



ТРАНСФОРМАЦИЯ 5-ГАЛОГЕН-3-АРИЛ-2,1-БЕНЗИЗОКСАЗОЛОВ В ХИНАЗОЛИНЫ

А. Д. Котов, А. С. Куничкина, И. К. Проскурина

Котов А.Д., д-р хим. наук, профессор; Куничкина А.С., аспирант; Проскурина И.К., канд. биол. наук, доцент Кафедра химии, теории и методики преподавания химии, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, ул. Республиканская, 108/1, Ярославль, Российская Федерация, 150000
E-mail: kotad@mail.ru

Ключевые слова:
трансформация, 5-галоген-3-арил-2,1-бензизоксазолы, уротропин, 4-арил-6-галогенхиназолины

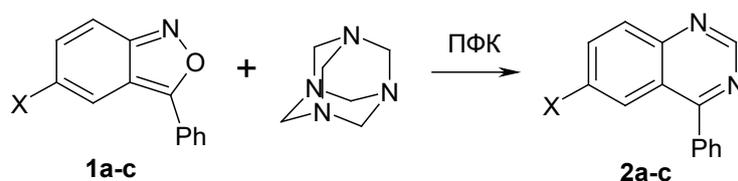
Разработан новый способ получения 4-арил-6-галогенхиназолинов трансформацией 5-галоген-3-арил-2,1-бензизоксазолов при взаимодействии их с уротропином в среде полифосфорной кислоты.

Введение

Постоянно возрастающий интерес исследователей к 2,1-бензизоксазолам связан не только с их разнообразной биологической активностью [1, 2], но и с их способностью выступать в качестве многоплановых синтонов тонкого органического синтеза, полупродуктов в производстве мономеров и биоактивных веществ [3-10].

Химические превращения 2,1-бензизоксазолов включают в себя процессы, протекающие как с сохранением антранилового цикла [13, 14], так и реакции с раскрытием гетероцикла, часто сопровождающиеся аннелированием с другими гетероциклическими фрагментами [15, 16]. В связи с этим разработка новых методов трансформаций 2,1-бензизоксазолов является актуальной задачей.

С целью изучения реакционной способности и путей модификации 2,1-бензизоксазолов нами было исследовано их взаимодействие с уротропином. При этом нами впервые было установлено, что реакции 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов с уротропином в среде полифосфорной кислоты протекают с образованием 4-фенил-6-галогенхиназолинов по следующей схеме:



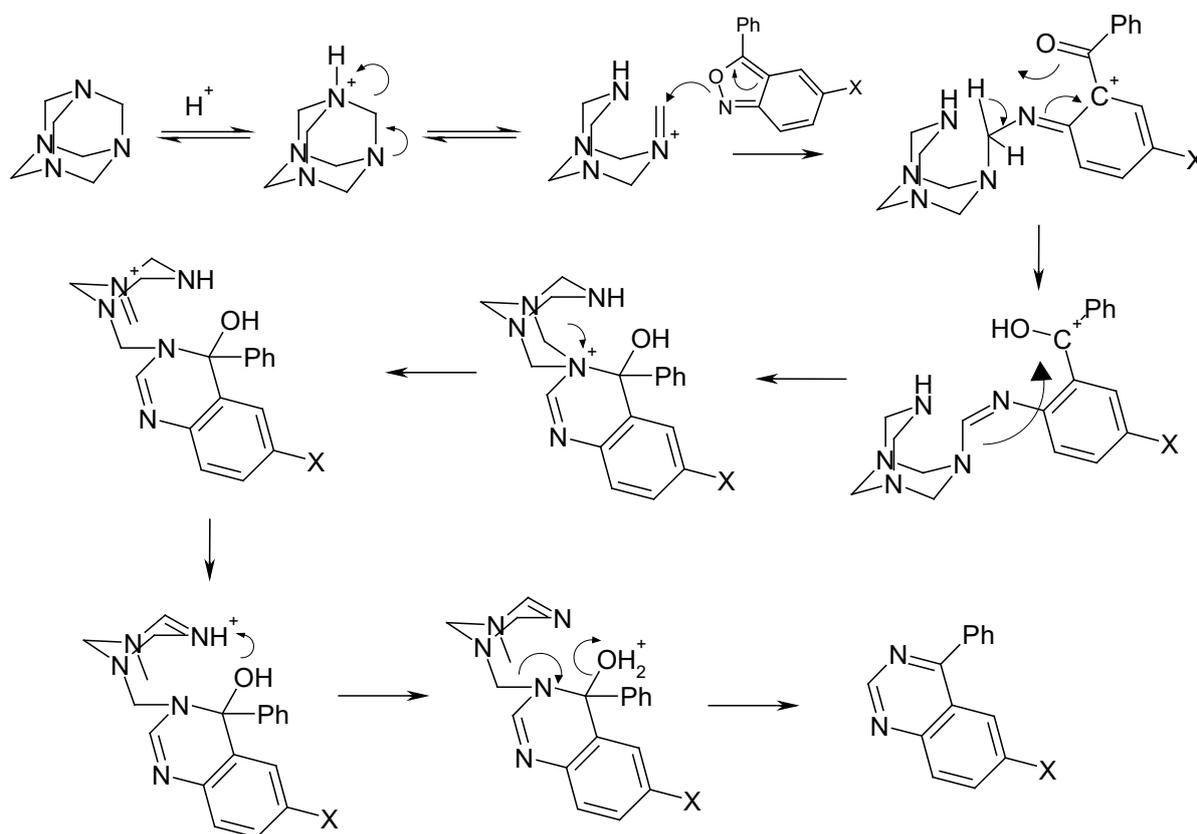
a - X=Cl; b - X=Br; c - X=I

Структуры полученных соединений подтверждены комплексом методов анализа и сравнением полученных экспериментальных параметров с литературными данными [17]. Для всех выделенных продуктов масс-спектры отличаются от масс-спектров



исходных 2,1-бензизоксазолов и хорошо согласуются со структурами 4-фенил-6-галогенхиназолинов. Основные сигналы в масс-спектрах полученных соединений соответствуют молекулярному иону и фрагменту осколочного иона $[M-Hal]^+$ (m/z 205). В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения связей $C=N$ в области $1664-1670$ cm^{-1} . В ЯМР 1H спектрах присутствуют только сигналы ароматических протонов хиназолинового и фенильного фрагментов в области 7.20-8.30 м.д. Интегральные величины и характер спин-спинового взаимодействия сигналов протонов в спектрах ЯМР 1H и количество сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C для полученных соединений однозначно указывают на образование в реакции 4-фенил-6-галогенхиназолинов. Полученные соединения относятся к классу хиназолинов, биологическая активность которых широко изучена [18].

Хотя детальный механизм реакции не ясен на данный момент, вероятное превращение 2,1-бензизоксазолов в хиназолины заключается в следующей последовательности стадий:



Взаимодействие с уротропином в ПФК некоторых других производных 2,1-бензизоксазола, таких как 5-бром-3-(4-хлорфенил)-2,1-бензизоксазол, 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2,1-бензизоксазол, 5-[3'(3''фенил-2'',1''-бензизоксазол-5''-илокси)фенокси]-3-фенил-2,1-бензизоксазол, 3-фенил-2,1-бензизоксазол-5-карбальдегид, оксибис-3-фенил-2,1-бензизоксазол, тио-бис-3-фенил-2,1-бензизоксазол, протекает не столь однозначно и приводит к образованию альтернативных продуктов, неразделимых смесей веществ или к выделению исходных соединений. Использование вместо



полифосфорной кислоты других растворителей или кислот также не приводит к образованию соответствующих хиназолинов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на приборе марки Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL-400» для растворов в ДМСО- d_6 при 25 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H (δ_{H} 2,50 м.д.) или в ЯМР ^{13}C (δ_{C} 39,5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана. Масс-спектры записывали на хромато-масс-спектрометре Perkin Elmer Clarus 680 (GC) + Clarus SQ 8T (МС), с использованием капиллярной колонки ELITE-5ms 30m×0.25 mm×0.25 μm . Проба растворялась в ДМФА и вводилась в хроматограф в ручном режиме объемом 1 мкл, деление потока составляло 1:30, $T_{\text{инжектора}} = 230\text{--}280$ °С, скорость газа-носителя 1 мл/мин., газ-носитель – гелий «х.ч.». В колонке поддерживалась температура в интервале 200–220 °С. Сила ионизирующего удара составляла 70 eV. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560.

Общая методика синтеза соединений **2 (а-с)**. К раствору 1 ммоль соединения **1 (а-с)** в 10 г полифосфорной кислоты добавляли 5 ммоль уротропина. Реакционную массу нагревали при температуре 80–100 °С в течение 4–8 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах *Silufol UV-254*, элюент хлороформ – метанол 10:1. Проявление хроматограмм осуществляли в УФ-свете. По окончании реакции содержимое колбы выливали в стакан с десятикратным избытком холодной воды со льдом. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта и сушили на воздухе.

4-фенил-6-хлорхиназолин (**2a**)

Серый порошок 190 мг (79%), т.пл. 124–127 °С. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 1668 (C=N), 1600 (Ar), 1536, MS (EI, 70 eV): m/z (%): 240 $[M]^+$ (49), 239 $[M-H]^+$ (100), 205 $[M-Cl]^+$ (97), 177 $[M-Cl-N_2]^+$ (16), 75 (21). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.59–7.63 (м, 3 H), 7.75–7.79 (м, 2 H), 7.85–7.87 (м, 1 H), 8.07–8.13 (м, 2 H), 9.38 (с, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 123.8, 125.9, 128.9, 130.0, 130.5, 130.7, 133.6, 134.8, 136.6, 149.6, 154.9, 167.9. Найдено, %: С, 69.63; Н, 3.88; N, 11.61. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2$. Вычислено, %: С, 69.86; Н, 3.77; N, 11.64.

6-бром-4-фенилхиназолин (**2b**)

Коричневатый порошок 193 мг (68%), т.пл. 129–132 °С. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 1670 (C=N), 1596 (Ar), 1520. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 285 $[M]^+$ (98), 205 $[M-Br]^+$ (100), 177 $[M-Br-N_2]^+$ (14), 75 (24). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.58–7.62 (м, 3H), 7.74–7.79 (м, 2H), 7.96–8.0 (м, 2H), 8.28 (д, 1H, $J=1.2$ Гц), 9.39 (с, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6)



δ (ppm): 121.7, 124.2, 128.9, 129.2, 129.9, 130.5, 130.7, 136.5, 137.3, 149.8, 154.9, 167.6. Найдено, %: С 58.88; Н 3.28; N 9.86. $C_{14}H_9BrN_2$. Вычислено, %: С, 58.97; Н, 3.18; N, 9.82.

6-йод-4-фенилхиназолин (2с)

Коричневатый порошок 203 мг (61%), т.пл. 125–128 °С. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 1664 (C=N), 1594 (Ar), 1531. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 332 [M]⁺ (96), 205 [$M-I$]⁺ (100), 177 [$M-I-N_2$]⁺ (21), 151 [$M-I-N_2-C_2H_2$]⁺ (18), 128 (17), 75 (26). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.58-7.63 (м, 3H), 7.75-7.78 (м, 2H), 7.85(д, 1H, $J=8.8$ Гц), 8.15 (дд, 1H, $J=8.8$ Гц, $J=2.2$ Гц), 8.49 (д, 1H, $J=2.2$ Гц), 9.39 (с, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 93.3, 124.8, 129.0, 130.0, 130.5, 130.8, 135.9, 136.7, 142.6, 150.3, 155.1, 167.3. Найдено, %: С 50.76; Н 2.84; N, 8.49. $C_{14}H_9IN_2$. Вычислено, %: С 50.63; Н 2.73; N 8.43.

Литература

1. Pantyukhin A.A., Pershina N.N., Balandina S.A., Aleksandrova G.A., Makhmudov R.R., Mikhailovskii A.G. Synthesis and analgesic and antimicrobial activity of 2-arylcyclohexanones and 3-aryl-4,5,6,7-tetrahydro-2,1-benzisoxazoles. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2013. V. 47. N 4. P. 195–197. DOI: 10.1007/s11094-013-0925-2.
2. Chaker A., Najahi E., Chatriant O., Valentin A., Téné N., Treilhou M., Chabchoub F., Nepveu F. New 3-substituted-2,1-benzisoxazoles: Synthesis and antimicrobial activities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. V. 10. P. S2464-S2470. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.09.011.
3. Tan P.W., Seayad J. Advances in amide and thioamide assisted C(sp³)-H functionalization. *Tetrahedron Letters*. 2019. V. 60. N 50. P. 151338. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151338.
4. Li J., Tan E., Keller N., Chen Y.-H., Zehetmaier P.M., Jakowetz A.C., Bein T., Knochel P. Cobalt-Catalyzed Electrophilic Aminations with Anthranils: An Expedient Route to Condensed Quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* 2019. V. 141. N 1. P. 98–103. DOI: 10.1021/jacs.8b11466.
5. Kotov A.D., Proskurina I.K. Antranils (2,1-benzisoxazoles) as aminating agents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. V. 55. N 8. P. 698-700. DOI: 10.1007/s10593-019-02523-4.
6. Xie F., Shen B., Li X. Enantioselective Copper-Catalyzed Hydroamination of Vinylarenes with Anthranils. *Org. Lett.* 2018. V. 20. N 22. P. 7154-7157. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03093.
7. Kim S., Han S.H., Mishra N.K., Chun R., Jung Y.H., Kim H.S., Park J.S., Kim I.S. Dual Role of Anthranils as Amination and Transient Directing Group Sources: Synthesis of 2-Acyl Acridines. *Org. Lett.* 2018. V. 20. N 13. P. 4010-4014. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01571.
8. Sheng J., He R., Xue J., Wu C., Qiao J., Chen C. Cu-Catalyzed π -Core Evolution of Benzoxadiazoles with Diaryliodonium Salts for Regioselective Synthesis of Phenazine Scaffolds. *Org. Lett.* 2018. V. 20. N 15. P. 4458-4461. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01748.
9. Serrano J.L., Soeiro P.F., Reis M.A., Boto R.E.F., Silvestre S., Almeida P. Synthesis and process optimization of symmetric and unsymmetric barbiturates C5-coupled with 2,1-benzisoxazoles. *Mol. Divers.* 2020. V. 24. N 1. P. 155–166. DOI: 10.1007/s11030-019-09937-4.
10. Wang Y., Yu P., Ren Q., Jia F., Chen Y., Wu A. Synthesis of 2,1-Benzoisoxazole-Containing 1,2,3-Triazoles through Copper-Catalyzed Three-Component Domino Reactions of *o*-Bromoacetophenones, Aldehydes, and Sodium Azide. *J. Org. Chem.* 2020. V. 85. N 4. P. 2688–2696. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02865.
11. Бегунов Р.С., Соколов А.А. Способ синтеза 1,2,4,5-тетракис(бензазол)бензолов. *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т.2. Вып. 3. С. 61-65. DOI: 10.52957/27821900_2021_03_61.
12. Кабанова М. В., Макарова Е. С., Чиркова Ж. В., Филимонов С. И. Упрощенный метод получения 3-броминдол-5,6-дикарбонитрилов из 1-гидроксиндол-5,6-дикарбонитрилов *От химии к технологии шаг за шагом*. 2021. Т.2. Вып. 3. С. 24-28. DOI: 10.52957/27821900_2021_01_24.
13. Bastrakov M.A., Fedorenko A.K., Starosotnikov A.M. Synthesis of 6-R-isoxazolo[4,3-*b*]pyridines and their reactions with C-nucleophiles. *Russ. Chem. Bull.* 2020. V. 69. N 2. P. 394–397. DOI: 10.1007/s11172-020-2774-y.



14. **Ganzha V.V., Kotov A.D., Sokolov V.G., Orlov V.Y.** Direct amination of 5-halo-3-phenyl-2,1-benzisoxazoles. *Russ. J. Org. Chem.* 2006. V. 42. N 8. P. 1248–1249. DOI: 10.1134/S107042800608029X.
15. **Orlov V.Y., Ganzha V.V., Kotov A.D., Sokolov V.G.** Synthesis of nitroacridinones from 2,1-benzisoxazole derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 2007. V. 43. N 10. P. 1502–1507. DOI: 10.1134/S1070428007100168.
16. **Lei X., Gao M., Tang Y.** Rh(II)-Catalyzed Transannulation of N-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles with 2,1-Benzisoxazoles or 1,2-Benzisoxazoles. *Org. Lett.* 2016. V. 18. N 19. P. 4990–4993. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02454.
17. **Dabiri M., Salehi P., Bahramnejad M.** Ecofriendly and Efficient One-Pot Procedure for the Synthesis of Quinazoline Derivatives Catalyzed by an Acidic Ionic Liquid Under Aerobic Oxidation Conditions. *Synthetic Communications.* 2010. V. 40. N 21. P. 3214–3225. DOI: 10.1080/00397910903395250.
18. **Awad M.K., Abdel-Aal M.F., Atlam F.M., Hekal H.A.** Molecular docking, molecular modeling, vibrational and biological studies of some new heterocyclic α -aminophosphonates. *Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2019. V. 206. P. 78–88. DOI: 10.1016/j.saa.2018.07.083.

Поступила в редакцию 29.11.2021

Принята к опубликованию 09.12.2021