

## Новые достижения в синтезе 3,1-бензоксазинов (микрообзор)

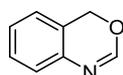
Наталья А. Лихачева<sup>1\*</sup>, Раил Р. Гатауллин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Филиал Уфимского государственного нефтяного технического университета в Салавате, ул. Губкина, 22Б, Салават 453250, Россия; e-mail: likhacheva\_n@mail.ru

<sup>2</sup> Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступило 27.03.2019

Принято 20.05.2019



Микрообзор посвящен методам синтеза 3,1-бензоксазинов, опубликованным за последние 5 лет.

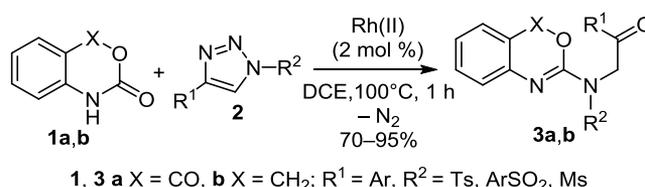
### Введение

3,1-Бензоксазины входят в состав природных соединений. Некоторые 3,1-бензоксазины проявляют биологическую активность или применяются для получения биологически активных соединений, а также используются в синтезе различных гетероциклов. В обзоре китайских авторов<sup>1</sup> приведены примеры синтеза бензоксазинов из 2-этинил-

ацетанилидов,<sup>2</sup> замещенных 2-циананилинов<sup>3</sup> и диарил-иодониевых солей, а также в результате трехкомпонентной реакции<sup>4</sup> 2-аминоарилнитрилов, альдегидов и диарил-иодониевых солей. Как новые биологически активные объекты интерес представляют аннелированные или спирсочлененные производные 3,1-бензоксазина.<sup>5</sup>

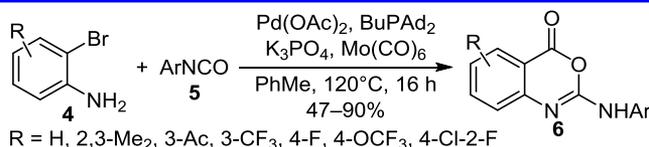
### Получение 2-амино-3,1-бензоксазинов из изатового ангидрида

Изатовый ангидрид – 2*H*-3,1-бензоксазин-2,4(1*H*)-дион (**1a**) – часто применяется в синтезе бензконденсированных азаетероциклов,<sup>6</sup> а также новых функциональных производных.<sup>7</sup> При получении из этого ангидрида 2-аминобензоксазинов **3a** или их аналогов – соединений **3b** – эффективна катализируемая комплексами Rh<sub>2</sub>Oct<sub>4</sub> или Rh<sub>2</sub>esp<sub>2</sub> реакция соединений **1a,b** с *N*-сульфонил-1,2,3-триазолами **2**.<sup>8</sup>



### Катализируемое Pd карбонилирование анилинов

Катализируемое Pd(OAc)<sub>2</sub> карбонилирование продуктов взаимодействия 2-броманилинов **4** с арилизоцианатами **5** с небольшим мольным избытком Mo(CO)<sub>6</sub> приводит к 2-аминобензоксазин-4-онам **6**.<sup>9</sup>



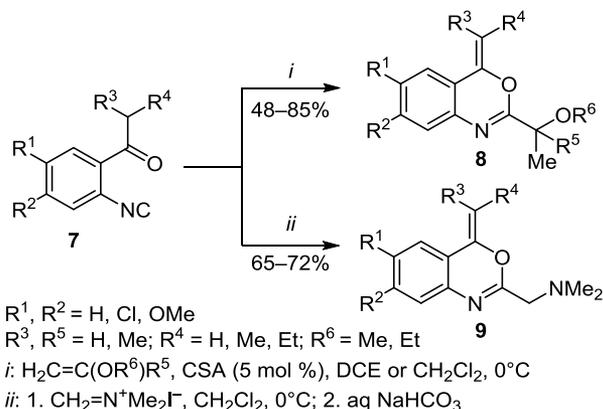
**Лихачева Наталья Анатольевна** родилась в 1981 г. в г. Бирске, Россия. В 2003–2006 гг. обучалась в аспирантуре, научные исследования выполняла на базе Института органической химии УНЦ РАН под руководством профессора, д. х. н. Р. Р. Гатауллина. В 2006 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук. В настоящее время работает доцентом кафедры химикотехнологических процессов Филиала Уфимского государственного нефтяного технического университета в Салавате. Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклических соединений.



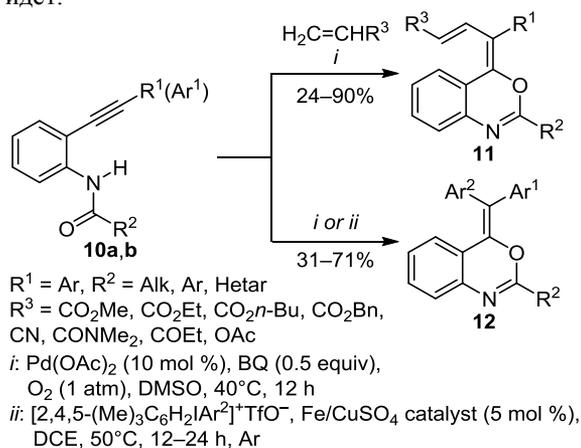
**Гатауллин Раил Рафкатович** родился в с. Арсланово Кигинского района Башкирской АССР. Окончил химический факультет Башкирского государственного университета, а затем аспирантуру при Институте химии УрО РАН. Доктор химических наук. Под его руководством выполнено девять кандидатских диссертационных работ. Профессор, ведущий научный сотрудник Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Области научных интересов: дигидропираны, пиримидиновые нуклеозиды, бензконденсированные азотсодержащие гетероциклы.

**Получение 4-алкилиден-3,1-бензоксазинов**

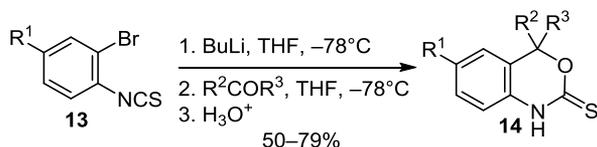
4-Алкилиден-3,1-бензоксазины получают из производных 2-этиниланилина с использованием каталитических систем на основе Au, Pd(OAc)<sub>2</sub>, молекулярного I<sub>2</sub> и солей Ag.<sup>10</sup> Незамещенный 4-метилен-3,1-бензоксазин, получаемый из 2-ацетиларилизоцианида, неустойчив, тогда как его замещенные аналоги **8**, синтезируемые в катализируемой камфорсульфоокислотой (CSA) реакции 2-ацелизоцианидов **7** с 2-алкоксипропеном или 2-алкоксиэтенем, выделены в чистом виде.<sup>11a,b</sup> В реакции 2-ацелизоцианидов **7** с солью Эшенмозера образуются 4-алкилиден-3,1-бензоксазины **9**.<sup>11c</sup>



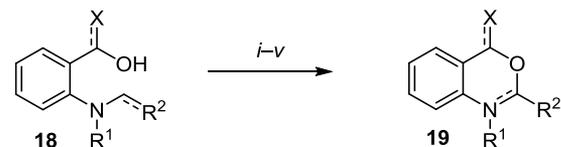
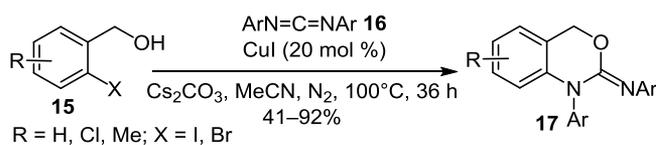
Эффективным подходом к синтезу бензоксазинов **11** является катализируемая Pd(OAc)<sub>2</sub> 6-экзо-диэ-циклизация этинилациланилидов **10a** и алкенов в системе бензохинон (BQ) – O<sub>2</sub> – ДМСО при 40 °C.<sup>12a</sup> В случае *o*-алкинилбиариллов **10a** (Ar<sup>1</sup> = бифенил) образуются флуоренбензоксазины **12** (Ar<sup>1</sup>(Ar<sup>2</sup>)C = флуорен).<sup>12b</sup> Реакция арилэтиниланилидов **10b** с трифлатом арил(мезитил)иодония приводит к продукту циклизации/арилрования **12**, но в случае Ar<sup>2</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> реакция не идет.<sup>12c</sup>

**Получение 3,1-бензоксазин-2-тионов из арилизоцианидов и изотиоцианатов**

Литиирование изотиоцианатов **13**, последующее добавление альдегида или кетона и кислый гидролиз позволяют получить бензоксазин-2-тионы **14**.<sup>13</sup> В недавних обзорах<sup>14</sup> упоминаются аналогичные примеры более ранних синтезов бензоксазинов через литиирование 2-бромарилизоцианидов.

**Получение 3,1-бензоксазинов из бензиловых спиртов**

Для получения 3,1-бензоксазинов часто используются реакции 2-аминоарилметанолов с фенолглиоксалями, альдегидами или CO<sub>2</sub>.<sup>15a–d</sup> Конденсация в присутствии CuCl, DABCO, TEMPO и O<sub>2</sub> при 80 °C приводит к образованию 2-арил-4*H*-3,1-бензоксазинов.<sup>15e</sup> Бензоксазины образуются также при взаимодействии аминобензинового спирта и альдегидов в присутствии NH<sub>4</sub>Vr в ДМСО.<sup>15f</sup> Катализируемая CuI однореакторная реакция присоединения/циклизации 2-галогенбензиловых спиртов **15** с арилкарбодимидами **16** приводит к (*Z*)-3,1-бензоксазинам **17**. При замене I на Br существенно (до 30%) снижается выход гетероцикла **17**.<sup>16</sup> Ряд 2-амино-3,1-бензоксазинов получен кипячением 2-гидрокси-2-{2-[(трифенилфосфанилиден)амино]фенил}-ацетамида с изопропилицианатом.<sup>17a</sup> Некоторые 4-тетразолил-3,1-бензоксазины синтезированы катализируемой Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> и 3-метил-1-фенилфосфолен-1-оксидом внутримолекулярной реакцией эфиров 2-(азидофенил)тетразолилметанола (выходы 73–92%).<sup>17b</sup> Окислением производных 2-аминобензойной кислоты или 2-аминобензинового спирта **18** PhI(OAc)<sub>2</sub>, NaN<sub>3</sub>,

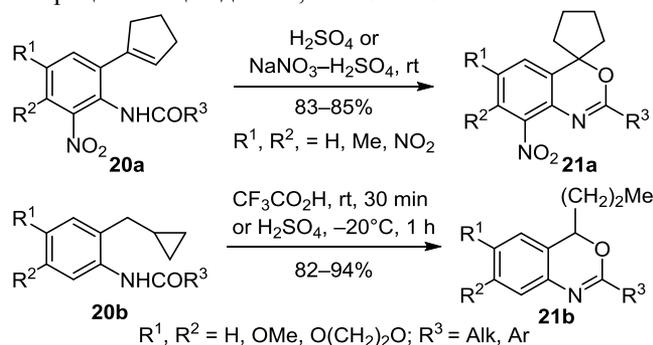


*i*: PhI(OAc)<sub>2</sub>, NaN<sub>3</sub>, DCE, rt, 0.5 h, 42–92%<sup>22a</sup>  
*ii*: K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, MeCN, 90 °C, 8 h, 15–77%<sup>22b</sup>  
*iii*: Co(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, DL-tyrosine, O<sub>2</sub>, MeCN, 90 °C, 10–20 h, 50–77%<sup>22c</sup>  
*iv*: Cu(OTf)<sub>2</sub>, Selectfluor, HNTf<sub>2</sub>, DCE, 130 °C, 4 h, 68–93%<sup>22d</sup>  
*v*: MnO<sub>2</sub>, PhMe, 110 °C, 24–96 h, 20–71%<sup>22e</sup>

K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, O<sub>2</sub> в присутствии Co(OAc)<sub>2</sub>–Cu(OAc)<sub>2</sub>, Selectfluor–HNTf<sub>2</sub> или MnO<sub>2</sub> получают бензоксазины **19**.<sup>18</sup> Действием PhI(OAc)<sub>2</sub> на 2-арилндолы при 60 °C получают 2-арил-3,1-бензоксазин-4-оны с выходами 31–75%.<sup>19</sup>

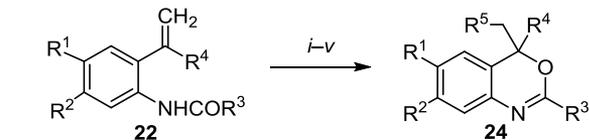
## Получение 3,1-бензоксазинов из анилидов

Циклизация амидов **20a** в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или в системе NaNO<sub>3</sub>–H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> приводит к образованию 3,1-бензоксазинов **21a**. Катализируемое CF<sub>3</sub>COOH или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> раскрытие циклопропанового цикла амидов **20b** и последующая гетероциклизация дают 3,1-бензоксазины **21b**.<sup>20</sup>



3,1-Бензоксазины **24** можно получить также из виниланилидов **22** в различных условиях: в присутствии реагента Уеммото, Selectfluor, в реакциях с арилтио- или арилселеносукцинимидами, с реагентом **23a** или в энантиоселективных реакциях с реагентом **23b**, а также в катализируемой солями Ag или Se реакции свободнорадикальной дифункционализации 2-виниланилидов.<sup>21</sup> Разброс выходов для продуктов циклизации под действием арилтиосукцинимидов шире (17–98%), тогда как селеносукцинимид более эффективен (95–99%).

При действии N-гетероциклических карбенов на N-(2-формилфенил)ариламида или алкиламида в присутствии окислителя при комнатной температуре или в реакции N-(2-{2-[диметил(оксидо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден]-ацетил}фенил)бензамида с I<sub>2</sub> и ТВНР в присутствии NaHCO<sub>3</sub> при 95 °C также образуются производные 3,1-бензоксазин-4-она с высокими выходами.<sup>22</sup>



R<sup>1</sup> = H, Cl, F, OMe, OBz, Ph; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Alk, Ar, NMe<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> = Me, Et, *i*-Pr, Alk, Ar; R<sup>5</sup> = CF<sub>3</sub>, F, Br, I, SAR, SeAr, SO<sub>2</sub>Ar

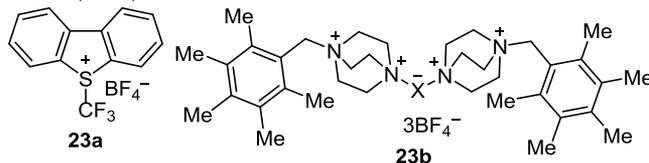
*i*: **23a**, CuI, DMSO, N<sub>2</sub>, 80 °C, up to 35 h, 46–90%

*ii*: Selectfluor, MeCN, rt, 24–48 h, 53–90%

*iii*: **23b**, TIPS-TRIP, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, *p*-xylene–hexane, 1:1, rt, 4 h, 62–94%, ee 87–98%

*iv*: arylthiosuccinimide or arylselenosuccinimide, MsOH, DCE, 50 °C, 15–30 min, 17–99%

*v*: AgNO<sub>3</sub>, EtOH or (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, MeCN, N<sub>2</sub>, 80 °C, 11 h, 25–79%



Работа выполнена в рамках проекта госзадания по теме № АААА-А19-119011790021-4.

## Список литературы

- Cao, C. K.; Sheng, J.; Chen, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 5081
- Sinai, A.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5654.
- Aradi, K.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 371.
- Sheng, J.; Su, X.; Cao, C.; Chen, C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 501.
- Grande, F.; Occhuzzi, M. A.; Ioele, G.; Ragno, G.; Garofalo, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 121.
- (a) Ziarani, G. M.; Gholamzadeh, P.; Badieli, A.; Vavsari, V. F. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 277. (b) Soheilzad, M.; Soroosh, S.; Pashazadeh, R. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 739. (c) Shemchuk, L. A.; Chernykh, V. P.; Levashov, D. V.; Sytnik, K. M.; Shemchuk, L. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1687. [*Журн. орган. химии* **2010**, *11*, 1680.] (d) Dzielak, M.; Trzybiński, D.; Czerwińska, J.; Majchrzak, B.; Tudek, B.; Woźniak, K.; Mieczkowski, A. *Molbank* **2018**, M979. (e) Jia, F.-C.; Zhou, Z.-W.; Xu, C.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2942.
- Guan, Z.-H.; Chen, M.; Ren, Z.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17490
- Pal, K.; Hoque, A.; Volla, C. M. R. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 2558.
- Wu, X.-F.; Sharif, M.; Shoib, K.; Neumann, H.; Pews-Davtyan, A.; Langer, P.; Beller, M. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 6230.
- (a) Gataullin, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1 [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 7.] (b) Vandavasi, J. K.; Kuo, K.-K.; Hu, W.-P.; Shen, H.-C.; Lo, W.-S.; Wang, J.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6520. (c) Ishida, T.; Kikuchi, S.; Tsubo, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 848.
- (a) Neue, B.; Reiermann, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Bergander, K.; Würthwein, E.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4944. (b) Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Konishi, H. *Synthesis* **2009**, 1494. (c) Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1253.
- (a) Cai, Z.-J.; Yang, C.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14267. (b) Cai, Z.-J.; Li, F.-H.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4810. (c) Székely, A.; Sinai, A.; Tóth, E. B.; Novák, Z. *Synthesis* **2014**, 1871.
- Kobayashi, K.; Yokoi, Y.; Komatsu, T.; Konishi, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9336.
- (a) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295. (b) Ahmed, M.; Naseer, M. M. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 7824.
- (a) Bagautdinova, R. H.; Pudovik, E. M.; Burilov, A. R.; Terent'eva, S. A.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 749. [*Журн. общ. химии* **2016**, *86*, 556.] (b) Niemi, T.; Fernández, I.; Steadman, B.; Mannisto, J. K.; Repo, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3166. (c) Wang, J.; Zhou, R.; Zhuang, S.; Wu, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7283. (d) Bendorf, H. D.; Vebrosky, E. N.; Eck, B. J. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 1637. (e) Han, B.; Yang, X.-L.; Wang, C.; Bai, Y.-W.; Pan, T.-C.; Chen, X.; Yu, W. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 1136. (f) Gvozdev, V. D.; Shavrin, K. N.; Egorov, M. P.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 329.
- Shen, G.; Chen, D.; Zhang, Y.; Sun, M.; Chen, K.; Jin, C.; Li, K.; Bao, W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 166
- (a) He, P.; Wu, J.; Nie, Y.-B.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563. (b) Ren, Z.-L.; Liu, J.-C.; Ding, M.-W. *Synthesis* **2017**, 745.
- (a) Zhang, N.; Cheng, R.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao K. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 10581. (b) Laha, J. K.; Tummalapalli, K. S. S.; Nair, A.; Patel, N. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 11351. (c) Shang, X.-J.; Liu, Z.-Q. *Synthesis* **2017**, 4693. (d) Li, Y.; Li, Z.; Xiong, T.; Zhang, Q.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3522. (e) Grande, F.; Brizzi, A.; Garofalo, A.; Aiello F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9951.
- Shang, X.-X.; Vu, H.-M.; Li X.-Q. *Synthesis* **2018**, 377.
- (a) Andriyanova, O. A.; Skladchikov, D. A.; Gataullin, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 890. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 904.] (b) Trofimova, E. V.; Archevov, B. P.; Fedotov, A. N.; Gazzzaeva, R. A.; Mochalov, S. S.; Zefirov, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1095. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 1368.]
- (a) Jana, S.; Ashokan, A.; Kumar, S.; Verma, A.; Kumar, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8411. (b) Zhao, J.-F.; Duan, X.-H.; Yang, H.; Guo, L.-N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11149. (c) Wang, Y.-M.; Wu, J.; Hoong, C.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928. (d) Chaitanya, M.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1183. (e) Wu, J.; Zong, Y.; Zhao, C.; Yan, Q.; Sun, L.; Li, Y.; Zhao, J.; Ge, Y.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 794.
- (a) Lang, M.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1367. (b) Jia, Q.; Kong, L.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 741.