

Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, Ф. В. Квитковский,
В. Г. Кульневич

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ 4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ

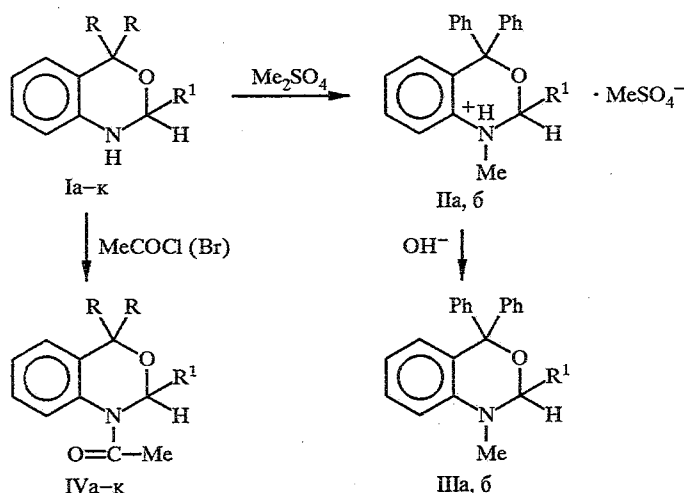
12*. РЕАКЦИИ N-ЗАМЕЩЕНИЯ 1,2-ДИГИДРО-4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ

Алкилированием и ацилированием 2,4-замещенных 1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов впервые получены их N-метил- и N-ацетилзамещенные соответственно. Методом ЯМР ^1H выявлены некоторые конформационные особенности изученных структур в зависимости от донорно-акцепторных свойств заместителей в положениях 2, 3 и 4 гетероцикла.

Ранее описаны синтез 2,4-замещенных 1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов [2], их строение [3] и механизм образования [4]. В основном изучены те химические свойства дигидробензоксазинов, которые связаны с разрушением гетерокольца [5, 6]. С сохранением последнего известны реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре [7].

В настоящей работе нами впервые описаны реакции замещения дигидробензоксазинов (Ia—к) в гетероцикле у вторичного атома азота. Так, изучено N-алкилирование соединений Ia—в диметилсульфатом. Экспериментально установлено, что эта реакция имеет место лишь для 2-алкилзамещенных дигидробензоксазинов Ia,б и через соответствующие метилсульфаты 1-метилдигидробензоксазиния (IIa,б) приводит к N-метилзамещенным продуктам (IIIa,б). Структура промежуточных соединений II установлена на примере метилирования дигидробензоксазина Ib, при котором была выделена соль IIб, идентифицированная по данным ПМР, ИК спектра и элементного анализа.

При ацилировании дигидробензоксазинов Ia—к галогенангидридами уксусной кислоты получены соответствующие 1-ацетилдигидробензоксазины (IVa—к).



I—IV а—ж R = C₆H₅; з—к R = CH₃; а R¹ = CH₃; б R¹ = n-C₃H₇; в, и R¹ = C₆H₅; г R¹ = 5-бром-фурил-2; д R¹ = CH=CHCH₃; е R¹ = CH=CHC₆H₅; ж, з R = CCl₃; к R¹ = 5-нитрофурил-2

* Сообщение 11 см. [2].

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	R_f	Выход, %
		C	H	N			
IIIa	$C_{22}H_{21}NO$	<u>83,46</u>	<u>6,53</u>	<u>4,90</u>	86	0,65	51
		83,80	6,66	4,44			
IIIб	$C_{24}H_{25}NO$	<u>83,79</u>	<u>7,68</u>	<u>4,15</u>	112	0,68	55
		83,90	7,30	4,08			
IVa	$C_{23}H_{21}NO_2$	<u>80,96</u>	<u>6,31</u>	<u>4,41</u>	166	0,20	75
		80,50	6,12	4,08			
IVб	$C_{25}H_{25}NO_2$	<u>80,65</u>	<u>6,26</u>	<u>3,97</u>	131	0,25	73
		80,80	6,75	3,77			
IVв	$C_{28}H_{23}NO_2$	<u>82,52</u>	<u>5,51</u>	<u>3,68</u>	168	0,17	75
		82,96	5,68	3,45			
IVг	$C_{26}H_{20}BrNO_3$	<u>65,54</u>	<u>4,34</u>	<u>2,62</u>	163	0,28	62
		65,90	4,23	2,96			
IVд	$C_{25}H_{23}NO_2$	<u>81,21</u>	<u>6,35</u>	<u>3,58</u>	104...105	0,31	65
		81,30	6,23	3,79			
IVе	$C_{30}H_{25}NO_2$	<u>83,71</u>	<u>5,52</u>	<u>3,38</u>	135...137	0,18	70
		83,53	5,80	3,25			
IVж	$C_{23}H_{18}Cl_3NO_2$	<u>61,62</u>	<u>4,29</u>	<u>3,31</u>	223...225	0,32	75
		61,81	4,03	3,13			
IVз	$C_{13}H_{14}Cl_3NO_2$	<u>51,10</u>	<u>4,61</u>	<u>4,42</u>	190...191	0,41	68
		50,90	4,57	4,57			
IVи	$C_{18}H_{19}NO_2$	<u>76,59</u>	<u>6,47</u>	<u>4,61</u>	110...112	0,36	70
		76,87	6,76	4,98			
IVк	$C_{16}H_{16}N_2O_5$	<u>60,88</u>	<u>5,25</u>	<u>8,52</u>	118...120	0,23	65
		60,76	5,06	8,86			

Реакция протекает при кипячении в бензоле соединения I с двухкратным избытком галогенангидрида в течение 1 ч. В результате ацилирования хлористым ацетилом с высокими выходами (62...75%) получены N-ацетилзамещенные IVa—д,и,к (табл. 1). Соединения Iж,з, имеющие электроноакцепторную группу CCl_3 , взаимодействуют с хлористым ацетилом медленно, и реакция не завершается даже за двое суток. Применение более активного бромистого ацетила позволяет получить из них продукты ацилирования IVж,з с высокими выходами (см. табл. 1) в течение 30 мин.

Таким образом, процесс N-замещения в дигидробензоксазинах определяется структурными факторами, основностью атома азота, а также активностью электрофильного реагента.

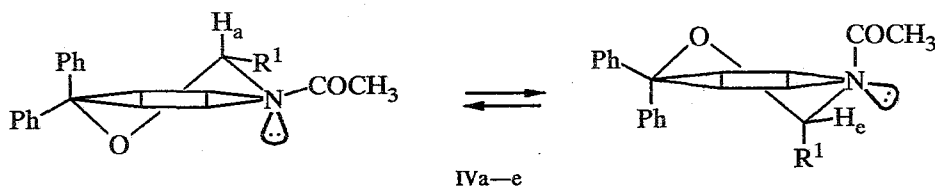
Полученные продукты IIIa,б и IVa—к — кристаллические вещества, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Их строение подтверждено данными ПМР, ИК и масс-спектров.

В ИК спектрах всех синтезированных соединений нет полос поглощения валентных колебаний связей N—H при $3400...3200\text{ см}^{-1}$. Свидетельством присутствия ацильной группы в молекулах продуктов IVa—к является полосу валентных колебаний амидного карбонила (амид I) при $1660...1710\text{ см}^{-1}$. Сдвиг этой полосы в высокочастотную область спектров соединений IVж,з (1695 и 1710 см^{-1} соответственно) вызван электроноакцепторным влиянием группы CCl_3 у атома C(2) гетероцикла [8].

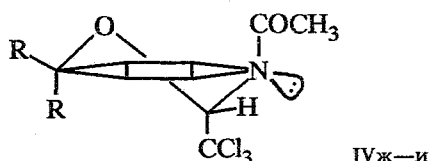
Анализ спектров ПМР показывает, что наличие N-ацильной группы вызывает значительный низкочастотный сдвиг сигнала 2-H исследуемых ацилпроизводных IVa—к в сравнении с тем же сигналом исходных

дигидробензоксазинов Ia—к ($\delta_{IV} - \delta_I = \Delta \delta$), составляющий 1,12...1,35 м. д. (см. также [2, 3]).

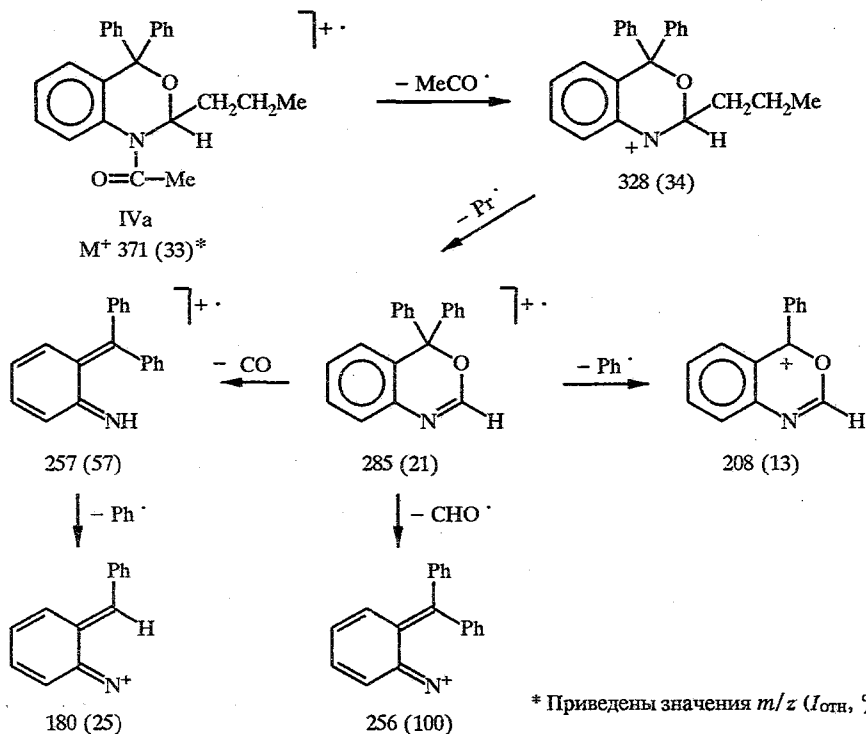
Известно, что молекулы соединений Ia—к [2, 3] имеют преимущественную конформацию полукресла. Замена водорода в этих соединениях на ацильную группу ведет к снижению основности азота, ослаблению $p-\pi$ -взаимодействия между ним и ароматическим кольцом и, как следствие, — к снижению конформационной жесткости молекулы и инверсии гетерокольца. Об этом свидетельствует синглетный характер сигналов протонов *гем*-дифенильных группировок у C(4) гетероцикла соединений IVa—e.



Для соединений IVж—к инверсия не наблюдается: сигналы геминальных заместителей (CH₃ или Ph) у атома C(4) цикла имеют вид двух синглетов (табл. 2). Стабильность конформации полукресла молекул соединений IVж,з возможна при диаксиальном расположении групп 2-CCl₃ и 1-COCH₃, обусловленном аномерным эффектом [9].



Наличие метильной группы у атома азота дигидробензоксазинов IIIa,б ($\delta_{N-CH_2} = 2,75$ и $2,80$ м. д. соответственно) не изменяет конформацию гетероциклического фрагмента молекулы.



* Приведены значения m/z ($I_{\text{отн}}$, %).

Таблица 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ПМР	
	N—C—O	C=CH аром.	CH ₃ CON	δ , м. д.	КССВ, Гц
IIIa	1145 1090 1060	3030 1600 1580		1,40 (3H, д, 2-CH ₃); 2,80 (3H, с, N—CH ₃); 4,45 (1H, к, 2-H); 6,70 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,15 и 7,30 (10H, 2с, 2C ₆ H ₅)	$^3J_{\text{CHCH}_2} = 6,0$
IIIб	1150 1100 1070	3030 1610 1590		0,70 (3H, т, γ -CH ₃); 1,60 (4H, м, α - и β -CH ₂); 2,75 (3H, с, N—CH ₃); 4,25 (1H, т, 2-H); 6,60 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,10 и 7,15 (10H, 2с, 2C ₆ H ₅)	$^3J_{\text{CHCH}_2} = 6,0$
IVa	1150 1080 1050	3030 1605 1580	1680	1,35 (3H, д, 2-CH ₃); 1,65 (3H, с, COCH ₃); 5,80 (1H, к, 2-H); 6,65 (4H, м, C ₃ H ₄); 7,10 (10H, с, 2C ₆ H ₅)	$^3J_{\text{CHCH}_2} = 6,0$
IVб	1140 1060 1040	3030 1610 1590	1670	0,85 (3H, т, γ -CH ₃); 1,50 (4H, м, α -CH ₂ и β -CH ₂); 1,63 (3H, с, COCH ₃); 5,50 (1H, т, 2-H); 6,50 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,16 (10H, с, 2C ₆ H ₅)	
IVв	1110 1080 1060	3030 1590 1580	1660	1,65 (3H, с, COCH ₃); 6,70 (1H, с, 2-H); 6,95 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,15 (15H, с, 3C ₆ H ₅)	
IVг	1120 1080 1050	3110 3030 1590	1680	1,67 (3H, с, COCH ₃); 6,13 (1H, с, 2-H); 5,96 и 6,17 (2H, д, д, H _{Фур}); 6,77 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,18 (10H, с, 2C ₆ H ₅)	$^3J_{3,4} = 3,5$
IVд	1130 1050 1010	3030 1600 1590	1680	1,55 (3H, с, CH ₃); 1,66 (3H, с, COCH ₃); 5,56 (1H, д, β -CH); 6,21 (2H, м, α -CH и 2-H); 6,75 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,30 (10H, с, 2C ₆ H ₅)	$^3J_{\alpha\beta} = 6,0$
IVе	1140 1090 1020	3030 1610 1590	1690	1,70 (3H, с, COCH ₃); 6,42 (1H, т, α -CH); 6,75 (4H, м, C ₆ H ₄); 6,82 (1H, д, 2-H); 7,06 (1H, д, β -CH); 7,32 (15H, с, 3C ₆ H ₅)	$^3J_{\text{H}_\alpha\text{CH}\alpha} = 6,0$ $^3J_{\alpha\beta} = 6,0$
IVж	1120 1070 1020	3030 1590 1575	1695	1,60 (3H, с, COCH ₃); 6,50 (1H, с, 2-H); 6,77 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,23 и 7,30 (10H, 2с, 2C ₆ H ₅)	
IVз	1150 1080 1050	3030 1620 1600	1710	1,38 и 1,66 (6H, 2с, 2CH ₃); 2,15 (3H, с, COCH ₃); 6,62 (1H, с, 2-H); 7,25 (4H, м, C ₆ H ₄)	
IVи	1110 1030 1020	3030 1600 1580	1670	1,46 и 1,56 (6H, 2с, 2CH ₃); 2,11 (3H, с, COCH ₃); 6,76 (1H, с, 2-H); 7,10 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,18 (5H, с, C ₆ H ₅)	
IVк	1110 1080 1020	3110 3030 1090	1680 1370* 1550*	1,43 и 1,50 (6H, 2с, 2CH ₃); 2,20 (3H, с, COCH ₃); 6,19 и 7,08 (2H, д, д, H _{Фур}); 6,98 (1H, с, 2-H); 7,21 (4H, м, C ₆ H ₄)	$^3J_{3,4} = 4,0$

* ν NO₂.

В масс-спектре 1-ацил-2-*n*-пропил-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазина IVб присутствует молекулярный ион (M⁺), начальная фрагментация которого характеризуется отщеплением ацильного и

алкильного радикалов, а затем разрушением гетероцикла. Распад соединения IVб подтверждает приписанную ему структуру и находится в соответствии с общей схемой фрагментации 4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов под действием электронного удара, при которой максимальным является пик катиона с m/z 256 [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord-71 в вазелиновом масле при комнатной температуре. Спектры ПМР зарегистрированы на спектрометре Tesla BS-467 (60 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектр получен на приборе Varian MAT CN-6 с применением метода прямого ввода вещества в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ, температура 50 °С. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли на пластинах Silufol UV-254, элюент бензол, проявление парами йода. Соединения Ia—к синтезированы по известным методикам [2, 3, 10].

Метилсульфат 1-метил-2-н-пропил-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазиния (Пб). К суспензии 1,98 г (0,006 моль) дигидробензоксазина Ib в 10 мл воды при температуре 10 °С постепенно добавляют 5,7 г (0,045 моль) диметилсульфата. Смесь перемешивают при той же температуре 3 ч, затем экстрагируют хлороформом. Продукт осаждают из экстракта эфиром. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, сушат на воздухе и получают 1,01 г (37%) соединения Пб. $T_{пл}$ 167 °С. ИК спектр: 2380, 1600, 1510, 1270, 1230, 1150, 1070, 1020, 830, 740 cm^{-1} . Спектр ПМР: 0,70 (3Н, т, $\gamma-CH_3$); 2,15 (4Н, м, $\alpha-CH_2, \beta-CH_2$); 3,70 (3Н, с, $N-CH_3$); 3,80 (3Н, с, $O-CH_3$); 5,40 (1Н, т, 2-Н); 7,18 м. д. (14Н, м, $H_{аром}$). Найдено, %: С 65,51; Н 6,48; N 2,74. $C_{25}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: С 65,93; Н 6,37; N 3,08.

1-Метил-2-н-пропил-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин (Пб). А. Кипятят в течение 1 ч 4,55 г (0,01 моль) соли Пб в 25 мл 10% NaOH. Реакционную смесь после охлаждения экстрагируют эфиром. Экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют, выделившиеся кристаллы продукта Пб очищают колоночной хроматографией на силикагеле марки L 40/100, элюент бензол. Выход 2,47 г (72%).

Б. Синтез проводят аналогично получению соли Пб до стадии экстракции хлороформом. Далее к реакционной смеси добавляют водный раствор едкого натра до щелочной реакции и кипятят 1 ч. Продукт выделяют и очищают как описано по методике А. Выход 1,13 г (55%).

Аналогично по методике Б из дигидробензоксазина Ia получают соединение Ша.

1-Ацетил-2-(5-бромфурил-2)-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин (IVг). К кипящему раствору 2,05 г (0,0048 моль) 2-(5-бромфурил-2)-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазина Ig в 10 мл абсолютного бензола постепенно добавляют 0,75 г (0,0096 моль) хлористого ацетила. Смесь продолжают кипятить до прекращения выделения хлористого водорода 1...1,5 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из петролейного эфира, получают 1,4 г (62%) продукта IVг.

Аналогично из дигидробензоксазинов Ia—в, д, е, и, к получают соединения IVа—в, д, е, и, к соответственно. Соединения IVж, з синтезируют из дигидробензоксазинов Iж, з по приведенной выше методике, но с применением бромистого ацетила.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громачевская Е. В., Косулина Т. П., Кульневич В. Г. // Химия и технология фурановых соединений: Межвуз. сб. науч. тр. Кубанского гос. технол. ун-та. — Краснодар, 1996 (в печати).
2. Громачевская Е. В., Кульневич В. Г., Косулина Т. П., Пустоваров В. С. // ХГС. — 1988. — № 6. — С. 842.
3. Громачевская Е. В., Косулина Т. П., Кульневич В. Г., Самитов Ю. Ю., Хаяров А. И., Дубоносов В. Т. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 101.
4. Громачевская Е. В., Арустамова И. С., Сахабутдинов А. Г., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1988. — № 12. — С. 1670.
5. Eiden F., Schnabel K., Wiedermann H. // Arch. Pharm. — 1975. — Bd 308. — S. 622.
6. Borker S. J., Jones G. B., Randless K. R. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — N 8. — P. 953.

7. Громачевская Е. В., Логинова В. О., Ковалева А. А. // Химия и технология фурановых соединений: Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политехн. ин-та. — Краснодар, 1987. — С. 45.
8. Беллами Л. ИК спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — 924 с.
9. Данилова О. И., Самитов Ю. Ю., Бойко И. П., Унковский Б. В. / МХТИ. — 1980. — Деп. в ОНИИТЭХим 10.11.80, № 1058 хп-Д80.
10. Громачевская Е. В., Косулина Т. П., Крапивин Г. Д., Кульневич В. Г. // ХТС. — 1993. — № 9. — С. 1992.

Кубанский государственный
технологический университет,
Краснодар 350072

Поступило в редакцию 13.08.96