

М. В. Вовк, А. В. Больбут, П. С. Лебедь, В. И. Бойко

**1,1-ДИХЛОР-2,2,2-ТРИГАЛОГЕНЭТИЛИЗОЦИАНАТЫ  
И N-(1-ХЛОР-2,2,2-ТРИГАЛОГЕНЭТИЛИДЕН)УРЕТАНЫ В СИНТЕЗЕ  
4-ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ-2Н-1,3-БЕНЗОКСАЗИН-2-ОНОВ**

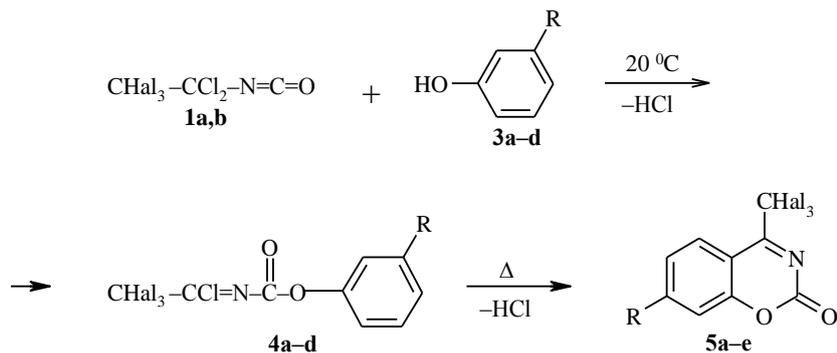
Взаимодействием 1,1-дихлор-2,2,2-тригалогенэтилизоцианатов или N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)уретанов с 3-диалкиламино(алкокси)-фенолами синтезированы 4-тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазин-2-оны. Показано, что характер продуктов присоединения к ним нуклеофильных реагентов зависит от природы нуклеофила и тригалогенметильной группы.

**Ключевые слова:** N-алкилиденуретаны, *m*-диалкиламино(алкокси)фенолы, изоцианаты, 4-тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазин-2-оны.

В предыдущих публикациях [1–3] мы сообщили о возможности использования термической циклоконденсации производных 2-трифторметил-1-хлоралкилизоцианатов – N-алкилиден-О-арилуретанов для получения трифторметилсодержащих 3,4- и 2,3-дигидро-1,3-бензоксазинов. С целью синтеза негидрированных аналогов указанной гетероциклической системы нами изучены реакции 1,1-дихлор-2,2,2-тригалогенэтилизоцианатов **1a,b**, а также полученных из них N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилиден)уретанов **2a–d** с фенолами **3a–d**, активированными диалкиламино- и алкоксигруппами.

Найдено, что при взаимодействии изоцианатов **1a,b** с *m*-диалкиламинофенолами **3a,b** в бензоле в присутствии органического основания происходит образование N-алкилиденуретанов **4a–c**, строение которых подтверждается отсутствием в ИК спектрах реакционной смеси полос поглощения группы N=C=O в области 2260–2270 и появлением полос поглощения группы C=O в области 1760–1770 см<sup>-1</sup>. Судя по данным спектра ЯМР <sup>19</sup>F, измеренного для соединения **4b**, N-алкилиденуретаны **4a–c** уже при 20–25 °С начинают медленно превращаться в 4-тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазин-2-оны **5a–c** за счет внутримолекулярной электрофильной атаки имидаильного атома углерода по активированному диалкиламиногруппой положению 6 бензольного ядра. Данный процесс завершается при кипячении реакционной смеси в течение 0.5 ч. В случае 1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлорэтилизоцианатов подобная реакция осуществляется только при нагревании в толуоле в течение 10 ч [2].

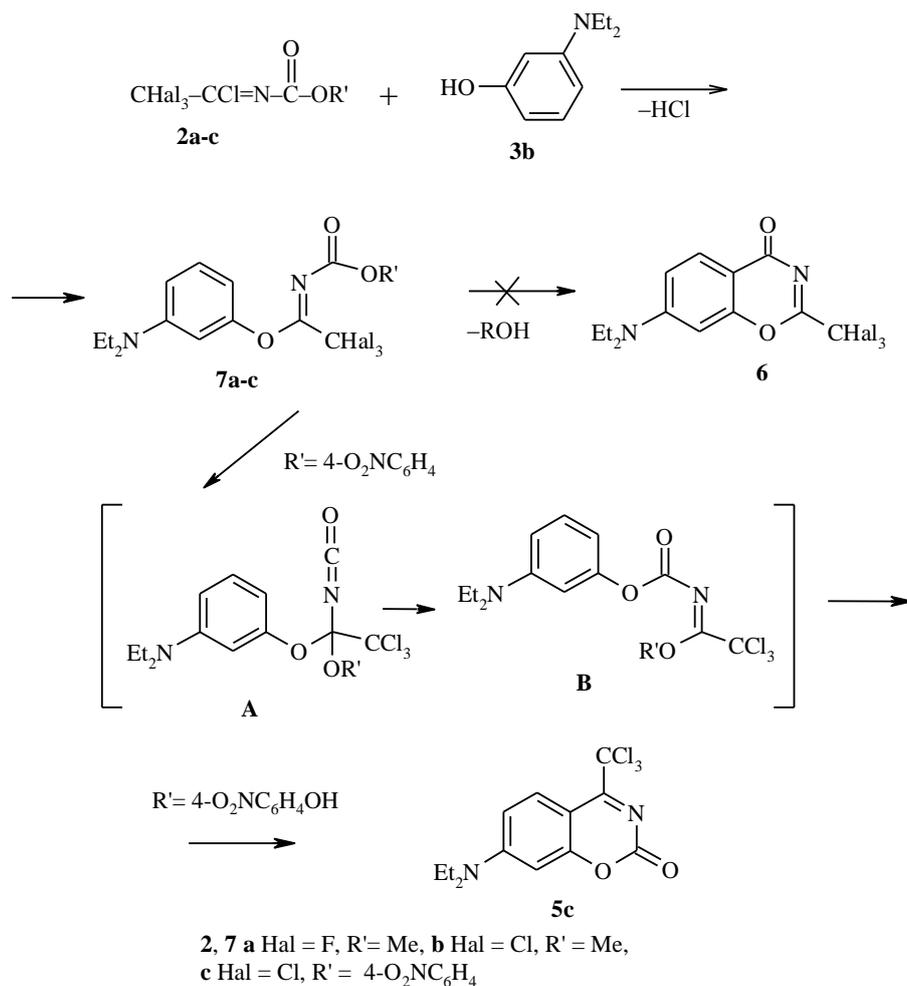
Понижение нуклеофильности феноксильного ядра N-алкилиденуретанов **4d,e** путем замены диалкиламиногруппы на менее донорные алкоксильные группы приводит к значительному замедлению циклизации, и целевые соединения **5d,e** удается выделить, соответственно, с выходами 41 и 9% только при длительном кипячении реакционной смеси в ксилоле.



**1a** Hal = F, **b** Cl, **3a** R = Me<sub>2</sub>N, **b** Et<sub>2</sub>N, **c** MeO, **d** EtO,  
**4, 5 a** R = Me<sub>2</sub>N, Hal = Cl, **b** R = Et<sub>2</sub>N, Hal = F, **c** R = Et<sub>2</sub>N, Hal = Cl,  
**d** R = MeO, Hal = F, **e** R = EtO, Hal = Cl

В ИК спектрах 1,3-бензоксазинов **5** проявляются полосы поглощения экзоциклических групп C=O при 1735–1760 и эндоциклической связи C=N при 1630–1635 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеются дублеты протонов C<sub>(8)</sub>H (6.44–6.83) и C<sub>(5)</sub>H (7.65–8.17 м. д.), а также дублет дублетов C<sub>(6)</sub>H протона (6.65–6.91 м. д.), что подтверждает аннелирование по положению 6 бензольного кольца. В спектрах ЯМР <sup>19</sup>F соединений **5a,b,d** синглеты группы CF<sub>3</sub> находятся в диапазоне 67.2–68.0 м. д., типичном для данных групп, связанных с sp<sup>2</sup>-гибридизованным атомом углерода [4]. Циклическая структура **5** подтверждается также измеренным для соединения **5c** спектром ЯМР <sup>13</sup>C с набором сигналов: 12.32 (CH<sub>3</sub>); 45.04 (CH<sub>2</sub>); 94.87 (CCl<sub>3</sub>); 95.96 (C<sub>(8)</sub>); 99.64 (C<sub>(5a)</sub>); 109.10 (C<sub>(6)</sub>); 129.53 (C<sub>(5)</sub>); 151.71 (C<sub>(8a)</sub>); 153.98 (C<sub>(4)</sub>); 161.41 (C<sub>(7)</sub>); 169.59 (C=O).

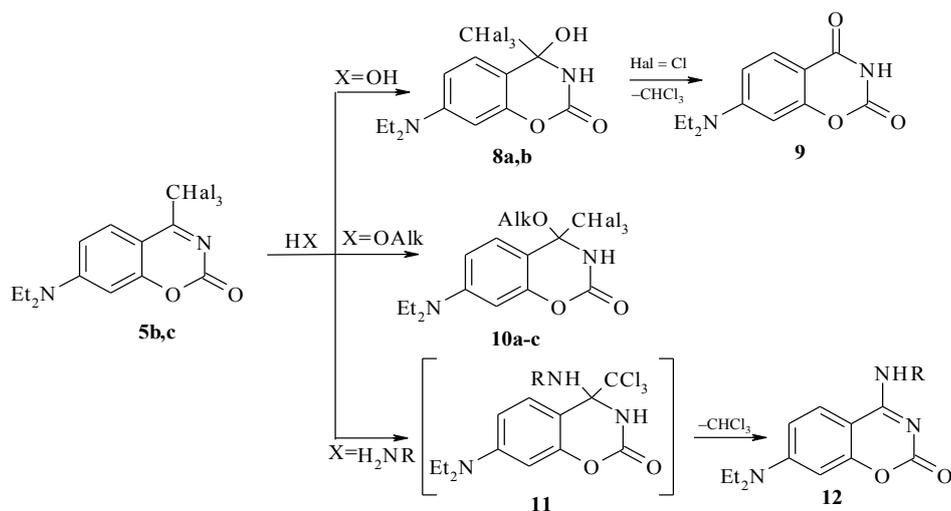
Для получения изомерных соединений **5** 2-тригалогенметил-4Н-1,3-бензоксазин-4-онов типа **6** исследовано взаимодействие N-(1-хлор-2,2,2-тригалоген)этилиден-О-метилуретанов **2a,b** [5] с фенолом **3b**. Предпосылкой такого решения послужили полученные ранее результаты циклизации соединений **2a,b** с ариламинами [6]. Однако, как было установлено нами, продукты замещения атома хлора **7a,b** даже при длительном нагревании в кипящем мезитиле не подвергаются электрофильной атаке по *o*-положению феноксильного заместителя метоксикарбонильной группой. Поэтому для повышения электрофильности карбонильной группы в реакции с фенолом **3b** был вовлечен N-алкилиден-О-(4-нитрофенил)уретан **2c**. При этом оказалось неожиданным превращение имидата **7c** с выходом 51% не в структуру типа **6**, а в соединение **5c** (реакция протекает при комнатной температуре в течение суток или при кипячении в диоксане в течение 0.5 ч). Мы предполагаем, что в данном случае имеет место мягкое перифеноксилирование в гетеродиеновой системе связей, которое, наиболее вероятно, может реализоваться по анионному механизму [7] через стадию 1,1-дифеноксипалицианидов **A**. Циклизация промежуточных продуктов перегруппировки **B** облегчается, по-видимому, вследствие выраженной уходящей способности 4-нитрофеноксильной группы.



При действии спиртов на бензоксазин-2-оны **5b,c** были выделены устойчивые 2,3-дигидро-4-алкоксипроизводные **10a-c**, что подтверждает способность тригалогенметильной группы, независимо от природы галогена, "удерживать" экзоциклический алкоксизаместитель.

Повышенная электрофильность соединения **5b**, обусловленная наличием группы CF<sub>3</sub>, приводит к тому, что его взаимодействие с аминами, наиболее вероятно, протекает по обоим электрофильным центрам с разрывом оксазинового цикла, в результате чего не удалось выделить индивидуальные продукты превращения. В то же время при действии циклогексилamina на соединение **5c**, содержащее группу CCl<sub>3</sub>, циклическая система не разрушается, однако первично образующееся 3,4-дигидро-4-аминопроизводное **11**, подобно его гидроксипроизводному **8b**, теряет молекулу хлороформа и превращается в соединение **12**, которое, судя по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H в растворе CDCl<sub>3</sub>, существует в виде 4-аминопроизводного **12**.

4-Тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазин-2-оны типа **5** являются представителями малоизученной [8, 9] бензаннелированной системы с двумя электрофильными центрами – атомами углерода групп C=O и C=N. Реакции бензоксазинов **5** с некоторыми нуклеофильными реагентами могут быть использованы как удобные варианты синтеза новых дигидропроизводных.



**8 a** Hal = F, **b** Hal = Cl; **10 a** Hal = F, Alk = Me, **b** Hal = Cl, Alk = Me, **c** Hal = Cl, Alk = *i*-Pr;  
**12** R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

#### Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, % (метод)
		C	H	N		
<b>5a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	43.31	2.69	9.27	187–188	52
		42.96	2.95	9.11		
<b>5b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	54.21	4.39	10.07	155–156	44
		54.55	4.58	9.79		
<b>5c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	46.90	4.24	8.03	185–186	56 (А), 51 (Б)
		46.52	3.90	8.35		
<b>5d</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	48.61	2.32	5.50	97–98	41
		48.99	2.47	5.71		
<b>5e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	43.11	2.69	4.17	125–126	9
		42.82	2.61	4.54		
<b>8a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	51.44	5.18	9.52	134–135	95
		51.32	4.97	9.21		
<b>9</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61.48	5.92	12.17	206–207	94
		61.53	6.02	11.96		
<b>10a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	53.06	5.27	8.62	119–120	73
		52.83	5.38	8.80		
<b>10b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	46.08	4.41	7.53	180–181	71
		45.76	4.66	7.62		
<b>10c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	48.86	5.11	6.72	168–169	70
		48.56	5.35	7.08		
<b>12</b>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	68.71	8.27	13.03	211–212	75
		68.54	7.99	13.32		

В частности, мягкий гидролиз содержащего группу  $\text{CF}_3$  соединения **5b** протекает по схеме присоединения воды по связи  $\text{C}=\text{N}$  с образованием стабильного продукта **8a**, однако группа  $\text{CCl}_3$  не стабилизирует его аналог **8b**, который в условиях реакции подвергается галоформному расщеплению с образованием 2,4-диоксопроизводного **9**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в таблетках KBr или растворах хлороформа и диоксана. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  растворов в  $\text{CDCl}_3$  получены на спектрометре Varian-Gemini (300, 188 МГц соответственно), внутренние стандарты TMC ( $^1\text{H}$ ) и  $\text{CCl}_3\text{F}$  ( $^{19}\text{F}$ ). Характеристики соединений **5a–e**, **8a**, **9**, **10a–c**, **12** приведены в таблице. Соединения **5a,b,d** перекристаллизованы из смеси бензол–диоксан, **5c,e**, **8a**, **9**, **12** – из диоксана, **10a,b** – из метанола, **10c** – из 2-пропанола.

**N-(1,2,2,2-Тетрахлор)этилиден-O-(4-нитрофенил)уретан (2c)**. К смеси 1.22 г (5 ммоль) изоцианата **1b** и 0.696 г (5 ммоль) 4-нитрофенола в 15 мл бензола прибавляют по каплям раствор 0.505 г (5 ммоль) триэтиламина в 5 мл бензола и перемешивают 2 ч. Отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–бензол, 6:1. Выход 89%, т. пл. 91–92 °С. ИК спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1700 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1780 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.55 (2H, д,  $J = 9.3$ , 2,6-Н); 7.62 (2H, д,  $J = 9.3$ , 3,5-Н). Найдено, %: Cl 40.76; N 7.82.  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: Cl 40.99; N 8.10.

**N-[1-(3-Диэтиламинофенокси)-2,2,2-тригалогенметилэтилиден]-O-метилуретаны (7a,b)**. К раствору 5 ммоль N-алкилиденуретана **2a,b** в 15 мл бензола или диоксана прибавляют смесь 0.826 г (5 ммоль) фенола **3a** и 0.505 г (5 ммоль) триэтиламина и перемешивают 2 ч. Отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, фильтрат упаривают, маслообразный осадок очищают вымораживанием из смеси диэтиловый эфир–гексан, 1:10, при –18 °С.

**Соединение 7a**. Выход 85%. ИК спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1695 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1765 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.74 (6H, т,  $J = 7.2$ , 2 $\text{CH}_3$ ); 2.76 (4H, кв,  $J = 7.2$ , 2 $\text{CH}_2$ ); 3.16 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.26 (1H, д, д,  $J_{1,2} = 8.7$ ,  $J_{1,3} = 2.1$ , 4-Н); 6.34 (1H, д, д,  $J_{1,2} = 7.8$ ,  $J_{1,3} = 1.7$ , 6-Н); 6.38 (1H, т,  $J = 2.1$ , 2-Н); 6.92 (1H, т,  $J = 8.7$ , 5-Н). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 71.3. Найдено, %: F 17.83; N 8.67.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: F 17.91; N 8.80.

**Соединение 7b**. Выход 53%. ИК спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1770 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.17 (6H, т,  $J = 7.2$ , 2 $\text{CH}_3$ ); 3.34 (4H, кв,  $J = 7.2$ , 2 $\text{CH}_2$ ); 3.37 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.39 (1H, т,  $J = 2.1$ , 2-Н); 6.42 (1H, д, д,  $J_{1,2} = 8.3$ ,  $J_{1,3} = 2.0$ , 4-Н); 6.54 (1H, д, д,  $J_{1,2} = 8.4$ ,  $J_{1,3} = 2.1$ , 6-Н); 7.18 (1H, т,  $J = 8.3$ , 5-Н). Найдено, %: Cl 29.07; N 7.71.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: Cl 28.93; N 7.62.

**4-Тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазин-2-оны (5a–e)**. А. К раствору 5 ммоль изоцианата **1a,b** в 10 мл бензола прибавляют смесь 5 ммоль фенола **3a–c** и 0.505 г (5 ммоль) триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Отделяют осадок солянокислого триэтиламина, получают бензольные растворы N-алкилиденуретанов **4a–e**, которые в случае соединений **4a–c** кипятят 0.5 ч, а в случае соединений **4d,e** упаривают бензол, к остатку добавляют 15 мл ксилола и кипятят 8 ч (для соединения **4d**) и 30 ч (для соединения **4e**). После удаления растворителя к остатку прибавляют 20 мл диэтилового эфира, оставляют на 24 ч и отфильтровывают твердые вещества.

Б. К раствору 1.73 г (5 ммоль) N-алкилиденуретана **2c** в 15 мл диоксана прибавляют смесь 0.826 г (5 ммоль) фенола **3b** и 0.505 г (5 ммоль) триэтиламина в 10 мл диоксана и перемешивают 2 ч. Отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, фильтрат оставляют на 24 ч или кипятят 0.5 ч. Удаляют растворитель, к осадку добавляют 20 мл диэтилового эфира, оставляют на 24 ч и образовавшийся твердый продукт отфильтровывают.

**4-Гидрокси-4-трифторметил-2,3-дигидро-4Н-1,3-бензоксазин-2-он (8a) и 2,3-дигидро-4Н-1,3-бензоксазин-2,4-дион (9)**. К раствору 3 ммоль соединений **5b,c** в 3 мл ДМСО прибавляют 0.1 мл воды и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

**4-Алкокси-4-трихлорметил-2,3-дигидро-4Н-1,3-бензоксазин-2-оны (10а-с).** Растворяют 2 ммоль соединения **5a,b** в 5 мл метанола или 2-пропанола, добавляют 3 капли триэтиламина и оставляют на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

**4-Циклогексиламино-2Н-1,3-бензоксазин-2-он (12).** К раствору 0.671 г (2 ммоль) соединения **5c** в 10 мл диоксана прибавляют 0.198 г (2 ммоль) циклогексиламина и оставляют на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. В. Вовк, А. А. Похолоenko, А. В. Больбут, *ЖОрХ*, **32**, 476 (1996).
2. М. В. Вовк, А. В. Больбут, *ЖОрХ*, **34**, 628 (1998).
3. М. В. Вовк, А. В. Больбут, *Укр. хим. журн.*, **64**, 46 (1998).
4. М. В. Вовк, В. И. Дорохов, *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.*, **39**, 15 (1996).
5. Л. И. Самарай, В. И. Бойко, М. Н. Герцок, *ЖОрХ*, **26**, 745 (1990).
6. В. И. Бойко, В. М. Вовк, Л. И. Самарай, *Укр. хим. журн.*, **61**, 48 (1995).
7. A. G. Catchpole, E. D. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 4 (1948).
8. J. Petridou-Fischer, E. P. Papadopoulos, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1159 (1983).
9. A. Kamal, P. B. Satur, *Synth. Commun.*, **12**, 157 (1982).

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: hetfos@ukrpack.net  
e-mail: mvovk@i.com.ua*

*Поступило в редакцию 21.02.2001*