

Ю. В. Попов\*, Т. К. Корчагина, В. С. Лобасенко

**СИНТЕЗ 2-(3-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ЗАМЕЩЁННЫХ БЕНЗОКСАЗОЛОВ  
НА ОСНОВЕ НИТРИЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИФЕНИЛОКСИДНЫЙ  
ФРАГМЕНТ**

Предложен способ получения 2-(3-феноксифенил)замещённых бензоксазолов, представляющих интерес в качестве строительных блоков для синтеза препаратов, обладающих потенциальной биологической активностью.

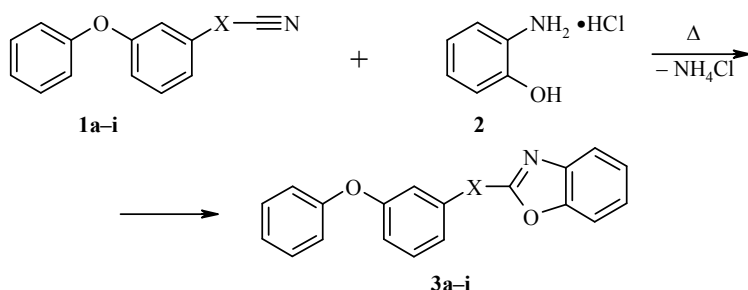
**Ключевые слова:** *o*-аминофенол, бензоксазол, дифенилоксид, нитрил, 3-феноксифенильный фрагмент.

Замещённые бензоксазолы обладают высокой биологической активностью. Как известно, бензоксазол вырабатывается растениями для защиты от болезней и вредителей. В продаже имеется инсектоакарицид контактно-кишечного действия – Золон, на основе природного бензоксазола [1], 2-арилзамещённые бензоксазолы могут использоваться как гербициды [2]. Некоторые производные бензоксазола эффективны при лечении диабета, мигрени, проявляют нейролептические свойства [3]. Препараты Нейриспин, Рисполепт, Рисперидон, производные бензоксазола, являются антипсихотическими средствами, эффективными при шизофрении [4, 5].

Из анализа литературного материала можно сделать вывод, что практическая ценность бензоксазолов, в первую очередь, определяется природой заместителя в гетероциклическом кольце. В связи с этим, значительный интерес представляет введение в кольцо бензоксазола 3-феноксифенильного фрагмента, так как сочетание различных фармакофоров в молекуле позволяет расширить спектр биологической активности или усилить её за счёт возможного эффекта синергизма. Например, такие производные дифенилоксида как Перметрин [(3-феноксифенил)метилловый эфир 3-(2,2-дихлорэтил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты] и Фенотрин [(3-феноксифенил)метилловый эфир 2,2-диметил-3-(2-метил-1-пропенил)циклопропанкарбоновой кислоты] используются как лекарственные препараты, обладающие противопаразитарным, противопедикулезным, инсектицидным, овоцидным фармакологическим действием. Имеются примеры использования феноксифенилацетиленов, полученных на основе 1-(2-метил-4-феноксифенил)этанона и 1-(3-феноксифенил)этанона, в качестве противотромботических, противовоспалительных, жаропонижающих агентов и анальгетиков [6].

В настоящей работе предложен способ получения 2-(3-феноксифенил)-замещённых бензоксазолов **3a–i** на основе нитрилов **1a–i**, содержащих дифенилоксидный фрагмент, и гидрохлорида *o*-аминофенола **2** [7].

В ходе исследования установлено, что реакция протекает при температуре 190–200 °С без растворителя с выходами 32–80% – после перекрытия



**1, 3 a** X отсутствует, **b** X =  $-\text{CH}_2-$ , **c** X =  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , **d** X =  $-(\text{Me})\text{C}=\text{CH}-$ , **e** X =  $-(\text{CH}_2)_2$ ,  
**f** X =  $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ , **g** X =  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ , **h** X =  $-(\text{C}=\text{O})\text{OC}(\text{Me})_2-$ , **i** X =  $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$

сталлизации из этанола. Низкий выход соединения **3i** (32%) связан с пространственными затруднениями, вызванными сложным строением нитрила **1i**, молекула которого содержит два дифенилоксидных фрагмента. Для синтеза 2-(3-феноксифенил)замещенных бензоксазолов **3a-i** необходимо 7–10 ч. Для успешного синтеза бензоксазолов **3c,d,i** в реакционную массу был добавлен гидрохинон во избежание полимеризации непредельных нитрилов **1c,d,i** при высокой температуре.

Соединения **3a-i** представляют собой кристаллические вещества тёмного цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО,  $\text{CCl}_4$ , бензоле, эфире, при нагревании – в этаноле, метаноле, нерастворимые в воде. В ИК спектрах соединений **3a-i** отсутствует полоса валентных колебаний нитрильной группы, что подтверждает структуру.

Таким образом, на основе нитрилов, содержащих 3-феноксифенильный фрагмент, и гидрохлорида *o*-аминофенола синтезированы ранее неизвестные 2-(3-феноксифенил)замещённые бензоксазолы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-82 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury 300B (300 МГц) в  $\text{CCl}_4$  (соединения **3a-c**) и ДМСО- $d_6$  (соединения **3d-i**), внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). Масс-спектры получены на приборе Varian Saturn 2100T, энергия ионизации 70 эВ.

**Соединения 3a-i** (общая методика). Смесь 0.012 моль гидрохлорида *o*-аминофенола **2** и 0.01 моль нитрила **1** нагревают 7–10 ч в запаянной стеклянной ампуле при 190–200 °С. Для синтеза бензоксазолов **3c,d,i** в реакционную массу добавляют 1–2 мг гидрохинона. Реакционную массу растирают с эфиром, фильтруют, промывают 4 н раствором гидроксида натрия. Эфирный слой снова фильтруют, промывают водой, растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из спирта.

**2-(3-Феноксифенил)бензоксазол (3a)**. Выход 74%. Т. пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.15–7.75 (13H, м, H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 287 [ $\text{M}]^+$  (100), 63 (16). Найдено, %: C 79.02; H 4.53; N 4.89.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 79.43; H 4.56; N 4.88.

**2-(3-Феноксibenзил)бензоксазол (3b)**. Выход 80%. Т. пл. 137–140 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.10–7.80 (13H, м, H Ar); 3.81 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 301 [ $\text{M}]^+$  (64), 300 (100), 132 (25), 77 (17), 63 (11), 51 (13). Найдено, %: C 79.74; H 5.01; N 4.63.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 79.72; H 5.02; N 4.65.

**2-[*E*]-2-(3-Феноксифенил)винил]бензоксазол (3с).** Выход 76%. Т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.10–7.65 (13H, м, H Ar); 7.44 (1H, д, *J* = 12.0, ArCH=CH); 5.25 (1H, д, *J* = 12.0, ArCH=CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 313 [M]<sup>+</sup> (36), 312 (100). Найдено, %: C 80.48; H 4.78; N 4.48. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 80.49; H 4.82; N 4.47.

**2-[2-(3-Феноксифенил)проп-1-ен-1-ил]бензоксазол (3d).** Выход 64%. Т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.12–7.84 (13H, м, H Ar); 6.62 (1H, с, CH); 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 327 [M]<sup>+</sup> (100), 207 (13). Найдено, %: C 80.72; H 5.18; N 4.29. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 80.71; H 5.23; N 4.28.

**2-[2-(3-Феноксифенил)этил]бензоксазол (3е).** Выход 56%. Т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.10–7.70 (13H, м, H Ar); 2.82 (2H, т, *J* = 6.0, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.45 (2H, т, *J* = 6.0, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 315 [M]<sup>+</sup> (100), 207 (17). Найдено, %: C 80.00; H 5.41; N 4.44. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 79.98; H 5.43; N 4.44.

**2-[2-(3-Феноксифениламино)этил]бензоксазол (3f).** Выход 80%. Т. пл. 127–130 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.85–7.70 (13H, м, H Ar); 3.51 (1H, с, NH); 3.64 (2H, с, ArCH<sub>2</sub>N); 2.26 (2H, т, *J* = 6.0, NCH<sub>2</sub>); 2.69 (2H, т, *J* = 6.0, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 344 [M]<sup>+</sup> (100), 312 (24), 285 (14), 63 (25). Найдено, %: C 76.69; H 5.85; N 8.09. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 76.72; H 5.85; N 8.13.

**2-{2-[3-Феноксифенил]окси}этил]бензоксазол (3g).** Выход 51%. Т. пл. 143–145 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.00–7.75 (13H, м, H Ar); 4.20 (2H, с, ArCH<sub>2</sub>O); 3.32 (2H, т, *J* = 6.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.23 (2H, т, *J* = 6.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 345 [M]<sup>+</sup> (100), 63 (12). Найдено, %: C 76.52; H 5.50; N 4.00. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 76.50; H 5.54; N 4.06.

**1-(Бензоксазол-2-ил)-1-метилэтил-3-феноксифеноат (3h).** Выход 62%. Т. пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.80–7.20 (13H, м, H Ar); 1.80 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 373 [M]<sup>+</sup> (2), 289 (17), 287 (100). Найдено, %: C 74.02; H 5.18; N 3.73. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 73.98; H 5.13; N 3.75.

**2-[1,2-Бис(3-феноксифенил)винил]бензоксазол (3i).** Выход 32%. Т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.80–7.25 (23H, м, H Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 481 [M]<sup>+</sup> (14), 480 (100), 352 (51), 281 (17), 207 (28), 77 (29), 51 (18). Найдено, %: C 82.32; H 4.88; N 2.89. C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 82.31; H 4.81; N 2.91.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Янчук, *Украинский журнал для профессионалов "Овощеводство"*, № 4, (2010), [www.ovoshevodstvo.com/journal](http://www.ovoshevodstvo.com/journal).
2. J. Suzuki, K. Takahashi, S. Fukuda, US Pat. 2008/058213.
3. S. Schunk, M. Rich, M. Engels, T. Germann, J. De Vry, R. Jostock, S. Hers, WO Pat. 2010/142402.
4. В. А. Абрамов, И. В. Жигулина, *Медицинская газета "Здоровье Украины"*, № 53 (2008).
5. Н. А. Ильина, *Психиатрия и психофармакотерапия*, **142**, 5 (2000).
6. *Химическая энциклопедия*, под ред. И. Л. Кнунянц, Большая Российская энциклопедия, Москва, 1992, т. 3, с. 639.
7. E. L. Holljes Jr., E. C. Wagner, *J. Org. Chem.*, **9**, 31 (1944).

Волгоградский государственный  
технический университет,  
пр. Ленина, 28, Волгоград 400131, Россия  
e-mail: viktori\_2008@bk.ru

Поступило 16.03.2011