

А. В. Константинова, Т. Н. Герасимова

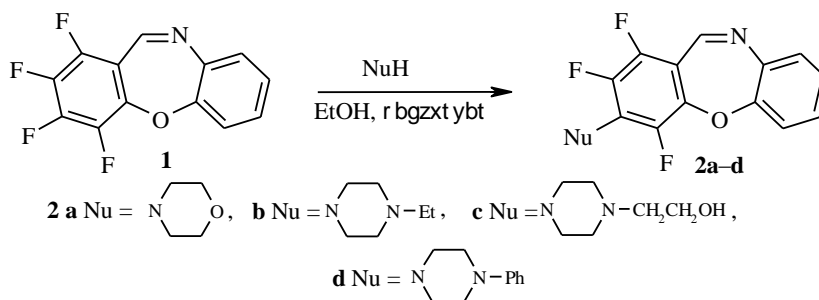
СИНТЕЗ МОРФОЛИНИЛ- И ПИПЕРАЗИНИЛПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИФТОРДИБЕНЗ[*b,f*]-1,4-ОКСАЗЕПИНОВ

Синтезирован ряд полифторзамещенных дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепинов, содержащих морфолинил-4- либо 4-*R*-пиперазинил-1-группу в положении 3, 7 или 11.

Ключевые слова: морфолино- и 4-*R*-пиперазинозамещенные полифтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепины, нуклеофильное замещение.

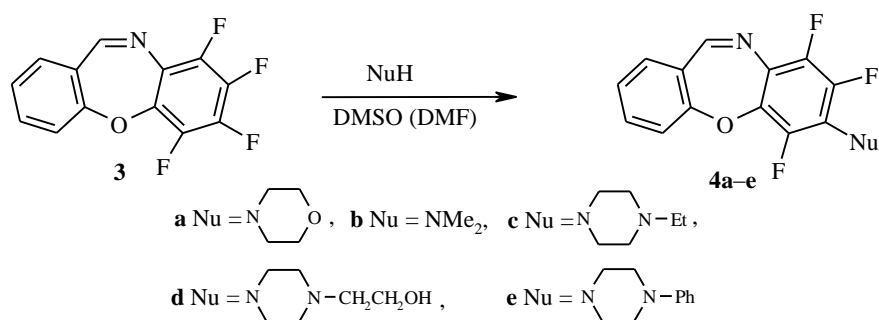
Ранее нами был предложен метод синтеза полифторзамещенных дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепинов [1] и показано, что их взаимодействие с простейшими О- и N-нуклеофилами приводит к замещению атома фтора в положении 3 или 7 на соответствующие группы [2]. Известно, что производные ряда дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепина проявляют различного рода биологическую активность [3, 4]. На их примере, а также на примере ряда других систем показано, что введение в молекулу физиологически активного соединения остатка алициклического амина, особенно пиперазина, существенным образом усиливает его фармакологические свойства [4–6]. В связи с этим мы предприняли синтез полифтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепинов, содержащих морфолинил- либо N-*R*-пиперазинил-остаток.

В соответствии с данными работы [2], реакция 1,2,3,4-тетрафтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепина (**1**) с морфолином и N-*R*-пиперазинами протекает при кипячении в спирте и приводит к образованию 3-аминозамещенных оксазепинов **2a–d**.



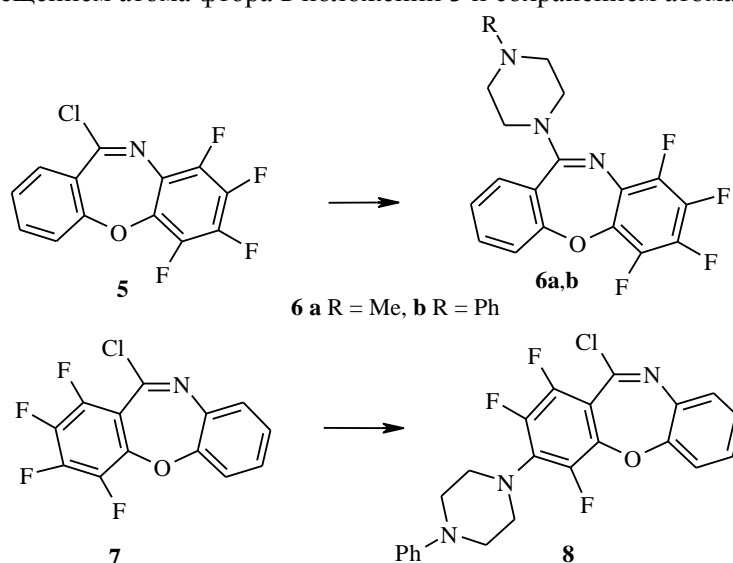
6,7,8,9-Тетрафтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (**3**), содержащий атомы фтора в кольце, связанном с атомом азота, как и следовало ожидать [2], не взаимодействует с морфолином в этих условиях. Проведение реакции в ДМФА при 100 °С приводит к образованию смеси двух веществ, каждое из которых содержит в спектре ЯМР ¹⁹F три сигнала равной

интенсивности. Характер суммарного спектра ЯМР, содержащего при 2.92 м. д. триплет с константой спин-спинового взаимодействия, равной 2 Гц, позволяет предположить, что сигнал 7-морфолинозамещенного оксазепина **4a** сопровождается образованием 7-диметиламинозамещенного продукта **4b**. Последний был идентифицирован по спектральным данным с образцом, полученным из соединения **3** и диметиламина в водном ДМСО. Способность ДМФА выступать в качестве донора диметиламиногруппы при проведении в нем реакций нуклеофильного замещения фтора отмечалась ранее [7, 8]. Эти данные побудили нас использовать в качестве растворителя ДМСО, нагревание в котором соединения **3** с морфолином и N-R-пиперазинами привело к образованию индивидуальных 7-аминозамещенных оксазепинов **4a,c-e**.



Производные дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепина, содержащие остаток амина в положении 11, обладают нейролептической активностью. Например, 2-хлор-11-(1-метилпиперазинил-4)дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепин нашел применение в лечебной практике под названием локсапин [4].

В данной работе взаимодействием описанного нами ранее [9] 11-хлор-6,7,8,9-тетрафтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепина (**5**) с N-метил- и N-фенилпиперазинами синтезированы полифторзамещенные аналоги указанного препарата **6a,b**. Реакция изомерного 11-хлор-1,2,3,4-тетрафтордибенз[*b,f*]-1,4-оксазепина (**7**) с N-фенилпиперазином протекает, как и следовало ожидать [9], с замещением атома фтора в положении 3 и сохранением атома хлора.



Строение синтезированных соединений подтверждают результаты элементного анализа, а также данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , по величинам химических сдвигов и характеру спин-спинового расщепления полностью аналогичных спектрам соответствующих пиперидинозамещенных полифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепинов, подробно рассмотренных нами в предыдущих статьях [2, 9].

Характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (сигналы равной интенсивности)	Выход, %
		C	H	F	N			
2a	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	<u>61.61</u>	<u>3.97</u>	<u>17.09</u>	<u>8.39</u>	102–105	10.7, 15.2, 15.8	73
		61.07	3.89	17.06	8.38			
2b	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	<u>63.21</u>	<u>5.16</u>	<u>15.89</u>	<u>11.56</u>	73–75	10.7, 15.3, 15.5	59
		63.16	4.99	15.79	11.63			
2c	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	<u>61.25</u>	<u>4.99</u>	<u>15.48</u>	<u>11.18</u>	108–110	10.9, 15.3, 15.7	79
		60.47	4.77	15.12	11.14			
2d	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	<u>67.84</u>	<u>4.39</u>	<u>14.29</u>	<u>10.22</u>	143–145	10.9, 15.3, 15.7	50
		67.48	4.40	13.94	10.27			
4a	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	<u>61.30</u>	<u>3.86</u>	<u>17.47</u>	<u>8.42</u>	126–129	10.9, 11.8, 14.3	59
		61.07	3.89	17.07	8.38			
4b	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	<u>61.62</u>	<u>3.62</u>	<u>19.62</u>	<u>9.56</u>	133–135	10.4, 11.2, 13.8	96
		61.64	3.77	19.52	9.59			
4c	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	<u>63.27</u>	<u>4.96</u>	<u>16.22</u>	<u>11.69</u>	107–109	11.0, 11.5, 14.4	69
		63.16	4.99	15.79	11.63			
4d	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	<u>60.41</u>	<u>4.81</u>	<u>15.28</u>	<u>11.22</u>	110–112	11.0, 11.6, 14.3	77
		60.47	4.77	15.12	11.14			
4e	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	<u>68.11</u>	<u>3.99</u>	<u>14.28</u>	<u>10.12</u>	99–101	11.2, 11.8, 14.5	76
		67.48	4.40	13.94	10.27			
6a	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$	<u>59.01</u>	<u>4.12</u>	<u>20.67</u>	<u>11.23</u>	170–172	–3.90, –1.41, 1.24, 10.6	76
		59.17	4.11	20.82	11.50			
6b	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$	<u>64.67</u>	<u>3.93</u>	<u>17.81</u>	<u>9.81</u>	222–224	–3.80, –1.89, 0.46, 9.38	90
		64.64	3.98	17.80	9.84			
8	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$	<u>61.93</u>	<u>3.60</u>	<u>13.05</u>	<u>8.92</u>	137–140	12.9, 15.2, 25.9	69
		62.24	3.86	12.84	9.47			

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker WP-200 SY на частотах 200 (^1H) и 188.2 (^{19}F) МГц в CDCl_3 . Для спектров ЯМР ^1H внутренний стандарт ТМС, ЯМР ^{19}F – C_6F_6 .

Для очистки синтезированных соединений использовали колоночную хроматографию на SiO_2 (140–315 мкм). Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

3-(Морфолинил-4)-1,2,4-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (2a). Раствор 1.07 г (4 ммоль) оксазепина **1** и 0.71 мл (10 ммоль) морфолина в 50 мл спирта кипятят 2 ч, реакционную смесь упаривают, остаток обрабатывают 10% соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают, хроматографируют на колонке с SiO_2 в бензоле и перекристаллизовывают из гептана.

3-(1-Этилпиперазинил-4)-1,2,4-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (2b) синтезируют из соединения **1** и N-этилпиперазина аналогично соединению **2a**. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой, сушат CaCl_2 , упаривают, остаток растворяют в хлороформе и пропускают через колонку с SiO_2 . Выделенный продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира (т. кип. 70–100 °C).

3-[1-(2-Оксиэтил)пиперазинил-4-1,2,4]-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (2с) получают аналогично из соединения **1** и 2-оксиэтилпиперазина. Реакционную смесь упаривают, вязкий остаток растирают с гексаном, растворяют в бензоле и пропускают через небольшой (10 см) слой SiO₂. Продукт элюируют ацетоном и перекристаллизовывают из петролейного эфира.

3-(1-Фенилпиперазинил-4)-1,2,4-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (2d) синтезируют аналогично из соединения **1** и N-фенилпиперазина. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

Взаимодействие 6,7,8,9-тетрафтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепина (3) с морфолином. А. Выдерживают 1.07 г (4 ммоль) соединения **3** и 0.93 мл (12 ммоль) морфолина в 5 мл ДМФА 6 ч при 100–110 °С, затем охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и хроматографированием на колонке с SiO₂ в хлороформе выделяют 1.10 г смеси соединений **4a,b**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.92 (т, CH₃); 3.23 (м, 2CH₂); 3.78 (м, 2CH₂); 7.19–7.47 (м, H_{аром}); 8.49 (с, CH=N); 8.56 (с, CH=N). Спектр ЯМР ¹⁹F: 10.4 (д); 10.9 (д); 11.2 (д. д); 11.8 (д. д); 13.8 (м); 14.3 (д).

Б. Выдерживают 1.07 г (4 ммоль) оксазепина **3** и 0.71 мл (10 ммоль) морфолина в 10 мл ДМСО 3 ч при 100 °С. Реакционную смесь обрабатывают, как указано в методике А. Выделенный хроматографированием на колонке с SiO₂ (элюент хлороформ) 7-(морфолинил-4)-6,8,9-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин **4a** перекристаллизовывают из смеси гептан–бензол.

7-(1-Этилпиперазинил-4)-, 7-[1-(2-гидроксиэтил)пиперазинил-4]- и 7-(1-фенилпиперазинил-4)-6,8,9-добенз[*b,f*]-1,4-оксазепины (4с–е) получают аналогично соединению **4a**. Продукт, выделенный хроматографированием на колонке с SiO₂ (элюент ацетон), перекристаллизовывают из метанола.

11-(1-Метилпиперазинил-4)-6,7,8,9-тетрафтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (6a). Раствор 0.45 г (1.5 ммоль) соединения **5** и 0.3 мл (3 ммоль) N-метилпиперазина в 20 мл спирта кипятят 2 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из спирта.

11-(1-Фенилпиперазинил-4)-6,7,8,9-тетрафтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (6b) синтезируют аналогично соединению **6a**. Выпавший после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают спиртом и перекристаллизовывают из бензола.

11-Хлор-3-(1-фенилпиперазинил-4)-1,2,4-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (8). Кипятят 1 ч 0.90 г (3 ммоль) оксазепина **7** и 1.38 мл (9 ммоль) N-фенилпиперазина в 100 мл спирта. Реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают водой, высушивают, растворяют в бензоле, хроматографируют на колонке с SiO₂ и выделенный продукт перекристаллизовывают из смеси бензол–метанол.

7-Диметиламино-6,8,9-трифтордобенз[*b,f*]-1,4-оксазепин (4b). Выдерживают 0.80 г соединения **3**, 2 мл 33% водного раствора диметиламина и 5 мл ДМСО 1 ч при 120 °С в запаянной ампуле. Реакционную смесь выливают в воду, выделившуюся вязкую массу после ее затвердения отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе и растворяют в хлороформе. Раствор пропускают через колонку с SiO₂, хлороформ упаривают, остаток перекристаллизовывают из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. I. Petrenko, M. M. Kozlova, T. N. Gerasimova, *J. Fluor. Chem.*, **36**, 93 (1987).
2. А. В. Константинова, М. М. Козлова, Т. Н. Герасимова, *ХГС*, 668 (1989).
3. С. О. Окафор, *Heterocycles*, **7**, 391 (1977).
4. K. Nagarajan, *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)*, **3**, 317 (1979).
5. Г. А. Мокрушина, В. И. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, № 9, 5 (1995).
6. M. Protiva, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 497 (1996).
7. Ф. И. Абезгауз, С. В. Соколов, *ЖОХ*, **37**, 809 (1967).
8. Т. Н. Герасимова, Е. Ф. Колчина, И. Ю. Каргаполова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2814 (1987).
9. А. В. Константинова, Т. Н. Герасимова, М. М. Козлова, Н. И. Петренко, *ХГС*, 539 (1989).

Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск 630090, Россия

Поступило в редакцию 12.03.99