

А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, В. А. Романов, С. С. Мочалов,
Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефирова

СИНТЕЗ

2-АМИНО-4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ И 2-АМИНО-4Н-3,1-БЕНЗОТИА- ЗИНОВ ПЕРЕГРУППИРОВКОЙ *o*-ЦИКЛОПРОПИЛФЕНИЛ- ЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ТИОМОЧЕВИН

Синтезированы 2-циклопропилфенилзамещенные мочевины и тиомочевины и изучено их поведение в условиях кислотного катализируемого раскрытия циклопропанового кольца. Показано, что под действием конц. H_2SO_4 или трифторуксусной кислоты указанные мочевины и тиомочевины способны перегруппировываться в соответствующие производные 3,1-бензоксазина и 3,1-бензотиазина.

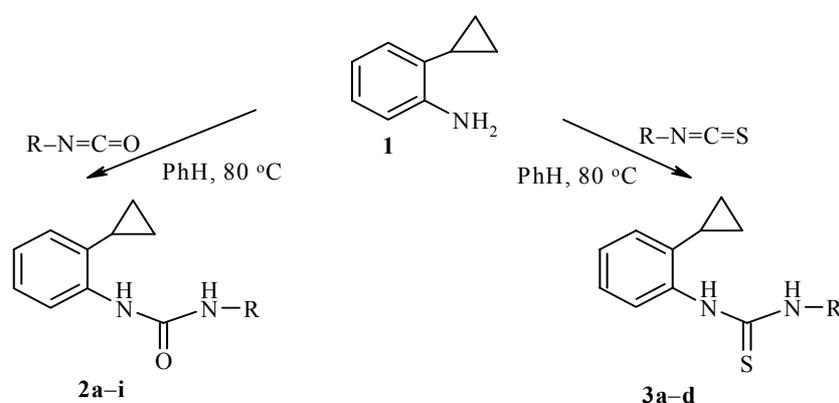
Ключевые слова: 2-ариламино-3,1-бензоксазины, 2-ариламино-3,1-бензотиазины, таутомеры, N-(2-циклопропил)фенилмочевины, N-(2-циклопропил)фенилтиомочевины, внутримолекулярные перегруппировки.

Функционально замещенные циклопропаны, ставшие в настоящее время легкодоступными, находят все большее применение как исходные вещества в синтезе разнообразных органических соединений, образующихся в результате трансформации трехуглеродного цикла под действием инициирующих эту трансформацию реагентов. В результате таких трансформаций могут образовываться либо насыщенные и ненасыщенные ациклические продукты раскрытия циклопропанового кольца [1–4], либо карбо- или гетероциклические [5–11]. Особенно много работ посвящено так называемым донорно-акцепторным функционально замещенным циклопропанам [11]. Реакции в этом случае протекают преимущественно с участием (или влиянием) заместителей, непосредственно связанных с трехуглеродным циклом. Значительно меньше изучены превращения циклопропилсодержащих соединений, в которых участвуют заместители, непосредственно несвязанные с циклопропановым кольцом. Вместе с тем, найденные примеры превращений такого типа [9, 12–14], указывают на то, что синтетические возможности функционально замещенных циклопропанов могут быть значительно расширены. Определенные перспективы здесь связаны с внутримолекулярными кислотно-катализируемыми реакциями *орто*-замещенных арилциклопропанов, которые в настоящее время легко доступны, благодаря уникальному *орто*-ориентирующему влиянию циклопропанового заместителя в реакции электрофильного нитрования [15–17].

В развитие исследований такого плана и в целях поиска новых при-

меров внутримолекулярных перегруппировок *орто*-функционально замещенных арилциклопропанов, мы синтезировали 2-циклопропилфенилзамещенные мочевины и соответствующие тиомочевины и изучили их превращения в трифторуксусной и конц. H_2SO_4 кислотах. Предполагалось, что кислотно-катализируемое раскрытие циклопропанового кольца в соответствующих циклопропилзамещенных мочевинах и тиомочевинах будет инициировать взаимодействие возникающего карбениевого иона бензильного типа с внутренним нуклеофилом (мочевинным или тиомочевинным фрагментом), следствием которого будет образование 2-аминозамещенных 3,1-бензоксазинов и 3,1-бензотиазинов или изомерных им соединений.

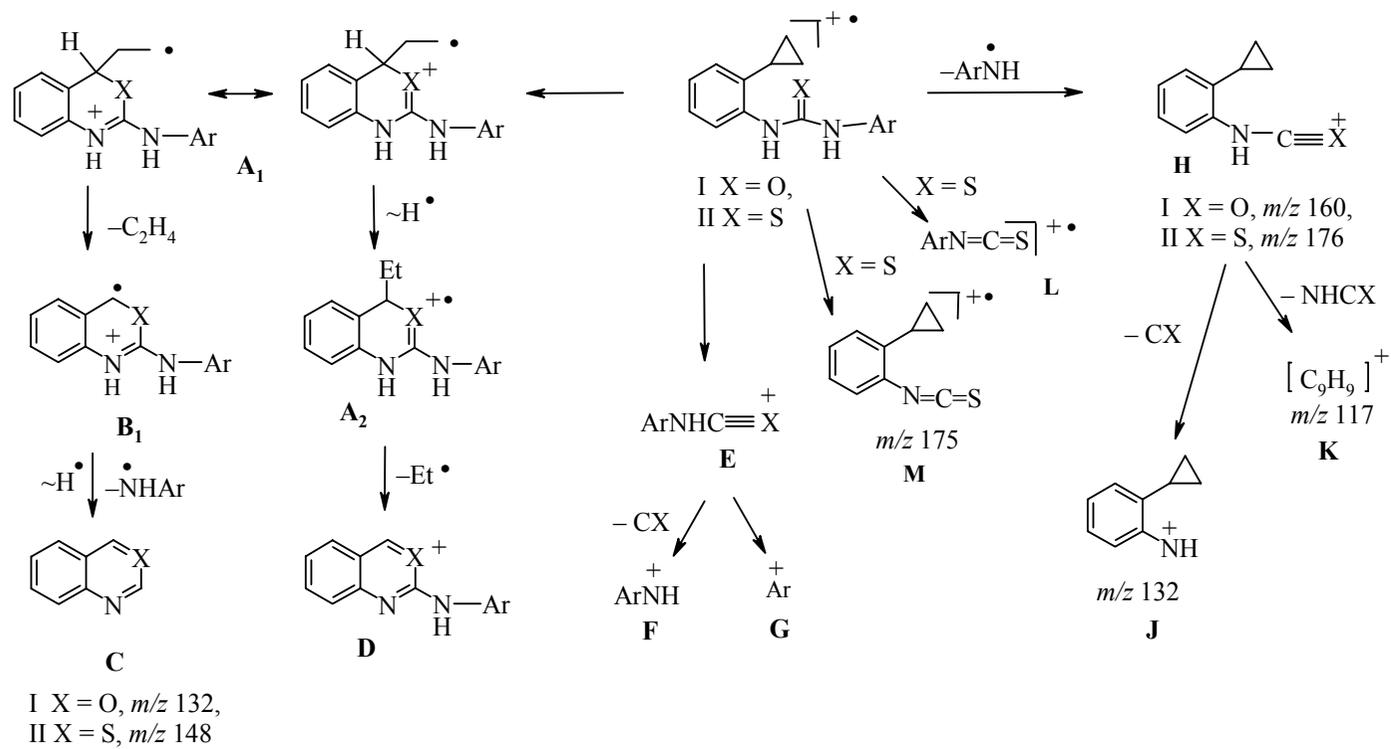
Необходимые циклопропилзамещенные мочевины **2a-i** и тиомочевины **3a-d** (табл. 1) были синтезированы взаимодействием 2-циклопропиланилина (**1**) с арилизоцианатами* и с арилизотиоцианатами.



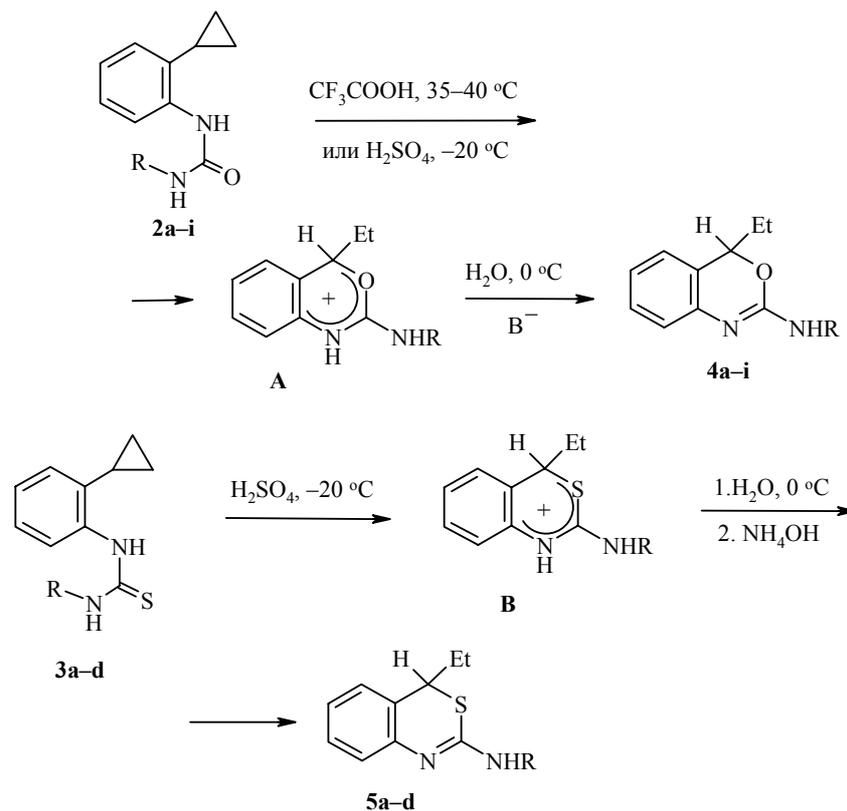
2 a R = H, **b** R = Ph, **c** R = *p*-Me₂CHC₆H₄, **d** R = *p*-MeC₆H₄, **e** R = *p*-MeOC₆H₄, **f** R = *p*-ClC₆H₄,
g R = C₆H₄CO₂Et-*p*, **h** R = *p*-O₂NC₆H₄, **i** R = *p*-MeC₆H₄SO₂; **3 a** R = Ph, **b** R = *o*-EtC₆H₄,
c R = *o*-MeOC₆H₄, **d** R = *p*-EtOC₆H₄

Следует отметить, что при интерпретации масс-спектров синтезированных циклопропилзамещенных мочевины **2a-i** и тиомочевин **3a-d** было не только подтверждено их строение, но и получены данные в пользу высокой вероятности превращения циклопропановых производных **2a-i** и **3a-d** в соответствующие гетероциклы под действием кислот. На это указывал тот факт, что при диссоциативной ионизации 2-циклопропилзамещенных мочевины и тиомочевин под действием электронного удара сразу же происходит формирование гетероциклических ионов типа A_1 (см. схему), образование которых в условиях кислотной перегруппировки в соответствующие гетероциклические соединения является необходимым.

* Соединение **2a** получено реакцией 2-циклопропиланилина (**1**) с цианатом калия (см. экспериментальную часть).



Действительно, как далее было нами показано, *o*-циклопропилзамещенные мочевины **2a-i** и тиомочевинны **3a-d** под действием кислот способны с высоким выходом превращаться в 2-аминозамещенные 3,1-бензоксазины **4a-i*** и 3,1-бензотиазины **5a-d**** . При этом оказалось, что если циклопропилзамещенные мочевины **2a-i** способны перегруппировываться в 2-амино-4H-3,1-бензоксазины **4a-i** как в трифторуксусной, так и в конц. H₂SO₄ кислотах, то тиомочевинны **3a-d** образуют соответствующие 2-амино-4H-3,1-бензотиазины **5a-d** только под действием серной кислоты; в трифторуксусной кислоте тиомочевинны **3a-d** практически не изменяются.



Обнаруженное различие в поведении *o*-циклопропилзамещенных мочевины **2a-i** и тиомочевинны **3a-d** в реакции с трифторуксусной кислотой по-видимому обусловлено повышенной способностью тиомочевинного фрагмента (по сравнению с мочевиным) к протонированию в принятых условиях, что придает ему свойства сильного электроноакцепторного заместителя, который и ингибирует раскрытие циклопропанового кольца тиомочевинны **3a-d** под действием относительно слабой трифторуксусной кислоты. В пользу этого предположения свидетельствует, например, тот факт, что ни *o*-нитро-, ни *o*-цианофенилциклопропаны не перегруппировываются

* Значения R для соединений **4a-i** те же, что и для соединений **2a-i**.

** Значения R для соединений **5a-d** те же, что и для соединений **3a-d**.

Характеристики соединений 2–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %
		С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7
2a	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	<u>68.33</u>	<u>7.03</u>	<u>15.62</u>	193–194 (спирт–вода)	91
		68.16	6.86	15.89		
2b	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	<u>76.36</u>	<u>6.55</u>	<u>10.81</u>	176–177 (эфир–петр. эфир)	92
		76.16	6.39	11.10		
2c	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	<u>77.68</u>	<u>7.67</u>	<u>9.70</u>	140–141 (бензол)	81
		77.52	7.53	9.52		
2d	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	<u>76.26</u>	<u>6.65</u>	<u>10.34</u>	134–135 (бензол)	85
		76.66	6.81	10.52		
2e	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>72.63</u>	<u>6.55</u>	<u>9.82</u>	167–168 (бензол)	75
		72.32	6.43	9.92		
2f	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O	<u>67.45</u>	<u>5.38</u>	<u>6.46</u>	185–186 (спирт)	91
		67.02	5.27	6.77		
2g	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>70.61</u>	<u>6.41</u>	<u>8.45</u>	145–146 (спирт)	65
		70.35	6.21	8.63		
2h	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>64.93</u>	<u>5.35</u>	<u>13.83</u>	162–163 (спирт)	92
		64.64	5.09	14.13		
2i	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>61.97</u>	<u>5.65</u>	<u>8.27</u>	148–149 (спирт)	95
		61.80	5.49	8.48		
3a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S	<u>71.85</u>	<u>6.12</u>	<u>10.09</u>	133–134 (эфир–петр. эфир)	90
		71.61	6.01	10.44		
3b	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ S	<u>72.75</u>	<u>6.91</u>	<u>9.12</u>	142–143 (хлороформ– петр. эфир)	91
		72.93	6.80	9.45		
3c	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ OS	<u>68.50</u>	<u>6.12</u>	<u>6.15</u>	127–128 (хлороформ– петр. эфир)	85
		68.43	6.08	6.39		
3d	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS	<u>69.45</u>	<u>6.32</u>	<u>8.71</u>	166–167 (хлороформ– петр. эфир)	75
		69.20	6.45	8.97		
4a	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	<u>68.45</u>	<u>6.98</u>	<u>15.73</u>	Масло	75
		68.16	6.86	15.89		
4b	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	<u>76.47</u>	<u>6.45</u>	<u>10.91</u>	89–91 (эфир)	67
		76.16	6.39	11.10		
4c	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	<u>77.66</u>	<u>7.70</u>	<u>9.68</u>	Масло	72
		77.52	7.53	9.52		
4d	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	<u>76.31</u>	<u>6.55</u>	<u>10.23</u>	86–88 (спирт)	86
		76.66	6.81	10.52		
4e	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>72.56</u>	<u>6.68</u>	<u>9.75</u>	95–96 (хлороформ–гексан)	45
		72.32	6.42	9.92		
4f	C ₁₆ H ₁₅ ClCN ₂ O	<u>67.33</u>	<u>5.44</u>	<u>9.55</u>	120–121 (эфир–петр. эфир [40–70 °С])	86
		67.02	5.27	9.77		
4g	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>70.78</u>	<u>6.48</u>	<u>8.32</u>	138–139 (хлороформ–петр. эфир [40–70 °С])	65
		70.35	6.21	8.63		

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
4h	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>64.81</u>	<u>5.26</u>	<u>13.87</u>	155–156 (спирт)	90
		64.64	5.09	14.13		
4i	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>62.22</u>	<u>5.76</u>	<u>8.31</u>	106–107 (эфир)	84
		61.80	5.49	8.48		
5a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S	<u>71.96</u>	<u>6.18</u>	<u>10.25</u>	194–195 (эфир–петр. эфир [40–70 °С])	89
		71.60	6.01	10.44		
5b	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ S	<u>72.67</u>	<u>7.02</u>	<u>9.60</u>	123–124 (хлороформ–петр. эфир [40–70 °С])	81
		72.93	6.80	9.45		
5c	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ OS	<u>68.69</u>	<u>6.18</u>	<u>9.46</u>	109–110 (хлороформ–гексан)	55
		68.43	6.08	9.39		
5d	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS	<u>69.66</u>	<u>6.52</u>	<u>9.07</u>	123–125 (хлороформ–петр. эфир [40–70 °С])	83
		69.20	6.45	8.96		

под действием трифторуксусной кислоты, тогда как под действием конц. H₂SO₄ они количественно превращаются в соответствующие продукты трансформации трехуглеродного цикла [12, 18]. Интересно отметить, что не содержащий электроноакцепторных заместителей фенилциклопропан, или фенилциклопропаны, в *орто*-положении которых находятся слабые электроноакцепторные заместители [5, 14, 19], под действием трифторуксусной кислоты, также как циклопропилсодержащие мочевины **2a–i**, с высокими выходами превращаются в соответствующие продукты трансформации циклопропанового кольца.

Дополнительным фактом, позволяющим с уверенностью говорить о правильной идентификации продуктов перегруппировки циклопропановых соединений **2a–i** и **3a–d**, служит полная корреляция спектральных характеристик гетероциклов **4a–i** и **5a–c** (табл. 2) с соответствующими характеристиками многочисленных соединений-аналогов (см., например, данные работ [20–23]).

Таким образом, кислотно-катализируемую перегруппировку арилциклопропанов, содержащих в *орто*-положении к циклопропановому заместителю мочевиный или тиомочевиный фрагменты, можно с успехом использовать в синтезе 2-аминозамещенных 4H-3,1-бензоксазинов и 4H-3,1-бензотиазинов.

В рамках выполненного исследования интересно обсудить следующее. Практически во всех работах, касающихся методов синтеза 2-амино-4H-3,1-бензоксазинов или 2-амино-4H-3,1-бензотиазинов, совершенно не обсуждается вопрос об альтернативных структурах указанных гетероциклических соединений – соответствующих иминопроводных 3,1-бензоксазин-2-она или 3,1-бензотиазин-2-она (типа **6b** или **9**). Примечательно, что, несмотря на большое число синтезированных 2-амино-4H-3,1-бензоксазинов и 2-амино-4H-3,1-бензотиазинов, изучение их строения методом РСА практически не проводилось.

Спектральные характеристики соединений 2–5

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*	Масс-спектр m/z , ($I_{\text{отн}}$, %)
1	2	3	4
2a	3200, 3295 (NH), 3330, 3430, 1680 (C=O)	0.67 (2H, м), 1.01 (2H, м) и 1.94 (1H, м) – циклопропан; 6.48 (2H, уш. с, NH ₂); 7.07 (1H, д, $J = 8.2$, H-3); 7.14 (1H, т, $J = 8.2$, H-5); 7.22 (1H, т, $J = 8.2$, H-4); 7.28 (1H, с, NH); 7.52 (1H, д, $J = 8.2$, H-6)	176 [M] ⁺ (37.5)
2b	3100, 3315 (NH), 1680 (C=O)	0.65 (2H, м), 1.05 (2H, м) и 1.89 (1H, м) – циклопропан; 6.85 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 6.90 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 6.97 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.11 (1H, т, $J = 8.0$, H-4); 7.23 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5')**; 7.48 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.81 (1H, с, NH); 7.96 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.91 (1H, с, NH)	252 [M] ⁺ (11.4)
2c	3100, 3300 (NH); 1680 (C=O)	0.62 (2H, м), 0.99 (2H, м), 1.87 (1H, м) – циклопропан; 1.21 (6H, д, $J = 6.4$, CH(CH ₃) ₂); 2.85 (1H, сп, CH(CH ₃) ₂); 6.94 (1H, т, $J = 8.1$, H-5); 7.02 (1H, д, $J = 8.1$, H-3); 7.15 (1H, т, $J = 8.1$, H-4); 7.17 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 7.41 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.91 (1H, д, $J = 8.1$, H-6); 8.01 (1H, с, NH); 9.14 (1H, с, NH)	294 [M] ⁺ (20.8)
2d	3100, 3300 (NH); 1680 (C=O)	0.61 (2H, м), 0.99 (2H, м) и 1.85 (1H, м) – циклопропан; 2.24 (3H, с, CH ₃); 6.93 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.01 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.09 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 7.13 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.36 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.89 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.03 (1H, с, NH); 9.15 (1H, с, NH)	266 [M] ⁺ (25.5)
2e	3085, 3300 (NH), 1675 (C=O)	0.68 (2H, м), 1.02 (2H, м) и 1.90 (1H, м) – циклопропан; 3.82 (3H, с, OCH ₃); 6.88 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 6.91 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.02 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.16 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.39 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.91 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.01 (1H, с, NH); 9.02 (1H, с, NH)	282 [M] ⁺ (34.5)
2f	3100, 3310 (NH), 1675 (C=O)	0.62 (2H, м), 0.99 (2H, м) и 1.89 (1H, м) – циклопропан; 6.92 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 6.97 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.12 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.32 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 7.52 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.88 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.11 (1H, с, NH); 9.38 (1H, с, NH)	286 [M] ⁺ (17.2)
2g	3100, 3310 (NH), 1680, 1730 (C=O)	0.64 (2H, м), 1.02 (2H, м) и 1.91 (1H, м) – циклопропан; 1.35 (3H, т, $J = 6.3$, OCH ₂ CH ₃); 4.31 (2H, к, $J = 6.3$, OCH ₂ CH ₃); 7.01 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.04 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.19 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.66 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.91 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 7.94 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 8.25 (1H, с, NH); 9.62 (1H, с, NH)	324 [M] ⁺ (22.5)
2h	3310, 3500 (NH), 1675 (C=O)	0.61 (2H, м), 0.98 (2H, м) и 1.86 (1H, м) – циклопропан; 6.98 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.01 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.18 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.71 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.84 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.19 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 8.28 (1H, с, NH)	297 [M] ⁺ (18.3)

1	2	3	4
2i	3100, 3350 (NH), 1660 (C=O)	0.59 (2H, м), 0.93 (2H, м) и 1.74 (1H, м) – циклопропан; 2.38 (3H, с, CH ₃); 7.01 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.02 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.14 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.41 (1H, с, NH); 7.43 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.68 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 7.92 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 8.29 (1H, с, NH)	330 [M] ⁺ (5.6)
3a	3160, 3340 (NH), 1470 (C=S)	0.65 (2H, м), 0.93 (2H, м) и 2.01 (1H, м) – циклопропан; 6.95 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.21 (3H, м, H-3',4',5'); 7.31 (2H, т, $J = 7.8$, H-4,5); 7.50 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 7.57 (2H, д, $J = 7.8$, H-2',6'); 8.98 (1H, с, NH); 9.45 (1H, с, NH)	268 [M] ⁺ (24.3)
3b	3130, 3350 (NH), 1460 (C=S)	0.66 (2H, м), 0.92 (2H, м) и 1.98 (1H, м) – циклопропан; 1.19 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₃); 2.61 (2H, к, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₃); 6.96 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.16 (4H, м, H-4,5,3',5'); 7.39 (3H, м, H-6,4',6'); 9.25 (1H, с, NH); 9.61 (1H, с, NH)	296 [M] ⁺ (19.5)
3c	3135, 3345 (NH), 1460 (C=S)	0.61 (2H, м), 0.91 (2H, м) и 1.99 (1H, м) – циклопропан; 3.84 (3H, с, OCH ₃); 6.94 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.06 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.21 (4H, м, H-4,3',4',5'); 7.43 (1H, т, $J = 8.1$, H-6'); 8.21 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 9.11 (1H, с, NH); 9.63 (1H, с, NH)	298 [M] ⁺ (38.5)
3d	3140, 3350 (NH), 1465 (C=S)	0.64 (2H, м), 0.94 (2H, м) и 1.97 (1H, м) – циклопропан; 1.39 (3H, т, $J = 6.4$, OCH ₂ CH ₃); 4.02 (2H, к, $J = 6.4$, OCH ₂ CH ₃); 6.84 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 6.93 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.12 (2H, м, H-4,5); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.47 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.95 (1H, с, NH); 9.36 (1H, с, NH)	312 [M] ⁺ (43.9)
4a	2700–3320 (солевой NH), 1655 (N=C)	0.96 (3H, т, $J = 6.5$, CH ₂ CH ₃); 1.81 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 5.25 (1H, м, СН-бензильная); 5.91 (2H, с, NH ₂); 6.84 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 6.95 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.05 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.18 (1H, т, $J = 7.8$, H-6)	176 [M] ⁺ (21.3)
4b	2800–3200 (солевой NH), 1650 (N=C)	1.01 (3H, т, $J = 6.4$, CH ₂ CH ₃); 1.92 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 5.21 (1H, м, СН-бензильная); 6.91 (4H, м, H-5–8); 7.16 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.25 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.37 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 9.18 (1H, уш. с, NH)	252 [M] ⁺ (3.1)
4c	2820–3200 (солевой NH), 1655 (N=C)	0.99 (3H, т, $J = 6.4$, CH ₂ CH ₃); 1.21 (6H, д, $J = 6.2$, СН(CH ₃) ₂); 1.99 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 2.89 (1H, м, СН(CH ₃) ₂); 5.67 (1H, м, СН-бензильная); 7.11 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.17 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.25 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.28*** (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 7.34 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.45 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6')	294 [M] ⁺ (31.1)
4d	2820–3230 (солевой NH), 1650 (N=C)	0.95 (3H, т, $J = 6.3$, CH ₂ CH ₃); 1.95 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 2.27 (3H, с, CH ₃); 5.64 (1H, м, СН-бензильная); 7.11 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.17 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.21 (2H, д, $J = 8.1$, H-3',5'); 7.22 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.23 (1H, с, NH); 7.32 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.43 (2H, д, $J = 8.1$, H-2',6')	266 [M] ⁺ (37.5)
4e	2750–3320 (солевой NH), 1660 (N=C)	1.05 (3H, т, $J = 6.5$, CH ₂ CH ₃); 2.23 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 3.85 (3H, с, OCH ₃); 5.90 (1H, м, СН-бензильная); 7.22–7.53 (9H, м, 8ArH, NH)	282 [M] ⁺ (8.3)

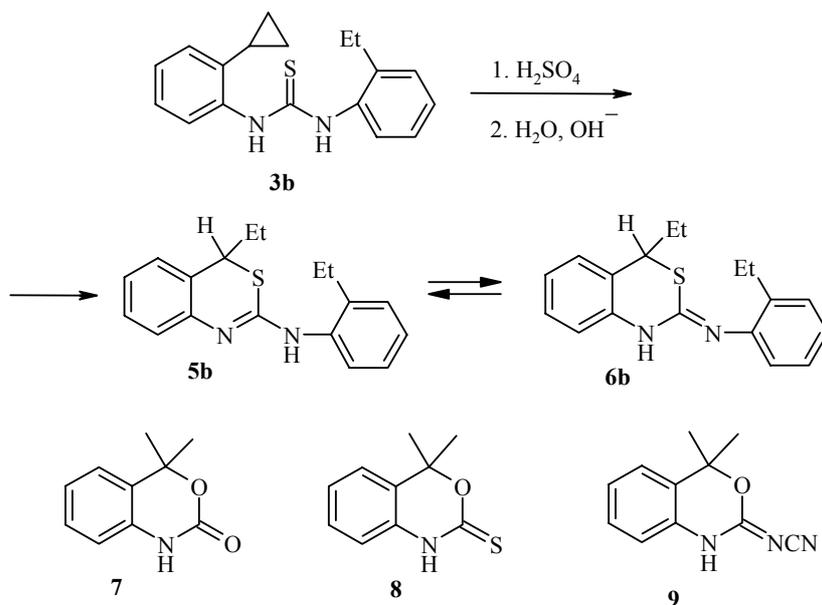
1	2	3	4
4f	2750–3300 (солевой NH), 1655 (N=C)	1.09 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 2.11 (2H, м, CH_2CH_3); 5.62 (1H, м, СН-бензильная); 7.07 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.17 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.23 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.32 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.48*** (2H, д, $J = 8.1$, H-2',6'); 7.54 (2H, д, $J = 8.1$, H-3',5')	286 (91.0)
4g	2820–3230 (солевой NH), 1655 (N=C), 1728 (COOEt)	1.02 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 1.41 (3H, т, $J = 6.4$, OCH_2CH_3); 2.10 (2H, м, CH_2CH_3); 4.38 (2H, к, $J = 6.4$, OCH_2CH_3); 5.63 (1H, м, СН-бензильная); 7.08 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.18 (1H, т, $J = 8.2$, H-7); 7.26 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.36 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.48 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.65 (1H, с, NH); 8.03 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5')	324 (2.4)
4h	2750–3300 (солевой NH), 1655 (N=C)	1.03 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 1.98 (2H, м, CH_2CH_3); 5.59 (1H, м, СН-бензильная); 7.11 (1H, уш. с, NH); 7.12 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.16 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.21 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.33 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.69 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 8.26 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5')	–
4i	2700–3200 (солевой NH), 1650 (N=C)	0.91 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 1.77 (2H, м, CH_2CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3); 4.82 (1H, м, СН-бензильная); 7.24*** (6H, м, H-5,7,8,3',5'); 7.33 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.49 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6')	–48 [M ⁺] (11.4) –49 [M ⁺] (55.2)
5a	2600–3300 (солевой NH), 1640 (N=C)	0.95 (3H, т, $J = 6.6$, CH_2CH_3); 1.79 (2H, м, CH_2CH_3); 4.18 (1H, м, СН-бензильная); 4.88 (1H, уш. с, NH); 7.19–7.42 (7H, м, H-5–8,3'–5'); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6')	268 (44.2)
5b	2730–3220 (солевой NH), 1635 (N=C)	0.87 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 1.16 (3H, т, $J = 6.3$, CH_2CH_3); 1.75 (2H, м, CHCH_2CH_3); 2.61 (2H, к, $J = 6.3$, CH_2CH_3); 4.23 (1H, м, CHCH_2CH_3); 7.12–7.24 (3H, м), 7.25–7.31 (3H, м), 7.33–7.39 (3H, м) – 8ArH, NH	296 (83.7)
5c	2800–3310 (солевой NH), 1630 (N=C)	0.93 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 1.81 (2H, м, CH_2CH_3); 4.11 (3H, с, OCH_3); 4.35 (1H, м, СН-бензильная); 7.12–7.41 (9H, м, 8ArH, NH)	298 (25.2)
5d	3140–3350 (солевой NH), 1655 (N=C)	0.89 (3H, т, $J = 6.5$, CHCH_2CH_3); 1.35 (3H, т, $J = 6.4$, OCH_2CH_3); 1.73 (2H, м, CHCH_2CH_3); 4.01 (2H, к, $J = 6.4$, OCH_2CH_3); 4.29 (1H, м, CHCH_2CH_3); 6.72 (2H, д, $J = 8.1$, H-3',5'); 7.05 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.09 (2H, д, $J = 8.1$, H-2',6'); 7.15 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.18 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.35 (1H, с, NH); 7.56 (1H, д, $J = 7.8$, H-8)	312 (71.2)

* Спектры ЯМР ^1H измерены в CDCl_3 (соединения **2a–e,g,h** и **3a–c**) и DMCO-d_6 (соединения **2f,i**, **4a–i** и **5a–d**).

** Здесь и далее со штрихами пронумерованы атомы в арильном радикале заместителя R.

*** Сигнал протона группы NH входит в мультиплет ароматических протонов.

Только в 2005 г. нами впервые были опубликованы данные по изучению строения гетероциклического соединения, образовавшегося в реакции $N_{(1)}$ -(2-циклопропилфенил)- $N_{(2)}$ -(2-этилфенил)тиомочевины **3b** под действием H_2SO_4 , методом РСА [24]. При этом оказалось, что образовавшееся по указанной реакции гетероциклическое соединение по спектру ЯМР 1H (раствор в ДМСО- d_6) идентифицируется как 2-(*o*-этилфенил)-амино-4-этил-4H-3,1-бензотиазин (**5b**), тогда как кристаллическая структура (по данным РСА) отвечает 2-этилфенилимино-4-этил-4H-3,1-бензотиазину (**6b**). Этот результат позволяет предположить, что 2-аминобензоксазины и 2-аминобензотиазины в растворах и в кристаллическом состоянии могут находиться в разных таутомерных формах. В самом деле, если бы соединение, полученное из тиомочевины **3b** в растворе сохраняло структуру **6b**, установленную для него методом РСА, то в спектре ЯМР 1H следовало бы ожидать наличие слабополюного сигнала протона эндоциклической группы NH, значение химического сдвига которого, очевидно, должно было бы коррелировать со значениями химических сдвигов протонов подобных групп, найденных для соединений-аналогов **7–9** [22, 25].



Химический сдвиг протона группы NH, δ , м. д.: 9.43 (соединение **7**), 9.49 (соединение **8**), 11.5 (соединение **9**).

Поскольку сигнал протона группы NH в спектре ЯМР 1H раствора вещества, полученного из тиомочевины **3b**, проявляется в области 7.25–7.33 м. д. (см. табл. 2 и [24]), что согласуется как со значениями химических сдвигов сигналов аналогичных протонов соединений **4a–i** и **5a,c,d** (табл. 2), так и со значениями химических сдвигов соответствующих протонов, описанных в литературе гетероциклических соединений указанного типа [20–23],

можно с большой долей вероятности говорить о том, что образовавшийся в результате перегруппировки соединения **3b** гетероциклический продукт реакции в растворе находится в виде 2-амино-4Н-3,1-бензотиазина **5b**, тогда как в кристалле он существует в виде таутомера **6b**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц). Химические сдвиги измерены относительно остаточных протонов недегидрированного растворителя (CDCl_3 и DMCO-d_6). ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в пленке, вазелиновом масле и гексахлорбутadiене. Масс-спектры получены на приборе Finnigan SSQ-7000, тип GC-MS с использованием капиллярной колонки (30 м, неподвижная фаза ДВ-1, газ-носитель – гелий) и программированием температуры от 50 до 300 °С (10 град/мин). Энергия ионизации 70 эВ. Контроль за чистотой полученных соединений проводился на пластинках Silufol и на Al_2O_3 II ст. акт. (по Брокману), в системе эфир–хлороформ–петролейный эфир (40–70 °С), 1 : 1 : 3.

N-(2-Циклопропил)фенилмочевина (2a). К 75 мл смеси ледяной уксусной кислоты и воды (1:2 по объему) добавляют 6 г (0.045 моль) 2-аминофенилциклопропана (т. кип. 103–104 °С (9 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5812 [16]), нагревают до 35 °С и, поддерживая заданную температуру, при интенсивном перемешивании постепенно добавляют раствор 13 г (0.1 моль) цианата калия. Образовавшуюся суспензию перемешивают 10 мин и выдерживают 3 ч при 20 °С, разбавляют 30 мл воды, охлаждают до 0 °С, отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают их водой, тщательно отжимают и перекристаллизовывают из водного спирта (12 мл EtOH , 3 мл H_2O на 1 г неочищенного вещества **2a**). Выход 91%.

N-(2-Циклопропил)фенилмочевины 2b–i и **N-(2-циклопропил)фенилтиомочевины 3a–d** (общая методика). К раствору 0.01 моль 2-аминофенилциклопропана в 20 мл бензола при перемешивании добавляют 0.01 моль соответствующего арилизоцианата (или арилиотиоцианата) и кипятят 3 ч. В случае циклопропилфенилмочевин **2b–i** выпавшие после охлаждения до 20 °С кристаллы отфильтровывают, промывают холодным бензолом и высушивают на воздухе. В случае 2-циклопропилфенилтиомочевин **3a–d** бензол отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Перегруппировка N-(2-циклопропил)фенилмочевин 2a–i под действием трифторуксусной кислоты (общая методика). К 30 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании постепенно добавляют 0.01 моль соответствующей циклопропилфенилмочевины **2a–i**, нагревают до 40–45 °С и перемешивают при этой температуре 3 ч. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, при перемешивании выливают в смесь льда и воды (150 г, 1:1) и нейтрализуют раствором аммиака. Органические соединения экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 50 мл), экстракт промывают водой и сушат CaCl_2 , растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Перегруппировка N-(2-циклопропил)фенилтиомочевин 3a–d под действием конц. H_2SO_4 (общая методика). К 20 мл конц. H_2SO_4 (d 1.84), охлажденной до –20 °С, порциями добавляют 0.01 моль соответствующей тиомочевины **3a–d** и перемешивают при той же температуре еще 1 ч. Образовавшийся прозрачный раствор выливают в смесь 100 г льда и 100 мл воды, осторожно нейтрализуют NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Экстракт промывают водой, сушат CaCl_2 , растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя (или смеси растворителей).

По приведенной выше методике из 1.35 г N₍₂₎-(4-метилфенил)-N₍₁₎-(2-циклопропилфенил)мочевины (**2d**) получают 1.01 г (75%) 2-(*n*-толил)амино-4-этил-4Н-3,1-бензоксазина (**4d**); из 1.5 г N₍₂₎-(4-нитрофенил)-N₍₁₎-(2-циклопропилфенил)мочевины (**2h**) – 1.21 г (81%) 2-(*n*-нитрофенил)амино-4-этил-4Н-3,1-бензоксазина (**4h**). Спектры ЯМР ¹H соединений **4d** и **4h**, полученных по этому методу, идентичны спектрам соответствующих соединений, полученных перегруппировкой мочевины **2d** и **2h** под действием трифторуксусной кислоты. Проба смешения образцов депрессии температуры плавления не давала.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта "Ведущая школа академика Н. С. Зефирова".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Я. Левина, В. Н. Костин, В. А. Тартаковский, *ЖОХ*, **27**, 881 (1957).
2. R. J. Ouellette, R. D. Robins, A. South, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1619 (1968).
3. Yu. S. Shabarov, S. S. Mochalov, T. S. Oretskaya, V. V. Karpova, *J. Organomet. Chem.*, **150**, 7 (1978).
4. Ю. С. Шабаров, С. С. Мочалов, С. А. Благодатских, Р. Я. Левина, *Вестн. МГУ, сер. хим.*, **6**, 689 (1972).
5. Ю. С. Шабаров, С. С. Мочалов, С. А. Благодатских, Р. Я. Левина, *ЖОрХ*, **6**, 2038 (1970).
6. S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 66 (1979).
7. H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, *Chem. Rev.*, **89**, 165 (1989).
8. H.-V. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, **103**, 1151 (2003).
9. С. С. Мочалов, Р. А. Газзаева, *ХТС*, 1123 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 975 (2003)].
10. Y.-H. Yang, M. Shi, *Tetrahedron*, **62**, 2420 (2006).
11. M. Yu, B. L. Padenkopf, *Tetrahedron*, **61**, 321 (2005).
12. Ю. С. Шабаров, С. С. Мочалов, И. П. Степанова, *ДАН*, **189**, 1028 (1969).
13. С. С. Мочалов, А. Н. Федотов, А. А. Борисенко, В. В. Ткачев, Г. В. Шилов, А. Н. Утеньшев, С. М. Алдошин, Н. С. Зефирова, *ДАН*, **391**, 646 (2003).
14. С. С. Мочалов, Р. А. Газзаева, А. Н. Федотов, Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефирова, *ХТС*, 922 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 794 (2003)].
15. H. Hart, C. Levitt, *J. Org. Chem.*, **24**, 1261 (1959).
16. Ю. С. Шабаров, В. К. Потапов, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **34**, 3127 (1964).
17. Ю. С. Шабаров, С. С. Мочалов, *ЖОрХ*, **8**, 2085 (1972).
18. Т. Г. Кутателадзе, А. Н. Федотов, С. С. Мочалов, Ю. С. Шабаров, А. с. СССР, 1502570; *Б. И.*, № 31, 134 (1989).
19. А. Н. Федотов, И. Н. Шишкина, Т. Г. Кутателадзе, С. С. Мочалов, Ю. С. Шабаров, *ХТС*, 1063 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 849 (1987)].
20. J. Gonda, P. Kristian, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **51**, 2802; 2810 (1986).
21. J. Gonda, M. Barnikol, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **55**, 752 (1990).
22. P. Molina, A. Arques, A. Molina, *Synthesis*, 21 (1991).
23. A. Hari, B. L. Willer, *Org. Lett.*, **2**, 3667 (2000).
24. А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, В. А. Сидоров, К. А. Потехин, В. А. Романов, С. С. Мочалов, Н. С. Зефирова, *ДАН*, **405**, 65 (2005).
25. P. J. Garatt, C. J. Hobbs, R. Wrigglesworth, *Tetrahedron*, **45**, 829 (1989).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: fed@org.chem.msu.ru

Поступило 03.04.2007