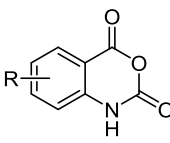


## Синтез производных изатового ангидрида (микрообзор)

Андрей В. Богданов<sup>1\*</sup>, Владимир Ф. Миронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: abogdanov@inbox.ru

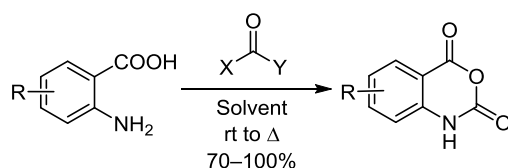
Поступило 28.12.2015  
Принято 16.01.2016

 Изатовый ангидрид (1*H*-бензо[*d*][1,3]-оксазин-2,4-дион) и его производные являются удобными строительными блоками в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических структур: хиназолинов, хиназолонов, хиназолиндионов, бензодиазепинов, хинолинонов, производных триптантрина.<sup>1</sup> Известны следующие способы создания бензо[*d*][1,3]-

оксазин-2,4-дионного цикла: циклизация антралиловых кислот, каталитическое карбонилирование замещенных анилинов, превращение производных фталевого ангидрида, окисление производных изатина, окисление индолов Оксоном. В настоящем микрообзоре обобщены данные за последние 10 лет по синтезу производных 1*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-диона без рассмотрения его гетероароматических аналогов.

### Циклизация антралиловых кислот

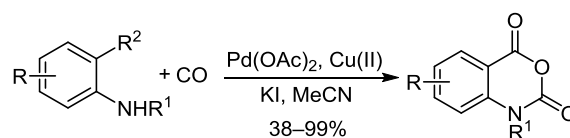
При наиболее популярном способе получения изатового ангидрида и его производных из антралиловых кислот в качестве источника карбонильной группы выступают фосген,<sup>2</sup> трифосген<sup>3</sup> или этилхлорформиат.<sup>4</sup> Данный метод получения производных изатового ангидрида по праву считается неудобным ввиду чрезвычайно высокой токсичности фосгена и его аналогов.



X = Y = Cl; X = Y = OCl<sub>2</sub>; X = Cl, Y = OEt  
R = H, 6-Me, 3-Me, 5-OH, 5-OMe, 6-OMe;  
5-Br, 6-Br, 5-Cl, 6-Cl, 5-F, 5-I

### Каталитическое карбонилирование анилинов

В последние годы также стали разрабатываться методы синтеза замещенных изатовых ангидридов, основанные на Pd(II)-катализируемой реакции карбонилирования замещенных анилинов монооксидом углерода.<sup>5</sup> Следует отметить, что самые высокие выходы соединений наблюдались при карбонилировании замещенных антралиловых кислот.<sup>5b</sup>



R = 7-Me, 7-Cl, 7-NO<sub>2</sub>, 7-CO<sub>2</sub>Me, 6-CO<sub>2</sub>Et, 6-OMe,  
6-Cl, 6-Br, 6-F, 6-CHO; R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, Bn  
R<sup>2</sup> = H, I, COOH



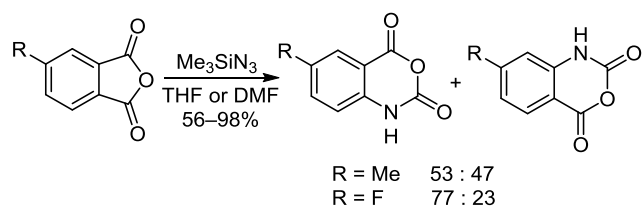
**Андрей Владимирович Богданов** родился в 1980 г. в городе Лаишево (Россия). Окончил Казанский государственный университет в 2002 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2005 г. В настоящее время является старшим научным сотрудником лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия фосфора, гетероциклических соединений, создание органических солнечных элементов.



**Владимир Федорович Миронов** родился в 1957 г. в Казани (Россия). Окончил Казанский государственный университет в 1979 г. Ученое звание профессора получил в 1995 г. В 2008 г. был избран членом-корреспондентом РАН. Возглавляет лабораторию фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия фосфора и фтора, гетероциклических и природных соединений.

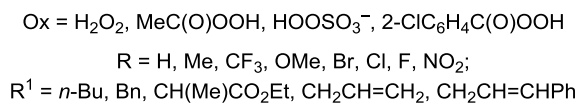
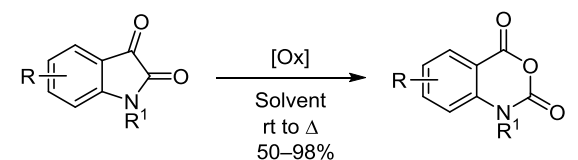
## Превращение производных фталевого ангидрида

Один из методов получения изатового ангидрида и его производных – реакция фталевых ангидридов с триметилсилилазидом, протекающая через промежуточное образование 2-карбоксобензоилазида и 2-карбоксофенилизотиоцианата.<sup>6,7</sup> Недостатком данного метода является образование двух региоизомерных продуктов в случае использования в качестве исходных веществ несимметрично замещенных фталевых ангидридов.<sup>7</sup> Проведенные исследования показали высокую антиоксидантную активность гетероаннелированных 1,3-оксазин-2,4-дионов.<sup>7</sup>



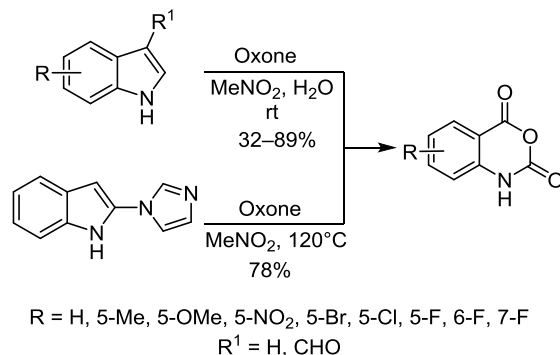
## Окисление изатинов

1-Замещенные изатины могут быть окислены в изатовые ангидриды перекисными соединениями: пероксидом водорода в кислой или нейтральной среде<sup>8</sup> (выходы 60–89%), комплексом пероксида водорода с мочевиной при облучении ультразвуком (выходы 67–98%),<sup>9</sup> надуксусной (выход 70%)<sup>10</sup> и *мета*-хлорпероксибензойной (MCPBA) кислотами (выходы 80–98%)<sup>11</sup> или пероксомоносульфатом.<sup>12</sup> Нами найдено, что 1-аллил- или циннамилзамещенные изатины под действием MCPBA с высокими выходами (81–89%) также переходят в 1-замещенные изатовые ангидриды без эпоксицирования двойных связей заместителя.<sup>13</sup>



## Окисление индолов

2-Незамещенные индолы, а также 2-имидазолилиндол под действием Оксона (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) переходят в соответствующие производные изатового ангидрида.<sup>14</sup> При оптимизации условий реакции было найдено, что в смеси MeCN–H<sub>2</sub>O, 4:1, реакция завершается в течение 1 ч, при этом выделяемый выход замещенных в ароматическом цикле бензоксазинов составляет более 80%.<sup>14b</sup> В то же время изатовый ангидрид является основным продуктом реакции (выход 42%) окисления индол-3-карбальдегида четырехкратным избытком Оксона.<sup>14c</sup>



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-50-00014).

## Список литературы

- (a) Brouillette, Y.; Martinez, J.; Lisowski, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3487. (b) Tucker, A. M.; Grundt, P. *ARKIVOC* **2012**, (i), 546. (c) Coppola, G. M. *Synthesis* **1980**, 505. (d) Kappe, T.; Stadlbauer, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, 28, 127.
- (a) Wang, G. T.; Mantei, R. A.; Kawai, M.; Tedrow, J. S.; Barnes, D. M.; Wang, J.; Zhang, Q.; Lou, P.; Garcia, L. A.; Bouska, J.; Yates, M.; Park, Ch.; Judge, R. A.; Lesniewski, R.; Sheppard, G. S.; Bell R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2817. (b) Magano, J.; Waldo, M.; Greene, D.; Nord, E. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 877. (c) Ursuegui, S.; Chivot, N.; Moutin, S.; Burr, A.; Fossey, C.; Cailly, T.; Laayoun, A.; Fabis, F.; Laurent, A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5748.
- (a) Carter, M. C.; Alber, D. G.; Baxter, R. C.; Bithell, S. K.; Budworth, J.; Chubb, A.; Cockerill, G. S.; Dowdell, V. C. L.; Henderson, E. A.; Keegan, S. J.; Kelsey, R. D.; Lockyer, M. J.

- Stables, J. N.; Wilson, L. J.; Powell, K. L. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2311. (b) Güngör, T.; Chen, Y.; Golla, R.; Ma, Zh.; Corte, J. R.; Northrop, J. P.; Bin, B.; Dickson, J. K.; Stouch, T.; Zhou, R.; Johnson, S. E.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2440. (c) Henderson, E. A.; Bavetsias, V.; Theti, D. S.; Wilson, S. C.; Clauss, R.; Jackman, A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5020. (d) Kalusa, A.; Chessum, N.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5840. (e) Tomassoli, I.; Ismaili, L.; Pudlo, M.; de los Ríos, C.; Soriano, E.; Colmena, I.; Gandia, L.; Rivas, L.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Refouvet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1. (f) Miyamoto, Y.; Banno, Y.; Yamashita, T.; Fujimoto, T.; Oi, S.; Moritoh, Y.; Asakawa, T.; Kataoka, O.; Yashiro, H.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Ikeda, K.; Kosaka, T.; Tsubotani, Sh.; Tani, A.; Sasaki, M.; Funami, M.; Amano, M.; Yamamoto, Y.; Aertgeerts, K.; Yano, J.; Maezaki, H. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 831. (g) Darras, F. H.; Kling, B.; Heilmann, J.; Decker, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 914. (h) Dong, G.; Wang, Sh.; Miao, Zh.; Yao, J.; Zhang, Y.; Guo, Z.; Zhang, W.; Sheng, Ch. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7593.

- (i) Böttcher, S.; Hederos, M.; Champion, E.; Dékány, G.; Thiem, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3766. (j) Betti, M.; Genesisio, E.; Panico, A.; Coccone, S. S.; Wiedenau, P. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 1042. (k) Böttcher, S.; Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 564. (l) Sawatzky, E.; Bukowczan, J.; Decker, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2973. (m) Huang, G.; Kling, B.; Darras, F. H.; Heilmann, J.; Decker, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81, 15.
4. (a) Bose, D. S.; Chary, M. V. *Synthesis* **2010**, 643. (b) Raffa, D.; Maggio, B.; Plescia, F.; Cascioferro, S.; Plescia, S.; Raimondi, M. V.; Daidone, G.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Di Cristina, A.; Pipitone, R. M.; Bai, R.; Hamel, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2786. (c) Wennerberg, J.; Björk, A.; Fristedt, T.; Granquist, B.; Jansson, K.; Thuvesson, I. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 674.
5. (a) Guan, Zh.-H.; Chen, M.; Ren, Zh.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17490. (b) Gao, Sh.; Chen, M.; Zhao, M.-N.; Du, W.; Ren, Zh.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Zh.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4196.
6. (a) Guillonneau, C.; Nault, A.; Raimbaud, E.; Léonce, S.; Kraus-Berthier, L.; Pierré, A.; Goldstein, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 175. (b) Chakravorty, R.; Sirohi, R.; Kishore, D. *Int. J. Chem. Sci.* **2009**, 7, 1960.
7. Sarmiento-Sánchez, J. I.; Montes-Avila, J.; Ochoa-Terán, A.; Delgado-Vargas, F.; Wilson-Corral, V.; Díaz-Camacho, S. P.; García-Páez, F.; Bastidas-Bastidas, P. *Quim. Nova* **2014**, 37, 1297.
8. (a) Lahm, G. P.; Stevenson, Th. M.; Selby, Th. P.; Freudenberger, J. H.; Cordova, D.; Flexner, L.; Bellin, Ch. A.; Dubas, Ch. M.; Smith, B. K.; Hughes, K. A.; Hollingshaus, J. G.; Clark, Ch. E.; Benner, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6274. (b) Yu, L.; Ye, J.; Zhang, X.; Ding, Y.; Xu, Q. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 4830.
9. Deligeorgiev, T.; Vasilev, A.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, 14, 497.
10. Chen, W.-M.; Wan, Sh.-H. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 53.
11. Kurkin, A. V.; Bernovskaya, A. A.; Yurovskaya, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2100.
12. Chandramohan, G.; Deepa, D.; Saravanan, P.; Kalyanasundaram, S. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2014**, 6(1), 121.
13. Bogdanov, A. V.; Sadykov, T. I.; Musin, L. I.; Khamatgalimov, A. R.; Krivolapov, D. B.; Dobrynin, A. B.; Mironov, V. F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 2030. [*Журн. общ. химии* **2015**, 85, 1446.]
14. (a) Lian, X.-L.; Lei, H.; Quan, X.-J.; Ren, Zh.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Zh.-H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8196. (b) Nelson, A. C.; Kalinowski, E. S.; Czerniecki, N. J.; Jacobson, T. L.; Grundt, P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7455. (c) Nelson, A. C.; Kalinowski, E. S.; Jacobson, T. L.; Grundt, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6804.