

Е. В. Громачевская*, А. С. Пилипенко, А. В. Бутин, В. Е. Заводник,
Г. Д. Крапивин

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БЕНЗОКСАЗИНОВ

15*. ТАНДЕМНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ 2-ФОРМИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ ИЗОИНДОЛО[1,2-*b*][1,3]- И -[2,1-*a*][3,1]БЕНЗОКСАЗИНОВ

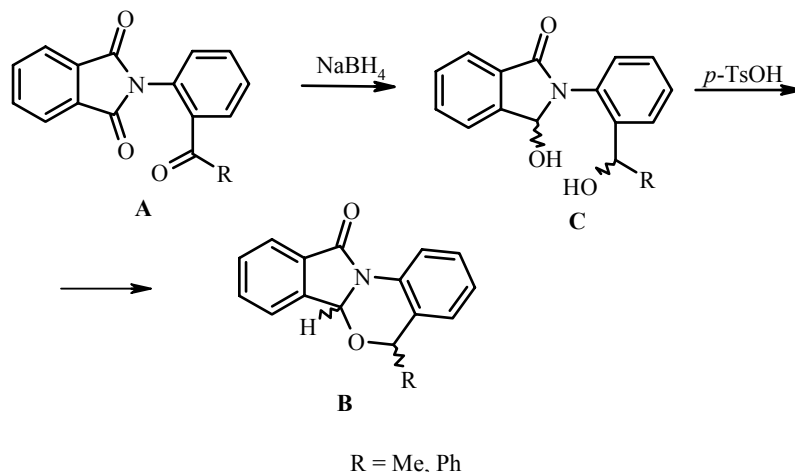
Взаимодействием 2-формилбензойных кислот с замещенными 2-(1-аминоалкил)фенолами и 2-аминофенилкарбинолами в одну стадию получен ряд новых изомерных изоиндолобензоксазинов; методом РСА изучена молекулярная структура 9-бром-5,5-дифенил-5Н-изоиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазин-11(6*a*H)-она и 2-бром-8,10-диметил-10Н-изоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазин-12(4*b*H)-она.

Ключевые слова: 2-(1-аминоалкил)фенолы, 2-аминофенилкарбинолы, 10Н-изоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазин-12(4*b*H)-оны, 5Н-изоиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазин-11(6*a*H)-оны, 2-формилбензойные кислоты.

Тетрациклические конденсированные структуры, содержащие аннелированный изоиндольный фрагмент, распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности, что хорошо отражено в недавних обзорах [2, 3]. Именно поэтому поддерживается высокий интерес к разработке новых путей их синтеза. Система изоиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазина описана в литературе, однако, большинство литературных данных посвящены производным изоиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазин-5,11-диола [4–7], тогда как о синтезе производных 5,6*a*-дигидроизоиндоло[2,1-*a*][3,1]бензоксазин-11-она, насколько нам известно, сообщалось только в одной публикации [8]. Авторы этой статьи в качестве исходных соединений использовали фталимиды 2-аминокетонов **A**, которые через несложную последовательность реакций были превращены в соответствующие структуры **B**.

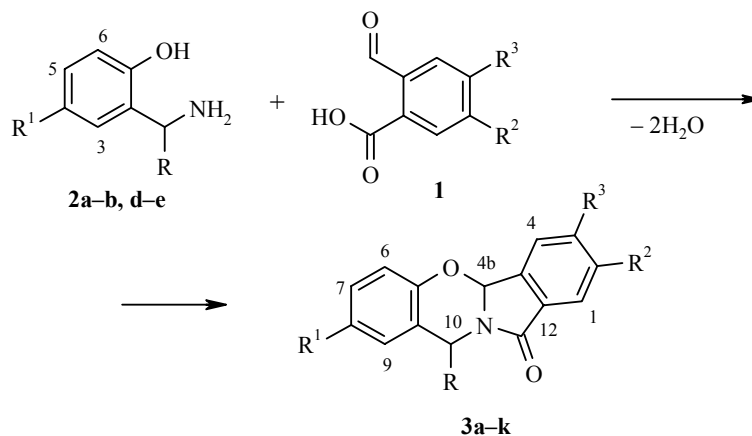
Несмотря на простоту схемы, этот метод все же имеет существенный недостаток, поскольку использование несимметрично замещенных фталиевых ангидридов при синтезе фталимидов **A** должно приводить к смеси изомерных спиртов **C**. Избежать этой трудности можно при использовании производных 2-формилбензойной кислоты. Хорошо известно, что 2-формилбензойные кислоты при взаимодействии с бинуклеофилами, содержащими, по крайней мере, одну первичную аминогруппу, дают аннелированные производные изоиндолинона [9–12].

* Сообщение 14 см. [1].



Цель настоящей работы – разработка препаративного универсального метода, позволяющего получать не только производные изоиндоло[2,1-*a*]-[3,1]бензоксазина, для которых описан синтез всего лишь двух выше-приведенных соединений **B** [8], но и родственные им изоиндоло[1,2-*b*]-[1,3]бензоксазины [12].

В качестве бинуклеофилов для реакции с 2-формилбензойными кислотами **1** [13] мы использовали производные 2-(аминоалкил)фенола **2**, полученные по стандартной методике [14]. Реакция между эквимольными количествами реагентов **1** и **2** в кипящем толуоле с каталитическими количествами *n*-толуолсульфокислоты и азеотропной отгонкой воды приводит к тетрациклическим 10H-изоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазин-12(4*b*H)-онам **3**.



a R = R³ = H, R¹ = R³ = Cl; **b-k** R = Me, **b-f** R³ = H, **b** R¹ = Me, R² = Br; **c** R¹ = Me, R² = Cl;
d R¹ = Cl, R² = Br; **e** R¹ = OMe, R² = Cl; **f** R¹ = R² = Cl; **g** R¹ = OMe, R² = NO₂, R³ = Cl;
h R¹ = Me, R² = NO₂, R³ = Cl; **i** R¹ = R³ = Cl, R² = NO₂; **j** R¹ = Cl, R² = R³ = OMe;
k R¹ = R² = R³ = OMe

Время синтеза практически не зависит от характера заместителей в молекулах 2-(1-аминоалкил)фенолов **2**, но существенным образом зависит от типа заместителя в формилбензойной кислоте: акцепторные заместители (NO₂, два галогена) сокращают время синтеза до 40–60 мин, в то

время как электронодоноры (метоксигруппы) увеличивают время полного завершения реакции до 10–12 ч. Очевидно, это связано с изменением электрофильности формильного атома углерода и, возможно, атома углерода азометиновой группы основания Шиффа, образующегося на первой стадии реакции. О том, что основание Шиффа действительно является промежуточным продуктом в сложной последовательности реакций, косвенно свидетельствует изменение окраски реакционной смеси в ходе синтеза: в начале реакций бесцветный реакционный раствор приобретает интенсивную желтую окраску, которая исчезает к полному завершению реакции. ТСХ также показывает образование и исчезновение ярко-окрашенного интермедиата в ходе синтеза, а таковым из всех возможных промежуточных продуктов реакции может быть только азометин.

Изоиндолобензоксазины **3a–k** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей (табл. 1). ИК спектры соединений **3** содержат характеристичную полосу валентных колебаний лактамной карбонильной группы в области 1645–1700 см⁻¹. Молекула соединения **3a** имеет один хиральный центр (атом *4b*), что четко проявляется в спектре ЯМР ¹H этого вещества; диастереотопные протоны метиленого 10-CH₂ звена резонируют в виде пары дублетов с геминальной константой $J = 17.1$ Гц (табл. 2). Соединения **3b–k** имеют два хиральных центра (атомы *4b* и 10) и могут в принципе существовать в виде двух пар энантиомеров. Спектры ЯМР ¹H этих веществ содержат только один набор сигналов, характеристичными из которых являются трехпротонный дублет в сильном поле и однопротонный квартет в среднем поле системы A₃X протонов H-10 и группы CH₃, а также узкий однопротонный синглет протона H-*4b* в области 5.85–6.30 м. д. Отсутствие дальней стереоспецифической константы между протонами H-*4b* и H-10 может свидетельствовать в пользу структуры с трансoidalным расположением этих атомов водорода относительно оксазинового цикла (*R,S–S,R* энантиомерной пары), т. е. о стереохимическом контроле протекания последовательных реакций циклизации.

Данные РСА соединения **3b** полностью подтверждают высказанное предположение: в кристалле действительно присутствует одна пара энантиомеров, причем в элементарной ячейке каждый энантиомер представлен двумя конформационными изомерами (на рис. 1 представлены две независимые молекулы **E** и **F** одной и той же *4bR,10S*-конфигурации). Молекулы **E** и **F** отличаются только конформацией оксазинового кольца, которое в обоих случаях имеет вид *полукресла (софы)* с плоским основанием из пяти атомов N(1)–C(16)–C(15)–C(10)–O(1) (плоскость 1, среднее отклонение атомов от плоскости для молекулы **E** составляет 0.0123 Å, для молекулы **F** 0.0208 Å). Угол между плоскостью 1 и плоскостью N(1)–C(9)–O(1) (плоскость 2) у молекулы **E** равен 132.4°, у молекулы **F** 136.8°.

В остальном независимые молекулы практически идентичны: плоскость бензольного кольца C(10)…C(15) отклонена от плоскости 1 на 2.9 и 3.1°, а плоский изоиндольный фрагмент повернут относительно плоскости 2, соответственно, на 60.4 и 60.5° для молекул **E** и **F**. Обращает на себя

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики изоиндолобензоксазинов 3a–k и 5a–k

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f (Silufol UV-254)	Выход, %
		С	Н	Н			
3a	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO ₂	<u>59.11</u>	<u>2.51</u>	<u>4.35</u>	208–210	0.58	60
		58.82	2.94	4.58			
3b	C ₁₇ H ₁₄ BrNO ₂	<u>59.66</u>	<u>4.35</u>	<u>4.25</u>	149–150	0.52	65
		59.30	4.07	4.07			
3c	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₂	<u>68.62</u>	<u>4.32</u>	<u>4.35</u>	132–133	0.60	68
		68.11	4.67	4.67			
3d	C ₁₆ H ₁₁ BrClNO ₂	<u>52.50</u>	<u>3.15</u>	<u>3.96</u>	151–152	0.62	65
		52.67	3.02	3.84			
3e	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	<u>64.42</u>	<u>4.58</u>	<u>4.32</u>	147–148	0.37	58
		64.66	4.44	4.44			
3f	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	<u>60.35</u>	<u>3.27</u>	<u>4.52</u>	180–181	0.65	70
		60.00	3.44	4.38			
3g	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₅	<u>56.71</u>	<u>3.53</u>	<u>7.90</u>	179–180	0.50	65
		56.59	3.61	7.77			
3h	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>59.41</u>	<u>3.92</u>	<u>8.01</u>	183–185	0.60	65
		59.22	3.77	8.13			
3i	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₄	<u>52.91</u>	<u>2.61</u>	<u>7.42</u>	199–200	0.55	67
		52.60	2.74	7.67			
3j	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	<u>62.32</u>	<u>4.61</u>	<u>4.30</u>	181–182	0.25	62
		62.52	4.63	4.05			
3k	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	<u>67.03</u>	<u>5.85</u>	<u>4.29</u>	151–152	0.20	65
		66.86	5.57	4.31			
5a	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>63.62</u>	<u>3.80</u>	<u>9.71</u>	112–113	0.67	75
		63.83	3.55	9.93			
5b	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂	<u>66.48</u>	<u>3.51</u>	<u>5.32</u>	115–116	0.78	72
		66.30	3.68	5.16			
5c	C ₁₅ H ₁₀ BrNO ₂	<u>56.72</u>	<u>3.30</u>	<u>4.71</u>	141–142	0.86	70
		56.96	3.16	4.43			
5d	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	<u>77.60</u>	<u>6.33</u>	<u>4.92</u>	100–122	0.38	75
		77.81	6.48	4.78			
5e	C ₂₇ H ₁₉ NO ₂	<u>83.41</u>	<u>4.56</u>	<u>3.85</u>	210–211	0.59	77
		83.29	4.88	3.60			
5f	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>67.65</u>	<u>5.21</u>	<u>8.42</u>	160–161	0.46	80
		67.46	5.33	8.28			
5g	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>74.41</u>	<u>4.02</u>	<u>6.63</u>	>250	0.65	75
		74.65	4.15	6.45			
5h	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	<u>71.58</u>	<u>6.41</u>	<u>4.08</u>	171–172	0.31	75
		71.39	6.52	3.97			
5i	C ₂₉ H ₂₃ NO ₄	<u>77.38</u>	<u>5.21</u>	<u>3.35</u>	>230	0.46	65
		77.51	5.12	3.12			
5j	C ₁₉ H ₁₈ BrNO ₂	<u>61.51</u>	<u>4.70</u>	<u>3.88</u>	147–149	0.78	70
		61.29	4.84	3.76			
5k	C ₂₇ H ₁₈ BrNO ₂	<u>69.45</u>	<u>4.02</u>	<u>3.15</u>	236–238	0.85	75
		69.23	3.85	2.99			

* Масс-спектр, m/z изотопов ³⁵Cl, ⁷⁹Br: **5b** – 271 [M]⁺; **5c** – 315 [M]⁺; **5h** – 353 [M]⁺; **5j** – 371 [M]⁺; **5k** – 467 [M]⁺.

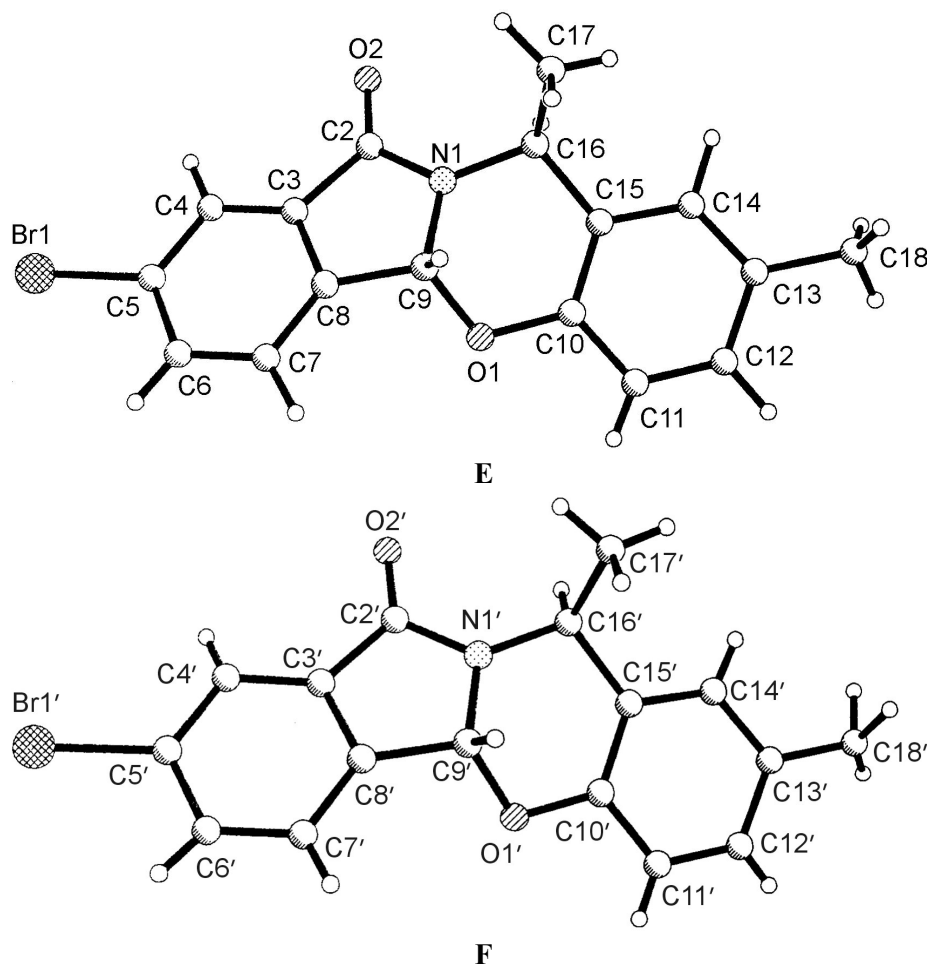


Рис. 1. Проекция пространственных моделей конформационных изомеров (4*b*R, 10*S*)-2-бром-8,10-диметил-10Н-изоиндоло[1,2-*b*][1,3]бензоксазин-12(4*b*H)-она (**3b**) в кристалле

внимание плоско-тригональная геометрия атома N(1): суммы валентных углов у атома азота равны, соответственно, 359.9 и 359.7° для молекул **E** и **F**.

Взаимодействие эквимольных количеств формилбензойных кислот **1** и 2-аминофенилкарбинолов **4a–c** в уксусной кислоте [15, 16], приводит к изоиндолобензоксазионам **5** в одну стадию без выделения промежуточных продуктов. Реакция также хорошо протекает и в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты, но в этом случае требуются дополнительные операции по нейтрализации катализатора, удалению растворителя, тогда как в первом случае для выделения продукта реакции достаточно разбавить реакцию смесь водой.

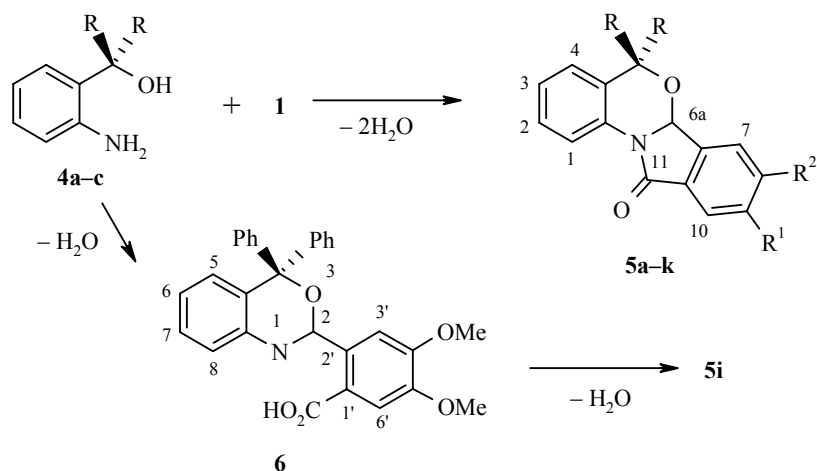
В тандеме двух последовательных реакций гетероциклизации первой является реакция замыкания оксазинового кольца, что подтверждается строением выделенного промежуточного соединения **6** – 4,5-диметокси-2-(4,4-дифенил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-2-ил)бензойной кислоты, которая практически с количественным выходом превращается в соответствующий изоиндолобензоксазиона **5i** при непродолжительном нагревании в уксусной кислоте (см. экспериментальную часть).

ИК и ЯМР ¹H спектры соединений 3а-к, 5а-к

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H*		КССВ, J, Гц
		Химические сдвиги, δ , м. д.		
3a	1700 (C=O)	4.53 (1H, д, Н-10a); 5.14 (1H, д, Н-10e); 5.93 (1H, с, Н-4b); 6.93 (1H, д, Н-6); 7.20 (2H, м, Н аром.); 7.65 (1H, м, Н аром.); 7.85 (1H, с, Н-1)	² J _{0a,e} = 17.1, ³ J _{6,7} = 9.3	
3b	1690 (C=O)	1.66 (3H, д, 10-CH ₃); 2.33 (3H, с, 8-CH ₃); 5.30 (1H, к, Н-10); 5.95 (1H, с, Н-4b); 6.86 (1H, д, Н-6); 7.01 (2H, м, Н-7,9); 7.65 (1H, д, Н-4); 7.77 (1H, д, Н-3); 8.00 (1H, д, Н-1)	³ J _{5,4} = 8.0, ⁴ J _{3,1} = 1.5	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.9, ³ J _{5,4} = 8.0, ⁴ J _{3,1} = 1.5
3c	1690 (C=O)	1.66 (3H, д, 10-CH ₃); 2.33 (3H, с, 8-CH ₃); 5.29 (1H, к, Н-10); 5.95 (1H, с, Н-4b); 6.86 (1H, д, Н-6); 7.02 (2H, м, Н-7 + Н-9); 7.61 (1H, д, Н-3); 7.71 (1H, д, Н-4); 7.85 (1H, д, Н-1)	³ J _{3,4} = 8.0, ⁴ J _{3,1} = 1.6	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.8, ³ J _{3,4} = 8.0, ⁴ J _{3,1} = 1.6
3d	1645 (C=O)	1.66 (3H, д, 10-CH ₃); 5.31 (1H, к, Н-10); 5.91 (1H, с, Н-4b); 6.91 (1H, д, Н-6); 7.17 (1H, д, Н-7); 7.22 (1H, с, Н-9); 7.63 (1H, д, Н-4); 7.78 (1H, д, Н-3); 8.00 (1H, д, Н-1)	³ J _{3,4} = 7.9, ⁴ J _{3,1} = 1.4	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.7, ³ J _{3,4} = 7.9, ⁴ J _{3,1} = 1.4
3e	1690 (C=O)	1.67 (3H, д, 10-CH ₃); 3.80 (3H, с, OCH ₃); 5.30 (1H, кв, Н-10); 5.95 (1H, с, Н-4b); 6.75 (1H, д, Н-9); 6.79 (1H, д, Н-7); 6.91 (1H, д, Н-6); 7.60 (1H, д, Н-3); 7.68 (1H, д, Н-4); 7.84 (1H, д, Н-1)	³ J _{6,7} = 8.8, ³ J _{3,4} = 8.0, ⁴ J _{1,3} = 1.5	³ J _{CH₃,H} = 6.8, ⁴ J _{7,9} = 2.8, ³ J _{6,7} = 8.8, ³ J _{3,4} = 8.0, ⁴ J _{1,3} = 1.5
3f	1680 (C=O)	1.66 (3H, д, 10-CH ₃); 5.31 (1H, к, Н-10); 5.98 (1H, с, Н-4b); 6.91 (1H, д, Н-6); 7.18 (1H, д, Н-7); 7.21 (1H, с, Н-9); 7.62 (1H, д, Н-4); 7.69 (1H, д, Н-3); 7.85 (1H, с, Н-1)	³ J _{3,4} = 7.8	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.6, ³ J _{3,4} = 7.8
3g	1670 (C=O), 1335, 1520 (NO ₂)	6.81 (1H, д, Н-7); 6.92 (1H, д, Н-6); 7.96 (1H, с, Н-4); 8.28 (1H, с, Н-1)	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ⁴ J _{7,9} = 2.7, ³ J _{6,7} = 8.9	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ⁴ J _{7,9} = 2.7, ³ J _{6,7} = 8.9
3h	1680 (C=O), 1320, 1510 (NO ₂)	1.68 (3H, д, 10-CH ₃); 2.34 (3H, с, 8-CH ₃); 5.31 (1H, к, Н-10); 6.04 (1H, с, Н-4b); 6.88 (1H, д, Н-6); 7.04 (2H, м, Н-7,9); 7.97 (1H, с, Н-4); 8.28 (1H, с, Н-1)	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.9	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.9
3i	1700 (C=O), 1330, 1510 (NO ₂)	1.69 (3H, д, 10-CH ₃); 5.33 (1H, к, Н-10); 6.06 (1H, с, Н-4b); 6.93 (1H, д, Н-6); 7.21 (1H, д, Н-7); 7.25 (1H, с, Н-9); 7.97 (1H, с, Н-4); 8.28 (1H, с, Н-1)	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.5	³ J _{CH₃,H} = 6.7, ³ J _{6,7} = 8.5
3j	1700 (C=O)	1.62 (3H, д, 10-CH ₃); 3.94 и 4.00 (6H, два с, (OCH ₃) ₂); 5.26 (1H, к, Н-10); 5.89 (1H, с, Н-4b); 6.88 (1H, д, Н-6); 7.13 (1H, д, Н-7); 7.19 (1H, д, Н-9); 7.21 (1H, с, Н-4); 7.32 (1H, с, Н-1)	³ J _{7,9} = 2.2	³ J _{CH₃,H} = 6.6, ³ J _{6,7} = 8.8, ⁴ J _{7,9} = 2.2
3k	1690 (C=O)	1.62 (3H, д, 10-CH ₃); 3.76 (3H, с, 8-OCH ₃); 3.93 и 3.98 (6H, два с, (OCH ₃) ₂); 5.25 (1H, к, Н-10); 5.85 (1H, с, Н-4b); 6.72 (1H, д, Н-7); 6.75 (1H, д, Н-9); 6.88 (1H, д, Н-6); 7.20 (1H, с, Н-4); 7.31 (1H, с, Н-1)	³ J _{CH₃,H} = 6.6, ³ J _{6,7} = 7.8, ⁴ J _{7,9} = 2.9	³ J _{CH₃,H} = 6.6, ³ J _{6,7} = 7.8, ⁴ J _{7,9} = 2.9

5a	1670 (C=O), 1490, 1320 (NO ₂)	5.09 (1H, д, H-5a); 5.30 (1H, д, H-5e); 5.99 (1H, с, H-6a); 7.26 (3H, м, H-2,3,4); 7.84 (1H, д, H-1); 8.38 (1H, д, H-7); 8.49 (1H, д, H-8); 8.69 (1H, с, H-10)	² J _{5a,e} = 14.8, ³ J _{7,8} = 7.6, ³ J _{1,2} = 6.9
5b	1690 (C=O)	5.10 (1H, д, H-5a); 5.30 (1H, д, H-5e); 6.23 (1H, с, H-6a); 7.20 (1H, д, H-3); 7.27 (1H, д, H-4); 7.38 (1H, д, H-2); 7.82 (2H, м, H-7,8); 7.90 (1H, с, H-10); 8.25 (1H, д, H-1)	² J _{5a,e} = 15.2, ³ J _{2,3} = 7.0, ³ J _{2,1} = 8.2, ³ J _{4,3} = 8.5
5c	1680 (C=O)	5.10 (1H, д, H-5a); 5.30 (1H, д, H-5e); 6.22 (1H, с, H-6a); 7.20 (1H, д, H-3); 7.25 (1H, д, H-4); 7.39 (1H, д, H-2); 7.75 (1H, д, H-7); 7.95 (1H, д, H-8); 8.00 (1H, д, H-10); 8.23 (1H, д, H-1)	² J _{5a,e} = 15.2, ³ J _{2,1} = 8.2, ³ J _{2,3} = 7.0, ³ J _{7,8} = 8.0, ³ J _{3,4} = 8.0, ⁴ J _{8,10} = 2.7
5d	1685 (C=O)	0.55 и 1.18 (6H, два т, (CH ₃) ₂); 2.05 (4H, м, (CH ₂) ₂); 5.97 (1H, с, H-6a); 7.19 (2H, м, H-3,4); 7.34 (1H, д, H-2); 7.61 (3H, м, H-7,8,9); 7.92 (1H, д, H-10); 8.35 (1H, д, H-1)	³ J _{CH₃CH₂} = 7.2, ³ J _{2,1} = 8.2, ³ J _{2,3} = 6.5, ³ J _{9,10} = 6.9
5e	1680 (C=O)	5.88 (1H, с, H-6a); 6.90 (1H, д, H-4); 7.07 (1H, д, H-3); 7.40 (14H, м, H аром.); 7.95 (1H, д, H-10); 8.58 (1H, д, H-1)	³ J _{4,3} = 7.8, ³ J _{5,2} = 7.2, ³ J _{2,1} = 8.2, ³ J _{9,10} = 8.6
5f	1690 (C=O), 1510, 1320 (NO ₂)	0.53 и 1.18 (6H, два т, (CH ₃) ₂); 2.00 (4H, м, (CH ₂) ₂); 6.06 (1H, с, H-6a); 7.27 (3H, м, H аром.); 7.83 (1H, д, H-7); 8.31 (1H, д, H-8); 8.52 (1H, д, H-1); 8.73 (1H, с, H-10)	³ J _{CH₃CH₂} = 7.3, ³ J _{1,2} = 8.1, ³ J _{7,8} = 8.2
5g	1680 (C=O), 1500, 1320 (NO ₂)	5.94 (1H, с, H-6a); 6.92 (1H, д, H-4); 7.33 (12H, м, (C ₆ H ₅) ₂ , H-2,3); 7.73 (1H, д, H-7); 8.48 (1H, д, H-8); 8.55 (1H, д, H-1); 8.76 (1H, с, H-10)	³ J _{4,3} = 7.8, ³ J _{7,8} = 8.3, ³ J _{1,2} = 8.6
5h	1690 (C=O)	0.40 и 1.10 (6H, два т, (CH ₃) ₂); 1.92 (2H, д, к, CH-2a); 2.15 (2H, д, к, CH-2e); 3.85 и 3.90 (6H, два с, (OCH ₃) ₂); 6.08 (1H, с, H-6a); 7.14 (1H, д, H-3); 7.92 (1H, с, H-7); 7.55 (2H, м, H аром.); 7.60 (1H, с, H-10); 8.10 (1H, д, H-1)	³ J _{CH₃CH₂} = 7.2, ³ J _{1,2} = 8.2, ³ J _{3,4} = 8.5, ³ J _{2,3} = 8.6, ² J _{H,H_a} = 6.0, ² J _{H,H_e} = 18.5
5i	1670 (C=O)	3.96 (3H, с, OCH ₃); 3.98 (3H, с, OCH ₃); 5.78 (1H, с, H-6a); 6.87 (1H, д, H-4); 6.96 (1H, с, H-7); 7.03 (1H, д, H-3); 7.35 (12H, м, (C ₆ H ₅) ₂ , H-2,10); 8.55 (1H, д, H-1)	³ J _{4,3} = 7.8, ³ J _{2,1} = 8.0, ³ J _{2,3} = 7.5
5j	1690 (C=O)	0.40 и 1.10 (6H, два т, (CH ₃) ₂); 1.85 (2H, д, к, H-2a); 2.12 (2H, д, к, H-2e); 6.18 (1H, с, H-6a); 7.20 (1H, д, H-2); 7.32 (1H, д, H-4); 7.36 (1H, д, H-3); 7.70 (1H, д, H-7); 7.94 (1H, д, H-8); 8.00 (1H, с, H-10); 8.15 (1H, д, H-1)	³ J _{CH₃CH₂} = 7.2, ³ J _{2,1} = 8.0, ³ J _{4,3} = 8.2, ³ J _{2,3} = 7.9, ³ J _{7,8} = 9.0, ² J _{H,H_a} = 7.5, ² J _{H,H_e} = 16.0
5k	1675 (C=O)	5.85 (1H, с, H-6a); 6.90 (1H, д, H-4); 7.04 (1H, д, H-2); 7.16 (1H, д, H-3); 7.50 (10H, м, (C ₆ H ₅) ₂); 7.68 (1H, д, H-7); 7.92 (1H, д, H-8); 8.05 (1H, с, H-10); 8.40 (1H, д, H-1)	³ J _{2,1} = 8.5, ³ J _{3,4} = 9.0, ³ J _{2,3} = 8.2, ³ J _{7,8} = 9.5

* Растворитель: CDCl₃ (соединения **3a-k**, **5a,d-g,i**), DMSO-d₆ (соединения **5b,c,h,j,k**).



4a R = H, **b** R = Et, **c** R = Ph; **5a–g** R² = H, **a** R = H, R¹ = NO₂; **b** R = H, R¹ = Cl;
c R = H, R¹ = Br; **d** R = Et, R¹ = H; **e** R = Ph, R¹ = H; **f** R = Et, R¹ = NO₂;
g R = Ph, R¹ = NO₂; **h** R = Et, R¹ = R² = OMe; **i** R = Ph, R¹ = R² = OMe;
j R = Et, R¹ = Br, R² = H; **k** R = Ph, R¹ = Br, R² = H

В результате экспериментальных исследований на качественном уровне установлено, что акцепторные заместители в формилбензойных кислотах **1** (NO₂, Cl, Br) и донорные (Et) в составе аминофенилкарбинола **4b** сокращают время синтеза соединений **5**. Например, синтез изоиндолобензоксазинов **5a–d,f,j** заканчивается при комнатной температуре с достаточно высокими выходами за 30–45 мин, а при получении соединений **5e,g–i,k**, более рационально поддерживать температуру реакционной массы в ходе синтеза от 45 до 50 °С в течение 1–1.5 ч.

Изоиндолобензоксазины формулы **5** представляют собой бесцветные кристаллы, физико-химические характеристики которых представлены в табл. 1. В ИК спектрах бензоксазинов **5**, как и спектрах соединений **3**, присутствуют полосы валентных колебаний лактамных карбонильных групп в области 1645–1700 см⁻¹ (табл. 2). Молекулы соединений **5** имеют один хиральный центр (атом 6a), в результате прохиральные атомы водорода метиленового звена 5-CH₂ в молекулах **5a–c** становятся диастереотопными и резонируют в спектрах ЯМР ¹H в виде пары дублетов с геминальной константой *J* = 14.8–15.2 Гц (табл. 2). Подобная ситуация возникает и в молекулах **5d,f,h,j**, имеющих по два прохиральных метиленовых звена в этильных заместителях у атома С(5): протоны этих метиленовых звеньев резонируют в виде двух дублетов кватрето, но с разными геминальными константами порядка 6–8 и 16–18 Гц (табл. 2).

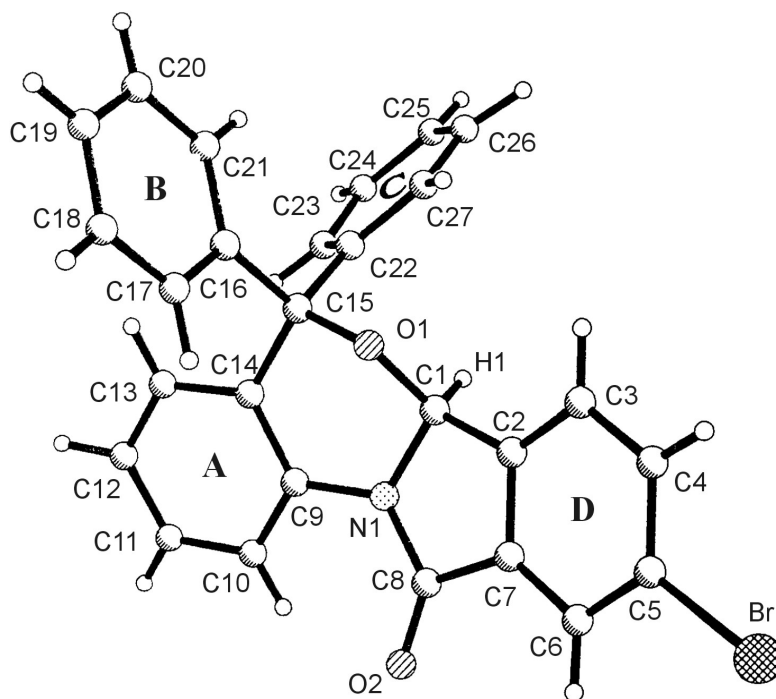
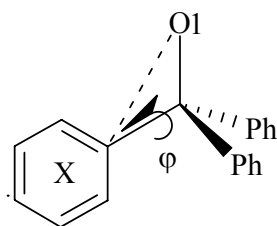


Рис. 2. Проекция пространственной модели молекулы 9-бром-5,5-дифенил-5Н-изоиндоло[2,1-а][3,1]бензоксазин-11(6аН)-она (**5k**), по данным РСА, и нумерация атомов (номера атомов водорода соответствуют номерам атомов углерода)

Для однозначного подтверждения структуры изоиндолобензоксазинов **5** проведен РСА монокристалла соединения **5k**. Проекция пространственной модели молекулы этого соединения представлена на рис. 2, межатомные расстояния и валентные углы близки к стандартным.

Определение конформации оксазинового кольца проведено по экспериментальным величинам шести диэдральных углов с помощью прикладного пакета RICONF [17]. Найденные параметры складчатости: $S = 0.866$, $\theta = 30.66^\circ$ и $\psi(2) = 7.78^\circ$ соответствуют, согласно данным работы [18], конформации слегка искаженной *софы*. Основанием *софы* являются атомы C(1), N(1), C(9), C(14) и C(15), образующие плоскость 1 (среднее отклонение атомов от среднеквадратичной плоскости 1 составляет 0.0355 \AA), атом кислорода O(1) выходит из этой плоскости на 0.6336 \AA и составляет с атомами C(1) и C(15) плоскость спинки *софы*, которая отклонена от плоскости 1 на 127° . В свою очередь, плоскость основания *софы* отклонена от плоскости бензольного кольца **A** на 3.7° .

Вообще говоря, изоиндолоновый фрагмент молекулы не совсем плоский – угол между плоскостями бензольного кольца **D** и среднеквадратичной плоскостью лактамного цикла (среднее отклонение атомов плоскости 0.0193 \AA) составляет 176.2° . Тем не менее, если рассматривать изоиндолоновый фрагмент как плоскость (плоскость 2, среднее отклонение атомов равно 0.0355 \AA), то угол между плоскостями 1 и 2 равен 155.8° . Очевидно, такой сильный перегиб молекулы вдоль связи C(1)–N(1) обусловлен sp^3 -гибридизацией атома C(1).



X = A, B или C

Рис. 3. Поворот фенильного заместителя относительно плоскости трех атомов – оксазинового кислорода, метинового углерода и атома углерода фенильного заместителя, связанного с метиновым углеродом

Взаимное расположение фенильных заместителей A, B и C у атома C(15) можно охарактеризовать как несимметричный пропеллер, у которого каждое из колец повернуто в одну и ту же сторону относительно соответствующей плоскости трех атомов O(1), C(15) и присоединенного к последнему атому ароматического кольца на соответствующий угол φ (рис. 3): $\varphi_A = 29.5$, $\varphi_B = 54.6$ и $\varphi_C = 35.4^\circ$.

Как видно, ароматическое кольцо A, связанное с атомом C(15) еще и трехатомным линкером имеет наименьший угол поворота φ . Практически такая же конформация несимметричного пропеллера имеется в кристаллах трифенилметана [19], но, естественно, с другими углами поворота фенильных заместителей.

В заключение отметим, что 2-формилбензойные кислоты могут быть использованы как специфические строительные блоки при конструировании изоиндолонного фрагмента в реакциях тандемной гетероциклизации, в реакциях и с другими N,O-, N,N- и N,S-бинуклеофилами для построения конденсированных аза- и тиазагетероциклических систем, что мы покажем в ближайших публикациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Specord IR-71. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker AC-200 (200 МГц), Bruker WM-250 (250 МГц), Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker DR-500 (500 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian CH-6 с применением метода прямого ввода вещества в ионный источник при температуре 50–180 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. ТСХ осуществляли на пластинах Silufol UV-254 в системах бензол–ацетон, 4:1 и 2:1 для соединений соответственно 5a–k и 3a–k. Проявитель пары иода.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3b и 5k. Бесцветные моноклинные кристаллы 2-бром-8,10-диметил-10Н-изоиндоло[1,2-*b*][1,3]-бензоксазин-12(4*b*H)-она (3b) выращены кристаллизацией из этанола: $a = 12.949(3)$, $b = 8.438(2)$, $c = 27.120(3)$ Å, $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 91.29(1)^\circ$, $V = 2962(1)$ Å³, $d = 1.543$ г/см³. Пространственная группа $P2(1)/c$, $Z = 8$. РСА выполнен на круговом автоматическом дифрактометре САД 4 (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование 1.5 до $\theta_{\text{max}} = 22.98^\circ$). Размер кристалла 0.40 × 0.32 × 0.25 мм.

Получено 4112 отражений с $I > 3\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [20] и уточнена в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении до достижения факторов расходимости $R = 0.0389$ и $wR^2 = 0.0925$. Координаты атомов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 720446).

Бесцветные моноклинные кристаллы 9-бром-5,5-дифенил-5Н-изоиндоло[2,1-а]-[3,1]бензоксазин-11(6аН)-она (**5k**) выращены кристаллизацией из этанола: $a = 11.805(2)$, $b = 12.717(3)$, $c = 14.603(3)$ Å, $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 107.61(3)^\circ$, $V = 2089.5(7)$ Å³, $d = 1.489$ г/см³. Пространственная группа $P2(1)/n$, $Z = 4$. PCA выполнен на круговом автоматическом дифрактометре CAD 4 (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование 1.95 до $\theta_{\max} = 24.98^\circ$). Размер кристалла 0.24 × 0.16 × 0.15 мм. Получено 3667 отражений с $I > 3\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [20] и уточнена в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении до достижения факторов расходимости $R = 0.0370$ и $wR^2 = 0.0781$. Координаты атомов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 720445).

4,5-Диметокси-2-(4,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-2ил)бензойная кислота (6). К охлажденному до 0 °С раствору 1.38 г (5 ммоль) 2-аминофенилдифенилкарбинола (**4c**) в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 1.05 г (5 ммоль) 4,5-диметокси-2-формилбензойной кислоты. Смесь перемешивают при охлаждении (ледяная баня) в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола, получают 1.63 г (70%) соединения **6**, т. пл. >250 °С, R_f 0.20 (бензол–ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3560–3500 (СООН), 3370 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.81 (3H, с, ОСН₃); 3.85 (1H, с, Н-2); 3.90 (3H, с, ОСН₃); 6.23 (1H, с, Н-3'); 7.00 (15H, м, 14H аром + NH); 7.60 (1H, с, Н-6'); 12.60 (1H, уш. с, СООН). Найдено, %: С 74.68; Н 5.27; N 2.91. C₂₉H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 74.52; Н 5.35; N 3.00.

8,9-Диметокси-5,5-дифенил-5Н-изоиндоло[2,1-а][3,1]бензоксазин-11(6аН)-он (5i). А. Смесь 1.38 г (5 ммоль) карбинола **4c** и 1.05 г (5 ммоль) 4,5-диметокси-2-формилбензойной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре (5–10 мин), затем нагревают до 45–50 °С и перемешивают еще 1 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ), выделившийся осадок отфильтровывают, из фильтрата водно-спиртовой смесью (7:3) выделяют еще часть осадка. Осадки объединяют, перекристаллизовывают из смеси спирт–бензол, 4:1. Выход 1.46 г (65%).

Б. Раствор 2.34 г (5 ммоль) аминокислоты **6** в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают 30 мин при температуре не выше 50 °С. Выделяют аналогично описанному в варианте А. Выход 2.02 г (90%).

Бензоксазины 5e,g,h,k получают аналогично (метод А).

9-Нитро-5,5-диэтил-5Н-изоиндоло[2,1-а][3,1]бензоксазин-11(6аН)-он (5f). Смесь 0.89 г (5 ммоль) 2-аминофенилдиэтилкарбинола (**4b**) и 0.97 г (5 ммоль) 5-нитро-2-формилбензойной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают 45 мин при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль ТСХ) соединение **5f** выделяют из реакционной массы осаждением водно-спиртовой смесью (7:3). Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси спирт – бензол, 4:1. Выход 1.35 г (80%).

Бензоксазины 5a–d,j получают аналогично.

8,10-Диметил-2-хлор-10Н-изоиндоло[1,2-б][1,3]бензоксазин-12(4bН)-он (3c). Смесь 0.75 г (5 ммоль) 4-метил-2-(1-аминоэтил)фенола (**2b**) и 0.76 г (5 ммоль) 5-хлор-2-формилбензойной кислоты в 50 мл абсолютного толуола в присутствии каталитических количеств *n*-ТСК кипятят 1–3 ч с азеотропной отгонкой воды до выделения ее расчетного количества. Затем растворитель отгоняют, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле КСК (фракции 5–40 мкм), элюент бензол–петролейный эфир, 1:4. Выход 0.92 г (60%).

Соединения **3a–b,d–k** получают аналогично. Синтез изоиндолобензоксазинонов **3j–k** осуществляется от 10 до 12 ч.

2-Аминофенилкарбинолы 4b,c получают взаимодействием метилового эфира антраноловой кислоты с соответствующими алкилмагнийгалогенидами [1, 15].

2-(Аминоалкил)фенолы 2a–b,d–e (табл. 3) получают с использованием методики [14].

Синтез формилбензойных кислот **1** описан в работе [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. А. Бородавко, *ХГС*, 1230 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1068 (2006)].
2. Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *ХГС*, 963 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 831 (2006)].
3. Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *ХГС*, 1123 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 971 (2006)].
4. M. Lanchem, *J. Chem. Soc., C*, 573 (1966).
5. P. Aeberli, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.*, **33**, 2402 (1968).
6. V. Balasubramanian, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **45**, 835 (1989).
7. E. Desarbre, J. Y. Merour, *Heterocycles*, **41**, 1987 (1995).
8. P. Pigeon, J. Sikoraiova, S. Marchalin, B. Decroix, *Heterocycles*, **56**, 129 (2002).
9. P. Sohar, G. Stajer, A. E. Szabo, J. Szuyog, G. Bernath, *Heterocycles*, **48**, 175 (1998).
10. A. R. Katritzky, Y.-J. Xu, H.-Y. He, P. J. Steel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1767 (2001).
11. T. M. V. D. Pinho e Melo, C. I. A. Santos, A. M. d'A. Rocha Gonsales, J. A. Paixao, A. M. Beja, *Tetrahedron*, **60**, 3949 (2004).
12. I. Szatmari, A. Hetenyi, L. Lazar, F. Fulor, *J. Heterocyclic Chem.*, **41**, 367 (2004).
13. V. T. Abaev, A. S. Dmitriev, A. V. Gutnov, S. A. Podelyakin, A. V. Butin, *J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 1195 (2006).
14. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, 944 с.
15. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина, В. С. Пустоваров, *ХГС*, 842 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 692 (1988)].
16. Е. В. Громачевская, И. С. Арустамова, А. Г. Сахабутдинов, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1670 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 1381 (1988)].
17. A. Yu. Zotov, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, *J. Chem. Inf. Sci.*, **37**, 766 (1997).
18. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
19. P. C. Riche, B. C. Pascard, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1874 (1974).
20. G. M. Sheldrick, *Computational Crystallography*, Oxford Univ. Press, New York, Oxford, 1982, 506 p.

НИИ ХГС Кубанского государственного
технологического университета,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило 04.03.2009