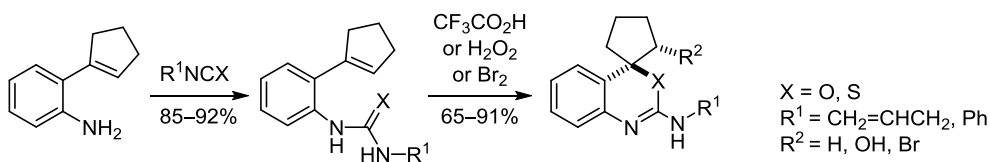


1 Внутримолекулярная гетероциклизация
2 орто-(1-циклоалкенил)анилинов
3 2*. Синтез новых 2-аминопроизводных
4 4*H*-3,1-бензоксазина и 4*H*-3,1-бензотиазина

5 Шамиль М. Салихов^{1*}, Рамиль Р. Зарипов²,
6 Ляйсан Р. Латыпова¹, Ильдус Б. Абдрахманов¹

⁷ *Уфимский институт химии УфНЦ РАН,*
⁸ *пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: Salikhov@anrb.ru*
⁹ *Башкирский государственный аграрный университет,*
¹⁰ *ул. 50-летия Октября, 34, Уфа 450001, Россия; e-mail: zramil87@mail.ru*

Поступило 11.01.2019
Принято после доработки 5.03.2019

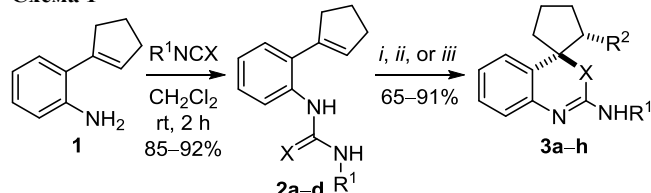


11 Разработан новый метод синтеза 2-аминопроизводных 3,1-бензоксазинов и 3,1-бензотиазинов на основе *o*-(циклопент-1-ен-1-ил)анилина гетероциклизацией производных фенил- и аллилмочевин и тиомочевин действием CF₃CO₂H, H₂O₂ или Br₂.
12 **13** **Ключевые слова:** бензоксазин, бензотиазин, *o*-(циклопент-1-ен-1-ил)анилин, внутримолекулярная гетероциклизация.

14 Бензоксазины и бензотиазины проявляют различные
15 виды фармакологической и биологической активности.
16 На их основе созданы медицинские препараты с
17 транквилизирующим, анальгетическим и противо-
18 вирусным действиями, а также ингибиторы обратной
19 транскриптазы ВИЧ-1.² Производные 3,1-бензоксазинов
20 предложены как мощные селективные нестероидные
21 агонисты рецептора прогестерона и в качестве средств
22 для профилактики и лечения СПИДа и опухолей.³ Ряд
23 соединений этого типа нашли применение в качестве
24 гербицидов и стимуляторов роста растений.⁴
25 Успешно модифицируя ароматическую амино-пере-
26 группировку Кляйзена, мы синтезировали разно-
27 образные *o*-(циклоалкенил)ариламины, а внутри-
28 молекулярной гетероциклизацией их ацилированных
29 производных получили ряд 3,1-бензоксазинов.⁵ Ини-
30 цирующие системы на основе этих соединений и их
31 металлокомплексов нашли практическое использо-
32 вание в качестве регуляторов молекулярной массы
33 полимеров при контролируемой радикальной поли-
34 меризации и в качестве антиоксидантов радикального
35 цепного окисления полиизобутилена.^{1,6}
36 В настоящей работе описан эффективный способ
37 синтеза 2-аминопроизводных 3,1-бензоксазинов и

3,1-бензотиазинов на основе реакции *o*-(циклопент-3-1-ен-1-ил)анилина (**1**)⁷ и замещенных изоцианатов или
40 изотиоцианатов с последующей гетероциклизацией обра-
41 зующихся мочевин **2a,b** и тиомочевин **2c,d** (схема 1).
42 Взаимодействие анилина **1** с аллил- и фенилизо-
43 цианатами⁸ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в
44 течение 2 ч приводит к образованию соответствующих
45 мочевин **2a,b** с высокими выходами. Их гетеро-
46 циклизация действием трифторуксусной кислоты с
47

Схема 1



i: CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, rt, 3 h
ii: H₂O₂, NaOH, MeCN, rt, 24 h
iii: Br₂, CHCl₃, rt, 12 h
2 a X = O, R¹ = CH₂=CHCH₂; **b** X = O, R¹ = Ph
c X = S, R¹ = CH₂=CHCH₂; **d** X = S, R¹ = Ph
3 a X = O, R¹ = CH₂=CHCH₂, R² = H; **b** X = O, R¹ = Ph, R² = H
c X = O, R¹ = CH₂=CHCH₂, R² = OH; **d** X = O, R¹ = Ph, R² = OH
e X = O, R¹ = CH₂=CHCH₂, R² = Br; **f** X = O, R¹ = Ph, R² = Br
g X = S, R¹ = CH₂=CHCH₂, R² = H; **h** X = S, R¹ = Ph, R² = H

38* Сообщение 1 см.¹

1 последующей обработкой реакционной смеси водным
2 раствором NaHCO_3 приводит к образованию
3 3,1-бензоксазинов **3a,b** с выходами 91 и 80% соответ-
4 ственно. Обработка мочевины **2a,b** H_2O_2 в MeCN (pH 8)
5 или Br_2 в CHCl_3 сопровождается образованием
6 3,1-бензоксазинов **3c–f** с выходами 65–80%.

7 Аналогично взаимодействием *o*-(циклопент-1-ен-1-ил)-
8 анилина (**1**) с аллил- и фенилизотиоцианатами полу-
9 чены тиомочевины **2c,d**, циклизация которых под
10 действием $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ позволила получить 3,1-бензо-
11 тиазины **3g,h** с выходами 80 и 67% соответственно
12 (схема 1). Однако попытки гетероциклизации тио-
13 мочевины **2c,d** действием H_2O_2 или Br_2 не привели к
14 желаемому результату.

15 Ранее было показано, что в результате внутримоле-
16 кулярной гетероциклизации производных (*o*-цикло-
17 пропилфенил)мочевины в газовой фазе и растворах из
18 возможных продуктов **A**, **B** и **C** (продуктов гетеро-
19 циклизации аналогичной мочевины **2a**), а также их
20 енольных форм образуются только 3,1-бензоксазины
21 **A**⁹ (рис. 1). Кроме того, авторами этих работ проведены
22 квантово-химические расчеты образования аналогич-
23 ных гетероциклов в базе B3LYP/6-31G(d) для газовой
24 фазы и установлено, что самый низкий энергетический
25 барьер циклизации у того ион-интермедиата, из
26 которого образуются продукты **A**. Наши работы согла-
27 суются с этим и показывают, что циклопентенильный
28 фрагмент в соединениях **2a–d**, так же как и цикло-
29 пропановый, участвует в образовании 3,1-бензоксази-
30 новых и 3,1-бензотиазиновых структур.

31 Структуры синтезированных соединений полностью
32 охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ^1H ,
33 ^{13}C , $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и COSY.
34 Анализ спектров ЯМР продукта **3a** показал, что в
35 спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC присутствует корреляционный
36 пик протона $1''\text{-CH}_2$ и атома C-2, а кросс-пик протона
37 $1''\text{-CH}_2$ и атома C-4 отсутствует. Это возможно только
38 для предполагаемой структуры **A**, но исключает для
39 соединения **3a** структуру **B**. В слабопольной области
40 спектра ЯМР ^{13}C 3,1-бензоксазина **3a** имеются сигналы

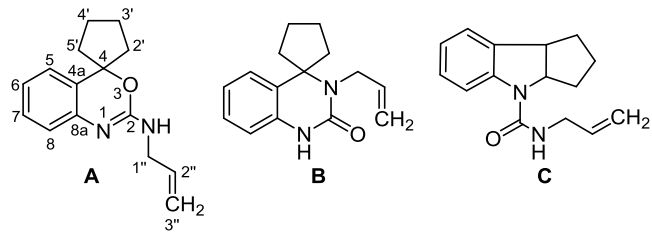


Рисунок 1. Возможные продукты гетероциклизации мочевины **2a**.

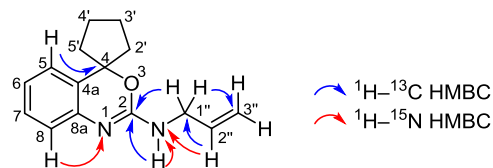
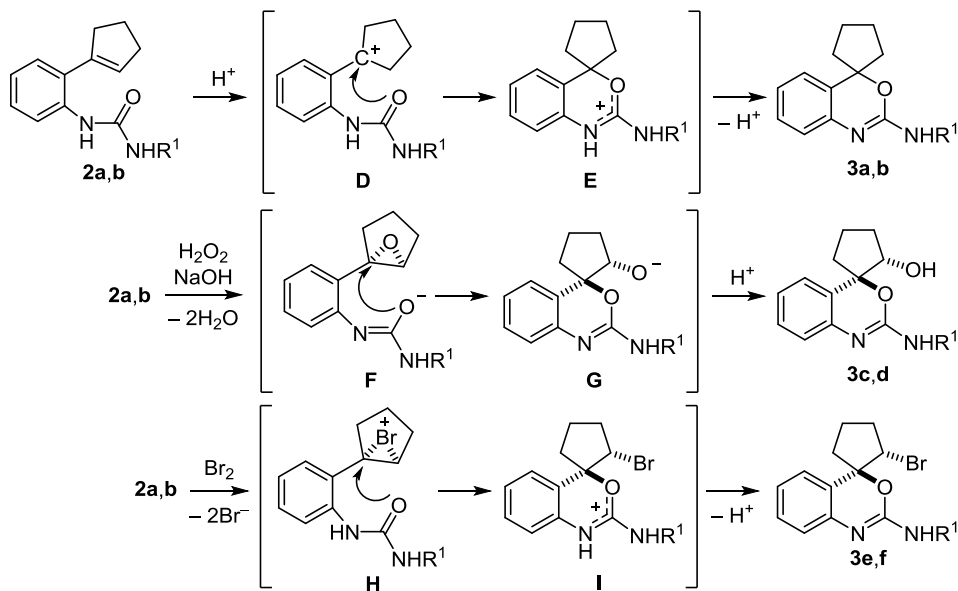


Рисунок 2. Основные корреляции в спектрах $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC соединения **3a**.

метинового атома углерода, которые также есть в струк-
41 туре **C**. Несмотря на это, сигнал четвертичного атома
42 углерода C-4 находится при 97.1 м. д., что возможно
43 только для sp^3 -гибридизованных атомов углерода, свя-
44 занных с атомом кислорода.¹⁰ Анализ спектра $^1\text{H}-^{15}\text{N}$
45 HMBC 3,1-бензоксазина **3a** показал, что протон $2''\text{-CH}$,
46 сигнал которого является мультиплетом в области 5.81–
47 5.86 м. д., взаимодействует через 3 связи с атомом азота
48 группы NH при 96.0 м. д. (химический сдвиг протона
49 NH – 11.60 м. д.), а ароматический протон H-8 при
50 7.19 м. д. взаимодействует с атомом N-1 при 208.9 м. д.
51 (рис. 2). Все эти данные позволяют утверждать, что
52 полученное соединение **3a** имеет структуру **A**.
53

Принятый нами постадийный маршрут внутри-
54 молекулярной гетероциклизации мочевины **2a,b** в присут-
55 ствии $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ включает следующие стадии (схема 2):
56 генерирование карбениевого иона **D**, внутримолеку-
57 лярную атаку амидного атома кислорода по этому иону
58 и депротонирование промежуточного соединения **E** с
59 образованием продуктов **3a,b**. Со щелочной H_2O_2
60 вначале происходит эпексидирование активированной **61**

Схема 2



1 двойной связи и генерируется амидный анион **F**,
2 который внутримолекулярно раскрывает трехчленный
3 цикл с образованием аниона **G** и продуктов **3c,d**. Для
4 иницируемой Br^+ внутримолекулярной циклизации
5 молекул **2a,b** предлагается общепринятая последо-
6 вательность превращений через карбокатион **H** с после-
7 ующим депротонированием промежуточного соедине-
8 ния **I**, приводящая к продуктам **3e,f** (схема 2). По
9 предложенным схемам циклизация мочевины **2a,b** при
10 действии H_2O_2 или Br_2 должна происходить с образо-
11 ванием стерически менее затрудненных продуктов **3c–f**
12 с *транс*-ориентацией заместителей в положении C-2'
13 по отношению к атому кислорода оксазинового цикла,
14 что согласуется с литературными данными.¹¹

15 Таким образом, разработан новый подход к синтезу
16 2-аминопроизводных 3,1-бензоксазинов и 3,1-бензо-
17 тиразинов путем гетероциклизации производных фенил-
18 или аллилмочевин и тиомочевин действием $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$,
19 H_2O_2 или Br_2 . Соответствующие мочевины и тимо-
20 мочевины могут быть получены в реакциях *o*-(цикло-
21 пент-1-ен-1-ил)анилина и замещенных изоцианатов
22 или изотиоцианатов.

23 Экспериментальная часть

24 Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N (500, 125 и 51 МГц
25 соответственно), а также ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H -
26 ^{13}C HSQC и COSY записаны на спектрометре Bruker
27 Avance III 500 MHz в CDCl_3 . В качестве внутреннего
28 стандарта использованы остаточные сигналы раство-
29 рителя (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C).
30 Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{15}N представлены
31 относительно жидкого аммиака (0 м. д. для ядер ^{15}N).
32 Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре
33 Shimadzu LCMS-2010EV с одним квадруполом в
34 режиме регистрации положительных ионов при потен-
35 циале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспы-
36 лением, элюент для ВЭЖХ $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$. Элементный
37 анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector-
38 2000. Температуры плавления определены на приборе
39 Voetius с визуальным устройством РНМК 05. Для
40 анализа ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-
41 АФ-А (ЗАО Сорбполимер). Колоночная хроматография
42 проведена с использованием силикагеля Macherey-
43 Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

44 **3-(Проп-2-ен-1-ил)-1-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]-**
45 **мочевина (2a)**. К раствору 318 мг (2 ммоль) *o*-(цикло-
46 пент-1-ен-1-ил)анилина (**1**) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляют
47 179 мг (2.15 ммоль) аллилизотиоцианата и перемешивают
48 в течение 2 ч при комнатной температуре. После
49 окончания реакции (контроль методом ТСХ, элюент
50 петролейный эфир – EtOAc , 4:1) последовательно
51 добавляют 15 мл CH_2Cl_2 и 10 мл H_2O и перемешивают
52 в течение 30 мин. Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 10 мл)
53 и органическую фазу сушат над MgSO_4 . После уда-
54 ления растворителя при пониженном давлении продукт
55 перекристаллизовывают из Me_2CO . Выход 446 мг
56 (92%), желтые кристаллы, т. пл. 150–151 °С. Спектр
57 ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.91–1.94 (2H, м, 4'- CH_2); 2.44–
58 2.47 (2H, м, 5'- CH_2); 2.60–2.63 (2H, м, 3'- CH_2); 3.73–3.78
59 (2H, м, 1''- CH_2); 5.03 (1H, д. к, $J = 10.3$, $J = 1.3$) и 5.11
60 (1H, д. к, $J = 17.1$, $J = 1.3$, 3''- CH_2); 5.59 (1H, уш. с, NH);

5.75–5.79 (1H, м, 2''-CH); 5.91 (1H, т, $J = 1.8$, 2'-CH); 6.1
6.87 (1H, уш. с, NH); 7.01–7.14 (2H, м, H-3,4); 7.17 (1H, 6.2
д. д, $J = 8.2$, $J = 7.4$, H-5); 7.61 (1H, д, $J = 8.2$, H-6). 6.3
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4 (C-5'); 33.6 (C-4'); 36.1 (C 6.4
-3'); 42.6 (C-1''); 115.4 (C-3''); 123.9 (C-6); 124.0 (C-4); 6.5
127.5 (C-3); 128.3 (C-5); 130.6 (C-2'); 131.0 (C-2); 135.2 6.6
(C-2''); 140.6 (C-1'); 141.1 (C-1); 156.3 (C=O). Масс-6.7
спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (14). Найдено, %: 6.8
C 74.21; H 7.58; N 11.64. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: 6.9
C 74.35; H 7.49; N 11.56. 7.0

71 **3-Фенил-1-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]мочевину**
(**2b**) получают аналогично из 318 мг (2 ммоль) *o*-(цикло-7.2
пент-1-ен-1-ил)анилина (**1**) и 256 мг (2.15 ммоль) фенил-7.3
изоцианата. Выход 489 мг (88%), желтые кристаллы, 7.4
т. пл. 163–165 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82–7.5
1.85 (2H, м, 4'- CH_2); 2.33–2.36 (2H, м, 5'- CH_2); 2.55–2.57 7.6
(2H, м, 3'- CH_2); 5.76 (1H, т, $J = 1.9$, 2'-CH); 7.04 (1H, д. д, 7.7
 $J = 7.3$, $J = 7.2$, H-4); 7.09–7.11 (1H, м, H-4 Ph); 7.15–7.8
7.18 (2H, м, H-3,5); 7.26–7.29 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.85 7.9
(1H, д, $J = 8.3$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.3 8.0
(C-5'); 33.6 (C-4'); 36.3 (C-3'); 122.1 (C-3,5 Ph); 122.7 8.1
(C-6); 124.1 (C-5); 124.6 (C-4 Ph); 127.7 (C-4); 128.3 8.2
(C-3); 129.2 (C-2,6 Ph); 130.4 (C-1'); 130.8 (C-2'); 134.7 8.3
(C-2); 137.8 (C-1 Ph); 140.5 (C-1); 154.0 (C=O). Масс-8.4
спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (12). Найдено, %: 8.5
C 77.52; H 6.67; N 10.27. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: 8.6
C 77.67; H 6.52; N 10.06. 8.7

88 **3-(Проп-2-ен-1-ил)-1-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]-**
89 **тиомочевину (2c)** получают аналогично из 318 мг 8.9
(2 ммоль) *o*-(циклопент-1-ен-1-ил)анилина (**1**) и 213 мг 9.0
(2.15 ммоль) аллилизотиоцианата. Выход 450 мг (87%), 9.1
коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94–9.2
1.97 (2H, м, 4'- CH_2); 2.49–2.52 (2H, м, 5'- CH_2); 2.65–2.68 9.3
(2H, м, 3'- CH_2); 4.22–4.25 (2H, м, 1''- CH_2); 5.08–5.11 (2H, 9.4
м, 3''- CH_2); 5.79–5.85 (1H, м, 2''-CH); 5.87 (1H, уш. с, NH); 9.5
6.09 (1H, т, $J = 1.8$, 2'-CH); 7.27–7.32 (3H, м, H-3,4,6); 9.6
7.37–7.41 (1H, м, H-5); 7.77 (1H, уш. с, NH). Спектр 9.7
ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.6 (C-5'); 33.8 (C-4'); 35.4 (C-3'); 47.7 9.8
(C-1''); 116.7 (C-3''); 127.5 (C-6); 127.6 (C-4); 128.1 (C-3); 9.9
129.8 (C-5); 132.1 (C-2'); 132.6 (C-1'); 133.5 (C-2''); 135.1 10.0
(C-2); 139.8 (C-1); 180.6 (C=S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 10.1
259 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (25). Найдено, %: C 69.67; H 7.17; N 10.98. 10.2
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.73; H 7.02; N 10.84. 10.3

104 **3-Фенил-1-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]тио-**
105 **мочевину (2d)** получают аналогично из 318 мг 10.5
(2 ммоль) *o*-(циклопент-1-ен-1-ил)анилина (**1**) и 290 мг 10.6
(2.15 ммоль) фенилизотиоцианата. Выход 500 мг 10.7
(85%), желтые кристаллы, т. пл. 163–165 °С. Спектр 10.8
ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.91–1.94 (2H, м, 4'- CH_2); 2.43–10.9
2.46 (2H, м, 5'- CH_2); 2.64–2.66 (2H, м, 3'- CH_2); 5.97 (1H, 11.0
т, $J = 1.8$, 2'-CH); 7.23–7.51 (8H, м, H-3,4,5, H Ph); 7.70–11.1
7.77 (1H, м, H-6); 7.84 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , 11.2
 δ , м. д.: 23.5 (C-5'); 33.8 (C-4'); 35.8 (C-3'); 125.3 11.3
(C-4 Ph); 125.6 (C-3); 126.7 (C-6); 127.1 (C-4); 127.3 11.4
(C-2,6 Ph); 127.8 (C-5); 129.1 (C-3,5 Ph); 129.4 (C-1 Ph); 11.5
131.9 (C-2'); 133.8 (C-1'); 134.0 (C-2); 139.9 (C-1); 179.7 11.6
(C=S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (19). 11.7
Найдено, %: C 73.24; H 6.29; N 9.64. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычис- 11.8
лено, %: C 73.43; H 6.16; N 9.52. 11.9

120 **N-(Проп-2-ен-1-ил)спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-цикло-**
121 **пентан]-2-амин (3a)**. К раствору 97 мг (0.4 ммоль) 12.1

1 амида **2a** в 10 мл CH_2Cl_2 добавляют 0.2 мл (2.8 ммоль)
 2 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и перемешивают в течение 3 ч при комнатной
 3 температуре. После окончания реакции (контроль
 4 методом ТСХ, элюент петролейный эфир – EtOAc , 7:1)
 5 реакционную смесь обрабатывают 5 мл 10% водным
 6 раствором NaHCO_3 , экстрагируют CHCl_3 (2 × 10 мл) и
 7 органическую фазу сушат над MgSO_4 . После удаления
 8 растворителя при пониженном давлении остаток разде-
 9 ляют колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент
 10 петролейный эфир – EtOAc , 7:1). Выход 88 мг (91%),
 11 желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94–1.98
 12 (4H, м, 3',4'- CH_2); 2.07–2.10 (2H, м) и 2.28–2.31 (2H, м,
 13 2',5'- CH_2); 3.90–3.93 (2H, м, 1''- CH_2); 5.21 (1H, д, к,
 14 $J = 10.3$, $J = 1.3$) и 5.27 (1H, д, к, $J = 17.1$, $J = 1.3$,
 15 3''- CH_2); 5.81–5.86 (1H, м, 2''-CH); 7.12–7.16 (2H, м,
 16 H-5,6); 7.19 (1H, д, $J = 6.8$, H-8); 7.28 (1H, д, т, $J = 6.8$,
 17 $J = 1.8$, H-7); 11.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ,
 18 δ , м. д.: 23.6 (C-3',4'); 39.2 (C-2',5'); 43.5 (C-1''); 97.1
 19 (C-4); 116.5 (C-5); 117.7 (C-3''); 122.7 (C-6); 123.4
 20 (C-4a); 125.4 (C-8); 129.7 (C-7); 131.3 (C-8a); 132.1
 21 (C-2''); 155.8 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243
 22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27). Найдено, %: C 74.24; H 7.61; N 11.71.
 23 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.35; H 7.49; N 11.56.
 24 **N-Фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-**
 25 **2-амин (3b)** получают аналогично из 556 мг (2 ммоль)
 26 фенилмочевины **2b** и 1.0 мл (14 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.
 27 Выход 445 мг (80%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H ,
 28 δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.89 (2H, м) и 1.95–1.97 (2H, м,
 29 3',4'- CH_2); 2.04–2.07 (2H, м) и 2.31–2.35 (2H, м,
 30 2',5'- CH_2); 7.03–7.07 (3H, м, H-5,6, H-4 Ph); 7.13 (1H, д,
 31 $J = 7.5$, H-8); 7.23 (1H, д, т, $J = 7.5$, $J = 1.0$, H-7); 7.32
 32 (2H, т, $J = 8.0$, H-3,5 Ph); 7.46 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ph).
 33 Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8 (C-3',4'); 39.1 (C-2',5');
 34 91.2 (C-4); 120.0 (C-2,6 Ph); 122.0 (C-8, C-4 Ph); 122.8
 35 (C-5); 123.1 (C-6); 127.7 (C-4a); 128.5 (C-7); 128.8
 36 (C-3,5 Ph); 139.4 (C-1 Ph); 141.1 (C-8a); 151.6 (C-2).
 37 Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (29). Найдено, %:
 38 C 77.46; H 6.62; N 10.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %:
 39 C 77.67; H 6.52; N 10.06.
 40 **2-(Проп-2-ен-1-иламино)спиро[3,1-бензоксазин-**
 41 **4,1'-циклопентан]-2'-ол (3c)**. К раствору 121 мг
 42 (0.5 ммоль) аллилмочевины **2a** в 10 мл MeCN по
 43 каплям добавляют 43 мкл (0.75 ммоль) 50% водного
 44 раствора H_2O_2 . Далее добавляют 1% водный раствор
 45 NaOH до pH 8. Реакционную смесь перемешивают в
 46 течение 24 ч при комнатной температуре, затем разбав-
 47 ляют 15 мл CHCl_3 , промывают 10% водным раствором
 48 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 × 10 мл) и H_2O (1 × 10 мл) и сушат над
 49 MgSO_4 . После упаривания растворителя при понижен-
 50 ном давлении продукт выделяют колоночной хромато-
 51 графией на SiO_2 (элюент петролейный эфир – EtOAc ,
 52 3:1). Выход 84 мг (65%), желтое масло. Спектр ЯМР
 53 ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49–1.52 (1H, м, 4'- CH_A); 1.67–1.69
 54 (1H, м, 3'- CH_A); 1.74–1.76 (1H, м, 4'- CH_B); 2.10–2.12
 55 (1H, м) и 2.17–2.19 (1H, м, 5'- CH_2); 2.28–2.31 (1H, м,
 56 3'- CH_B); 3.23–3.25 (1H, м, 1''- CH_A); 3.53 (1H, д, д,
 57 $J = 8.1$, $J = 3.3$, 2'-CH); 3.78–3.81 (1H, м, 1''- CH_B); 5.03
 58 (1H, д, к, $J = 10.2$, $J = 1.3$) и 5.09 (1H, д, к, $J = 17.1$,
 59 $J = 1.3$, 3''- CH_2); 5.70–5.76 (1H, м, 2''-CH); 6.41 (1H, д, д,
 60 $^3J_{\text{NH}} = 4.8$, $^3J_{\text{NH}} = 4.8$, NH); 6.88 (1H, т, $J = 7.3$, H-6);
 61 7.01 (1H, д, $J = 7.3$, H-5); 7.09 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.3$,

H-7); 7.78 (1H, д, $J = 8.0$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 62
 25.0 (C-4'); 33.7 (C-3'); 39.9 (C-5'); 42.8 (C-1''); 54.9 63
 (C-2'); 103.2 (C-4); 114.2 (C-8); 115.6 (C-3''); 122.0 (C-6); 64
 123.8 (C-5); 127.8 (C-7); 131.2 (C-4a); 134.9 (C-2''); 142.9 65
 (C-8a); 155.8 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 66
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (14). Найдено, %: C 69.64; H 7.13; N 10.94. 67
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.74; H 7.02; N 10.84. 68
2-(Фениламино)спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-цикло-
пентан]-2'-ол (3d) получают аналогично из 167 мг 70
 (0.6 ммоль) фенилмочевины **2b** и 45 мкл (0.80 ммоль) 71
 50% водного раствора H_2O_2 . Выход 141 мг (80%), 72
 коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49–73
 1.53 (1H, м, 4'- CH_A); 1.64–1.67 (1H, м, 3'- CH_A); 1.73–74
 1.76 (1H, м, 4'- CH_B); 2.15–2.18 (2H, м, 5'- CH_2); 2.27–2.29 75
 (1H, м, 3'- CH_B); 3.44 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 3.5$, 2'-CH); 76
 6.83 (1H, д, $J = 7.2$, H-5); 6.87 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 7.2$, 77
 H-6); 6.98 (1H, т, $J = 8.0$, H-4 Ph); 7.12 (1H, д, д, $J = 8.0$, 78
 $J = 7.4$, H-7); 7.19–7.27 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.89 (1H, д, 79
 $J = 8.0$, H-8); 8.35 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , 80
 δ , м. д.: 25.0 (C-4'); 33.6 (C-3'); 40.1 (C-5'); 54.9 (C-2'); 81
 103.4 (C-4); 114.4 (C-8); 119.3 (C-2,6 Ph); 122.6 (C-6); 82
 123.0 (C-4 Ph); 124.0 (C-5); 127.7 (C-7); 129.0 83
 (C-3,5 Ph); 131.2 (C-4a); 138.1 (C-1 Ph); 142.3 (C-8a); 84
 153.3 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (16). 85
 Найдено, %: C 73.61; H 6.28; N 9.46. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. 86
 Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52. 87
2'-Бром-N-(проп-2-ен-1-ил)спиро[3,1-бензоксазин-
4,1'-циклопентан]-2-амин (3e). К раствору 121 мг 89
 (0.5 ммоль) аллилмочевины **2a** в 15 мл CHCl_3 при пере- 90
 мешивании по каплям добавляют 26 мкл (0.5 ммоль) 91
 Br_2 . Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнат- 92
 ной температуре, затем к реакционной смеси добав- 93
 ляют 10 мл CHCl_3 , промывают 10% водным раствором 94
 NaHCO_3 (2 × 10 мл) и органический слой сушат над 95
 MgSO_4 . После отгонки растворителя при пониженном 96
 давлении продукт выделяют колоночной хромато- 97
 графией на SiO_2 (элюент петролейный эфир – EtOAc , 98
 4:1). Выход 120 мг (75%), коричневое масло. Спектр 99
 ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.01 (1H, м, 4'- CH_A); 2.12–100
 2.16 (2H, м, 4'- CH_B , 5'- CH_A); 2.25–2.28 (1H, м) и 2.63–101
 2.66 (1H, м, 3'- CH_2); 2.80–2.83 (1H, м, 5'- CH_B); 3.92 (1H, 102
 д, д, $J = 16.0$, $J = 5.0$) и 4.01 (1H, д, д, $J = 16.0$, $J = 5.0$, 103
 1''- CH_2); 4.50 (1H, д, т, $J = 5.6$, $J = 1.4$, 2'-CH); 5.16 (1H, 104
 д, д, $J = 10.2$, $J = 1.2$) и 5.25 (1H, д, д, $J = 17.0$, $J = 1.2$, 105
 3''- CH_2); 5.90–5.98 (1H, м, 2''-CH); 6.99–7.02 (2H, м, 106
 H-5,6); 7.25–7.27 (2H, м, H-7,8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 107
 20.3 (C-4'); 33.1 (C-5'); 34.7 (C-3''); 43.9 (C-1''); 55.7 108
 (C-2'); 91.8 (C-4); 116.2 (C-3''); 121.7 (C-5); 121.8 (C-6); 109
 121.9 (C-4a); 125.7 (C-7); 129.4 (C-8); 134.7 (C-2''); 142.4 110
 (C-8a); 153.2 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 111
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (26). Найдено, %: C 56.02; H 5.47; N 8.86. 112
 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 56.09; H 5.33; N 8.72. 113
2'-Бром-N-фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-цикло-
пентан]-2-амин (3f) получают аналогично из 139 мг 115
 (0.5 ммоль) фенилмочевины **2b** и 26 мкл (0.5 ммоль) 116
 Br_2 . Выход 139 мг (78%), коричневое масло. Спектр 117
 ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99–2.01 (1H, м) и 2.14–2.17 118
 (1H, м, 4'- CH_2); 2.22–2.27 (2H, м, 3',5'- CH_A); 2.52–2.55 119
 (1H, м, 5'- CH_B); 2.75–2.77 (1H, м, 3'- CH_B); 4.58 (1H, д, 120
 $J = 5.7$, 2'-CH); 7.06–7.11 (3H, м, H-6,7, H-4 Ph); 7.29–121
 7.34 (5H, м, H-5, H-2,3,5,6 Ph); 7.43 (1H, д, $J = 8.0$, H-8). 122

1 Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.4 (C-4'); 33.2 (C-3'); 34.8 (C-5'); 55.4 (C-2'); 92.9 (C-4); 120.5 (C-8); 121.2 (C-4 Ph); 122.6 (C-6); 123.5 (C-7); 125.9 (C-5); 129.0 (C-2,6 Ph); 142.9 (C-3,5 Ph); 136.5 (C-8a); 138.7 (C-1 Ph); 140.2 (C-4a); 150.8 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (19). Найдено, %: C 60.42; H 4.91; N 7.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.52; H 4.80; N 7.84.

8 **N-(Проп-2-ен-1-ил)спиро[3,1-бензотиазин-4,1'-циклопентан]-2-амин (3g)** получают по методике синтеза соединения **3a** из 258 мг (1 ммоль) тиомочевинны **2c** и 0.5 мл (7 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Выход 207 мг (80%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.79–1.81 (2H, м) и 1.90–1.93 (2H, м, 3',4'- CH_2); 2.10–2.14 (2H, м) и 2.14–2.17 (2H, м, 2',5'- CH_2); 4.17–4.19 (2H, м, 1''- CH_2); 5.18 (1H, д. д., $J = 10.2, J = 1.2$) и 5.28 (1H, д. д., $J = 17.1, J = 1.2, 3''\text{-CH}_2$); 5.93–5.98 (1H, м, 2''-CH); 7.06 (1H, д. т., $J = 7.5, J = 1.4, \text{H-6}$); 7.18–7.28 (3H, м, H-5,7,8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7 (C-3',4'); 38.6 (C-2',5'); 44.7 (C-1''); 55.5 (C-4); 116.5 (C-3''); 121.4 (C-5); 122.9 (C-4a); 20123.5 (C-6); 125.2 (C-7); 127.6 (C-8); 129.4 (C-8a); 134.7 (C-2''); 145.7 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (31). Найдено, %: C 69.56; H 7.19; N 10.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.73; H 7.02; N 10.84.

24 **N-Фенилспиро[3,1-бензотиазин-4,1'-циклопентан]-2-амин (3h)** получают по методике синтеза соединения **3a** из 206 мг (0.7 ммоль) тиомочевинны **2d** и 0.4 мл (5 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Выход 138 мг (67%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80–1.82 (2H, м) и 1.91–1.94 (2H, м, 3',4'- CH_2); 2.07–2.10 (2H, м) и 2.21–302.24 (2H, м, 2',5'- CH_2); 7.07–7.08 (1H, м, H-4 Ph); 7.10 (1H, т, $J = 8.0, \text{H-6}$); 7.15 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-5}$); 7.21–7.24 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.34 (1H, т, $J = 8.0, \text{H-7}$); 7.47 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-8}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8 (C-3',4'); 3438.8 (C-2',5'); 55.6 (C-4); 121.1 (C-8); 121.7 (C-2,6 Ph); 123.2 (C-5); 123.4 (C-6); 123.7 (C-4 Ph); 127.7 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-7); 129.3 (C-4a); 142.6 (C-1 Ph); 142.9 (C-8a); 152.6 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27). Найдено, %: C 73.51; H 6.21; N 9.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 73.43; H 6.16; N 9.52.

40 Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные спектры ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC и COSY всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

45 Работа выполнена по темам госзаданий АААА-А19-46119011790021-4 и АААА-А17-117011910027-0.

47 Спектры ЯМР записаны на оборудовании Центра коллективного пользования приборами и оборудованием "Химия" Уфимского института химии УфНЦ РАН.

50 Список литературы

1. Казарьянц, С. А.; Салихов, Ш. М.; Абдрахманов, И. Б.; Иванова, С. Р. *Башикур. хим. журн.* **2009**, *16*, 19.
2. (a) Зарипов, Р. Р.; Салихов, Ш. М.; Абдрахманов, И. Б.; Мустафин, А. Г. *Вестн. Башикур. ун-та* **2013**, *18*, 1009.
3. (b) Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 677. (c) Dong, J.-L.; Wei, P.-S.; Yu, L.-S.-H.; Xie, J.-W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2219.
4. (d) Boissier, J. R.; Simon, P.; Zaczinska, M.; Fichelle, J.

5. *Therapie* **1972**, *27*, 325. (e) Kruse, H. J.; Kuch, H. *Arzneim.-Forsch.* **1986**, *36*, 1320. (f) Kruse, H. J.; Kuch, H. *Arzneim.-Forsch.* **1985**, *35*, 133. (g) Chinkov, N.; Warm, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957.
6. (a) Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Wrobel, J.; Yardley, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 787. (b) Zhang, Z.; Olland, A. M.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Berroddin, T.; Chippari, S.; Appavu, C.; Li, S.; Wilhelm, J.; Chopra, R.; Fensome, A.; Zhang, P.; Wrobel, J.; Unwalla, R. J.; Lyttle, C. R.; Winneker, R. C. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 28468. (c) Charmantray, F.; Demeunynck, M.; Carrez, D.; Croisy, A.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Colson, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 967. (d) Tahri, A.; Hu, L.; Surleraux, D. L. N. G.; Wigerinck, P. T. B. P. US Patent 7465727, 2008. (e) Gala, F.; D'Auria, M. V.; De Marino, S.; Sepe, V.; Zollo, F.; Smith, C. D.; Keller, S. N.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 51.
7. (a) Бородавко, А. А.; Косулина, Т. П.; Стрелков, В. Д.; Громачевская, Е. В.; Исакова, Л. И. *Достижения науки и техники АПК* **2008**, *23*. (b) Huang, M.-Z.; Luo, F.-X.; Mo, H.-B.; Ren, Y.-G.; Wang, X.-G.; Ou, X.-M.; Lei, M.-X.; Liu, A.-P.; Huang, L.; Xu, M.-C. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9585. (c) Gromachevskaya, E. V.; Nen'ko, N. I.; Kul'nevich, V. G. RU Patent 2195457.
8. (a) Salikhov, Sh. M.; Zarirov, R. R.; Krasko, S. A.; Latypova, L. R.; Gubaidullin, N. M.; Abdrakhmanov, I. B.; Zaikov, G. E.; Sofina, S. Yu. *Вестн. Казан. технологич. ун-та* **2014**, *17*, 211. (b) Gataullin, R. R.; Afon'kin, I. S.; Fatykhov, A. A.; Abdrakhmanov, I. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 331. [Химия гетероцикл. соединений **2002**, 367.] (c) Galkin, E. G.; Erastov, A. S.; Vyurpaev, E. M.; Furlei, I. I.; Abdrakhmanov, I. B.; Salikhov, Sh. M.; Kras'ko, S. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1082. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 90 1160.] (d) Galkin, E. G.; Erastov, A. S.; Vyurpaev, E. M.; Furlei, I. I.; Salikhov, Sh. M.; Abdrakhmanov, I. B.; Zarirov, R. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1087. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1166.]
9. (a) Казарьянц, С. А.; Иванова, С. Р.; Салихов, Ш. М.; Абдрахманов, И. Б.; Исламова, Р. М. *Башикур. хим. журн.* **2010**, *17*, 42. (b) Казарьянц, С. А.; Иванова, С. Р.; Зарипов, Р. Р.; Якупова, Л. Р.; Салихов, Ш. М. *Вестн. Башикур. ун-та* **2010**, *15*, 581.
10. Gataullin, R. R.; Kazhanova, T. V.; Fatykhov, A. A.; Spirikhin, L. V.; Abdrakhmanov, I. B. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, *49*, 174. [Иzv. AH, Ser. хим. **2000**, 171.]
11. Vakhitova, Yu. V.; Tsypysheva, I. P.; Salimgareeva, M. Kh.; Koval'skaya, A. V.; Lobov, A. N.; Fatkullina, U. Sh.; Zainullina, L. F.; Yunusov, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *105*, 498. [Химия природ. соединений **2014**, 430.]
12. (a) Lobodin, V. V.; Fedotov, A. N.; Dem'yanov, P. I.; Lebedev, A. T.; Ovcharenko, V. V.; Pihlaja, K.; Blumenthal, T. J. *Am. Soc. Mass Spectrom.* **2005**, *16*, 1739. (b) Fedotov, A. N.; Trofimova, E. V.; Romanov, V. A.; Mochalov, S. S.; Shabarov, Yu. S.; Zefirov, N. S. *J. Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 96. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 115.]
13. Breitmaier, E.; Voelter, W. *Carbon ^{13}C NMR Spectroscopy: High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 1990, p. 206.
14. (a) Gataullin, R. R.; Afon'kin, I. S.; Fatykhov, A. A.; Spirikhin, L. V.; Abdrakhmanov, I. B. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, *49*, 122. [Иzv. AH, Ser. хим. **2000**, 118.] (b) Gataullin, R. R.; Nasyrov, M. F.; D'yachenko, D. I.; Fatykhov, A. A.; Shitikova, O. V.; Spirikhin, L. V.; Abdrakhmanov, I. B. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 124. [Иzv. AH, Ser. хим. **2002**, 118.]