

СИНТЕЗ СПИРОСОЧЛЕНЕННЫХ *N*-ТОЗИЛ-2-ИМИНО[ЦИКЛОАЛКАН-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ]

©2022 г. И. З. Мусабилов, Р. Р. Гатауллин*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступила в редакцию 19.11.2021 г.

После доработки 20.12.2021 г.

Принята к публикации 31.12.2021 г.

Описан синтез новых спиросочлененных с циклоалканами бензоксазинов из *N*-тозил-*N*-(2-циклоалк-1-ен-1-илфенил)-*N'*-фенилмочевин. При взаимодействии этих карбамидов с йодом при комнатной температуре образуются *N*-тозилаты 2'-иодзамещенных 2-имино-спиро[бензоксазинциклоалканов].

Ключевые слова: бензоксазин, спироциклы, иодциклизация, мочевины, фенилизоцианат

DOI: 10.31857/S0514749222100032, **EDN:** JVFTAC

ВВЕДЕНИЕ

Синтез и изучение свойств арилконденсированных гетероциклов [1–4], в том числе шестичленных 3,1-бензоксазогетероциклов, является привлекательным направлением исследований в органической химии [5–7]. Интерес к соединениям этого ряда обусловлен их распространением в природе [8, 9], а также биологической значимостью (антиоксидантная [10], противоопухолевая [11], противовирусная (ВИЧ-1, эфавиренз, *Efavirenz*) [12], анксиолитическая активность (этифоксин, *Etifoxine*) [13, 14]). Производные 3,1-бензоксазина находят применение также при получении других биологически активных соединений [15–29].

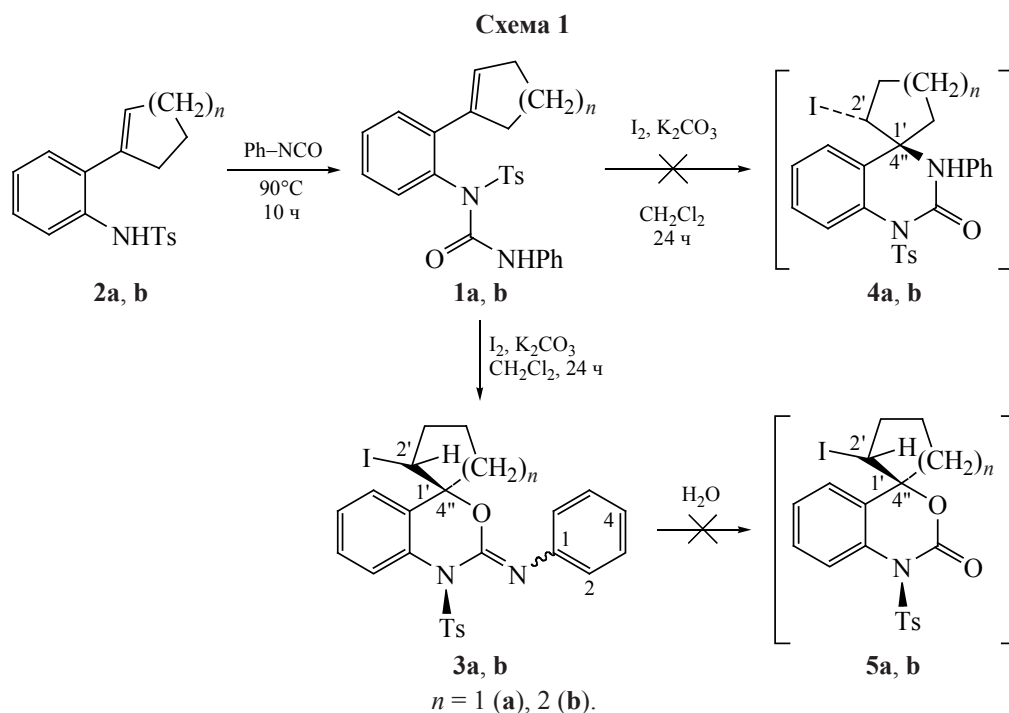
В области синтеза арилконденсированных гетероциклов достигнуты значительные успехи. Получены соединения с экзоциклической двойной связью при атоме C⁴ [30], 4-оксо- [31, 32], 4-монозамещенные, 4*H*- и 4,4-диалкилзамещенные [33–36], в том числе спиросочлененные [37]. Известны примеры образования бензоксазинов при скелетных трансформациях азотсодержащих гетероциклов [38]. Бензоксазины привлекают внимание в составе комплексных соединений [39, 40].

В синтезе 4-алкилзамещенных 3,1-бензоксазинов, наряду с производными 2-аминобензилового спирта [41–43], используются также производные 2-аминостирола [44], из которых синтезированы и спиро[4-циклоалкил-4*H*-3,1-бензоксазины], их нитро- [45], а также [2-гидрокси-4- или 2-галоген-4-циклоалкильные] производные [46–54].

В качестве биологически активных субстанций интерес представляют 4-имино- [55, 56] и 2-иминобензоксазины [57, 58]. В представленной работе приводятся результаты исследований по синтезу спиросочлененных 4*H*-2-иминобензоксазинов. С этой целью были синтезированы *N*-тозил-*N*-циклоалкенилфенилмочевины **1a**, **b** из циклоалкенилсульфонамидов **2a** [59] и **2b** [60–62] реакцией с фенилизоцианатом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения бензоксазинов из мочевины **1a**, **b** нами была использована широко применяемая в синтезе различных гетероциклов методика галогенциклизации [63–65]. Реакция мочевины **1a**, **b** с молекулярным йодом легко протекает с образованием продуктов 6-экзо-циклизации **3a**, **b** с неопределенной геометрией расположения заместителей при двойной связи N=C²". Альтернативное



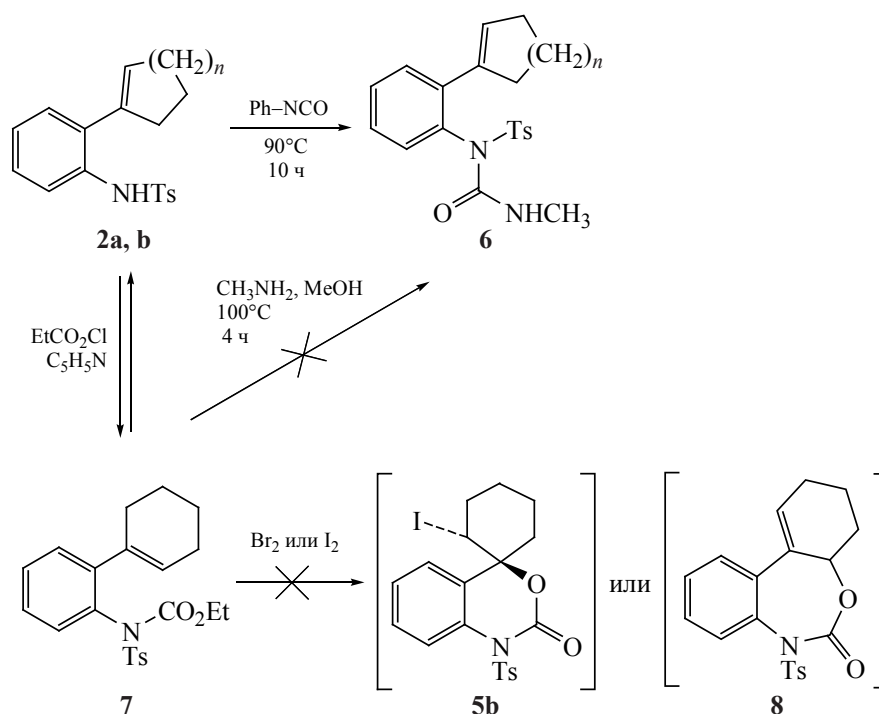
направление циклизации с образованием новой N–C-связи, приводящее к спироциклическому хиначолину **4a, b**, не реализуется (схема 1). Это предположение сделано на основании ЯМР НМВС ^1H – ^{15}N экспериментов, в спектрах которых кросс-пик сигналов атома азота $\text{N}^{3'}$ с протоном $\text{H}^{2'}$ предполагаемого хиначолина **4a, b** отсутствует. В то же время кросс-пик сигнала анилинового атома азота N (δ 213.876 м.д.) с протонами H^2 и H^6 (δ 6.98 м.д.) анилинового фрагмента в этом НМВС ^1H – ^{15}N спектре ЯМР достаточно интенсивен.

Особый интерес вызывает стереохимия синтезированных анилинобензоксазинов **3**. Вероятно, тозилная группа и группа $\text{H}-\text{C}^2-\text{I}$, спироочлененного с гетероциклическим ядром углеводородного кольца, располагаются на одной стороне плоскости бензоксазина. Возможно, при данных условиях этот продукт реакции существует в виде такого единственного стереоизомера. Поскольку в NOESY спектре бензоксазина **3b** обнаружен довольно интенсивный и единственный кросс-пик пространственного взаимодействия протона $\text{H}^{2'}$ с протонами $\text{H}^{2''}, 6''$ тозилного звена. В то же время кросс-пики возможного пространственного взаимодействия метиленовых протонов циклоалканового фрагмента, расположенных на противоположной стороне, отсутствуют.

Попытка получения *N*-метилированного аналога метиламмонолизом этоксикарбонилированного имида **7** нагреванием с метиламином в метаноле в запаянной ампуле оказалась безуспешной. В этом случае происходит ретро-деэтоксикарбонилирование этого сульфилкарбамата до исходного тозилата **2b** (схема 2). Попытка использовать этоксикарбамат **7** в реакции иодциклизации также не увенчалась успехом. Сульфилкарбамат **7** не взаимодействует с молекулярным йодом в присутствии K_2CO_3 , следов бензоксазина **5b** или бензоксазепинона **8** в реакционной смеси не обнаружено. После обработки реакционной смеси карбамат **7** остается в неизменном виде.

В условиях масс-спектрометрии (APCI) протонированные молекулярные ионы $[\text{M} + \text{H}]^+$ обоих бензоксазинов с m/z 559 и 573 а.е. ($I_{\text{отн}}$ 100%) достаточно стабильны. Уменьшение размера спиро-конденсированного углеводородного кольца бензоксазина способствует значительному сдвигу сигнала спироуглеродного атома в слабое поле. Разница в химических сдвигах циклогексенильного **3b** (δ 82.66 м.д.) и циклопентанового **3a** (δ 93.84 м.д.) гомологов значительна, и этот сдвиг характерен для структуры, в которой четвертичный углеродный атом связан с атомом кислорода. Ранее [66] было показано, что в случае замены атома кислорода на

Схема 2



атом азота в циклопентенильном гомотеле химический сдвиг спироуглеродного атома существенно смещается в область сильного поля (δ 71.5 м.д., $\Delta\delta$ при сравнении химических сдвигов бензоксазина **3a** и хиначолина превышает 20 м.д.). В то же время размеры спироочлененных с гетероциклом углеводородных колец на химические сдвиги иодзамещенных атомов углерода $\text{C}^{2'}$ влияют незначительно. В спектре ЯМР ^{13}C спирогетероциклов **3a, b** дублетные сигналы этих атомов представлены в довольно узком диапазоне 32.99–34.25 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были использованы без дополнительной очистки. Препаративное хроматографическое разделение продуктов реакции проводили на силикагеле МН 60 (35–75 мкм) с последующим анализом методом ТСХ на пластинах Сорбфил, ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар, Россия), проявление парами йода. Температуры плавления определены на столике Voetius и не исправлены. ИК спектры записаны на спектрофотометре с преобразователем Фурье IRPrestige-21 Shimadzu. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker Avance III при 500.13 и

125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали спектральные методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC, HSQC. Химический сдвиг в м.д. указан относительно сигналов растворителя, откалиброванных для CDCl_3 следующим образом: δ_{H} (CHCl_3) 7.26 м.д., δ_{C} (CDCl_3) 77.2 м.д. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu LCMS-2010EV, колонка Luna 5 μC (18) 150 \times 4.6 мм, сорбент октадецилсилан, подвижная фаза $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 95:5, или $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 95:5. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000. Содержание галогена определяли колбовым методом Шенигера с последующим потенциометрическим титрованием.

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклоалк-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамиды **1a, b** (общая методика).** К раствору 1 ммоль тозилата **2a** (0.313 г) или **2b** (0.327 г) в 3 мл бензола добавляли 0.12 г (1 ммоль) фенилизотиоцианата и реакционную смесь нагревали при кипении 5 ч в круглодонной колбе с обратным холодильником, снабженной трубкой с хлоридом кальция. После этого часть бензола упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (7 г, элюент C_6H_6).

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамид (1а).**

Выход 0.19 г (45%), бесцветные кристаллы из EtOH, т.пл. 140–141°C. ИК спектр, ν , см⁻¹ (KBr): 3406, 1699, 1505, 1437, 1350, 1162. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH₃), 1.85–1.95, 2.53–2.62, 2.72–2.80 м (6H, 3CH₂), 6.98 д (2H, H^{2''},^{6''}, *J* 7.3 Гц), 6.07 с (1H, H^{2''}), 7.25–7.32 м (5H_{аром}), 7.35 д (2H, H^{2,6}, *J* 8.0 Гц), 7.41–7.48 м (2H_{аром}), 7.83 с (1H, NH), 7.85 д (2H, H^{3,5}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.72 (CH₃), 23.56, 33.78, 35.77 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 124.50, 127.87, 130.15, 130.17, 131.04, 132.14 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{6'}, C^{2''}, C^{4''}), 129.52, 129.07, 128.82, 120.19 (C^{2,6}, C^{3,5}, C^{2''},^{6''}, C^{3''},^{5''}), 23.56, 33.78, 35.77 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 132.30, 136.44, 137.14, 139.76, 139.84, 144.92 (C¹, C⁴, C^{1'}, C^{2'}, C^{1''}, C^{1'''}), 150.50 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 433.2 (100) [*M* + H]⁺, 312.2 (100) [*M* – OCNPh]⁻. C₂₅H₂₄N₂O₃S.

***N*-(Анилинокарбонил)-*N*-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-4-метилбензолсульфонамид (1б).**

Выход 0.21 г (47%), аморфный порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.61–1.69 м, 1.70–1.74 м, 2.12–2.17 м, 2.29–2.34 м (8H, 4CH₂), 2.45 с (3H, CH₃), 5.77 с (1H, H^{2''}), 7.11–7.07 м (2H_{аром}), 7.26–7.37 м (8H_{аром}), 7.44 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.88 д (2H, H^{3,5''}, *J* 8.5 Гц), 7.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.61 (CH₃), 21.74, 22.94, 25.58, 29.39 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''}), 120.04, 124.40, 127.57, 128.50, 129.02, 129.59, 130.02, 130.17, 130.44 (C^{2,6}, C^{3,5}, C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{6'}, C^{2''},^{6''}, C^{3''},^{5''}, C^{4''}), 132.61, 135.37, 136.84, 137.11, 144.76, 146.26 (C¹, C⁴, C^{1'}, C^{2'}, C^{1''}, C^{1'''}), 150.59 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 447 (100) [*M* + H]⁺, 326 (100) [*M* – OCNPh]⁻. C₂₆H₂₆N₂O₃S.

Спиро[3,1-бензоксазинциклоалканы] 3а, б (общая методика). Суспензию 0.3 ммоль мочевины **1а** (0.13 г) или **1б** (0.134 г), I₂ (0.55 ммоль) и K₂CO₃ (0.28 г, 2 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивали на магнитной мешалке в течение 24 ч, контролировали ход реакции с помощью ТСХ (элюент C₆H₆). R_f менее полярного гетероцикла **3а** или **3б** выше, чем R_f исходной мочевины. После исчезновения карбамата **1а** или **1б** к реакционной смеси добавляли раствор тиосульфата натрия (10 мл, 5%) и перемешивали в течение 5 мин, продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (40 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хро-

матографировали на колонке с силикагелем (2 г, элюент C₆H₆).

***N*-(2'*R**,4'*S**)-{2'-Иод-1-[(4'''-метилфенил)-сульфонил]спиро[3'',1''-бензоксазин-4'',1'-циклопентан]-2''(1*H*)-илиден}анилин (3а).** Выход 0.13 г (80%), бесцветные кристаллы из MeOH, т.пл. 153–154°C. ИК спектр, ν , см⁻¹ (KBr): 1683, 1457, 1362, 1183, 1172, 761, 580. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.51 с (3H, CH₃), 1.62–1.71, 1.95–2.05, 2.24–2.31, 2.38–2.47, 2.83–2.92 м (6H, 3CH₂), 4.73 д (1H, H^{2'}, *J* 6.2 Гц), 6.86 д (2H, H^{2,6}, *J* 7.7 Гц), 7.04 т (1H, H⁴, *J* 7.4 Гц), 7.22–7.26 м (4H_{аром}), 7.28 т (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.37 д (1H_{аром}, *J* 7.0 Гц), 7.38–7.45 м (3H_{аром}), 7.55 д (1H, H^{8''}, *J* 8.0 Гц), 8.22 д (2H, H^{3''},^{5''}, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.80 (CH₃), 20.57, 32.48, 37.15 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), 32.99 (C^{2'}), 93.84 (C^{4',1'}), 122.29 (C^{2,6}), 122.97 (C^{8''}), 123.57 (C^{4'}), 125.25, 126.14, 129.21 (C^{5''}, C^{6''}, C^{7''}), 128.48 (C^{3,5}), 129.40 (C^{3''},^{5''}), 129.47 (C^{2''},^{6''}), 131.63 (C^{4a''}), 133.62 (C^{8a''}), 136.84 (C^{1''}), 141.43 (C^{2''}), 145.00 (C^{4''}), 145.33 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 559.2 (100) [*M* + H]⁺, 312.2 (5) [*M* – I – OCNPh]⁺, 312 (100) [*M* – I – OCNPh]⁻, 417 (60), 344.3 (25), 328.2 (80). C₂₅H₂₃I₂N₂O₃S.

***N*-(2'*R**,4'*S**)-{2'-Иод-1-[(4'''-метилфенил)-сульфонил]спиро[3'',1''-бензоксазин-4'',1'-циклогексан]-2''(1*H*)-илиден}анилин (3б).** Выход 0.14 г (82%), бесцветные кристаллы из MeOH, т.пл. 154–156°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37–1.78 м (6H, 3CH₂), 1.85 д.д (1H, H^{3'}_{eq}, *J* 3.0, 13.5 Гц), 2.47 с (3H, CH₃), 2.77 д.т (1H, H^{3'}_{ax}, *J* 5.0, 13.5 Гц), 4.87 с (1H, H^{2'}), 6.98 д (2H, H^{2,6}, *J* 7.7 Гц), 7.04 т (1H, H⁴, *J* 7.4 Гц), 7.23–7.28 м (4H_{аром}), 7.40 д (3H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.53 д (1H, H^{8''}, *J* 8.1 Гц), 8.22 д (2H, H^{3''},^{5''}, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.35, 20.76, 30.18, 31.51 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{6'}), 21.76 (CH₃), 34.25 (C^{2'}), 82.66 (C^{4',1'}), 122.58 (C^{2,6}), 122.87 (C^{8''}), 123.58 (C^{4'}), 125.27, 126.62, 128.81 (C^{5''}, C^{6''}, C^{7''}), 128.36 (C^{3,5}), 129.25 (C^{3''},^{5''}), 129.42 (C^{2''},^{6''}), 132.79 (C^{4a''}), 133.59 (C^{8a''}), 136.81 (C^{1''}), 140.98 (C^{2''}), 144.94 (C^{4''}), 145.19 (C¹). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м.д.: 144.72, 213.88. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 573.1 (100) [*M* + H]⁺, 326 (40) [*M* – I – O=C=NPh]⁺, 417 (14) [*M* – H₃CC₆H₄SO₂]⁻, 326 (100) [*M* – I – OCNPh]⁻. C₂₆H₂₅I₂N₂O₃S.

Этил(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)[(4-метилфенил)сульфонил]карбамат (7). К раствору

соединения **2b** (0.65 г, 2 ммоль) в пиридине (3 мл) при перемешивании добавляли этилхлорформиат (0.26 г, 2.6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 24 ч, добавляли воду (10 мл), перемешивали, растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли воду (10 мл) и CH₂Cl₂ (40 мл), органическую фазу отделяли, промывали водой (10 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0.76 г) очищали на колонке с силикагелем (4 г, элюент C₆H₆). Выход 0.6 г (75%). Белые кристаллы из MeOH, т.пл. 138–139°C. ИК спектр, ν, см⁻¹ (KBr): 1727, 1360, 1278, 1236, 1177, 581. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.56–1.63, 1.66–1.75, 2.15–2.18, 2.26–2.28 м (8H, 4CH₂), 2.46 с (3H, CH₃), 4.17–4.05 м (2H, H^{2A}, H^{2B}), 5.78 с (1H, H^{1''}), 7.12 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.26–7.31 м (2H_{аром}), 7.35 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.2 Гц), 7.39 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.96 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.13, 21.70 (2CH₃), 21.79, 22.96, 25.54, 29.23 (C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}, C^{6'''}), 63.27 (C²), 127.27, 128.19, 129.24, 129.27, 129.45, 129.53, 129.82 (C^{2',6'}, C^{3',5'}, C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''}, C^{2'''}), 133.30, 135.58, 136.80, 144.62, 145.44 (C^{1'}, C^{4'}, C^{1''}, C^{2''}, C^{1'''}), 152.57 (NCO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 400 (100) [*M* + H]⁺. C₂₂H₂₅NO₄S.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения спиросочлененных *N*-тозилзамещенных 2-имино-3,1-бензоксазинов через последовательные реакции *N*-тозилатов 2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с фенилизоцианатом и циклизацию полученного аддукта под действием молекулярного йода.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральный анализ выполнен на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами». государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов Н.Г., Терешко А.Б. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 707–712. [Kozlov N.G., Tereshko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 694–700.] doi 10.1134/S1070428016050134
2. Степаков А.В., Бойцов В.М., Ларина А.Г., Молчанов А.П. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 400–404. [Stepakov A.V., Boitsov V.M., Larina A.G., Molchanov A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 389–393.] doi 10.1134/S1070428014030154
3. Тарантин А.В., Глушков В.А., Супоницкий К.Ю., Кудряшов А.А., Майорова О.А., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1474–1484. [Tarantin A.V., Glushkov V.A., Suponitskii K.Yu., Kudryashov A.A., Maiorova O.A., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1479–1489.] doi 10.1134/S1070428010100076
4. Петров А.А., Касаточкин А.Н., Емелина Е.Е., Нелюбина Ю.В., Антипин М. Ю. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1403–1414. [Petrov A.A., Kasatochkin A.N., Emelina E.E., Nelyubina Yu.V., Antipin M.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1390–1401.] doi 10.1134/S1070428009090139
5. Финашина Е.Д., Ткаченко О.П., Старцева А.Ю., Красовский В.Г., Кустов Л.М., Белецкая И.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 2796–2801. [Finashina E.D., Tkachenko O.P., Startseva A.Y., Krasovsky V.G., Kustov L.M., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2796–2801.] doi 10.1007/s11172-015-1228-4
6. Pavlidis V.H., Perry P.J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 533–548. doi 10.1080/00397919408011504
7. Lang M., Wang J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1367–1371. doi 10.1039/c9qo00094a
8. Gala F., D'Auria M.V., De Marino S., Sepe V., Zollo F., Smith C.D., Keller S.N., Zampella A. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 51–56. doi 10.1016/j.tet.2008.10.076
9. Wu P.-L., Hsu Y.-L., Jao C.-W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1467–1470. doi 10.1021/np060395l
10. Haneen D.S.A., Gouhar R.S., Hashem H.E., Youssef A.S.A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2840–2855. doi 10.1080/00397911.2019.1646288
11. Hekal M.H., Abu El-Azm F.S.M. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2391–2402. doi 10.1080/00397911.2018.1490433
12. Radesca L.A., Lo Y.S., Moore J.R., Pierce M.E. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4373–4384. doi 10.1080/00397919708005064
13. Poisbeau P., Gazzo G., Calvel L. *World J. Biol. Psychiatry.* **2018**, *19*, 36–45. doi 10.1080/15622975.2018.1468030

14. Gazzo G, Salgado Ferrer M, Poisbeau P. *PLoS ONE*. **2021**, *16*, e0248092. doi 10.1371/journal.pone.0248092
15. Ramadan S.K., El-Ziaty A.K., El-Helw E.A.E. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1272–1283. doi 10.1080/00397911.2021.1879152.
16. Abd-Alaziz A.M., Sallam H.A., Youssef A.S.A., El-Naggar A.M. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 879–892. doi 10.1080/00397911.2020.1725574
17. Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Данагулян Г.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1453–1460. [Harutyunyan A.A., Gukasyan G.T., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Danagulyan G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1363–1369.] doi 10.1134/S107042801909015X
18. El-hashash A., El-Naggar A.M., El-Bordany E.A., Marzouk M.I., Nawar T.M.S. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1230–1241. doi 10.1080/00397911.2016.1194998
19. El-Hashash M.A., Elshahawi M.M., Ragab E.A., Nagdy S. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2240–2250. doi 10.1080/00397911.2015.1074697
20. Mahmoud M.R., Derbala H.A.Y. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1516–1529. doi 10.1080/00397910903098722
21. Лаева А.А., Носова Е.В., Липунова Г.Н., Головченко А.В., Адонин Н.Ю., Пармон В.Н., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 925–932. [Laeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Golovchenko A.V., Adonin N.Yu., Parmon V.N., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 913–920.] doi 10.1134/S1070428009060190
22. Mahmoud M.R., El-Bordany E.A., Azab M.E., Soliman E.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1275–1289. doi 10.1080/10426500601160785
23. Alexandre F.-R., Berecibar A., Wrigglesworth R., Perreux L., Guillon J., Léger J.-M., Thiéry V., Besson T. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 8288–8294. doi 10.1016/j.tet.2005.06.023
24. Kawai K., Uno H., Fujimoto D., Shibata N. *Helv. Chim. Acta*. **2021**, *104*, e2000217. doi 10.1002/hlca.202000217
25. Wang Q., Li T.-R., Lu L.-Q., Li M.-M., Zhang K., Xiao W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8360–8363. doi 10.1021/jacs.6b04414
26. Li T.-R., Tan F., Lu L.-Q., Wei Y., Wang Y.-N., Liu Y.-Y., Yang Q.-Q., Chen J.-R., Shi D.-Q., Xiao W.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5500. doi 10.1038/ncomms6500
27. Punna N., Das P., Gouverneur V., Shibata N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1526–1529. doi 10.1021/acs.orglett.8b00237
28. Das P., Gondo S., Nagender P., Uno H., Tokunaga E., Shibata N. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3276–3281. doi 10.1039/C7SC05447E
29. Dehbandi B., Hossaini Z., Mirjafari Z., Zardoost M.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 4200–4209. doi 10.1002/jhet.4127
30. Лихачева Н.А., Гатауллин Р.Р. *ХГС*. **2019**, *55*, 710–703. [Likhacheva N.A., Gataullin R.R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 701–703.] doi 10.1007/s10593-019-02524-3
31. Ma S., Li J., Sun Y., Zhao J., Zhao X., Yang X., Zhang L., Wang L., Zhou Z. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7999–8005. doi 10.1016/j.tet.2006.06.033
32. Bahmani A., Sharafi-Kolkeshvandi M., Nikpour F. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 434–437. doi 10.1016/j.ccllet.2012.01.028
33. Sheng J., Su X., Cao C., Chen C. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 501–504. doi 10.1039/c6qo00012f
34. Kobayashi, K., Fukamachi, S., Kobayashi, A., Gotoh, A. *Helv. Chim. Acta*. **2012**, *95*, 1561–1565. doi 10.1002/hlca.201200096
35. Kobayashi K., Yokoi Y., Komatsu T., Konishi H. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 9336–9339. doi 10.1016/j.tet.2010.10.010
36. He P., Wu J., Nie Y.-B., Ding M.-W. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8563–8570. doi 10.1016/j.tet.2009.08.022
37. Попов Ю.В., Мохов В.М., Танкабекян Н.А. *ЖОХ*. **2013**, *83*, 2067–2068. [Popov Y.V., Mokhov V.M., Tankabekyan N.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 2350–2351.] doi 10.1134/s1070363213120268
38. Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1551–1560. doi 10.1016/s0040-4020(00)00057-0
39. Апеньшева Т.Е., Пушкарева К.С., Болотин С.Н., Фролов В.Ю., Колоколов Ф.А., Громачевская Е.В., Бородавко А.А., Косулина Т.П. *ЖОрХ*. **2006**, *76*, 675–679. [Apenysheva T.E., Pushkareva K.S., Bolotin S.N., Frolov V.Y., Kolokolov F.A., Gromachevskaya E.V., Borodavko A.A., Kosulina T.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 641–644.] doi 10.1134/s1070363206040244
40. Сазонова Е.В., Артемов А.Н., Фаерман В.И., Аксенова Н.А., Тимофеева А.А., Зайцева Ю.А., Сомов Н.В., Гришина Н.Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* **2021**, *70*, 171–178. [Sazonova E.V., Artemov A.N., Faerman V.I., Aksenova N.A., Timofeeva A.A., Zaytseva Yu.A., Somov N.V., Grishina N.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 171–178.] doi 10.1007/s11172-021-3073-y
41. Nishiyama Y., Naitoh Y., Sonoda N. *Synlett*. **2004**, 886–888. doi 10.1055/s-2004-820018
42. Громачевская Е.В., Пушкарева К.С., Беспалов А.В., Стрелков В.Д. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1211–1214. [Gromachevskaya E.V., Pushkareva K.S., Bepalov A.V., Strelkov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1225–1227.] doi 10.1134/S1070428018080171

43. Громачевская Е.В., Квитковский Ф.В., Косулина Т.П., Кульневич В.Г. *XTC*. **2003**, *39*, 163–183. [Gromachevskaya E.V., Kvitkovskii F.V., Kosulina T.P., Kul'nevich V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 137–155.] doi 10.1023/A:1023731120551
44. Chu X.-Q., Xu X.-P., Meng H., Ji S.-J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67829–67832. doi 10.1039/C5RA14729H
45. Андриянова О.А., Складчиков Д.А., Гагауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 904–908. [Andriyanova O.A., Skladchikov D.A., Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 890–894.] doi 10.1134/S1070428013060158
46. Wang Y.-M., Wu J., Hoong C., Rauniyar V., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928–12931. doi 10.1021/ja305795x
47. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И., Фатыхов А.А., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, *51*, 118–121. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Dyachenko D.I., Fatykhov A.A., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 124–127.] doi 10.1023/A:1015074016576
48. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1577–1584. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1525–1533.] doi 10.1023/A:1022572909355
49. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Абдрахманов И.Б. *XTC*. **2002**, *38*, 367–371. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Abdrakhmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 331–335.] doi 10.1023/A:1015643505772
50. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Иванова Е.В., Кабальнова Н.Н., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 799–800. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Ivanova E.V., Kabal'nova N.N., Abdrakhmanov I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 763–764.] doi 10.1023/A:1019696030069
51. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Тальвинский Е.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *50*, 633–638. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Tal'vinskii E.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 659–664.] doi 10.1023/A:1011312912357
52. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *50*, 2355–2356. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2466–2467.] doi 10.1023/A:1015020604764
53. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2000**, *49*, 118–120. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 201–203. doi 10.1070/MC2001v011n05ABEH001490
54. Гагауллин Р.Р., Афонькин И.С., Павлова И.В., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, *48*, 398–400. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Pavlova I.V., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 396–397.] doi 10.1007/BF02494577
55. Kobayashi K., Hashimoto H., Matsumoto M., Inouchi H. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 6398–6401. doi 10.1016/j.tet.2014.07.043
56. Aradi K., Novák Z. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 371–376. doi 10.1002/adsc.201400763
57. Beutner G., Wertjes W., Ayers S., Gao Q., Simmons E. *Synthesis*. **2018**, *50*, 4453–4461. doi 10.1055/s-0037-1610140
58. Shen G., Chen D., Zhang Y., Sun M., Chen K., Jin C., Li K., Bao W. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 166–172. doi 10.1016/j.tet.2011.10.075
59. Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1577–1585. [Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1525–1533.] doi 10.1023/A:1022572909355
60. Li Y.-L., Li J., Ma A.-L., Huang Y.-N., Deng J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3841–3851. doi 10.1021/acs.joc.5b00090
61. Ortgies S., Breder A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2748–2751. doi 10.1021/acs.orglett.5b0115
62. Гагауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 730–737. [Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 715–722.] doi 10.1007/s11178-005-0231-x
63. Giofrè S., Sala R., Beccalli E.M., Presti L.L., Brogginì G. *Helv. Chim. Acta*. **2019**, *102*, e1900088. doi 10.1002/hlca.201900088
64. Ким Д.Г., Петрова К.Ю., Фролова Т.В., Шарутин В.В., Овчинникова И.Г., Ежикова М.А., Кодесс М.И. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1420–1425. [Kim D.G., Petrova K.Yu., Frolova T.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1333–1337.] doi 10.1134/S1070428019090112
65. Ким Д.Г., Фролова Т.В., Петрова К.Ю., Шарутин В.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 707–711. [Kim D.G., Frolova T.V., Petrova K.Y., Sharutin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 901–905.] doi 10.1134/S1070363219050074
66. Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 201–203. doi 10.1070/MC2001v011n05ABEH001490

Synthesis of Spiro-linked *N*-Tosyl-2-imino[cycloalkane-3,1-benzoxazines]

I. Z. Musabirov and R. R. Gataullin*

Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received November 19, 2021; revised December 20, 2021; accepted December 31, 2021

The article describes the synthesis of new spiro-fused [benzoxazine-cycloalkanes] from *N*-tosyl-*N*-(2-cycloalk-1-en-1-ylphenyl)-*N'*-phenylureas. Upon interaction of these carbamides with iodine at room temperature, *N*-tosylates of 2'-iodo-substituted 2-imino-spiro[benzoxazine-cycloalkanes] are formed.

Keywords: benzoxazine, spirocycles, iodocyclization, ureas, phenyl isocyanate, imine