

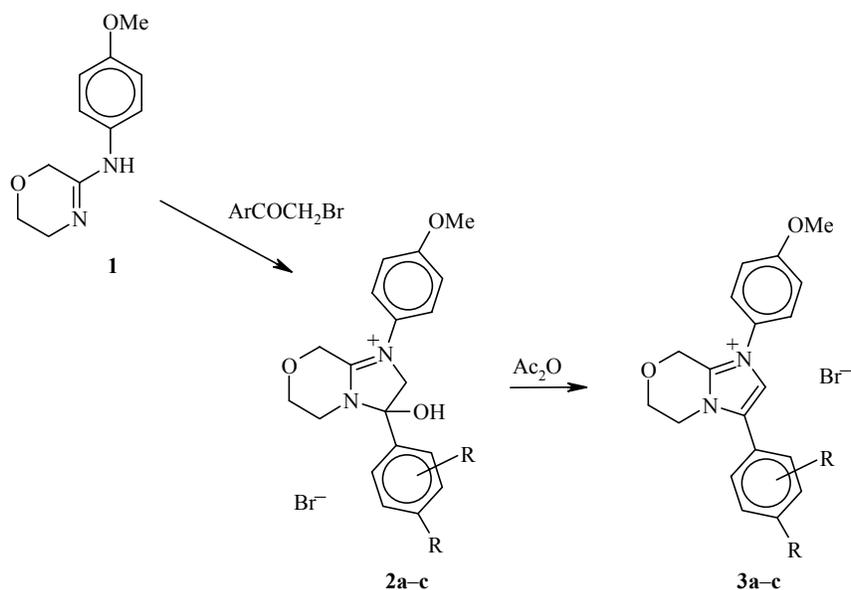
А. М. Демченко, Н. А. Штиль^а, А. П. Андрушко^а, А. Н. Красовский^а,
А. Н. Чернега^б, Е. Б. Русанов^б, В. В. Пироженко^б, М. О. Лозинский^б

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БРОМИДОВ 1,3-ДИАРИЛ-5,6-ДИГИДРО-8Н-ИМИДАЗО[2,1-с]-1,4-ОКСАЗИНИЯ

Установлено, что конденсация 3-(4-метоксифениламино)-5,6-дигидро-2Н-1,4-оксазина с замещенными фенацилбромидами протекает по экзоциклическому атому азота с образованием бромидов 3-арил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-2,5,6,8-тетрагидро-3Н-имидазо[2,1-с]-1,4-оксазиния. Обработкой последних уксусным ангидридом получены бромиды 3-арил-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-с]-1,4-оксазиния. Строение синтезированных соединений доказано данными спектроскопии ЯМР ¹Н и РСА.

Ключевые слова: гетероциклические амидины, 3-(4-метоксифенилимино)-5,6-дигидро-2Н-1,4-оксазин, замещенные фенацилбромиды, уксусный ангидрид, 3-этоксид-5,6-дигидро-2Н-1,4-оксазин, экзоциклический атом азота, алкилирование.

В продолжение работ по изучению свойств гетероциклических N-арил(алкил)амидинов [1–4], нами изучено алкилирование 3-(4-метоксифениламино)-5,6-дигидро-2Н-1,4-оксазина (**1**) замещенными фенацилбромидами. Установлено, что первичными продуктами реакции являются соли **2а–е** с выходами 48–78% (табл. 1). При кипячении последних в уксусном ангидриде получены бромиды 3-арил-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-с]-1,4-оксазиния **3а–е**. Строение продуктов реакции **2а–е** исследовано методами ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии. Так, в ИК спектрах продуктов **2а–е** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний групп СО в области 1650–1750 см⁻¹, а также групп NH в области 3300–3500 см⁻¹ и наблюдаются характеристические полосы поглощения ассоциированных групп OH в области 3060–3100 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н, зарегистрированных в растворе ДМСО-d₆, сигналы метиленовых групп оксазинового кольца проявляются в области 3.01–4.48 м. д. Двупротонный синглет группы 8-CH₂ расположен в области 4.38–4.48 м. д. Сигналы метокси-группы зарегистрированы при 3.81–3.84 м. д. Вследствие наличия в молекуле **2** асимметрического атома углерода метиленовая группа во втором положении системы проявляется в спектрах в виде характеристических сигналов АВ-системы в области 4.46–4.95 м. д. (*J* = 16.8–17.4 Гц). Однопротонный синглет группы OH наблюдается в области 8.11–8.30 м. д. (такое отнесение подтверждается исчезновением данного сигнала при повторной регистрации спектра в присутствии незначительных количеств D₂O) (табл. 2). Таким образом, соединения **2а–е** являются бромидами 1,3-диарил-2,5,6,8-тетрагидро-3Н-имидазо[2,1-с]-1,4-оксазиния. Интересно отметить, что рассматриваемые соли также хорошо растворимы в хлороформе, как и в полярных растворителях.



2, 3 a R = 4-Me; b R = 4-Br; c R = 2-F,4-OMe; d R = 3,4-OCH₂CH₂O; e R = 4-Ph

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 1, 2a–e, 3a–e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, % N	Т. пл., °C	Выход, %
1	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ •HBr	<u>9.98</u> 9.76	173–174	78
2a	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₃ •Br	<u>6.50</u> 6.68	206–207	65
2b	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₂ O ₃ •Br	<u>5.84</u> 5.79	206–207	75
2c	C ₂₀ H ₂₂ FN ₂ O ₄ •Br	<u>6.03</u> 6.18	202–203	68
2d	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ •Br	<u>5.96</u> 6.05	176–177	64
2e	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₃ •Br	<u>5.97</u> 5.82	213–215	78
3a	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₂ •Br	<u>6.72</u> 6.98	213–214	50
3b	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₂ O ₂ •Br	<u>5.76</u> 6.01	230–231	62
3c	C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₃ •Br	<u>6.26</u> 6.44	209–210	48
3d	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₄ •Br	<u>6.51</u> 6.29	212–213	53
3e	C ₂₅ H ₂₃ N ₂ O ₂ •Br	<u>5.88</u> 6.05	241–242	62

Кипячением солей **2a–e** в As_2O получены соединения **3a–e**. Строение полученных имидазолиниевых солей также доказано на основе спектроскопии ЯМР ^1H . Исчезновение асимметрического центра при переходе от соединений **2** к продуктам **3** приводит к значительному упрощению протонных спектров последних. Так, метиленовые группы оксазинового цикла проявляются в виде двух триплетов и синглета при 4.18, 4.33 и 5.1 м. д.

Следует отметить, что данные спектральных исследований не дают однозначного ответа, по какому из атомов азота происходит алкилирование. Поэтому было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **3a**, которое доказало, что алкилирование протекает по экзоциклическому атому азота с образованием бромидов 3-арил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-2,5,6,8-тетрагидро-3H-имидазо[2,1-*c*]-1,4-оксазиния **2a–e**.

Общий вид молекулы **3a** показан на рис. 1, ее основные геометрические параметры приведены в табл. 3. Центральный пятичленный гетероцикл $\text{N}(1)\text{C}(3)\text{N}(2)\text{C}(5)\text{C}(6)$ плоский в пределах 0.010 \AA , атомы $\text{C}(2)$, $\text{C}(4)$, $\text{C}(7)$ и $\text{C}(14)$ отклоняются от этой плоскости, соответственно, на 0.212 , -0.022 , -0.015 и 0.130 \AA . Распределение длин связей в этом цикле свидетельствует о существенной делокализации электронной плотности, что является характерной чертой строения подобных систем [2]. Бензольные кольца $\text{C}(7-12)$ и $\text{C}(14-19)$ развернуты в одну и ту же сторону относительно пятичленного цикла, образуя с ним двугранные углы 17.8 и 17.3° . Торсионные углы в шестичленном гетероцикле $\text{O}(1)\text{C}(1)\text{C}(2)\text{N}(1)\text{C}(3)\text{C}(4)$ ($\text{O}(1)\text{C}(1)\text{C}(2)\text{N}(1)$ $54.4(5)$, $\text{C}(1)\text{C}(2)\text{N}(1)\text{C}(3)$ $-16.3(5)$, $\text{C}(2)\text{N}(1)\text{C}(3)\text{C}(4)$ $-9.0(5)$, $\text{N}(1)\text{C}(3)\text{C}(4)\text{O}(1)$ $-4.2(5)$, $\text{C}(3)\text{C}(4)\text{O}(1)\text{C}(1)$ $44.4(4)$, $\text{C}(4)\text{O}(1)\text{C}(1)\text{C}(2)$ $-72.0(4)^\circ$) указывают на его существенную непланарность. Расчет модифицированных параметров Кримера–Попла [5] (S 0.85 , θ 43.1° , Ψ 20.9°) показал, что данный гетероцикл имеет конформацию несколько искаженного *полукресла*.

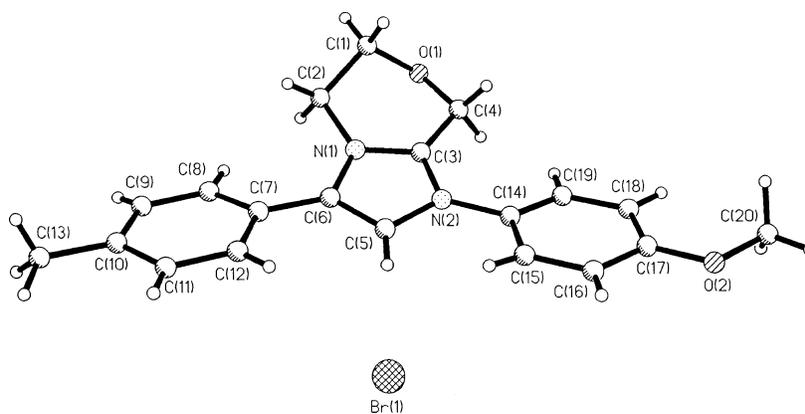


Рис. 1. Общий вид молекулы бромида 3-(4-метилфенил)-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-*c*]-1,4-оксазиния (**3a**)

ИК и ЯМР ^1H спектры соединений 1, 2a–e, 3a–e

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)							Другие сигналы
		MeO (с)	OCH ₂ (с)	OCH ₂ -CH ₂ N	OCH ₂ -CH ₂ N	OH (с)	H _A (м)	H _B (м)	
1		3.80	4.68	3.33 (т, $J=5.1$)	3.95 (т, $J=5.1$)	8.16	7.06–7.28 (4H)	9.58 (с, 1H, NH)	
2a	1630; 3060–3070	3.81	4.42	3.01–3.42 (м)	3.97 (м)	8.16	7.10–7.72 (8H)	2.36 (с, 3H, CH ₃); 4.69 и 4.87 (д. д., $J=17.4$, 2H, CH ₂ N)	
2b	1620; 3060–3070	3.81	4.43	3.05–3.43 (м)	4.00 (м)	8.30	7.09–7.32 (8H)	4.46 и 4.86 (д. д., $J=16.8$, 2H, CH ₂ N)	
2c	1635; 3080–3090	3.84	4.44	3.07–3.69 (м)	4.08–4.39 (м)	8.24	6.68–7.86 (7H)	3.86 (с, 3H, OCH ₃); 4.58 и 4.82 (д. д., $J=17.1$, 2H, CH ₂ N)	
2d	1630; 3090	3.81	4.38	3.05–3.42 (м)	3.98 (м)	8.11	6.95–7.58 (7H)	4.29 (с, 4H, OCH ₂ CH ₂ O); 4.67 и 4.83 (д. д., $J=17.1$, 2H, CH ₂ N)	
2e	1620; 3090–3100	3.82	4.48	3.08–3.50 (м)	4.03 (м)	8.27	7.09–7.85 (13H)	4.75 и 4.95 (д. д., $J=17.1$, 2H, CH ₂ N)	
3a	1620	3.82	5.09	4.18 (т, $J=4.5$)	4.30 (т, $J=4.5$)		7.19–7.71 (8H)	2.41 (с, 3H, CH ₃); 8.24 (с, 1H, CHN)	
3b	1620	3.86	5.09	4.18 (т, $J=4.2$)	4.33 (т, $J=4.2$)		7.19–7.82 (8H)	8.32 (с, 1H, CHN)	
3c	1640	3.85	5.12	4.19 (т, $J=4.5$)	4.33 (т, $J=4.5$)		6.85–8.02 (7H)	3.86 (с, 3H, OCH ₃); 8.31 (с, 1H, CHN)	
3d	1610	3.84	5.21	4.18 (т, $J=4.5$)	4.36 (т, $J=4.5$)		7.02–7.75 (7H)	4.27 (с, 4H, OCH ₂ CH ₂ O); 8.22 (с, 1H, CHN)	
3e	1610	3.86	5.13	4.20 (т, $J=4.8$)	4.42 (т, $J=4.8$)		7.21–7.95 (13H)	8.37 (с, 1H, CHN)	

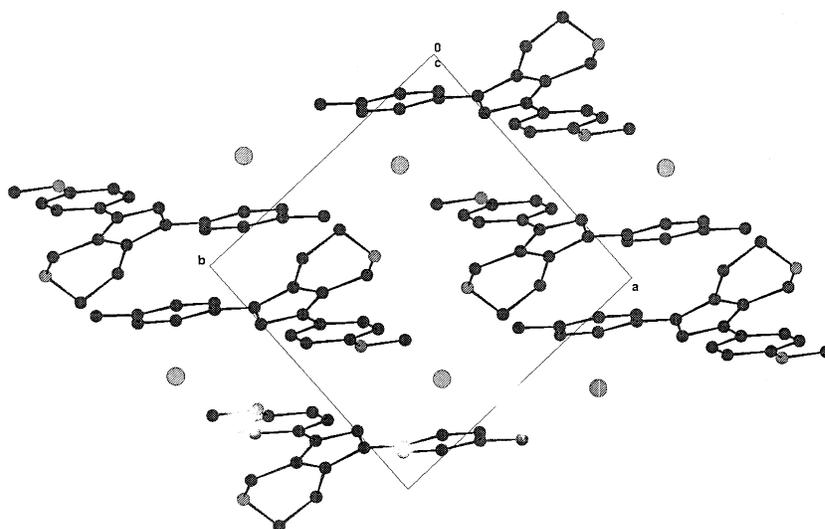


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3a** (вид вдоль оси *c*)

Т а б л и ц а 3

Основные длины связей (*d*) и валентные углы (ω) в катионе соединения **3a**

Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ω , град.
O(1)–C(4)	1.398(4)	C(4)–O(1)–C(1)	111.8(3)
O(1)–C(1)	1.423(5)	C(17)–O(2)–C(20)	117.1(3)
O(2)–C(17)	1.356(4)	C(3)–N(1)–C(6)	109.2(3)
O(2)–C(20)	1.433(5)	C(3)–N(1)–C(2)	121.4(3)
N(1)–C(3)	1.335(4)	C(6)–N(1)–C(2)	128.8(3)
N(1)–C(6)	1.400(4)	C(3)–N(2)–C(5)	107.7(3)
N(1)–C(2)	1.475(5)	C(3)–N(2)–C(14)	128.0(3)
N(2)–C(3)	1.342(4)	C(5)–N(2)–C(14)	124.1(3)
N(2)–C(5)	1.384(4)	O(1)–C(1)–C(2)	108.2(3)
N(2)–C(14)	1.443(4)	N(1)–C(2)–C(1)	108.2(3)
C(1)–C(2)	1.501(5)	N(1)–C(3)–N(2)	108.3(3)
C(3)–C(4)	1.497(5)	N(1)–C(3)–C(4)	121.6(3)
C(5)–C(6)	1.342(5)	N(2)–C(3)–C(4)	130.0(3)
C(6)–C(7)	1.468(5)	O(1)–C(4)–C(3)	111.5(3)
		C(6)–C(5)–N(2)	109.0(3)
		C(5)–C(6)–N(1)	105.7(3)
		C(5)–C(6)–C(7)	128.5(3)
		N(1)–C(6)–C(7)	125.9(3)

В кристалле соединения **3a** катионы объединены в centrosymmetric димерные пары с параллельным наложением ароматических систем $N_{(1)}C_{(3)}N_{(2)}C_{(5-12)}$ на расстоянии 3.434(5) Å по принципу "голова к хвосту" (рис. 2). Эти катионные димеры организуют слои, разделенные анионными слоями. Между катионами и анионами укороченные контакты не наблюдаются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H исследованных соединений записаны на спектрометре Bruker (300 МГц) в растворе $DMSO-d_6$, внутренний стандарт TMS. Константы, выходы и данные элементного анализа новых соединений приведены в табл. 1, 2.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3a проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (λMoK_{α} -излучение, графитовый монохроматор, отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta = 1.2$, $\theta_{max} = 24^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-10 \leq l \leq 11$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации монокристалла соединения **3a** с линейными размерами $0.22 \times 0.38 \times 0.47$ мм было использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего было собрано 2850 отражений, из которых 2667 являются симметрически независимыми (R -фактор усреднения 0.020). Кристаллы соединения **3a** триклинные, $a = 9.652(2)$, $b = 9.690(1)$, $c = 9.847(1)$ Å, $\alpha = 79.42(1)$, $\beta = 73.08(1)$, $\gamma = 85.09(1)^\circ$, $V = 863.2(2)$ Å³, $Z = 2$, $d_{выч} = 1.544$ г/см³, $\mu = 2.397$ мм⁻¹, $F(000) = 412$, пространственная группа $P1$ (№ 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS и SHELXL 93 [6, 7]. В уточнении использовано 2304 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (310 уточняемых параметров, число отражений на параметр 7.43, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.060P)^2 + 0.217P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального/среднего сдвига к погрешности в последнем цикле 0.013/0.001). Была введена поправка на аномальное рассеяние, поправки на поглощение не вносились. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расхожимости $R1(F) = 0.0387$, $R_{int}(F^2) = 0.0933$, $Goof = 1.065$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.69 и -0.64 е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (регистр. № 145573).

3-(4-Метоксифениламино)-5,6-дигидро-2H-оксазин-1,4 (1). К 16 г (0.1 моль) гидрохлорида анизидина прибавляют при 20 °C 14.2 г (0.11 моль) 3-этокси-5,6-дигидро-2H-1,4-оксазина [8]. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 24 ч, после чего осадок растирают с 30 мл эфира, фильтруют и растворяют в 20 мл воды. К раствору добавляют 10 мл 50% раствора гидроксида натрия. Маслянистый слой экстрагируют хлороформом, $CHCl_3$ упаривают в вакууме, остаток затирают минимальным количеством эфира, фильтруют, промывают гексаном и используют в дальнейших синтезах.

Бромиды 3-арил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-2,5,6,8-тетрагидро-3H-имидазо[2,1-c]-1,4-оксазиния (2a-e). К раствору 0.01 моль α -галогенкетона в 30 мл этилацетата прибавляют 2.06 г (0.01 моль) морфолинимины **1** и кипятят до начала выпадения осадка (1–2 ч). После чего смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют из EtOH.

Бромиды 3-арил-1-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c]-1,4-оксазиния (3a-e). К 0.01 моль бромида **2a-e** прибавляют 30 мл уксусного ангидрида и кипятят 5 ч. После чего As_2O упаривают в вакууме, маслянистый остаток затирают ацетоном, фильтруют и кристаллизуют из 2-пропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. М. Демченко, В. А. Чумаков, К. Г. Назаренко, А. Н. Красовский, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 644 (1995).
2. А. М. Демченко, В. А. Чумаков, А. Н. Красовский, Е. Б. Русанов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, 67, 1886 (1997).
3. А. М. Демченко, *Докл. НАН Украины*, 4, 144, (2000).
4. А. М. Демченко, В. А. Чумаков, А. Н. Красовский, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 829 (1997).
5. Н. С. Зефирова, В. А. Палюлин, *ДАН*, 252, 111 (1980).
6. G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*. Program for the Solution of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
7. G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.
8. D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, P. P. Joshi, P. Gopal Reddy, *Ind. J. Chem.*, 20B, 132 (1981).

*Черниговский педагогический университет
им. Т. Г. Шевченко, Чернигов 14013, Украина*

Поступило в редакцию 13.02.2001

^a*Черниговский технологический университет,
Чернигов 14027, Украина*

^b*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: demch@cn.relc.com*