

Е. В. Громачевская, Ф. В. Квитковский, Т. П. Косулина,
В. Г. Кульневич

4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИНЫ,
ИХ СОЛИ И ДИГИДРОПРОИЗВОДНЫЕ

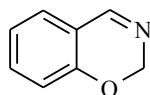
(ОБЗОР)

Обобщены данные литературных источников и собственных исследований, касающихся методов синтеза, химических свойств, спектральных характеристик, строения производных 4Н-3,1-бензоксазина. Показаны перспективы их практического использования.

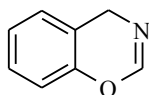
Ключевые слова: бензоксазины, дигидробензоксазины, соли бензоксазиния, синтез, химические свойства, спектральные характеристики.

1,3- и 3,1-Бензоксазины являются бициклическими системами, в которых 1,3-оксазиновый цикл аннелирован с бензольным.

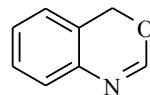
Существуют три возможных изомера 1,3(3,1)-бензоксазина и два изомера дигидро-1,3(3,1)-бензоксазина:



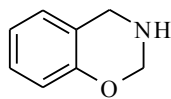
2Н-1,3-бензоксазин



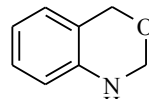
4Н-1,3-бензоксазин



4Н-3,1-бензоксазин



3,4-дигидро-2Н-1,3-бензоксазин



1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин

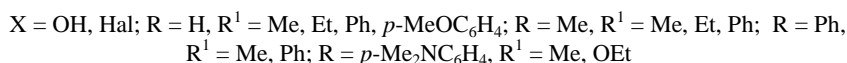
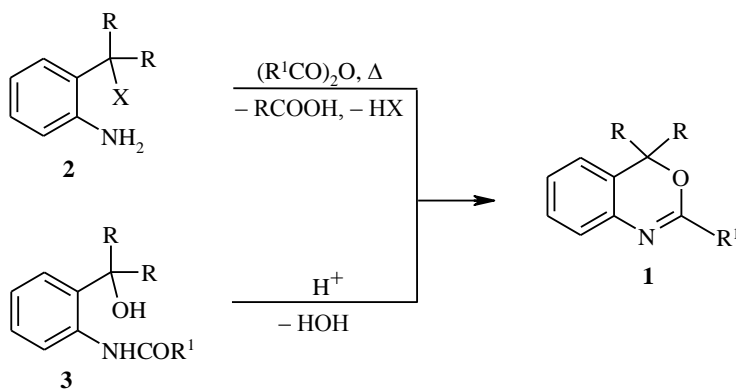
Подобные системы были известны еще в конце XIX в. Однако, авторы нескольких существующих обзоров [1–5] ограничились только перечислением описанных синтезов и превращений, тогда как изучение этих соединений представляет определенный интерес. Свойства бензоксазинов во многом определяются геометрией 1,3-оксазинового цикла и взаимным влиянием гетероциклического и ароматического фрагментов.

В соответствии с вышеизложенным мы сочли целесообразным проанализировать литературу по синтезу, свойствам и спектральным характеристикам 4Н-3,1-бензоксазинов, 3,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов и их солей.

1. Методы синтеза и свойства 4Н-3,1-бензоксазинов и их солей

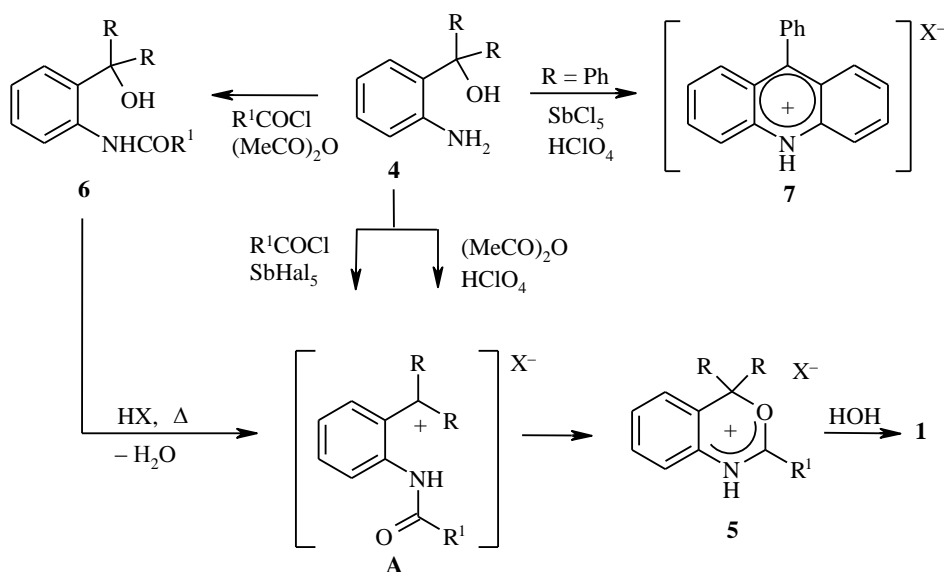
1.1. Синтез и характеристика 4Н-3,1-бензоксазинов и солей бензоксазиния

Для синтеза замещенных 4Н-3,1-бензоксазинов **1** в большинстве случаев в качестве исходных веществ используют *o*-аминобензиловые спирты или *o*-аминобензилгалогениды **2**, а также ациламиноспирты **3** [6–12].



Более детально исследовано ацилирование третичных *o*-аминофенилкарбинолов **4** с последующей их гетероциклизацией в кислой среде в 2,4-замещенные 4Н-3,1-бензоксазины **1** через соответствующие соли **5** [13–16].

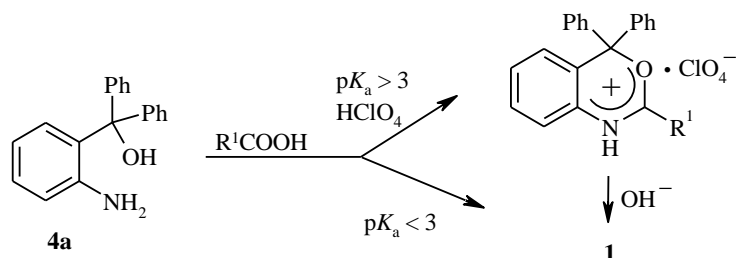
Карбинолы **4** с ангидридами и хлорангидридами кислот на холоду образуют амидоспирты **6**, при нагревании которых в избытке ацилирующего агента получают соли 4Н-3,1-бензоксазиния **5** [14]. Выход последних, содержащих фурановый фрагмент, ниже 50%, что объясняется неустойчивостью фурановых соединений в кислой среде при нагревании. Поэтому для 4Н-3,1-бензоксазинов (в том числе и содержащих фурильный заместитель) предложена методика получения через соответствующие перхлораты [15] и гексагалогенантимонаты [13], образующиеся при комнатной температуре под действием конденсирующих агентов (HClO₄, кислоты Льюиса) с более высоким выходом, чем хлориды. Обработка солей **5** водной щелочью приводит к основаниям **1**.



Образование солей бензоксазиния **5** возможно посредством гетероциклизации катиона **A**, который получается при дегидратации амидоспирта **6**. Предполагаемая схема подтверждается синтезом соответствующих солей бензоксазиния из *o*-(*N*-ацетил)аминофенилдифенилкарбинола (**6**, $R^1 = \text{Me}$), а также согласуется с механизмом реакции образования моноциклических аналогов солей 4*H*-3,1-бензоксазиния – солей 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазиния [17–19].

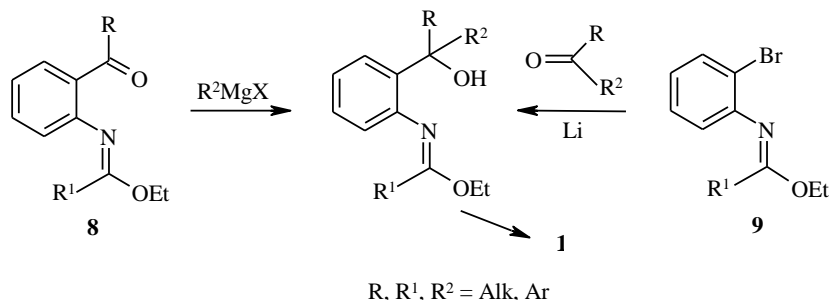
Необходимым условием получения солей **5** является двукратный избыток ацилирующего агента. Недостаточное его количество в случае *o*-аминофенилдифенилкарбинола **4a** приводит к образованию в кислой среде соли акридиния **7** [13].

С целью синтеза 4*H*-3,1-бензоксазинов более доступным способом, позволяющим значительно расширить их ряд, изучено взаимодействие карбинола **4a** с карбоновыми кислотами в качестве ацилирующих агентов [15, 16]. Условия реакции карбинола **4a** с кислотой определяются силой последней. Так, при pK_a кислот $\geq 3,0$ образование бензоксазиновых структур идет по общей схеме через перхлораты. С возрастанием силы кислоты (например, для галогенуксусных кислот) гетероциклизация в целевые соединения осуществляется в отсутствие хлорной кислоты:

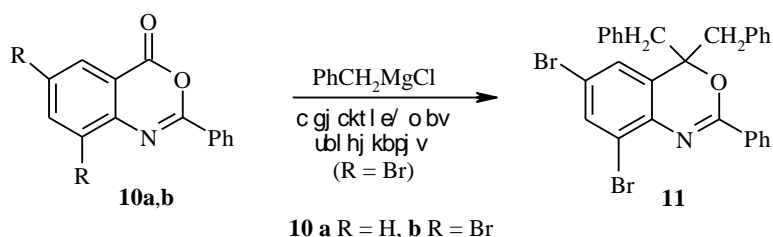


$R^1 = \text{Pr, CH}_2\text{BrEt, CH}_2\text{Cl(I), CCl}_3, \text{CF}_3, 2(3)\text{-нитрофенил, } \beta\text{-(фурил-2)винил, 5-хлорфурил-2, 5-нитрофурил-2}$

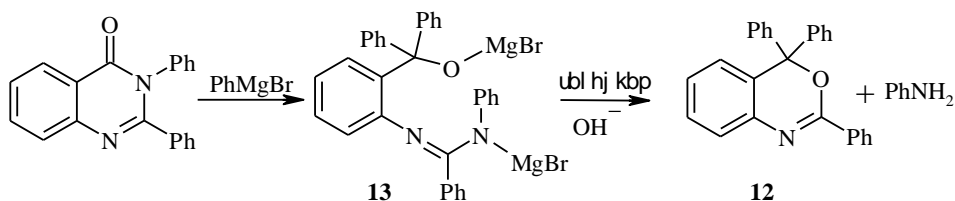
Существует ряд нетрадиционных методов синтеза 4Н-3,1-бензоксазинов, основанных на реакциях имидатов **8**, **9** [20, 21], бензоксазинонов [9, 22, 23] или хиначолонов [9] с металлоорганическими соединениями.



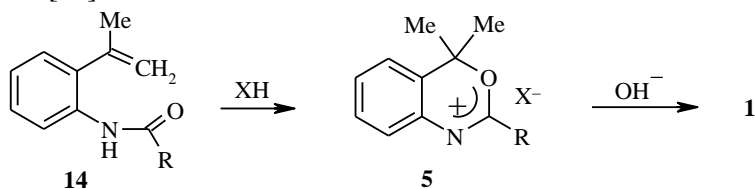
Бензоксазин-4-оны [9, 22, 23] реагируют с соединениями Гриньяра, образуя различные продукты в зависимости от природы реагента. Так, взаимодействие соединений **10a,b** с фенилмагниибромидом и этилмагний-йодидом приводит к расщеплению гетероцикла [9, 22]. Однако в реакции бензоксазинона **10b** с бензилмагниихлоридом в качестве основного продукта образуется 4,4-добензил-6,8-дибром-2-фенил-3,1-бензоксазин (**11**) [22].



Действие соединений Гриньяра на замещенные производные хиначолона-4 [9] также приводит к различным продуктам с раскрытием гетероцикла. Показано, что 2,3-дифенилхиначолона-4 реагирует с бромистым фенилмагнием с образованием 2,4,4-трифенил-4Н-3,1-бензоксазина **12** и анилина через интермедиат **13**.

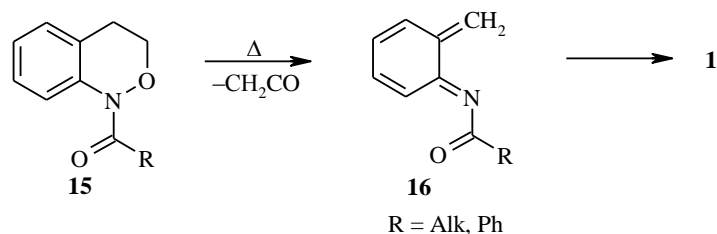


Ацильные производные *o*-изопропениланилина **14** циклизируются в кислой среде в производные 4Н-3,1-бензоксазина **1** через соответствующие соли **5** [24].



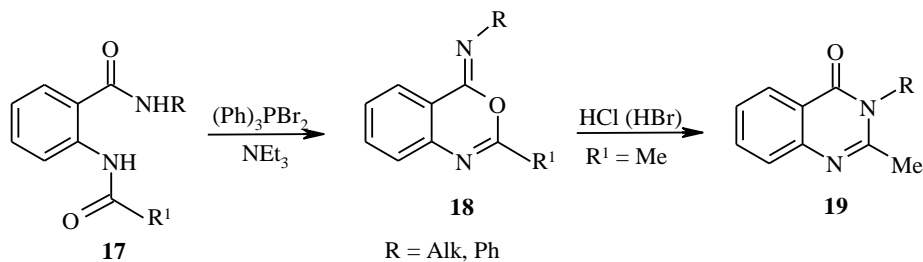
R = Ph, Me, CH₂Ph (при R = Ph выходы количественные), X = Cl, SbCl₆, F₃CCOO

Термическое разложение N-ацил-3,4-дигидро-1H-2,1-бензоксазинов **15**, включающее потерю формальдегида и последующую внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера образующихся N-ацилазаксилитенов **16**, приводит к 2-замещенным 4H-3,1-бензоксазинам **1** [25].

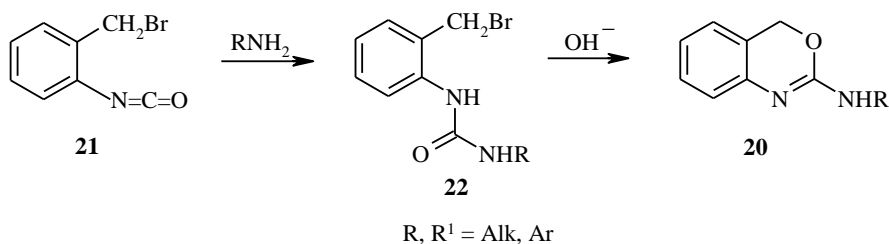


Описано превращение 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинов в 4H-3,1-бензоксазины при нагревании в среде ацилирующих агентов [26]. Более подробно об этом сообщается в разделе 2.2.

Известны способы получения 4H-3,1-бензоксазинов, связанных во втором или четвертом положениях гетероцикла с гетероатомом (N, S) [27–33]. Так, исходя из N-ацилантрамидамов **17** получены 4-имино-4H-3,1-бензоксазины **18**, 2-метилзамещенные которых способны под действием HCl (или HBr) перегруппировываться в хиназолин-4-оны **19** [27].

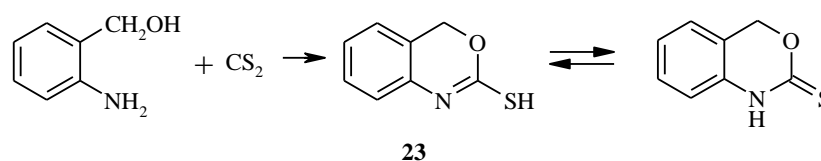


Разработан синтез 2-алкил(арил)амино-4H-3,1-бензоксазинов **20** с высокими выходами (60–70%) взаимодействием 2-бромметилфенилизоцианатов **21** с аминами [30] и последующей циклизацией образующихся замещенных мочевин **22** в основной среде.



N-Замещенные 2-амино-4H-3,1-бензоксазины получают также при взаимодействии *o*-аминобензиловых спиртов с изоцианатами [29, 31, 32], с дифениловым эфиром N-цианоимидоугольной кислоты и последующей обработке цианимидозамещенного аминами [28].

При обработке *o*-аминобензилового спирта сероуглеродом образуется 2-меркапто-4Н-3,1-бензоксазин **23** [33], существующий преимущественно в форме 4Н-3,1-бензоксазин-2(1Н)-тиона.



1.2. Свойства солей 4Н-3,1-бензоксазиния

Описаны свойства солей 4Н-3,1-бензоксазиния [7, 8, 13–16, 19], полученных реакциями как по гетероциклическому фрагменту молекул, так и по ароматическому ядру.

1.2.1. Реакции гидролиза и депротонирования

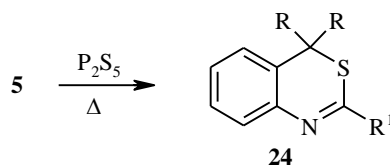
Большинство солей гидролизуются в воде, образуя *N*-ацилпроизводные *o*-аминобензилового спирта типа **3** [7, 8]. В основных водных средах соли 4Н-3,1-бензоксазиния **5** подвергаются депротонированию, условия которого определяются структурой аниона. Так, гидрогалогениды легко превращаются в соответствующие 4Н-3,1-бензоксазины **1** в водном аммиаке или 5% растворе гидрокарбоната натрия на холоду [14], перхлораты – при нагревании в водном аммиаке [15], гексахлорантимонаты – при кипячении в 10% растворе щелочи [13].



R = Alk, Ar; R¹ = Alk, Fur; X = Hal, ClO₄, SbCl₆

1.2.2. Переход к бензотиазинам

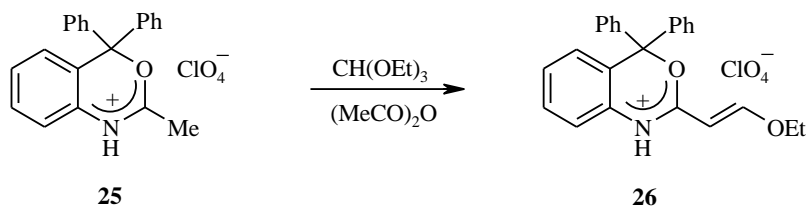
Переход к бензотиазиновым системам **24** осуществляется обработкой гидрогалогенидов 4Н-3,1-бензоксазиния **5** пятисернистым фосфором [8, 14]. Таким образом были впервые получены фурилзамещенные бензотиазины [14].



R = H, Ph; R¹ = Me, Ph, Fur; Hal = Cl, Br

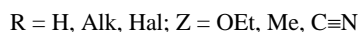
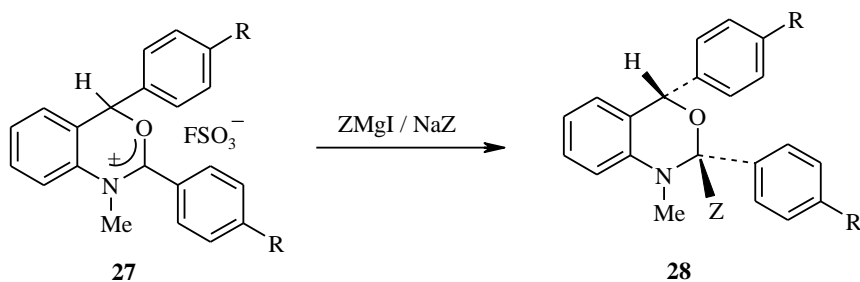
1.2.3. Реакции по группе 2-CH₃

Установлено, что перхлорат 2-метил-4,4-дифенил-4Н-3,1-бензоксазиния (25) проявляет слабую С–Н кислотность 2-метильной группы под влиянием фрагмента $\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{C}}-\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{O}}$, образуя соответствующее этоксивинильное производное 26 [15].



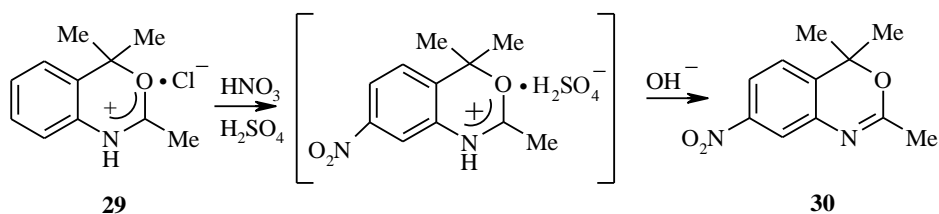
1.2.4. Реакции по мезоатому углерода гетероцикла

Для замещенных фторсульфонатов 1-метил-4Н-3,1-бензоксазиния 27 описаны реакции по мезоуглеродному атому гетероцикла с такими нуклеофилами как этилат натрия, метилмагниййодид, цианистый натрий с образованием замещенных 1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов 28 с *цис*-расположением арильных групп [34].



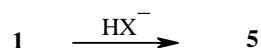
1.2.5. Нитрование в ароматическое ядро

Обработка гидрохлорида 2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазиния 29 нитрующей смесью приводит к мононитрозамещенному продукту 30 с сохранением гетерокольца [14]:



1.3. Свойства 4Н-3,1-бензоксазинов

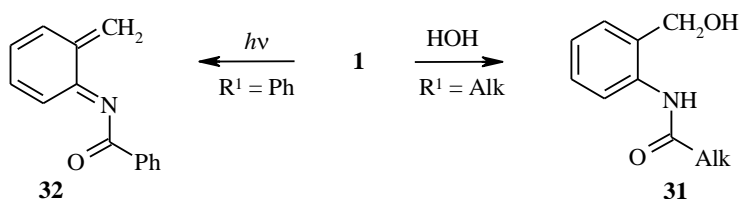
4Н-3,1-Бензоксазины, как и их дигидропроизводные, являются органическими основаниями [7, 8], устойчивыми в основной среде; с протонными кислотами они образуют соли [4, 13–15]:



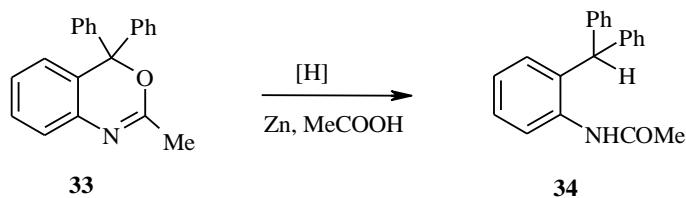
Для 4Н-3,1-бензоксазинов описаны реакции, идущие как с раскрытием гетероцикла, так и с сохранением его. К числу первых относятся реакции гидролиза [25], реакции бензоксазинов с восстановителями [7] и с нуклеофильными реагентами [35, 36].

Гидролиз замещенных 4Н-3,1-бензоксазинов **1** определяется наличием и характером заместителей в гетероцикле. Например, 2-алкил-4Н-3,1-бензоксазины легко подвергаются гидролизу, образуя *o*-гидроксиметиланилиды **31** [25].

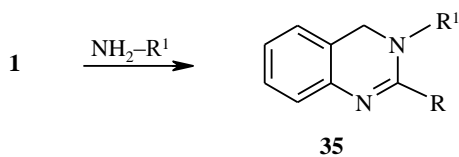
2-Фенил-4Н-3,1-бензоксазин относительно устойчив к гидролизу, но способен к фотохимическому раскрытию гетероцикла с образованием *N*-бензоилазаксилена **32** [25].



Восстановление 2-метил-4,4-дифенил-4Н-3,1-бензоксазина (**33**) цинковой пылью в уксусной кислоте приводит к *o*-(ацетил)аминофенилдиметилметану (**34**) [7].

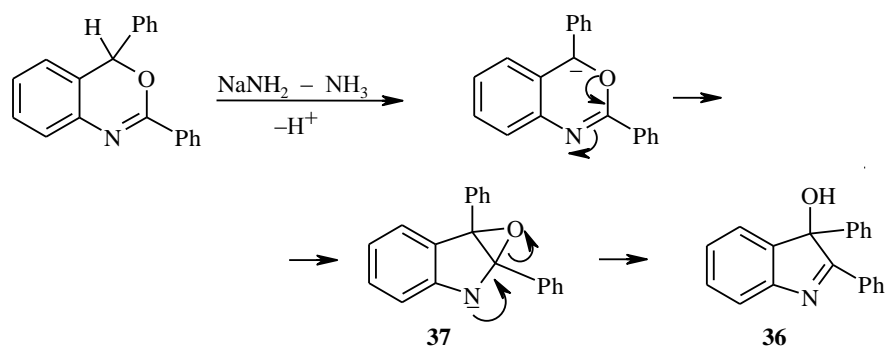


При взаимодействии 4Н-3,1-бензоксазинов с аминами и гидразинами [35, 36] образуются 3,4-дигидрохиназолины **35**.



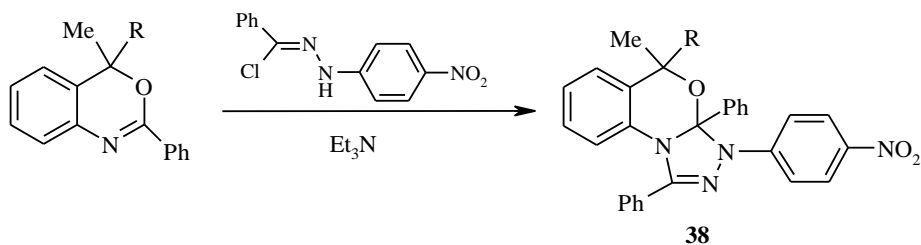
R = Alk, Ar, N-Ar; R¹ = NH₂, Alk, Ar

В системе NaNH₂-NH₃ происходит сужение гетероцикла в 2,4-дифенил-4Н-3,1-бензоксазине, что приводит к 3-гидрокси-3Н-индолу **36** [5, 34].

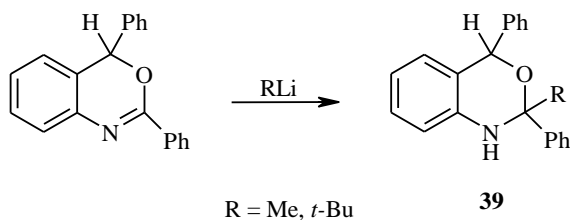


Авторы работы [34] полагают, что это превращение протекает через промежуточный индол-2,3-оксиданион **37** путем внутримолекулярной перегруппировки Виттига. Эта перегруппировка имеет место и в случае 1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов (см. раздел 2.2).

Реакция 1,3-диполярного присоединения по связи C=N 4Н-3,1-бензоксазинов приводит к образованию стабильного трициклического аддукта **38** [24].



Структура бензоксазина **38** подтверждается результатами стереохимических и кристаллографических исследований [24]. К подобным реакциям относится также восстановление 4Н-3,1-бензоксазинов до 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов **39** с применением литийорганических соединений [34].



R = Me, *t*-Bu

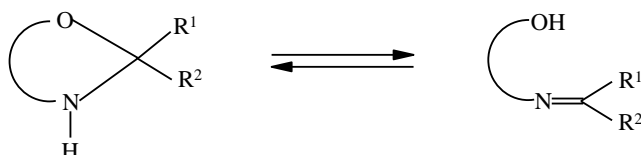
2. Синтез и свойства дигидропроизводных 4Н-3,1-бензоксазинов

2.1. Синтез 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов

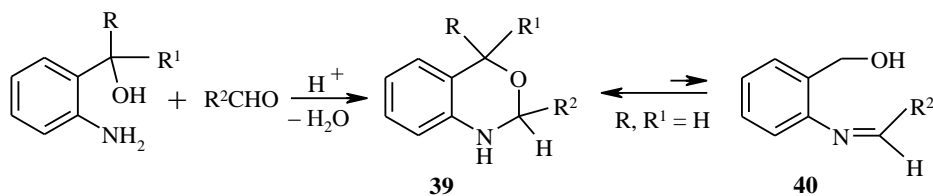
Основным способом получения 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов является конденсация *o*-аминобензиловых спиртов с карбонильными соединениями с использованием различных растворителей и кислотных катализаторов [5, 11, 37–40].

Впервые эти соединения были получены в 1892 г. [37]. Конденсация реагентов проводилась в кипящем бензольном растворе в присутствии уксусной кислоты. Авторы указанной работы полагали, что при этом образуются азометины, ввиду отсутствия в то время методов спектрального анализа.

Более поздние исследования [38, 41–45] показали, что 1,3-оксазолидины и родственные системы (тетрагидрооксазины, пергидробензоксазины и дигидробензоксазины) могут существовать в циклической или альтернативной линейной форме (основание Шиффа).



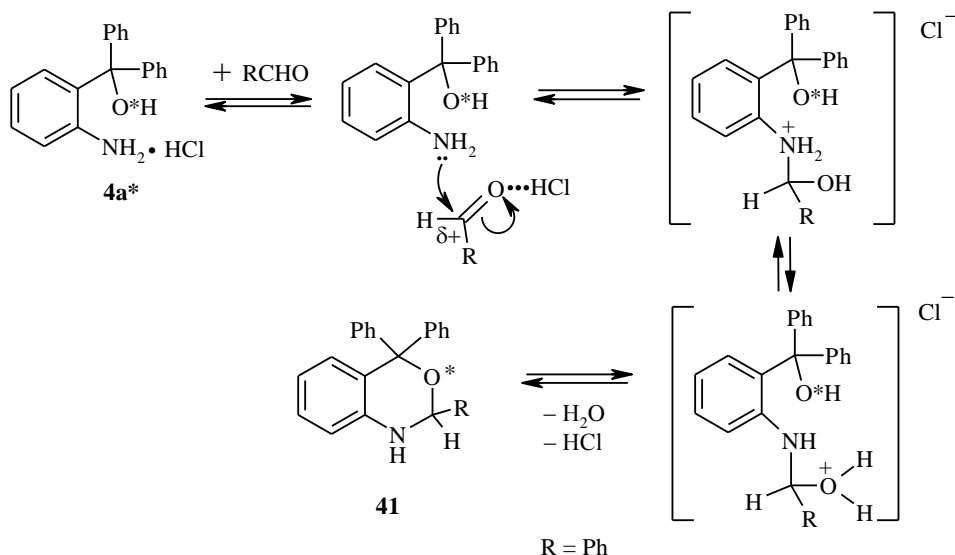
В работах [38, 44] на основании спектральных и химических данных доказано, что продукты рассматриваемой конденсации являются 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинами **39**. Однако установлено, что незамещенные в положении 4 дигидробензоксазины могут находиться в таутомерном равновесии с азометинами **40** [41, 46].



R, R¹ = H, Me, Ph; R² = Et, Pr, C₃H₁₁, C₆H₁₃, CHPh₂, CH(Ph)C≡N, CH₂Ph, Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-Me₂NC₆H₄, *p*-O₂NC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, 2-тиенил, 2-фурил, 2-пиррил, *p(o)*-НОС₆H₄, *o*-MeOC₆H₄, СОPh, *p*-Me₂NC₆H₄CH=CH

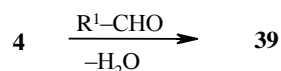
Исследован механизм образования 2,4-замещенных 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов с помощью меченых атомов, по данным ЯМР ¹⁷O-спектроскопии и масс-спектрометрии [47, 48]. Введение изотопной метки кислорода в молекулу *o*-аминофенилдифенилкарбинола (**4a***) при изучении его реакции с бензальдегидом позволило сделать вывод о том, что в продукт реакции **41*** атом кислорода гидроксильной группы приходит из исходного карбинола. Тем самым обоснован механизм гетероциклизации исследуемых соединений, по которому первоначально происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы карбинола **4a*** по связи >C=O альдегида с последующим отщеплением воды и образованием молекулы

2,4,4-трифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазина (**41***). Меченый карбинол **4a*** вводился в реакцию с бенальдегидом в виде гидрохлорида в кипящем бензоле. Выделяющийся газообразный HCl служил катализатором реакции [48].



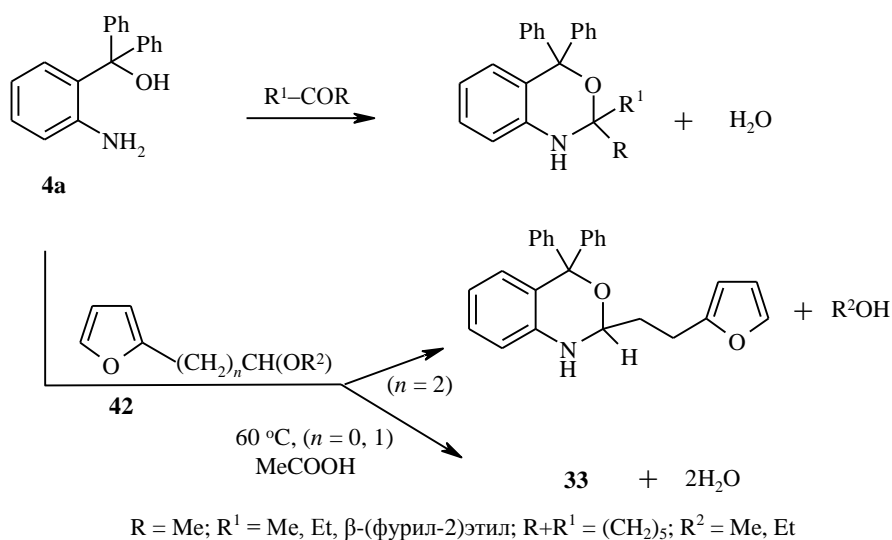
Наиболее удобной средой для получения дигидробензоксазинов из третичных *o*-аминофенилкарбинолов оказалась уксусная кислота, являющаяся и растворителем, и катализатором [26, 49, 50]. Проведение конденсации при комнатной температуре позволило получить ранее труднодоступные фурилзамещенные дигидробензоксазины [26, 49].

Установлено, что замещенные *o*-аминофенилкарбинолы **4** реагируют с альдегидами любого строения с образованием соответствующих дигидробензоксазинов **39** [26, 49, 50].



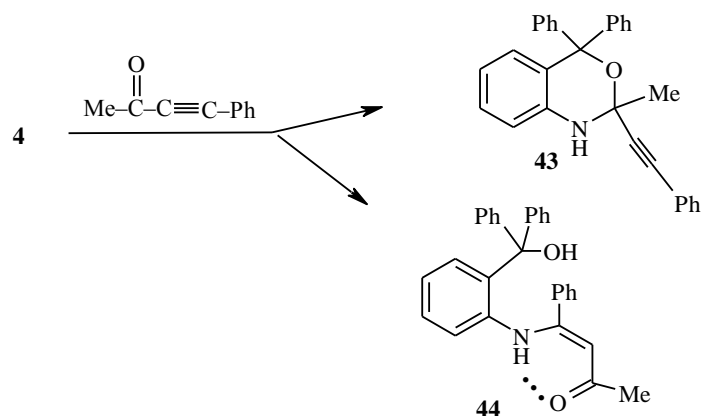
R = Ph, Me, CH₂CH₂Ph; R¹ = Me, Pr, CH=CHMe, CH=CHPh, β-(5-метилфурил-2)этил, 5-бромфурил-2, 5-нитрофурил-2, 5-диметиламинофурил-2, 5-нитротииенил-2, CCl₃

Взаимодействие же карбинолов **4** с кетонами и ацетальми определяется строением исходных соединений. Так, *o*-аминофенилдифенилкарбинол (**4a**) реагирует лишь с простейшими алифатическими кетонами (ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон) [26] и линейными ацетальми **42** (при *n* = 2) [49], а с ароматическими кетонами, с кетонами и ацетальми разветвленного строения в реакцию не вступает [26, 49]. При ужесточении условий реакции (например, повышении температуры реакционной массы до 60 °С) имеет место лишь побочная реакция ацилирования карбинола **4a** уксусной кислотой с образованием 2-метил-4,4-дифенил-4Н-3,1-бензоксазина (**33**) [26]:



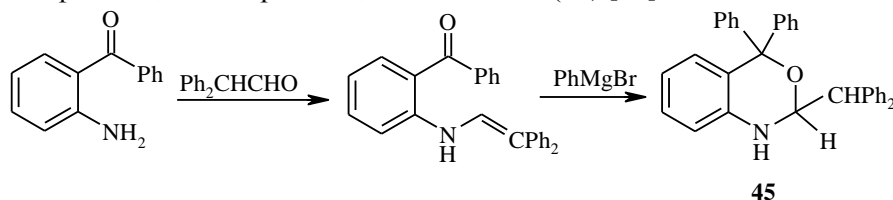
Экспериментальные данные косвенно подтверждают механизм взаимодействия карбинолов **4** с карбонильными соединениями, установленный с применением меченых атомов [48], где начальная стадия реакции – атака аминогруппы (карбинола) по электрофильному углероду альдегида – осуществляется по механизму S_N2 . Наличие стерических препятствий в случае взаимодействия карбинола **4a** с ацетальдами **42** (где $n = 1, 0$) и с кетонами сложного строения [49] препятствует прохождению этих реакций.

Карбинол **4a** способен вступать в реакцию с ацетилфенилацетиленом, содержащим активированную тройную связь [51]. Установлено, что при этом наряду с образованием 2-метил-2-фенилэтинил-4,4-дифенил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазина (**43**) происходит присоединение аминогруппы карбинола **4** по тройной связи, что приводит к аминovinилкетону **44**. Выходы продуктов **43** и **44** составляют 55 и 25% соответственно.

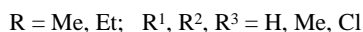
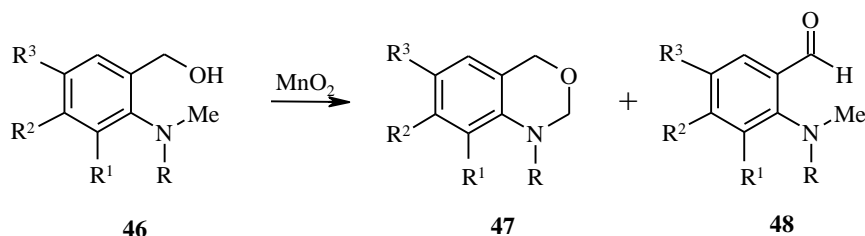


Существует также ряд методов синтеза 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинов, не имеющих препаративного значения [28, 34, 39, 52].

Известна гетероциклизация *o*-аминобензилового спирта с участием непредельных нитрилов [28, 52], восстановление 4Н-3,1-бензоксазинов и их солей литий- и магниорганическими соединениями (см. разделы 1.2 и 1.3) [34]. Исходя из *o*-аминобензофенона синтезирован 2-дифенилметил-4,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин (**45**) [39].



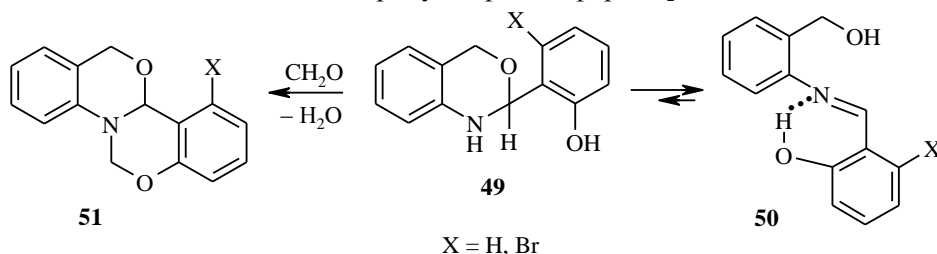
Известны методы синтеза N-алкил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов [53, 54]. Предложенный в работе [53] метод заключается в окислении N,N-дизамещенных 2-(оксиметил)анилинов **46**, приводящем к смеси соответствующих N-алкилдигидробензоксазинов **47** и альдегидов **48**.



2.2. Свойства 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов

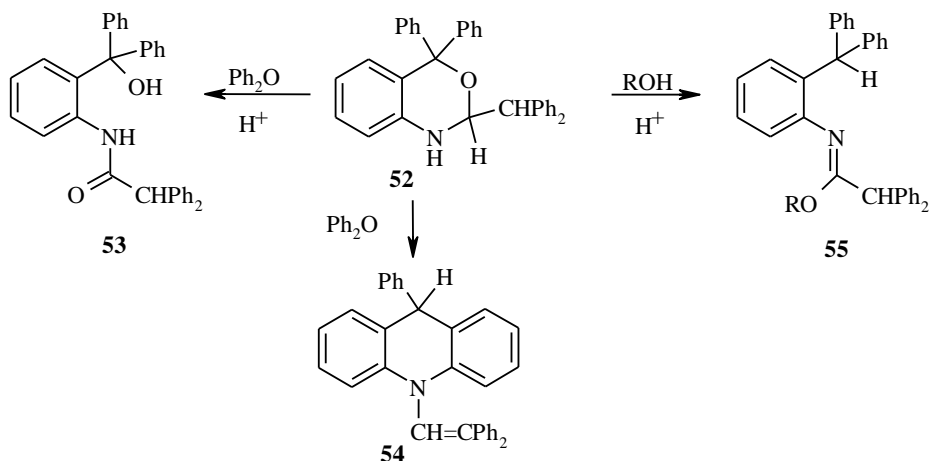
Своеобразие реакционной способности 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов обусловлено сочленением дигидро-1,3-оксазинового цикла с бензольным ядром.

Как уже отмечалось (см. раздел 2.1), не замещенные в положении 4 дигидробензоксазины способны к таутомерному превращению в линейную азометиновую форму (основания Шиффа) [14, 45, 46, 55]. Наиболее ярко эта тенденция выражена у соединений, альтернативная непредельная структура которых стабилизирована внутримолекулярной водородной связью [41, 55]. Например, для 2-(*o*-гидроксифенил)-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазина (**49**) таутомерное равновесие с соответствующим салицилиденамином **50** смещено в сторону открытой формы [55].



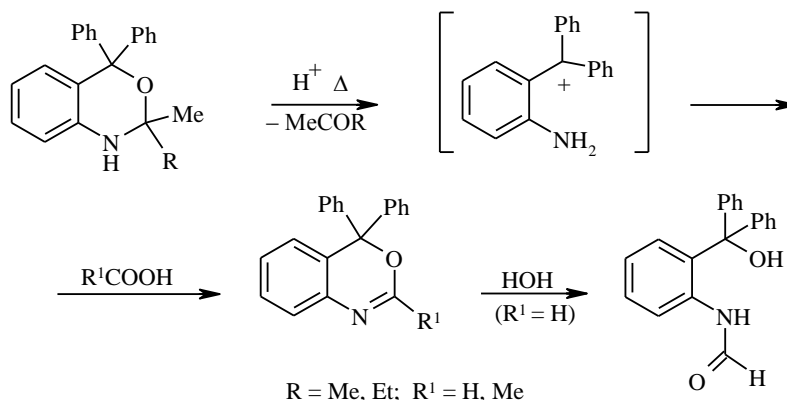
Реакцией дигидробензоксазинов **49** с формальдегидом получены тетрациклические бензоксазины **51** [55, 56].

2,4-Замещенные 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазины таутомерным превращениям, в обычных условиях, не подвергаются [44]. Для ряда таких структур описаны реакции с разрушением гетероцикла [11, 26, 57, 58]. Так, на 2-дифенилметил-4,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазине (**52**) изучалось расщепление гетероцикла в зависимости от условий эксперимента на анилид **53**, акридан **54** и имидоэфир **55** [11, 59].

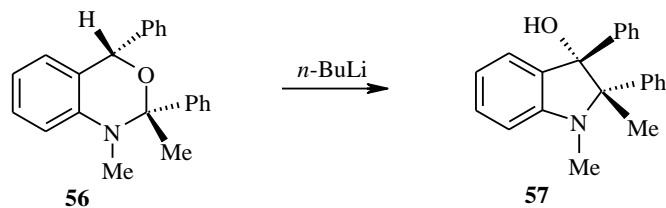


Дигидробензоксазин **52** при нагревании в дифениловом эфире в присутствии кислоты образует анилид **53**, а в отсутствие кислоты – акридан **54**. Нагревание дигидробензоксазина **52** в спирте ROH (R содержит 5–8 атомов углерода) приводит к имидоэфиру **55**. Рассматриваются механизмы указанных превращений [11].

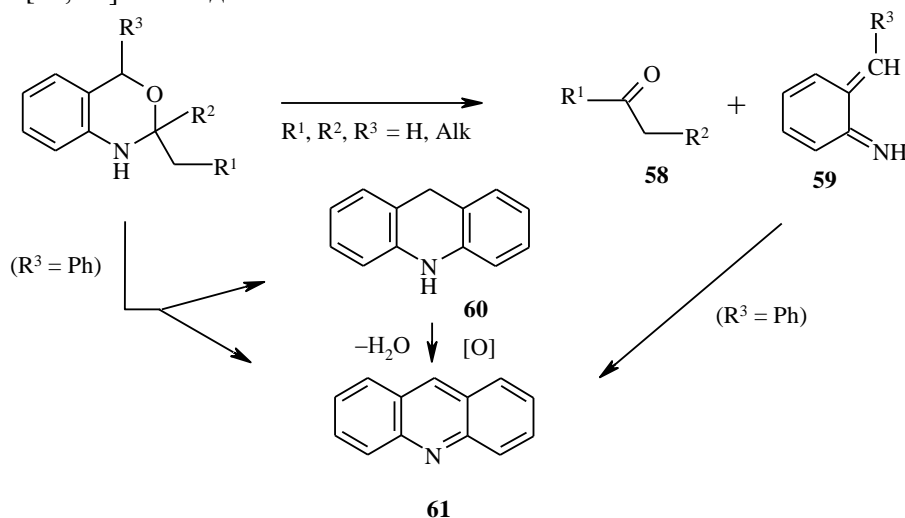
2,4-Замещенные дигидробензоксазины при нагревании в среде органических кислот претерпевают разрушение и трансформацию гетероцикла с образованием соответствующих 4Н-3,1-бензоксазинов [26, 57]. 4,4-Дифенил-4Н-3,1-бензоксазин ($\text{R}^1 = \text{H}$) в водной среде гидролизует в *o*-(формил)аминофенилкарбинол [57]:



В среде сильных оснований 1,2-диметил-2,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин (**56**) подвергается перегруппировке Виттига с образованием 3-гидроксииндолина **57** [34].

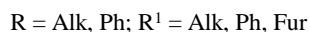
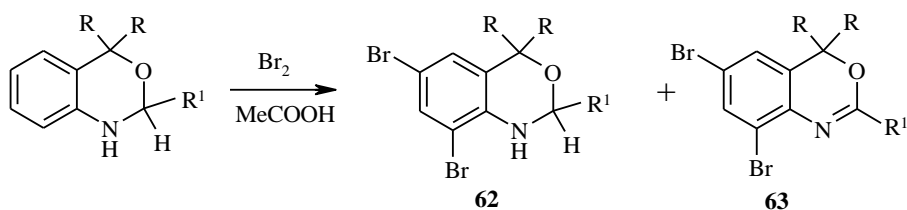


Описано термическое расщепление гетероцикла замещенных 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинов в процессе пиролиза [58]. В зависимости от заместителей в положениях 2 и 4 гетероцикла могут протекать либо реакция Дильса–Альдера с образованием кетонов **58** и азаксилена **59**, либо рециклизация гетерокольца, приводящая к акридану **60** и акридину **61** [58, 11] с выходами ~8 и 47% соответственно.



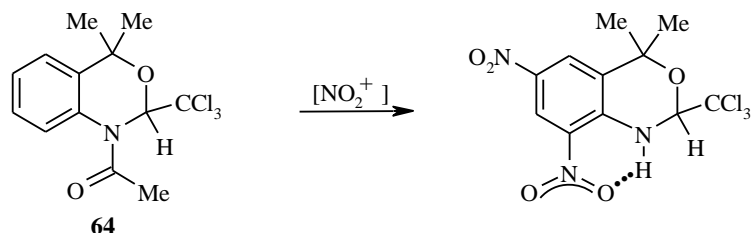
К реакциям с сохранением гетероцикла относится замещение в ароматическом и гетероциклическом фрагментах.

Исследование бромирования 2,4-замещенных 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинов раствором брома в уксусной кислоте [60] показало, что в зависимости от строения дигидробензоксазина и концентрации брома образуются либо соответствующие 6,8-дибром-1,2-дигидробензоксазины **62**, либо продукты дегидрирования последних – 6,8-дибромбензоксазины **63**.

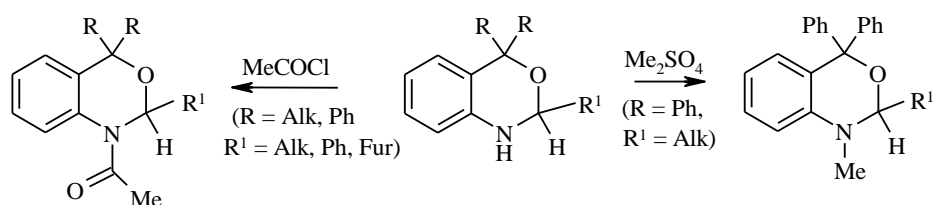


В кристалле 6,8-дибром-2-(5-нитрофурил-2)-4,4-дифенил-1,2-дигидро-2H-3,1-бензоксазина обнаружено стэкинг-взаимодействие (перекрывание π-систем) между нитрофурановым фрагментом одной молекулы и конденсированным бензольным кольцом другой [60].

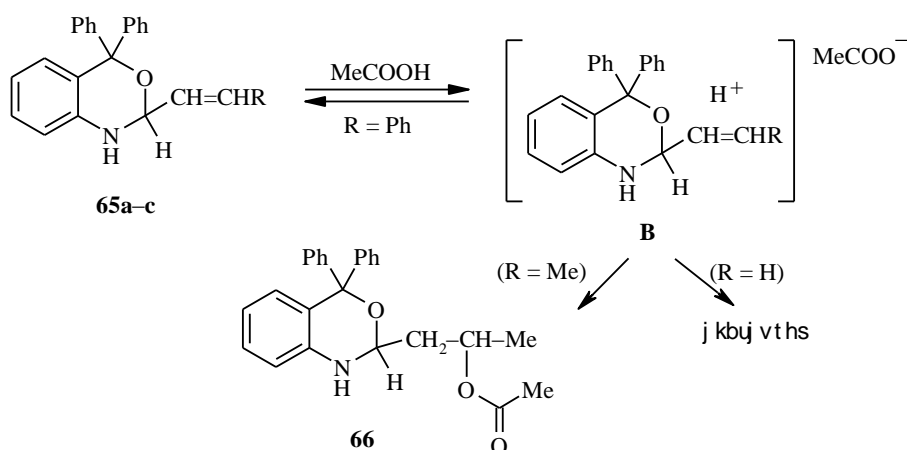
При нитровании дигидробензоксазинов нитрующей смесью происходит разрушение гетероцикла. Нитрование 1-ацетил-4,4-диметил-2-трихлорметил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазина (**64**) приводит к замещению двух протонов в ароматическом ядре на нитрогруппы в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к азоту; причем ацетильная группа в продукте реакции не сохраняется [61].



Реакции замещения в гетероцикле 2,4-замещенных дигидробензоксазинов представлены N-алкилированием и N-ацилированием [62].



При взаимодействии дифенилзамещенного *o*-аминобензильового спирта **4a** (см. раздел 2.1) с непредельными альдегидами образуются 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазины **65**, в молекулах которых появляется новый реакционный центр – экзоциклическая кратная связь [50]. Исследование этих продуктов в процессе их образования в уксусной кислоте показало, что получение 2-винилдигидробензоксазина **65a** сопровождается катионной полимеризацией, а 2-(1-пропенил)дигидробензоксазина **65b** – превращением в 2-(2-ацетокси)пропил-4,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин (**66**). Продукт **65c** не претерпевает изменений.



65 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Ph

Разница в поведении дигидробензоксазинов **65a–c** в среде уксусной кислоты определяется природой заместителя R и реакционной способностью карбокатиона B [50].

3. Спектральные характеристики производных 4H-3,1-бензоксазина

Применение спектральных методов в исследовании производных 4H-3,1-бензоксазина позволяет выяснить их структуру, в том числе особенности их стереостроения.

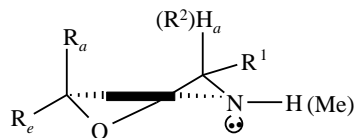
Для ИК спектров 4H-3,1-бензоксазинов характерно наличие интенсивной полосы поглощения связи C=N в области 1620–1635 см⁻¹ [14]. В спектрах солей бензоксазиния наблюдается гипсохромное смещение этой полосы до 1650–1665 см⁻¹, что свидетельствует о наличии фрагмента $\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{N}}\text{H}$. Кроме того, в спектрах солей присутствуют также полосы поглощения кватернизированного азота при 2550–2720 см⁻¹, 1780–2350 см⁻¹ [14, 15].

Электронные спектры 4H-3,1-бензоксазинов характеризуются максимумом поглощения в области 227–280 нм, что связано с появлением ориентированной системы π–π-сопряжения ароматического ядра со связью C=N гетероцикла [14].

Данные спектров ЯМР ¹H замещенных 4H-3,1-бензоксазинов подтверждают представление о плоскостном строении их молекул и эквивалентности геминальных заместителей у атома C₍₄₎ гетероцикла [15, 16].

В ряде работ приводятся спектральные характеристики и данные распада под электронным ударом 2,4-замещенных 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинов [11, 26, 39, 41, 44, 46, 63–65]. В ИК спектрах дигидробензоксазинов имеется характерный ряд полос фрагмента N–C–O в области 1020–1180 см⁻¹, а также полоса поглощения вторичной аминогруппы при 3350–3410 см⁻¹ [26]. Электронные спектры близки по положению основных полос поглощения к спектрам исходных аминоспиртов [26, 39, 41, 63].

Анализ спектров ЯМР ¹H и ¹³C показывает, что гетероцикл в 1,2,4-замещенных 1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазинах существует в конформации жесткого полукресла с планарным расположением четырех атомов C₍₄₎–C=C–N и отклоняются от этой плоскости группировки C₍₂₎–O [44, 46].



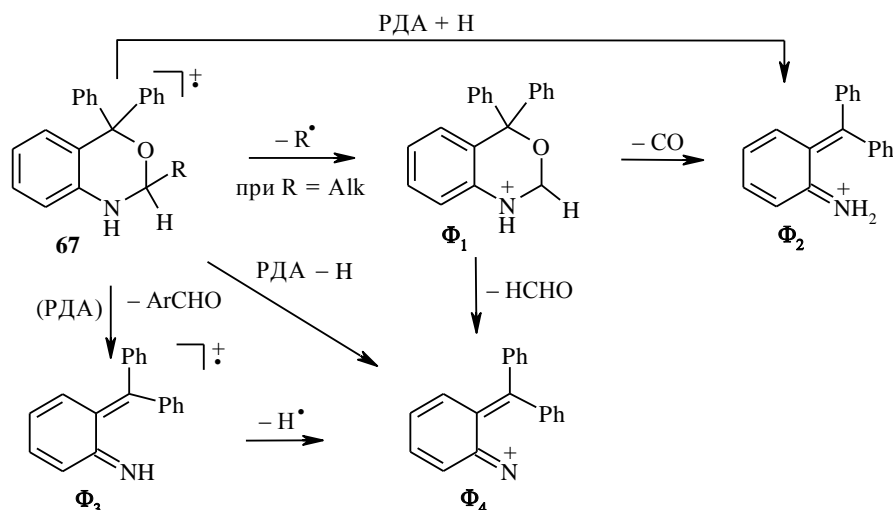
Для 4-метил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазина установлено наличие аксиального и экваториального изомеров по положению группы CH₃ в соотношении 75:25. В его N-метилпроизводном это соотношение изменяется в сторону увеличения содержания формы с экваториальным заместителем 4-CH₃ (до 31%). В случае *транс*-1,2,4-триметил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазина в смеси преобладает форма с аксиальным 2-CH₃ и экваториальным 4-CH₃ заместителями (57%) [46].

Характер спектров ЯМР ^1H ряда 2,4,4-замещенных дигидробензоксазинов указывает на *цис*-расположение протонов во фрагменте $\text{NHC}_{(2)}\text{H}_a$ гетероцикла [44].

Интерконверсия гетероцикла вида *полукресло* \rightleftharpoons *полукресло* становится возможной при наличии геминальных заместителей у атомов $\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(4)}$ гетероцикла [44].

Замещение водорода у азота на ацильную группу в дигидробензоксазинах ведет к снижению основности азота, ослаблению *p*- π -взаимодействия между ароматическим кольцом и атомом азота гетероцикла и, как следствие, к снижению конформационной жесткости молекулы и проявлению инверсии гетерокольца [62]. Наличие N-метильной группы в молекуле 1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов не меняет конформацию ее гетероциклического фрагмента [62], при этом предполагается различная ориентация связи $\text{N}-\text{CH}_3$ [46].

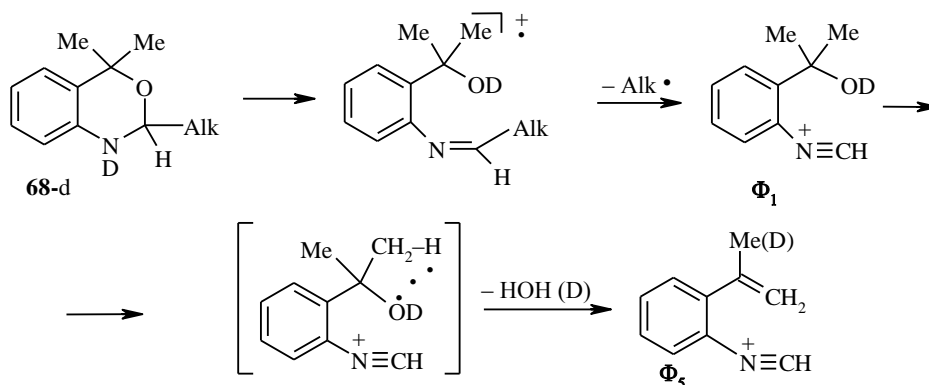
В масс-спектрах дигидробензоксазинов [44] присутствуют однозарядные молекулярные ионы (M^+). Начальная фрагментация M^+ 4,4-дифенил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазинов **67** определяется характером заместителя в положении 2.



В 2-алкилдигидробензоксазинах первоначально элиминируют алкильные радикалы с образованием ионов (Φ_1) со структурой 4Н-3,1-бензоксазинов. Для 2-арилдигидробензоксазинов фрагментация начинается с потери молекулярным ионом молекулы ароматического альдегида [ретро-реакция Дильса–Альдера (РДА)] [44, 64, 66]. Общим является путь распада с образованием катиона Φ_4 (процесс РДА–Н) [66].

Образование характеристических ионов Φ_1 – Φ_4 подтверждает существование в газовой фазе циклической формы рассматриваемых соединений **67** [44, 66].

Фрагментация M^+ дигидробензоксазинов **68**, имеющих в гетероцикле алкильные заместители, подчиняется общей схеме, однако, помимо пиков M^+ и ионов Φ_1 – Φ_4 в спектрах наблюдается также пик иона Φ_5 , образующегося в результате дегидратации катиона Φ_1 , что подтвердили исследования с помощью дейтерометки [44].



Этот факт показывает, что в отличие от 4,4-дифенилдигидробензоксазинов **67** 4,4-диметил-2-алкилдигидробензоксазины **68** могут существовать в газовой фазе в открытой азометиновой форме [44].

4. Биологическая активность производных ряда 4Н-3,1-бензоксазина

Изучение патентной литературы по бензоксазинам позволяет сделать заключение о ярко выраженной биологической активности ряда представителей этого класса соединений.

4Н-3,1-Бензоксазины и их 1,2-дигидропроизводные в виде свободных оснований и солей предложены в качестве гербицидов [67–70] и регуляторов роста растений [71–73]. Замещенные 2-пиридил-4Н-3,1-бензоксазины [74] проявляют фунгицидную активность.

Имеются сообщения о фармакологической активности производных 4Н-3,1-бензоксазинов, проявляющих транквилизирующее, анальгетическое, спазмолитическое [75, 76], а также седативное, гипноседативное и противосудорожное [77–81] действие при очень низкой токсичности [31].

Кетопроизводные 4Н-3,1-бензоксазинов предлагаются также в качестве лекарственных средств [82, 83].

Мы надеемся, что наш краткий обзор поможет всем интересующимся этим перспективным классом гетероциклических соединений определиться при выборе целей и задач для дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. K. Smalley, *Arom. Heteroaromatic Chem.*, **7**, 145 (1979).
2. Р. Эльдерфилд, В. Тодд, С. Гербер, *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1960, **6**, 459.
3. A. Weissberger, Five- and six-membered compounds with nitrogen and oxygen. II Condensed systems, *Chem. of Heterocyclic Compounds*, Wiley, London etc., 1963, **17**, 350.
4. M. Sainsbury, in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier, Amsterdam etc., 1978, **4**, Pt II, 455.
5. J. K. Landquist, in *Comprehensive Organic Chemistry. Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1979, **4**, 1056 (Дж. К. Ландквист, в кн. *Общая органическая химия*, Химия, Москва, 1985, **9**, 575).
6. K. Widmann, *Ber.*, **16**, 2576 (1883).
7. A. Baeyer, V. Villiger, *Ber.*, **37**, 3191 (1904).

8. S. Gabriel, T. Posner, *Ber.*, **27**, 3509 (1894).
9. A. Mustafa, W. Asker, M. Kamel, A. Shalaby, A. E. Hassan, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1612 (1955).
10. B. K. Misra, Y. R. Rao, *Indian J. Chem.*, **B19**, 908 (1980).
11. F. Eiden, K. Schnabel, H. Wiedemann, *Arch. Pharm.*, **308**, 622 (1975).
12. T. Besson, G. Guillaumet, C. Lamazzi, C. W. Ress, *Synlett.*, 704 (1997).
13. В. Г. Кульневич, Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, *ХГС*, 953 (1984).
14. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 537 (1993).
15. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, А. Л. Чехун, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 542 (1993).
16. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Д. П. Ельчинов, Т. П. Косулина, А. Л. Чехун, *ХГС*, 475 (1993).
17. А. П. Гузаев, А. Б. Хасиржев, М. М. Борунов, Ю. Ф. Малина, А. У. Степанянц, Б. В. Унковский, МИТХТ. Деп. в ОНИИТЭХИМ, Черкассы, № 1028 ХП-Д82 (1982).
18. А. П. Гузаев, И. П. Бойко, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, МИТХТ. Деп. в ОНИИТЭХИМ, Черкассы, № 1027 ХП-Д82 (1982).
19. S. M. Lukyanov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **64**, 341 (1995).
20. B. Hajjem, A. Chini, B. Vaccar, *Synth. Commun.*, **22**, 295 (1992).
21. M. L. El Erfit, B. Hajjem, H. Zantour, B. Vaccar, *Synth. Commun.*, **26**, 3167 (1996).
22. Abdel Momen, A. El-Khamry, S. A. Emara, M. F. Ismail, *J. Prakt. Chem.*, **330**, 617 (1988).
23. M. F. Ismail, N. A. Shams, M. R. Salem, *J. Prakt. Chem.*, **325**, 417 (1983).
24. G. Capozzi, R. Ottana, G. Romeo, G. Valle, *J. Chem. Res. Synop.*, No. 6, 200 (1986); *J. Chem. Res. Microfiche.*, No. 18–19, 1801 (1986).
25. S. A. Glover, K. M. Jones, I. R. McNee, C. A. Rowbottom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1367 (1996).
26. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина В. С. Пустоваров, *ХГС*, 842 (1988).
27. R. Mazurkiewicz, *Monatsh. Chem.*, **120**, 973 (1989).
28. P. J. Garratt, C. J. Hobbs, R. Wrigglesworth, *Tetrahedron*, **45**, 829 (1989).
29. P. Molina, A. Arques, A. Molina, *Synthesis*, 21 (1991).
30. J. Gonda, M. Barnikol, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, **55**, 752 (1990).
31. H. Kuch, K. Schmitt, G. Seidl, J. Hoffman, BRD Pat. 1670772 (1978); *РЖХим.*, 30158 (1979).
32. E. P. Papadopoulos, C. D. Torres, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 269 (1982).
33. C. Paal, E. Landheimer, *Ber.*, **25**, 2978 (1892).
34. R. R. Schmidt, B. Beitzke, *Chem. Ber.*, **116**, 2115 (1983).
35. C. Paal, O. Commerell, *Ber.*, **27**, 1866, 2424 (1894).
36. A. R. Ossman, H. M. Safwat, M. A. Aziza, *Indian J. Chem.*, **B24**, 333 (1985).
37. C. Paal, E. Landheimer, *Ber.*, **25**, 2967 (1892).
38. F. W. Holly, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1875 (1944).
39. F. Eiden, K. Schnadel, H. Wiendemann, *Arch. Pharm.*, **307**, 204 (1974).
40. J. Lessel, *Arch. Pharm.*, **327**, 329 (1995).
41. A. A. H. Saeed, E. K. Ebraheem, *Can. J. Spectrosc.*, **28**, 169 (1983).
42. F. Fülöp, K. Pihlaja, J. Mattinen, G. Bernath, *J. Org. Chem.*, **52**, 3821 (1987).
43. F. Fülöp, K. Pihlaja, J. Mattinen, G. Bernath, *Tetrahedron*, **43**, 1863 (1987).
44. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, Ю. Ю. Самитов, А. И. Хаяров, В. Т. Дубоносов, *ХГС*, 101 (1990).
45. W. Kliegel, J. Metge, S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.*, **76**, 389 (1988).
46. K. Neuvonen, R. Pohtola, K. Pihlaja, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 725 (1989).
47. Е. В. Громачевская, И. С. Арустамова, Р. Б. Валеев, Б. А. Баженов, А. Г. Сахабутдинов, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1687 (1985).
48. Е. В. Громачевская, И. С. Арустамова, А. Г. Сахабутдинов, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1670 (1988).
49. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, В. П. Смоляков, в кн. *Химия и технология фурановых соединений*. Межвуз. сб. науч. тр. Кубан. гос. технол. ун-та, Краснодар, 1997, 21.
50. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, Г. Д. Крапивин, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1292 (1993).
51. Т. П. Косулина, Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1432 (1993).

52. Z. T. Fomum, A. E. Nkengfack, S. R. Landor, P. D. Landor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 277 (1988).
53. F. Kienzle, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2213 (1983).
54. W. Nijhuis, W. Verboom, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **108**, No. 4, 147 (1989).
55. F. Fülöp, L. Lázár, G. Bernath, *Magy. Kem. Fol.*, No. 5, 212 (1989).
56. L. Lázár, F. Fülöp, G. Bernath, A. Kalman, G. Argay, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1213 (1991).
57. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, А. Л. Чехун, Т. П. Косулина, Краснодар. политех. ин-т, Деп. в ВИНТИ, № 194 ХП-89 (1989).
58. S. J. Barker, G. V. Jones, K. R. Randles, R. C. Store, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 953 (1988).
59. F. Eiden, H. Wiedemann, *Tetrahedron Lett.*, No. 13, 1111 (1970).
60. Е. В. Громачевская, Г. Д. Крапивин, В. Е. Заводник, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 1391 (1997).
61. Е. В. Громачевская, В. С. Логинова, А. А. Ковалева, в кн. *Химия и технология фурановых соединений*. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политех. ин-та, Краснодар, 1987, 76.
62. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, Ф. В. Квитковский, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 841 (1997).
63. A. A. H. Saeed, *J. Heterocycl. Chem.*, No. 19, 113 (1982).
64. Е. В. Громачевская, В. Т. Дубоносов, в кн. *Химия и технология фурановых соединений*. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политех. ин-та, Краснодар, 1990, 56.
65. K. Neuvonen, K. Pihlaja, *Acta Chem. Scand.*, **47**, 695 (1993).
66. F. Tureček, V. Hanuš, *Mass-Spectrom. Rev.*, **3**, 85 (1984).
67. W. M. Stewart, K. S. Hower, US Pat. 4214889; *РЖХим.*, 70398П (1981).
68. W. M. Stewart, K. S. Hower, US Pat. 4164407; *РЖХим.*, 50437П (1980).
69. Simonnot, Rinny, Santrelli Pr. E. U. A., France Pat. 2286135; *Chem. Abstr.*, 84, 31092 (1976).
70. Г. Хампрехт, Ю. Фарвиг, Б. Вюрцер, Пат. СССР 967259; *Б. И.*, № 38, 287 (1982).
71. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, А. Н. Лукьяненко, В. М. Орлов, А. с. СССР 1218651; *Б. И.*, № 10, 278 (1986).
72. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина, Н. И. Ненько, В. М. Орлов, Н. С. Челлар, Т. С. Дубоносов, П. А. Галенко-Ярошевский, Л. В. Муртазаева, А. В. Тихонов, А. с. СССР 1774630; *Б. И.*, № 41, 102 (1992).
73. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, В. М. Орлов, Н. С. Челлар, Н. И. Ненько, Т. П. Косулина, П. А. Галенко-Ярошевский, Л. В. Муртазаева, А. В. Тихонов, Пат. РФ 2084452; *Б. И.*, № 20, 255 (1997).
74. A. G. Bayer, Заявка ФРГ 3806490 (1989); *РЖХим.*, 100403П (1990).
75. В. А. Загоревский, Е. А. Бендиков, К. И. Лопаткина, Р. С. Мирзоян, С. М. Клюев, Т. С. Ганьшина, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 35 (1980).
76. S. L. Shapiro, J. M. Rose, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2811 (1958).
77. A. Moutrup, K. Sehromm, E. Renth, W. Holfke, W. Guida, J. Streller, A. Fudker, Пат. ФРГ 3026534; *РЖХим.*, 10147П (1983).
78. S. Yamamoto, S. Hashiguchi, S. Miki, Y. Igata, T. Watanabe, M. Shiraishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 734 (1996).
79. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Косулина, Т. М. Колесникова, А. С. Саратиков, Н. С. Лившиц, А. с. СССР 1279214; *Б. И.*, № 47, 289 (1986).
80. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Муфазалова, С. А. Суханова, В. А. Логинов, Н. А. Корнева, Л. Г. Горбачевская, А. с. СССР 1410470; *Б. И.*, № 26, 250 (1988).
81. Е. В. Громачевская, В. Г. Кульневич, Т. П. Муфазалова, С. А. Суханова, В. А. Логинов, Н. А. Корнева, Л. Г. Горбачевская, А. с. СССР 1410469; *Б. И.*, № 26, 250 (1988).
82. D. Young Steven, F. Britcher Susan, S. Payne Linda, Пат. США 5519021; *РЖХим.*, 7093П (1998).
83. Н. И. Коптева, А. В. Ошивалов, А. Н. Юрьев, в кн. *Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств*. Тез. Всерос. науч. конф., С.-Петербург, 1996, 50.

Кубанский государственный
технологический университет,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 01.03.2000
После доработки 23.04.2002