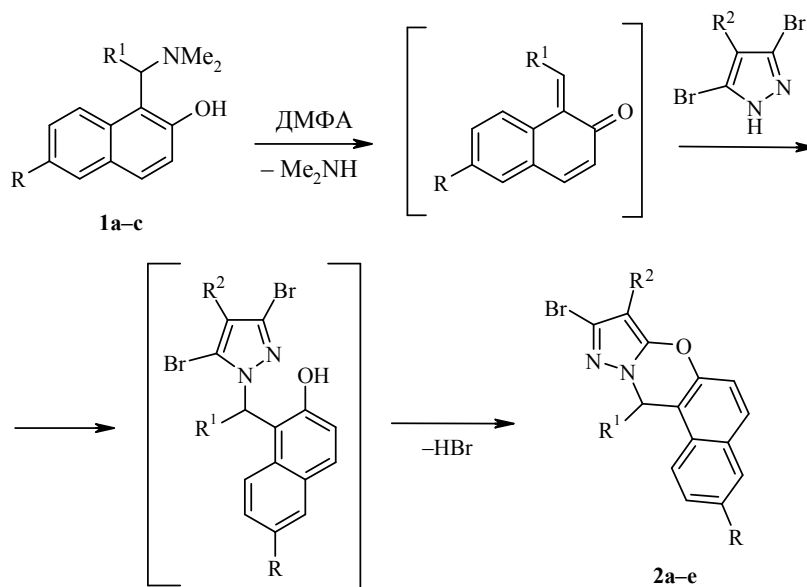
В. А. Осянин*, В. Ю. Накушнов, Ю. Н. Климович

СИНТЕЗ НАФТО[1,2-*e*]ПИРАЗОЛО[5,1-*b*][1,3]ОКСАЗИНОВ

Конденсацией 1-диметиламинометил-2-нафтолов и бромпиразолов синтезирована неизвестная ранее гетероциклическая система нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина. В качестве промежуточного соединения предполагается образование высоко реакционноспособного *o*-метиленихинона нафталинового ряда.

Ключевые слова: 2-бромпиразолы, *o*-метиленихиноны, нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазины, основания Манниха, каскадные реакции.

1,3-Бензоксазины, аннелированные с азотсодержащими гетероциклами, представляют интерес в качестве интеркалирующих и антибактериальных агентов [1–3], а также фотохромных материалов [4, 5]. Однако набор доступных методов их получения весьма ограничен и включает термолит имидоилкетенов [6], конденсацию тиофосгена с 2'-аминосалициланилидами [7], взаимодействие 2-азидометилфенолов с бромцианом [8] и реакцию тетрагидрокарбазолов с 2-хлорметилфенолами [9].



1a, 2a,d R = R¹ = H, 1b, 2b R = 1-Ad, R¹ = H, 1c, 2c,e R = H, R¹ = 4-MeOC₆H₄;
2 a-c R² = Br, d,e R² = NO₂

Мы показали, что при взаимодействии оснований Манниха нафталинового ряда **1a–c** с 3,4,5-трибромпиразолом или 4-нитро-3,5-дибромпиразолом в кипящем ДМФА образуются представители новой гетероциклической системы нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина **2a–e**.

В случае 3,4,5-трибромпиразола конденсацию проводили в присутствии K_2CO_3 для ускорения превращения промежуточно образующихся 1-(3,4,5-трибром-1H-пиразол-1-илметил)-2-нафтолов в нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазины **2a–c**. Заместители в исходных соединениях не оказывают существенного влияния на выход конечных продуктов.

Реакция является каскадной и включает несколько стадий: дезаминирование основания Манниха – образование соответствующего *o*-метиленихинона; присоединение бромпиразола к *o*-метиленихинону и внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома брома в пиразольном фрагменте [10].

В ИК спектрах соединений **2a–e** отсутствуют полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям связи OH, что подтверждает циклическую структуру соединений. В спектрах ЯМР 1H соединений **2a,b,d** метиленовые протоны резонируют в области 5.53–5.62 м. д. Сигналы алифатических метиновых протонов в соединениях **2c,e** сильно смещены в слабое поле и проявляются в области 6.86–7.30 м. д.

Таким образом, мы предложили эффективный метод синтеза нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазинов, достоинствами которого являются использование доступных исходных веществ, отсутствие продуктов олигомеризации соответствующих *o*-метиленихинонов и хорошие выходы конечных продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и DEPT получены на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в $CDCl_3$ (соединения **2a–d**) и $DMCO-d_6$ (соединение **2e**), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000.

Исходные основания Манниха **1a–c** получены из 2-нафтолов по известным методикам [11, 12].

8,9-Дибром-12H-нафто[1,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин (2a). Смесь 1 г (5 ммоль) 1-(диметиламинометил)-2-нафтола (**1a**), 1.51 г (5 ммоль) 3,4,5-трибромпиразола и 1.38 г (10 ммоль) K_2CO_3 в 15 мл ДМФА кипятят 5 ч при перемешивании, охлаждают, выливают в 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, очищают колоночной хроматографией (элюент толуол) и перекристаллизовывают из смеси метанол–ДМФА. Получают 1.29 г (68%) соединения **2a** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 229–230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3047 (CH Ar), 2920, 2870 (CH₂), 1628, 1605, 1570, 1516, 1462, 1389, 1377, 1354, 1246, 1211, 1014, 972, 810. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.56 (2H, с, CH₂); 7.40 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.50–7.60 (1H, м, H Ar); 7.60–7.70 (2H, м, H Ar); 7.85–7.95 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.20 (CH₂); 107.28 (C); 117.08 (CH); 121.57 (CH); 125.92 (CH); 128.12 (CH); 128.46 (C); 128.97 (CH); 129.83 (C); 130.42 (CH); 130.61 (C); 145.10 (C). Найдено, %: C 44.20; H 2.09; N 7.41. $C_{14}H_8Br_2N_2O$. Вычислено, %: C 44.25; H 2.12; N 7.37.

3-(1-Адамантил)-8,9-дибром-12Н-нафто[1,2-е]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин (2b) получают аналогично соединению **2a** из 0.5 г (1.5 ммоль) 6-(1-адамантил)-1-диметиламинометил-2-нафтола (**1b**), 0.45 г (1.5 ммоль) 3,4,5-трибромпиразола и 0.41 г (3 ммоль) K_2CO_3 в 5 мл ДМФА. Выход 0.42 г (55%), бесцветные кристаллы с т. пл. 210–211 °С (из смеси метанол–ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 3040 (CH Ar), 2901, 2847 (CH Ad), 1612, 1562, 1551, 1528, 1508, 1474, 1450, 1404, 1292, 1207, 987, 968, 879, 810. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.77–1.85 (6H, м, CH_2 Ad); 2.01 (6H, уш. с, CH_2 Ad); 2.15 (3H, уш. с, CH Ad); 5.53 (2H, с, CH_2); 7.35 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.61 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.74 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 1.8$, H Ar); 7.77 (1H, с, H-4); 7.83 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.95 (CH); 36.42 (C); 36.81 (CH_2); 43.15 (CH_2); 45.19 (CH_2); 106.95 (C); 116.78 (CH); 121.33 (CH); 124.09 (CH); 126.34 (CH); 127.95 (C); 128.37 (C); 130.40 (CH); 130.73 (C); 144.62 (C); 145.19 (C); 149.07 (C). Найдено, %: C 56.09; H 4.26; N 5.50. $C_{24}H_{22}Br_2N_2O$. Вычислено, %: C 56.05; H 4.31; N 5.45.

8,9-Дибром-12-(4-метоксифенил)-12Н-нафто[1,2-е]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин (2c) получают аналогично соединению **2a** из 1.54 г (5 ммоль) 1-диметиламино(4-метоксифенил)метил-2-нафтола (**1c**), 1.53 г (5 ммоль) 3,4,5-трибромпиразола и 1.38 г (10 ммоль) K_2CO_3 в 15 мл ДМФА. Выход 1.71 г (70%), бесцветные кристаллы с т. пл. 234–235 °С (из смеси метанол–ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3040 (CH Ar), 2924, 2843 (CH), 1624, 1605, 1566, 1512, 1462, 1439, 1373, 1354, 1254, 1242, 1180, 1022, 968, 833, 810. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.72 (3H, с, OCH_3); 6.77 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 6.86 (1H, с, CH); 7.24 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 7.40–7.45 (2H, м, H Ar); 7.49 (1H, д, $J = 9.2$, H Ar); 7.60–7.65 и 7.85–7.90 (2H, м, H-2,3); 7.91 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.32 (CH_3); 59.19 (CH); 111.88 (C); 114.40 (CH); 116.99 (CH); 123.19 (CH); 125.59 (CH); 127.86 (CH); 128.37 (C); 128.92 (CH); 129.36 (CH); 129.81 (C); 131.00 (CH); 131.20 (C); 144.49 (C); 146.05 (C); 159.91 (C). Найдено, %: C 51.94; H 2.87; N 5.81. $C_{21}H_{14}Br_2N_2O_2$. Вычислено, %: C 51.88; H 2.90; N 5.76.

9-Бром-8-нитро-12Н-нафто[1,2-е]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин (2d) получают аналогично соединению **2a** из 1 г (5 ммоль) 1-диметиламинометил-2-нафтола (**1a**) и 1.35 г (5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитропиразола в 10 мл ДМФА. После очистки колоночной хроматографией (элюент хлороформ) и перекристаллизации из смеси метанол–ДМФА получают 1.12 г (65%) соединения **2d** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 271–273 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2923, 2851 (CH_2), 1597, 1570, 1539, 1512 (NO_2), 1497, 1420, 1346 (NO_2), 1246, 1211, 1157, 976, 806. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.62 (2H, с, CH_2); 7.53 (1H, д, $J = 9.2$, H Ar); 7.61 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 6.0$, $J = 2.0$, H Ar); 7.65–7.75 (2H, м, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.01 (CH_2); 106.91 (C); 116.98 (CH); 121.54 (CH); 123.94 (C); 126.61 (CH); 128.50 (CH); 129.15 (CH); 129.46 (C); 131.08 (CH); 131.20 (C); 144.38 (C). Найдено, %: C 48.63; H 2.30; N 12.19. $C_{14}H_8BrN_3O_3$. Вычислено, %: C 48.58; H 2.33; N 12.14.

9-Бром-12-(4-метоксифенил)-8-нитро-12Н-нафто[1,2-е]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин (2e) получают аналогично соединению **2d** из 1.54 г (5 ммоль) 1-диметиламино(4-метоксифенил)метил-2-нафтола (**1c**) и 1.36 г (5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитропиразола в 10 мл ДМФА. Выход 1.2 г (53%), бесцветные кристаллы с т. пл. 266–268 °С (из хлороформа). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3047 (CH Ar), 2966, 2935, 2839 (CH алиф.), 1601, 1570, 1508 (NO_2), 1462, 1439, 1404, 1342 (NO_2), 1254, 1242, 1184, 1026, 976, 837, 806, 756. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.64 (3H, с, OCH_3); 6.83 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 7.30 (1H, с, CH); 7.34 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.45–7.50 (2H, м, H Ar); 7.68 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.80–7.90 и 8.00–8.05 (2H, м, H-2,3); 8.12 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.48 (CH_3); 58.47 (CH); 112.36 (C); 114.68 (CH); 116.35 (C); 116.96 (CH); 123.44 (C); 124.07 (CH); 126.36 (CH); 128.16 (CH); 129.15 (CH); 129.39 (C); 129.81 (C); 129.96 (CH); 131.0 (C); 131.76 (CH);

143.82 (C); 144.92 (C); 160.06 (C). Найдено, %: С 55.81; Н 3.16; N 9.32.
C₂₁H₁₄BrN₃O₄. Вычислено, %: С 55.77; Н 3.12; N 9.29.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (программа господдержки молодых российских ученых, грант МК-3368.2011.3) и с использованием оборудования ЦКП «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Huang, E. L. Ellsworth, S. Randhawa, M. A. Stier, Y. Huang, P. Bird, M. Lebedev, K. Wu, R. G. Micetich, J. M. Domagala, R. Singh, N. L. Colbry, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4061 (2000).
2. J. Breinholt, H. Gürtler, A. Kjør, S. E. Nielsen, C. E. Olsen, *Acta Chem. Scand.*, **52**, 1040 (1998).
3. E. S. Charles, K. V. B. Rao, S. Sharma, R. N. Iyer, *Arch. Pharm.*, **315**, 97 (1982).
4. M. Tomasulo, S. Sortino, F. M. Raymo, *J. Org. Chem.*, **73**, 118 (2008).
5. M. Tomasulo, S. Sortino, A. J. P. White, F. M. Raymo, *J. Org. Chem.*, **71**, 744 (2006).
6. N. A. Lisovskaya, M. Alajarin, P. Sanchez-Andrada, *Eur. J. Org. Chem.*, 1468 (2006).
7. H. Singh, S. Sharma, R. N. Iyer, *Synthesis*, 325 (1975).
8. Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.*, **3**, 4091 (2001).
9. А. Шачкус, С. Криштолайтите, В. Мартинайтис, *XTC*, 818 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 729 (1999)].
10. Н. Е. Сидорина, В. А. Осянин, *XTC*, 1256 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1065 (2007)].
11. W. R. Brode, J. B. Littman, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 1531 (1931).
12. S. A. Monti, G. D. Castillo Jr., *J. Org. Chem.*, **35**, 3764 (1970).

ГОУ ВПО Самарский государственный
технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244,
Самара 443100, Россия
e-mail: vosyain@mail.ru

Поступило 29.12.2010