

# ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗИНА, ТИАЗИНА И ХИНОКСАЛИНА С БЕНЗИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ НА ОСНОВЕ 3-АРИЛ-2-БРОМПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

© 2021 г. Н. Т. Походило, Р. Л. Мартяк, М. П. Роговык, В. С. Матийчук, М. Д. Обушак\*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6  
\*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 07.01.2021 г.  
После доработки 23.01.2021 г.  
Принята к публикации 26.01.2021 г.

Реакцией эфиров 3-арил-2-бромпропановых кислот с *o*-фенилендиамином, *o*-меркаптоанилином и цистеином получены производные хиноксалина, тиазина и тиоморфолина соответственно с арилметильными заместителями. Аналогичные производные бензоксалина образуются при взаимодействии хлорангидридов 3-арил-2-бромпропановых кислот с *o*-аминофенолом или *o*-метоксианилином.

**Ключевые слова:** хиноксалин, бензотиазин, бензоксалин, тиоморфолин, реакция Меервейна, бромарилрование, гетероциклизация

**DOI:** 10.31857/S0514749221040054

## ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих наших работах продемонстрированы возможности применения 3-арил-2-бромпропановых кислот и их эфиров в конструировании пятичленных гетероциклов с арилметильным (бензильным) фрагментом [1–9]. С точки зрения медицинской химии наличие бензильного заместителя обычно способствует биологической активности соединений. Однако спектр синтетических приемов для формирования такого фрагмента ограничен и часто для этого необходимы дорогостоящие и труднодоступные металлоорганические реагенты и катализаторы.

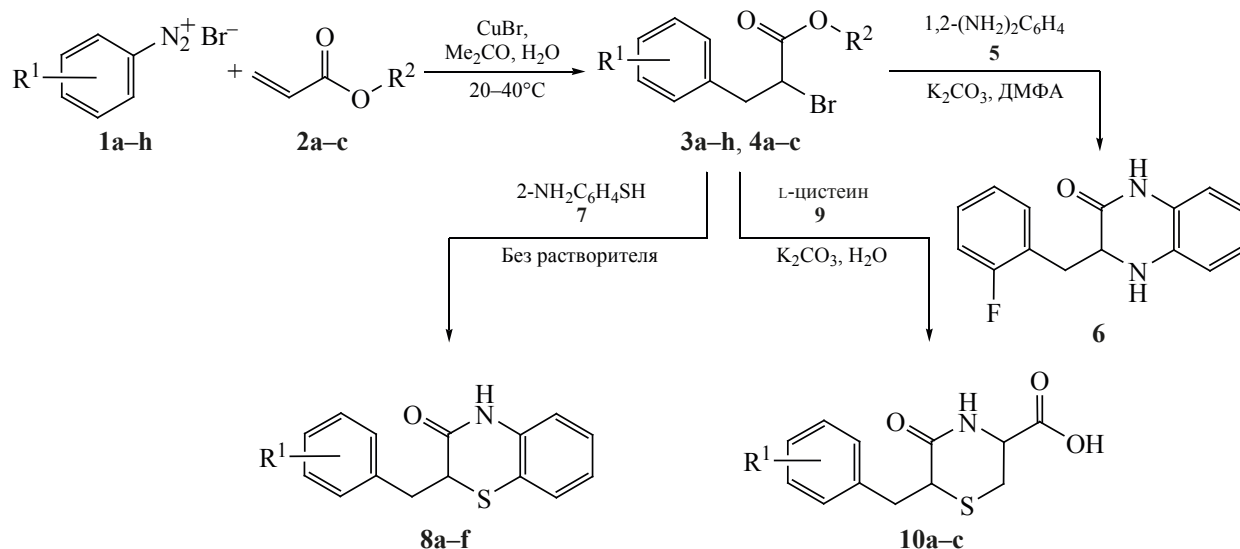
В настоящей работе мы исследовали возможность получения шестичленных гетероциклов – производных оксазина, тиазина и хиноксалина с бензильными заместителями. Важно отметить биоизостеризм этих гетероциклов и следующую из этого их взаимозаменяемость в биомедицинских исследованиях и поиске соединений-лидеров [10–12]. В частности, изучены свойства произво-

дных упомянутых классов гетероциклов в качестве антигипертензивных [13], бактериостатических [14] и антиаритмических [15] агентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевого реагента для конструирования оксазинового, тиазинового и хиноксалинового циклов мы использовали 3-арил-2-бромпропановые кислоты и их эфиры **3**, **4** – продукты бромарилрования акриловой кислоты и акрилатов в условиях реакции Меервейна [16–18]. Известно, что эфиры акриловой кислоты **2** вступают в реакцию с бромидом арендиазония **1** в присутствии CuBr или CuBr<sub>2</sub>, образуя эфиры 3-арил-2-бромпропановых кислот [1, 5]. По аналогичной схеме можно получать и 3-арил-2-бромпропановые кислоты **4**, однако бромарилрование акриловой кислоты сопряжено с некоторыми препаративными осложнениями [7]. В то же время, продукты бромарилрования акрилатов **3** легко выделять в чистом виде [1, 4, 5], а соответствующие кислоты **4** можно получать гидролизом этих эфиров в мягких

Схема 1



- 1, R<sup>1</sup> = H (a), 4-*i*-Pr (b), 4-Bu (c), 2-F (d), 4-F (e), 2-Cl (f), 4-Cl (g), 2,4-Cl<sub>2</sub> (h), 2,5-Cl<sub>2</sub> (i), 3,4-Cl<sub>2</sub> (j);  
 2, R<sup>2</sup> = H (a), Me (b), Et (c); 3, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et (a), R<sup>1</sup> = 4-*i*-Pr, R<sup>2</sup> = Et (b), R<sup>1</sup> = 4-Bu, R<sup>2</sup> = Et (c);  
 R<sup>1</sup> = 2-F, R<sup>2</sup> = Me (d), R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = Et (e), R<sup>1</sup> = 2-Cl, R<sup>2</sup> = Et (f), R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = Et (g);  
 R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me (h); 4, R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub> (a); R<sup>1</sup> = 2,5-Cl<sub>2</sub> (b), R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub> (c);  
 8, R<sup>1</sup> = H (a), 4-*i*-Pr (b), 4-Bu (c), 2-Cl (d), 4-Cl (e), 3,4-Cl<sub>2</sub> (f); 10, R<sup>1</sup> = H (a), 2-F (b), 4-F (c).

условиях. Отметим, что эфиры 3-арил-2-бромпропановых кислот **3** могут быть легко превращены в 3-арил-2-меркаптопропановые кислоты [2], которые также – перспективные структурные блоки в синтезе шестичленных гетероциклов. Например, взаимодействием меркаптокислот с замещенными *o*-хлорнитробензолами, последующими восстановлением и циклизацией получают 1,4-бензотиазин-3-оны [19, 20].

Рассматривая эфиры и кислоты **3**, **4** как синтетические эквиваленты биелектрофильного C<sub>2</sub>-синтона, мы исследовали их взаимодействие с 1,4-бинуклеофильными реагентами с целью получения шестичленных гетероциклов. Известно, что производные анилина, содержащие в *орто*-положении гидроксильную, амино- или меркаптогруппу вступают в подобные циклизации [21–26].

Установлено, что при взаимодействии бромэфира **3d** с *o*-фенилендиамином **5** в среде ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуется хиноксалиновый цикл, в результате чего получен 3-(2-фторбензил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он **6** с выходом 84% (схема 1). Реакция начинается при комнатной температуре и сопровождается интенсивным вы-

делением тепла. После 8 ч по данным ТСХ исходные реагенты в реакционной среде исчезли, но аннелирование пиперазинового цикла было не полным. Для завершения циклизации реакционную смесь нагревали при 120°C на протяжении 1 ч.

Реакции эфиров 3-арил-2-бромпропановых кислот **3** с *S,N*-нуклеофилами изучены на примере *o*-меркаптоанилина **7** и цистеина **9** (схема 1). Соединения **3a–c**, **f–h** взаимодействуют с *o*-меркаптоанилином **7** при нагревании реагентов без растворителя. Реакция начинается при 120°C и заканчивается через 30–50 мин при 150–160°C образованием бензотиазинов **8a–f** с выходами 40–86%. Наиболее вероятно, сначала происходит нуклеофильное замещение атома брома меркаптогруппой, а затем, при повышении температуры – 6-экзо-триг циклизация с участием амино- и карбонильной групп. Таким же образом с *o*-меркаптоанилином **7** реагируют 3-арил-2-бромпропановые кислоты **4**, однако выходы соединений **8** в данном случае оказались немного ниже. В качестве алифатического *S,N*-нуклеофила в реакции с  $\alpha$ -бромэфирами **3** испытали цистеин **9**. Оказалось, что циклизация гладко протекает при кипячении реагентов в

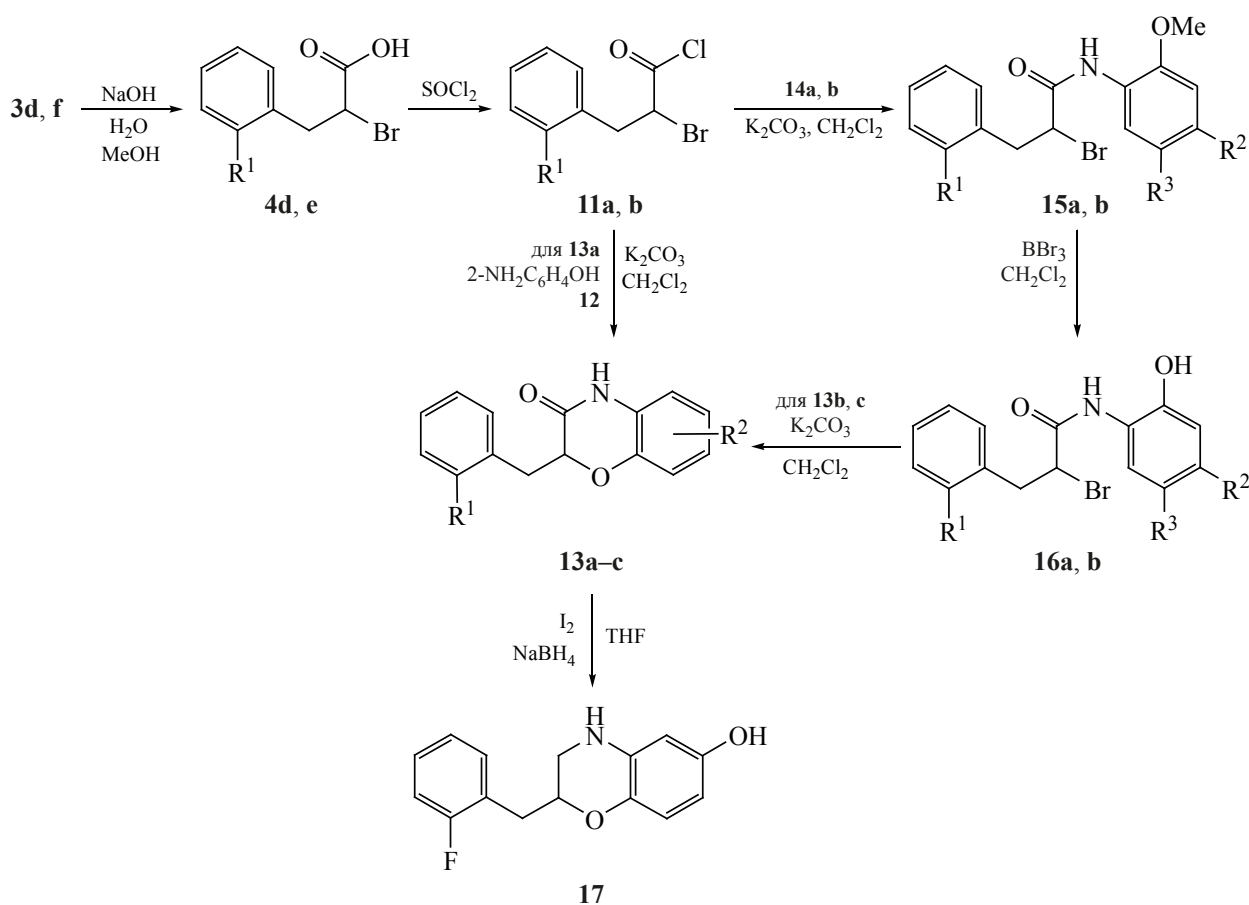
водно-спиртовой среде в присутствии двух эквивалентов основания, в результате чего получены 6-бензил-5-оксотиморфолин-3-карбоновые кислоты **10a–c** с хорошими выходами (схема 1).

Способ конструирования производных оксазина с бензильными заместителями, исходя из бромэфиров **3**, представляется весьма перспективным. Однако, поскольку атом кислорода гидроксильной группы аминофенола **12** – более слабый нуклеофильный центр, чем амина- и меркапто- группы в фенилендиаминах **4** и меркаптоанилине **6**, то возрастает вероятность побочных реакций. Поэтому для формирования оксазинового цикла мы выбрали несколько иной подход. Эфиры **3d, f** превращали в соответствующие кислоты **4d, e** и хлорангидриды **11a, b**, что позволило проводить циклизации хемоселективно (схема 2). На

примере хлорангидрида **11a** показано, что оксазиновый цикл можно получить одностадийно путем ацилирования аминогруппы аминофенола **12** в мягких условиях в дихлорметане с последующей циклизацией при кипячении. Выход бензоксазина **13a** составил 91%.

Для введения гидроксильных групп в молекулу бензоксазина осуществлен многостадийный синтез. Ацилированием 2,4- и 2,5-диметоксианилинов **14a, b** хлорангидридами **11a, b** получали амиды **15a, b**, в которых одну из метоксигрупп превращали в гидроксильную (соединения **16a, b**) действием  $BBr_3$  (схема 2). Циклизация амидов **16a, b** в бензоксазины **13b, c** происходит при кипячении в дихлорметане и присутствии поташа. Карбонильную группу в соединениях **13b, c** можно восстанавливать с помощью диборана, генери-

Схема 2



**11**,  $R^1 = F$  (**a**),  $R^1 = Cl$  (**b**); **13**,  $R^1 = F$ ,  $R^2 = H$  (**a**),  $R^1 = F$ ,  $R^2 = 7\text{-MeO}$  (**b**),  
 $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = 6\text{-MeO}$  (**c**); **14**, 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (**a**), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (**b**);  
**15**, **16**,  $R^1 = F$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = MeO$  (**a**),  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = MeO$ ,  $R^3 = H$  (**b**).

рованного *in situ* из боргидрида натрия и йода в тетрагидрофуране, что было продемонстрировано на примере получения 3,4-дигидро-1,4-бензоксазина **17**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе VarianUnity+400 (Varian Co., США) с рабочей частотой 400 МГц, растворитель ДМСО- $d_6$ . Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies Co., США) со способом ионизации АРСІ. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Carlo-Erba Co., Италия). Температуры плавления определяли на приборе Voetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия).

**Синтез эфиров 3-арил-2-бромпропионовых кислот 3** (*общая методика*) [5]. Раствор арендиазоний бромида (полученный диазотированием 0.2 моль соответствующего ароматического амина **1** в 72 мл конц.  $\text{HBr}$  при  $0^\circ\text{C}$  раствором 13.8 г (0.2 моль) нитрита натрия в 40 мл воды) по каплям, при интенсивном перемешивании, прибавляли к раствору 0.22 моль метил- или этилакрилата и 3 г  $\text{CuBr}$  в 150 мл ацетона. Температуру поддерживали в диапазоне  $20\text{--}40^\circ\text{C}$ . После полного прекращения выделения азота реакцию смесь выливали в 200 мл воды, органическую фазу отделяли и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали, а остаток перегоняли в вакууме. Этил 2-бром-3-фенилпропаноат (**3a**) [5], этил 2-бром-3-(4-бутилфенил)пропаноат (**3c**) [4], этил 2-бром-3-(4-фторфенил)пропаноат (**3e**) [4], этил 2-бром-3-(2-хлорфенил)пропаноат (**3f**) [7], этил 4-бром-3-(4-хлорфенил)пропаноат (**3g**) [5], метил 2-бром-3-(3,4-дихлорфенил)пропаноат (**3h**) [9] описаны ранее.

**Этил-2-бром-3-(4-изопропилфенил)пропаноат (3b)**. Выход 22.14 г (37%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.22 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.56–2.60 м (1H, CH), 3.14 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 6.4 Гц), 3.34 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 9.0 Гц), 4.12 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.4 Гц), 4.52 т (1H, CH,  $J$  7.4 Гц), 7.04 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.10 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ,  $J$  7.2 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 299, 301  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 56.29; Н 6.27.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$ . Вычислено, %: С 56.20; Н 6.40.

**Метил 2-бром-3-(2-фторфенил)пропаноат (3d)**. Выход 27.15 г (52%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.27 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 7.4 Гц), 3.43 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 7.4 Гц), 4.59 т (1H, CH,  $J$  7.4 Гц), 3.71 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ). 7.02–7.18 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ), 7.22–7.40 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{4,6}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 261; 263  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 46.13; Н 3.72.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$ . Вычислено, %: С 46.00; Н 3.86.

**3-Арил-2-бромпропановые кислоты 4a–c** (*общая методика*) [27–29]. К раствору диазосоли, приготовленной диазотированием при  $0^\circ\text{C}$  0.05 моль соответствующего ароматического амина, 3.45 г (0.05 моль)  $\text{NaNO}_2$  и 15 мл 48%  $\text{HBr}$  в 50 мл ацетона, прибавляли 40 мл акриловой кислоты, и при температуре  $5\text{--}10^\circ\text{C}$  – 0.2 г  $\text{CuBr}$ . Температура реакционной смеси быстро поднималась до  $25\text{--}30^\circ\text{C}$ . После прекращения выделения азота реакцию смесь выливали в 700 мл воды, органический слой отделяли, смешивали с 200 мл воды и прибавляли небольшой избыток  $\text{NaHCO}_3$ . Нерастворимый остаток отфильтровывали, фильтрат подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Маслообразное вещество, если оно не кристаллизовалось, растирали в бензоле и дважды перекристаллизовывали из бензола.

**2-Бром-3-(2,4-дихлорфенил)пропановая кислота (4a)**. Выход 6.41 г (43%), т.пл.  $99\text{--}100^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.29 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 8.1 Гц), 3.48 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 8.1 Гц), 4.53 т (1H, CH,  $J$  7.5 Гц), 7.32 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^5$ ,  $J$  7.8, 1.8 Гц), 7.40 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^6$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.48 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^3$ ,  $J$  1.8 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 297; 299  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 36.46; Н 2.21.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

**2-Бром-3-(2,5-дихлорфенил)пропановая кислота (4b)**. Выход 6.70 г (45%), т.пл.  $122\text{--}123^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.31 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 8.1 Гц), 3.49 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 8.1 Гц), 4.56 т (1H, CH,  $J$  6.9 Гц), 7.32 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^4$ ,  $J$  8.7, 2.7 Гц), 7.42 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^3$ ,  $J$  8.7 Гц), 7.43 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^6$ ,  $J$  2.7 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 297; 299  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 36.24; Н 2.23.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

**2-Бром-3-(3,4-дихлорфенил)пропановая кислота (4c)**. Выход 4.47 г (30%), т.пл.  $97\text{--}98^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.14 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.7, 7.2 Гц), 3.38 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.7, 7.2 Гц), 4.55 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.25 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^6$ ,  $J$  7.5,  $J$  2.1 Гц), 7.47 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^5$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.51 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^2$ ,  $J$  2.1 Гц), 13.00 уш.с (1H,  $\text{COOH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 297; 299  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 36.39; Н 2.28.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 36.28; Н 2.37.

**3-Арил-2-бромпропановые кислоты 4d, e.** Смешивали раствор 0.02 моль эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** (**d** или **f**) в 45 мл метанола с раствором 0.8 г NaOH в 10 мл воды и оставляли на ночь. Метанол упаривали в вакууме без нагревания, водный раствор обрабатывали хлористым метиленом, прибавляли соляную кислоту до кислой реакции, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали на фильтре гексаном.

**2-Бром-3-(2-фторфенил)пропановая кислота (4d).** Выход 4.59 г (93%), т.пл. 70°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.21 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 7.4 Гц), 3.39 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 7.4 Гц), 4.45 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.03–7.23 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ), 7.22–7.39 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{4,6}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 247; 249  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 43.93; Н 3.11.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFO}_2$ . Вычислено, %: С 43.75; Н 3.26.

**2-Бром-3-(2-хлорфенил)пропановая кислота (4e).** Выход 4.64 г (88%), т.пл. 116°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.28 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 7.4 Гц), 3.49 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 7.4 Гц), 4.48 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.67–6.98 м (4H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 263; 265  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 41.18; Н 3.19.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClO}_2$ . Вычислено, %: С 41.02; Н 3.06.

**3-(2-Фторбензил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (6).** Смесь 0.22 г (2 ммоль) *o*-фенилендиамина **5**, 0.52 г (2 ммоль) метил 2-бром-3-(2-фторфенил)пропаноата **3d** и 0.28 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 1 мл ДМФА оставляли при интенсивном перемешивании на ночь, затем нагревали в течение 3 ч при 120°C. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и отфильтровывали образовавшийся осадок хиноксалина **6**. Промывали водой и смесью дихлорметан–гексан, 1:3, перекристаллизовывали из этой же смеси. Выход 0.43 г (84%), т.пл. 123°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),

$\delta$ , м.д.: 2.81 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 7.0 Гц), 2.98 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.2 Гц), 3.99 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.0, 4.2 Гц), 5.95 с (1H,  $\text{NH}$ ), 6.54–6.64 м (1H<sub>аром</sub>), 6.66–6.82 м (3H<sub>аром</sub>), 7.07–7.16 м (2H<sub>аром</sub>), 7.19–7.32 м (2H<sub>аром</sub>), 10.28 с (1H,  $\text{NH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 257  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 70.19; Н 5.27; N 10.78.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 70.30; Н 5.11; N 10.93.

**2-R<sup>1</sup>-бензил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-оны 8a–f** (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** и 0.59 мл (0.69 г, 5.5 ммоль) *o*-меркаптоанилина **6** нагревали при температуре 120–160°C без растворителя в течение 30–50 мин до затвердевания реакционной смеси. После охлаждения твердый остаток растирали в спирте, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или смеси этанол–ДМФА. С целью получения синтезированных соединений в виде свободных оснований, в процессе кристаллизации прибавляли 2 мл 25% раствора аммиака на 15 мл растворителя.

**2-Бензил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8a).** Выход 1.10 г (86%), т.пл. 158–158.5°C (этанол–ДМФА, 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.69 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 8.4 Гц), 3.19 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 5.8 Гц), 3.60 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  8.4, 5.8 Гц), 6.94 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.00 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.12–7.28 м (7H<sub>аром</sub>), 10.59 с (1H,  $\text{NH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 256  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 70.30; Н 5.09; N 5.29.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ . Вычислено, %: С 70.56; Н 5.13; N 5.49.

**2-[4-Изопропилбензил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8b).** Выход 0.86 г (58%), т.пл. 152–153°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.58 к (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.86 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 7.4 Гц), 3.15 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 5.8 Гц), 3.56 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.4, 4.8 Гц), 7.15–6.91 м (8H<sub>аром</sub>), 10.57 с (1H,  $\text{NH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 298  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 72.56; Н 6.36; N 4.87.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}$ . Вычислено, %: С 72.69; Н 6.44; N 4.71.

**2-(4-н-Бутилбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8c).** Выход 1.04 г (67%), т.пл. 119–120°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,17 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц),

2.40–2.65 м (7H, CH<sub>2</sub>), 3.10 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 7.4 Гц), 3.75 д.д (1H, CH, *J* 7.4, 4.0 Гц), 6.97 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7.8 Гц), 7.07 уш.с (4H<sub>аром</sub>), 7.18 т (1H, H<sup>6</sup>, *J* 7.8 Гц), 7.17–7.27 м (2H, H<sup>5,8</sup>), 10.61 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 312 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 73.08; Н 6.90; N 4.32. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NOS. Вычислено, %: С 73.27; Н 6.80; N 4.50.

**2-(2-Хлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8d).** Выход 0.60 г (41%), т.пл. 184.5–185.5°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.28–3.50 м (3H, CH + CH<sub>2</sub>), 7.00 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.28–7.31 м (5H<sub>аром</sub>), 7.41 уш.с (1H<sub>аром</sub>), 10.69 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 290 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.14; Н 4.28; N 4.76. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNOS. Вычислено, %: С 62.17; Н 4.17; N 4.83.

**2-(4-Хлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8e).** Выход 0.81 г (56%), т.пл. 177.5–178°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.70 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 8.8 Гц), 3.16 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 5.6 Гц), 3.63 д.д (1H, CH, *J* 8.8, 5.6 Гц), 6.94 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7.8 Гц), 6.99 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.8 Гц), 7.12–7.27 м (6H<sub>аром</sub>), 10.60 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 290 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.05; Н 4.21; N 4.68. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNOS. Вычислено, %: С 62.17; Н 4.17; N 4.83.

**2-(3,4-Дихлорбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-он (8f).** Выход 0.99 г (61%), т.пл. 183–184°C (этанол–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.74 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 9.0 Гц), 3.18 д.д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 5.8 Гц), 3.70 д.д (1H, CH, *J* 9.0, 5.8 Гц), 6.95 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7.2 Гц), 6.99 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.8 Гц), 7.11–7.17 м (2H<sub>аром</sub>), 7.21 д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 7.6 Гц), 7.40 с (1H, H<sup>2</sup><sub>аром</sub>), 7.42 д (1H, H<sup>5</sup><sub>аром</sub>, *J* 8.2 Гц), 10.61 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 324 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.51; Н 3.49; N 4.37. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NOS. Вычислено, %: С 55.57; Н 3.42; N 4.32.

**6-(R<sup>1</sup>-Бензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновые кислоты 10а–с (общая методика).** К раствору 0.24 г (2 ммоль) L-цистеина **9** и 0.08 г (4 ммоль) NaOH в 8 мл воды прибавляли 2 ммоль соответствующего эфира 3-арил-2-бромпропионовой кислоты **3** и спирт до образования гомогенного раствора. Оставляли при интенсивном перемешивании на ночь, затем кипятили в течение

5 ч. Охлаждали, упаривали спирт и подкисляли соляной кислотой до pH 2. Отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой и водным спиртом.

**6-Бензил-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10a).** Выход 0.43 г (86%), т.пл. 210°C (разл.) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: основной конформер – 2.84–2.77 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.90–2.98 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.53–3.43 м (1H, CH), 4.18–4.24 м (1H, CH), 7.12–7.24 м (5H<sub>аром</sub>), 7.39 уш.с (1H, NH); минорный конформер – 2.70–2.78 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.88–2.98 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.00–3.12 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.28–3.36 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.45–3.50 м (1H, CH), 3.62 д.д (1H, CH, *J* 14.1, 7.2 Гц), 7.12–7.24 м (5H<sub>аром</sub>), 7.67 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 250 [*M* – H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.52; Н 5.10; N 5.63. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 57.35; Н 5.21; N 5.57.

**6-(2-Фторбензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10b).** Выход 0.45 г (83%), т.пл. 215°C (разл.) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: основной конформер – 2.87–2.94 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.08–3.16 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.42–3.34 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.57–3.45 м (1H, CH), 4.24–4.32 м (1H, CH), 7.08–7.18 м (2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром</sub>), 7.22–7.35 м (2H, H<sup>4,6</sup><sub>аром</sub>), 7.93 д (1H, NH, *J* 2.2 Гц); минорный конформер – 2.67–2.74 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.87–2.94 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.08–3.18 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.34–3.42 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.45–3.57 м (1H, CH), 3.78–3.86 м (1H, CH), 7.08–7.18 м (2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром</sub>), 7.22–7.35 м (2H, H<sup>4,6</sup><sub>аром</sub>), 7.82 д (1H, NH, *J* 2.2 Гц). Масс-спектр (ХИ), *m/z*: 268 [*M* – H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.31; Н 4.53; N 5.37. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.52; Н 4.49; N 5.20.

**6-(4-Фторбензил)-5-оксотиаморфолин-3-карбоновая кислота (10c).** Выход 88%, т.пл. 227°C (разл.) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: основной конформер – 2.83–2.97 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.34–3.45 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.56–3.67 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.75–3.87 м (1H, CH), 4.24 д.д (1H, CH, *J* 7.0, 4.2 Гц), 7.06 д.д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>аром</sub>, *J* 8.8, 4.2 Гц), 7.26 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.77 с (1H, NH); минорный конформер – 2.66–2.76 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.83–2.97 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.07–3.15 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.19–3.27 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.56–3.67 м (1H, CH), 4.24 д.д (1H, CH, *J* 7.0, 4.2 Гц), 7.06 д.д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>аром</sub>, *J* 8.8, 4.2 Гц), 7.26 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.93 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ), *m/z*:

268  $[M - H]^+$ . Найдено, %: С 53.43; Н 4.69; N 5.03.  $C_{12}H_{12}FNO_3S$ . Вычислено, %: С 53.52; Н 4.49; N 5.20.

**Хлорангидриды 2-бром-3-арилпропановых кислот 11а, б.** К 10 ммоль кислоты **4** прибавляли 2.5 мл тионилхлорида и кипятили 1 ч. Упаривали остаток тионилхлорида, хлорангидриды **11а, б** получали с количественными выходами.

**2-(2-Фторбензил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (13а).** К суспензии 0.5 г  $K_2CO_3$  и 0.2 г (2 ммоль) аминоксанола **12** в 15 мл хлористого метилена, охлажденной до 0°C, прибавляли при интенсивном перемешивании 0.53 г (2 ммоль) хлорангидрида **11а** и оставляли при перемешивании на ночь. Кипятили 5 ч и упаривали до сухого остатка, который растворяли в воде и подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Осадок промывали водой и получали чистый продукт **13а**. Выход 0.47 (91%), т.пл. 137°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.28 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.0, 7.4 Гц), 3.44 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.0, 7.4 Гц), 5.17 т (1H, CH,  $J$  7.4 Гц), 6.72 т (1H,  $H^7$ ,  $J$  7.8 Гц), 6.82 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  7.8 Гц), 6.85–6.91 м (1H<sub>аром</sub>), 7.00–7.16 м (2H<sub>аром</sub>), 7.22–7.29 м (1H<sub>аром</sub>), 7.31 т (1H,  $H^6$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.85 д (1H,  $H^8$ ,  $J$  7.9 Гц), 9.48 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 258  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 70.14; Н 4.54; N 5.57.  $C_{15}H_{12}FNO_2$ . Вычислено, %: С 70.03; Н 4.70; N 5.44.

**Амиды 15а, б.** К суспензии 0.8 г  $NaHCO_3$  и 0.77 г (5 ммоль) амина **14** в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интенсивном перемешивании 5 ммоль хлорангидрида **11** и продолжали перемешивание еще 3 ч. Промывали водой, содой и разбавленной соляной кислотой, растворитель упаривали и получали чистый амид **15**.

**2-Бром-3-(2-фторфенил)-N-(2,5-диметоксифенил)пропанамид (15а).** Выход 1.85 г (97%), т.пл. 88°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.28 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.0, 7.4 Гц), 3.43 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.0, 7.4 Гц), 3.71 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.76 с (3H,  $OCH_3$ ), 5.23 т (1H, CH,  $J$  7.4 Гц), 6.55 д.д (1H,  $H^4_{ArN}$ ,  $J$  8.8, 2.2 Гц), 6.84 д (1H,  $H^3_{ArN}$ ,  $J$  8.8 Гц), 7.04–7.12 м (2H,  $H^{3,5}_{аром}$ ), 7.21–7.34 м (2H,  $H^{4,6}_{аром}$ ), 7.76 д (1H,  $H^6_{ArN}$ ,  $J$  2.2 Гц), 9.44 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 382; 384  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 53.52; Н 4.37; N 3.78.  $C_{17}H_{17}BrFNO_3$ . Вычислено, %: С 53.42; Н 4.48; N 3.66.

**2-Бром-3-(2-хлорфенил)-N-(2,4-диметоксифенил)пропанамид (15б).** Выход 1.89 г (95%), т.пл. 118°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.36 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.1, 7.2 Гц), 3.52 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.1, 7.2 Гц), 3.76 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.79 с (3H,  $OCH_3$ ), 5.11 т (1H, CH,  $J$  7.2 Гц), 6.42 д (1H,  $H^5_{ArN}$ ,  $J$  8.8 Гц), 6.51 с (1H,  $H^3_{ArN}$ ), 7.18–7.28 м (2H,  $H^{3,5}_{аром}$ ), 7.29–7.43 м (2H,  $H^{4,6}_{аром}$ ), 7.76 д (1H,  $H^6_{ArN}$ ,  $J$  8.8 Гц), 9.31 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 398; 400  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 51.42; Н 4.23; N 3.61.  $C_{17}H_{17}BrClNO_3$ . Вычислено, %: С 51.21; Н 4.30; N 3.51.

**2-Бром-3-арил-N-(дигидроксифенил)пропанамиды 16а, б.** К раствору соединения **15** (1 ммоль) в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интенсивном перемешивании 1 мл (10 ммоль)  $VBrg_3$  и оставляли при перемешивании на ночь. Промывали водой, содой до нейтральной реакции, растворитель упаривали и получали соединения **16а, б**.

**2-Бром-3-(2-фторфенил)-N-(2,5-дигидроксифенил)пропанамид (16а).** Выход 0.31 г (89%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.28 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.1, 7.4 Гц), 3.45 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  14.1, 7.4 Гц), 5.17 т (1H, CH,  $J$  7.4 Гц), 6.30 д.д (1H,  $H^4_{ArN}$ ,  $J$  8.5, 2.5 Гц), 6.61 д (1H,  $H^3_{ArN}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.04–7.12 м (2H,  $H^{3,5}_{аром}$ ), 7.21–7.35 м (2H,  $H^{4,6}_{аром}$ ), 7.39 д (1H,  $H^6_{ArN}$ ,  $J$  2.2 Гц), 8.74 уш.с (1H, OH), 9.42 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 354; 356  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 50.71; Н 3.77; N 4.07.  $C_{15}H_{13}BrFNO_3$ . Вычислено, %: С 50.87; Н 3.70; N 3.95.

**2-Бром-3-(2-хлорофенил)-N-(2,4-дигидроксифенил)пропанамид (16б).** Выход 0.25 г (91%), т.пл. 175–176°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.36 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  13.8, 7.0 Гц), 3.52 д.д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  13.8, 7.0 Гц), 5.09 т (1H, CH,  $J$  7.0 Гц), 6.15 д (1H,  $H^5_{ArN}$ ,  $J$  8.4 Гц), 6.29 с (1H,  $H^3_{ArN}$ ), 7.19–7.31 м (2H<sub>аром</sub>), 7.45–7.30 м (3H<sub>аром</sub>), 8.90 с (1H, OH), 9.39 уш.с (2H, NH+OH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 370, 372  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 48.42; Н 3.64; N 3.73.  $C_{15}H_{13}BrClNO_3$ . Вычислено, %: С 48.61; Н 3.54; N 3.78.

**6/7-Гидрокси-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-оны 13б, с.** К суспензии 0.21 г (1.5 ммоль)  $K_2CO_3$  в 25 мл хлористого метилена прибавляли при интен-

сивном перемешивании 1 ммоль соединения **16** и оставляли при перемешивании на ночь. Кипятили 3–5 ч, промывали разбавленной соляной кислотой до кислой реакции, растворитель упаривали. Соединения **13b**, **c** перекристаллизовывали из смеси дихлорметан–гексан, 1:3.

**2-(2-Фторбензил)-6-гидрокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (13b)**. Выход 0.26 г (94%), т.пл. 148–149°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.95 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 9.4 Гц), 3.17 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 3.4 Гц), 4.65 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.4, 3.4 Гц), 6.30 д.д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  8.6, 2.7 Гц), 6.39 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  2.7 Гц), 6.63 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.10–7.20 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ), 7.26–7.36 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{4,6}$ ), 9.24 с (1H, OH), 10.66 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 274  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 65.71; Н 4.62; N 5.23.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ . Вычислено, %: С 65.93; Н 4.43; N 5.13.

**2-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (13c)**. Выход 0.27 г (93%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.00 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 9.8 Гц), 3.34 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4, 3.4 Гц), 4.63 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.8, 3.4 Гц), 6.22 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  2.0 Гц), 6.31 д.д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.4, 2.0 Гц), 6.67 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.4 Гц), 7.21–7.42 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.93 с (1H, OH), 10.42 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 290  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 61.97; Н 4.07; N 4.89.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 62.19; Н 4.18; N 4.83.

**2-(2-Фторбензил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ол (17)**. К охлажденной до 0°C суспензии 0.07 г  $\text{NaBH}_4$  в 15 мл ТГФ прибавляли 0.17 г йода. После обесцвечивания раствора выдерживали смесь 10 мин, прибавляли 0.1 г (0.4 ммоль) соединения **13b**, медленно нагревали до кипения и кипятили 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры и прибавляли по каплям 0.2 мл соляной кислоты в 4 мл воды. Кипятили 15 мин, растворитель упаривали в вакууме, а к остатку прибавляли  $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции. Экстрагировали хлористым метиленом, упаривали растворитель и получали целевой продукт **17**. Выход 0.05 г (53%), т.пл. 125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.01–3.06 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11–3.19 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.48–3.57 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.32–4.42 м (1H,  $\text{CH}$ ), 5.12 уш.с (1H, NH), 6.48 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  8.8 Гц), 6.52 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 6.64 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  8.8 Гц), 7.04–7.16 м (2H,

$\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ), 7.21–7.31 м (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^4$ ), 7.36 т (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^6$ ,  $J$  7.4 Гц), 9.01 с (1H, OH). Найдено, %: С 69.58; Н 5.56; N 5.64.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ . Вычислено, %: С 69.49; Н 5.44; N 5.40.

## ВЫВОДЫ

Предложен удобный способ получения производных оксазина, тиазина и хиноксалина с арилметильным фрагментом из доступных реагентов – 3-арил-2-бромпропановых кислот и их эфиров.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект № 2020.01/0166).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. *ЖОрХ*. **1998**, *34*, 266–271. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Ganushchak N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 239–244.]
- Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 850–858. doi 10.1080/10426507.2011.649503
- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И., Бурлак Ю.Э. *ХТС*. **1998**, *34*, 555–559. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Ganushchak N.I., Burlak Yu.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 492–496.] doi 10.1007/BF02290893
- Obushak M.D., Matiychuk V.S., Tsyalkovsky V.M., Voloshchuk R.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 107–113. doi 10426500490257096
- Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Цялковский В.М. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 1071–1075. [Matiichuk V.S., Obushak N.D., Tsyalkovskii V.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1050–1054.] doi 10.1007/s11178-005-0292-x
- Цялковский В.М., Куцьк Р.В., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Ключфинская Т.И. *Хим. фарм. ж.* **2005**, *39*, 20–22. [Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matiichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 245–247.] doi 10.1007/s11094-005-0126-8
- Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Мартяк Р.Л. *ХТС*. **2003**, *39*, 1019–1026. [Obushak N.D., Matiichuk V.S., Martyak R.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 878–884.] doi 10.1023/A:1026190103546



8. Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Цялковский В.М. *ХГС*. **2003**, *39*, 1115–1116. [Matiichuk V.S., Obushak N.D., Tsyalkovskii V.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 972–973.] doi 10.1023/A:1026119009906
9. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 723–726. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 734–737.] doi 10.1134/S1070428017050141
10. Gowda J., Khader A., Shree P., Shabaraya A.B., Kalluraya B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4100–4106. doi 10.1016/j.ejmech.2011.06.010
11. Borate H.B., Maujan, S.R., Sawargave S.P., Chandavarkar M.A., Vaiude S.R., Kelkar R.G., Chavan S.P., Kunte S.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 722–725. doi 10.1016/j.bmcl.2009.11.071
12. Zhang L.L., Yan Y., Liu Z., Abliz Z., Liu Z. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4419–4428. doi 10.1021/jm9002846
13. Cecchetti V., Schiaffella F., Tabarrini O., Fravolini A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 465–468. doi 10.1016/S0960-894X(00)00016-0
14. Guarda V.L.M., Perrissin M., Thomasson F., Ximenes E.A., Galdino S.L., Pitta I.R., Luu-Duc C., Barbe J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 769–773. doi 10.1016/S0223-5234(03)00127-2
15. Fujita M., Ito, S., Ota A., Kato N., Yamamoto K., Kawashima Y., Yamauchi H., Iwao J. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1898–1905. doi 10.1021/jm00169a011
16. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Билая Е.Е. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 47–55. [Obushak N.D., Lyakhovich M.B., Bilaya E.E., *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 38–46.] doi 10.1023/A:1015394423091
17. Batsyts S., Shehedyn M., Goreshnik E.A., Obushak M.D., Schmidt A., Ostapiuk Y.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7842–7856. doi 10.1002/ejoc.201901512
18. Матийчук В.С., Фролов Д.А., Походьло Н.Т., Павлюк В.В., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 793–795. [Matiichuk V.S., Frolov D.A., Pokhodylo N.T., Pavlyuk V.V., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 799–801.] doi 10.1134/S1070428018050238
19. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., Mascellani G., Pagella P., Palmioli M., Segre G., Terni P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 465–473. doi 10.1021/jm00386a005
20. Zhao Y., Wu Y., Jia J., Zhang D., Ma C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8501–8506. doi 10.1021/jo3014287
21. Koini E.N., Papazafiri P., Vassilopoulos A., Koufaki M., Horváth Z., Koncz I., Virág L., Papp G.J., Varró A., Calogeropoulou T. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2328–2340. doi 10.1021/jm801228h
22. Nandan P.R., Tietje K. *Canad. J. Org. Chem.* **1966**, *44*, 1247–1258. doi 10.1139/v66-186
23. Ten Brink R.E., Im W.B., Sethy V.H., Tang A.H., Carter D.B. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 758–768. doi 10.1021/jm00032a008
24. Kim K.S., Qian L., Bird J.E., Dickinson K.E.J., Moreland S., Schaeffer T.R., Waldron T.L., Delaney C.L., Weller H.N., Miller A.V. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2335–2342. doi 10.1021/jm00068a010
25. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 802–806. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 935–938.] doi 10.1134/S1070428020050292
26. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Шейн А.Б., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 787–790. [Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Shein A.B., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 716–718.] doi 10.1134/S107042801905021X
27. Cleland G.H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3362–3364. doi 10.1021/jo01067a082
28. Cleland G.H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 744–747. doi 10.1021/jo01255a061
29. McCord T.J., DuBose C.E., Shafer P.L., Davis A.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 643–646. doi 10.1002/jhet.5570210303

## Oxazines, Thiazines and Quinoxalines with a Benzyl Fragment from 3-Aryl-2-bromopropanoic Acids or its Esters

N. T. Pokhodylo, R. L. Martyak, M. P. Rohovyk, V. S. Matychuk, and M. D. Obushak\*

*Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya, 6, Lviv, 79005 Ukraine*

*\*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Received January 7, 2021; revised January 23, 2021; accepted January 26, 2021

By the reaction of ethyl/methyl 3-aryl-2-bromopropanoates with *ortho*-phenylenediamine, *ortho*-mercaptoaniline and cysteine, the new quinoxaline, thiazine and thiomorpholine derivatives with a benzyl fragment were obtained in one step cyclization. Starting from 3-aryl-2-bromopropanoyl chlorides and *ortho*-hydroxy- or *ortho*-methoxyanilines, the benzoxazine derivatives were synthesized.

**Keywords:** quinoxaline, thiazine, benzoxazine, thiomorpholine, Meerwein reaction, bromarylation, heterocyclization