

Синтез 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів

О.В. Боровиков*, С.С. Лукашов, С.М. Ярмолюк

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. Розроблено ефективний метод синтезу 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів. Похідні 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону одержано шляхом реакції оксимів 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів із бензенсульфохлоридом в умовах перегрупування Небера.

Ключові слова: 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-они, 3,4-дигідро-2H-1,6-бензоксазоцин-5(6H)-он, O-(фенілсульфоніл)-оксими 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону.

Вступ. У процесі синтезу нових біологічно активних речовин перед нами постала необхідність отримання 4-амінопохідних 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону. Одним із шляхів отримання таких о-амінокетонів є перегрупування Небера, що полягає в перетворенні під дією основ O-(арилсульфоніл)-оксимів відповідних кетонів на азирини з подальшою деструкцією дією водної соляної кислоти.

Виявилося, що виділення проміжних O-(арилсульфоніл)-оксимів 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів супроводжується значною мірою утворенням небажаних продуктів перегрупування Бекмана.

Результати й обговорення. Вихідними сполуками для одержання похідних 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону є похідні O-(арилсульфоніл)-оксимів 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону. Для синтезу O-(фенілсульфоніл)-оксиму 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **2** було проведено реакцію оксиму 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1d** із бензенсульфохлоридом у піридині. Було виявлено, що продуктом реакції є інша сполука — 8-трет-бутил-3,4-дигідро-2H-1,6-бензоксазоцин-5(6H)-он **3**.

Відомо, що O-(арилсульфоніл)-оксими різних сполук можуть піддаватися перегрупуванню Бекмана в присутності основ [1]. Вірогідно, очікуваний O-(фенілсульфоніл)-оксим 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **2** є нестійким в умовах реакції та перегрупується до 8-трет-бутил-3,4-дигідро-2H-1,6-бензоксазоцин-5(6H)-ону **3** (схема 1).

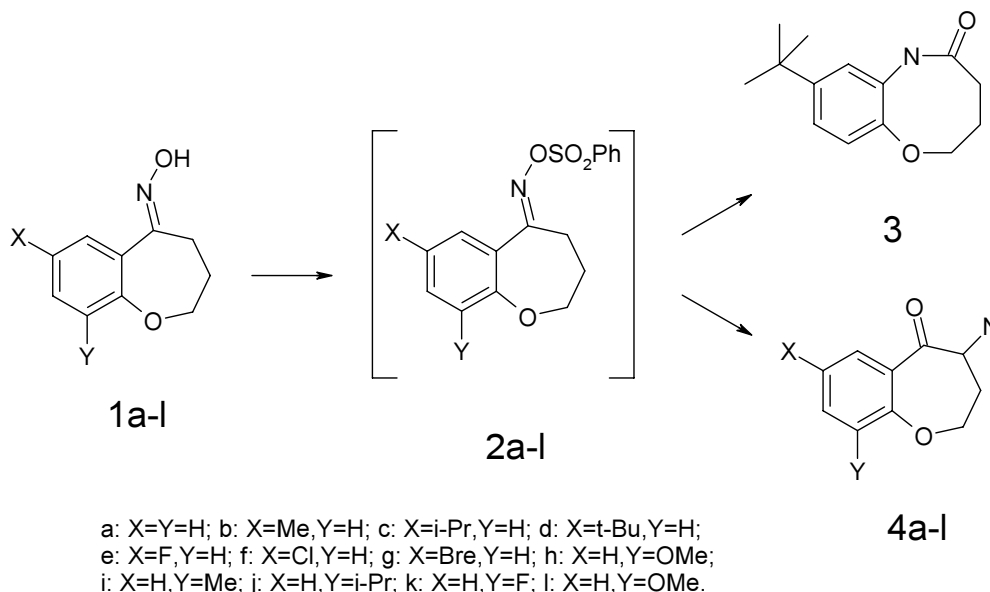
З метою спрямування реакції на утворення 7-трет-бутил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **4d** було вирішено синтезувати O-(фенілсульфоніл)-оксим 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он **2** в умовах, за яких може відбуватися перегрупування Небера. Оскільки перегрупування Небера O-(арилсульфоніл)-оксимів до амінокетонів здійснюють у спиртовому розчині етилату натрію чи калію [2, 3], в реакції одержання O-(фенілсульфоніл)-оксиму 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **2** нами було змінено основу та розчинник.

Реакцію оксиму 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1d** із фенілсульфохлоридом проводили в розчині еквімолярної кількості етилату натрію в етанолі. Далі в реакційну суміш додавали ще 1,1 еквівалент етилату натрію та перемішували. При цьому відбувалося перегрупування утвореного в розчині O-(фенілсульфоніл)-оксиму 7-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **2** до 7-трет-бутил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензок-

* Corresponding author.

Tel.: +38044-5260759

E-mail address: alexeyborv@gmail.com

Реакція оксимів 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів **1a-l** із бензенсульфохлоридом

сепін-5(2H)-ону **4d** (схема 1). У такий спосіб ми отримали 7-*трет*-бутил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **4d** з оксиму 7-*трет*-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1d** в одну стадію без виділення проміжного O-(фенілсульфоніл)-оксиму 7-*трет*-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **2**.

У такий же спосіб нами було одержано 12 похідних 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **4a-l** у вигляді гідрохлоридів із виходами 60–72 %.

Експериментальна частина. Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR 400» із робочою частотою 400 MHz, розчинник — DMSO- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Величини хімічних зсувів визначали з точністю до 0,01 м.ч. Температури плавлення виміряли в запаяному каплярі з точністю до 1 °С. Оксими 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів **3a-в** було синтезовано за методикою, описаною в роботі [4].

Взаємодія оксиму 8-трет-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1d із фенілсульфохлоридом у піридині.** До розчину 4,3 ммоль оксиму 7-*трет*-бутил-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1d** у 6 мл сухого піридину додавали невеликими частинами 4,3 ммоль бензенсульфохлориду. Реакційну суміш перемішували 12 год та виливали в 100 мл води. Продукт екстрагували 20 мл ди-

хлорметану. Випарювали розчин у вакуумі та хроматографували. Отримали 8-*трет*-бутил-3,4-дигідро-2H-1,6-бензоксазоцин-5(6H)-он **3** у вигляді олії. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , м.ч.) 1,30 с (9H, t-Bu), 2,16 м (2H, CH_2), 2,79 т (2H, CH_2 , J=6,70 Гц), 4,18 т (2H, CH_2 , J=6,70 Гц), 6,95 д (1H, ArH, J=8,9 Гц), 7,44 дд (1H, ArH, J=2,4 Гц, J=8,9 Гц), 7,6 д (1H, ArH, J=2,4 Гц).

Загальна методика синтезу 4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-онів (4a-l**).**

До розчину 0,01 моль відповідного оксиму 3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-ону **1a-l** у 8 мл толуолу додають розчин 0,01 моль етилату натрію в 6 мл сухого етанолу. Реакційну суміш перемішують 10 хв і додають 0,01 моль бензенсульфохлориду. Реакційну суміш перемішують 30 хв та додають розчин 0,011 моль етилату натрію в 3,5 мл сухого етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 10 год, фільтрують осад тозилату натрію і хлориду натрію. До фільтрату додають 20 мл 2M соляної кислоти, збовтують, відділяють водну фазу й упарюють її у вакуумі. Сирий кристалічний продукт після упарювання промивають ацетоном.

4-Аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4a**).** Вихід 72 %, $T_{\text{пл}}=213$ °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , м.ч.) 2,08 м (1H, CH_2), 2,86 м (1H, CH_2), 3,95 м (1H, CH_2), 4,53 м (1H, CH_2), 4,66 м (1H, CH), 7,22 м (2H, ArH), 7,63 т (1H, ArH,

$J=7,6$ Гц), 7,69 уш.с (3H, NH₃), 7,78 д (1H, ArH, $J=7,8$ Гц).

7-Метил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (1b). Вихід 69 %, $T_{\text{пл}}=199$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,05 м (1H, CH₂), 2,31 с (3H, CH₃), 2,82 м (1H, CH₂), 3,87 м (1H, CH₂), 4,46 м (1H, CH₂), 4,60 м (1H, CH), 7,08 д (1H, ArH, $J=8,1$ Гц), 7,42 д (1H, ArH, $J=8,1$ Гц), 7,55 с (1H, ArH), 8,70 уш.с (3H, NH₃).

7-Ізопропіл-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4c). Вихід 60 %, $T_{\text{пл}}=171$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 1,19 д (6H, CH₃, $J=6,3$ Гц), 2,07 м (1H, CH₂), 2,85 м (1H, CH₂), 2,95 м (1H, CH(CH₃)₂), 3,90 м (1H, CH₂), 4,48 м (1H, CH₂), 4,62 м (1H, CH), 7,12 д (1H, ArH, $J=8,3$ Гц), 7,52 д (1H, ArH, $J=8,5$ Гц), 7,60 м (1H, ArH), 8,74 уш.с (3H, NH₃).

7-Трет-бутил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4d). Вихід 60 %, $T_{\text{пл}}=150$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 1,26 с (9H, CH₃), 2,05 м (1H, CH₂), 2,82 м (1H, CH₂), 3,88 м (1H, CH₂), 4,53 м (1H, CH₂), 4,59 м (1H, CH), 7,10 д (1H, ArH, $J=8,5$ Гц), 7,65 д (1H, ArH, $J=8,5$ Гц), 7,68 с (1H, ArH), 8,69 уш.с (3H, NH₃).

7-Фторо-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4e). Вихід 65 %, $T_{\text{пл}}=215$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,09 м (1H, CH₂), 2,84 м (1H, CH₂), 3,95 м (1H, CH₂), 4,55 м (1H, CH₂), 4,65 м (1H, CH), 7,27 м (1H, ArH), 7,51 м (2H, ArH), 8,78 уш.с (3H, NH₃).

7-Хлоро-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4f). Вихід 65 %, $T_{\text{пл}}=198$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,08 м (1H, CH₂), 2,83 м (1H, CH₂), 3,97 м (1H, CH₂), 4,55 м (1H, CH₂), 4,65 м (1H, CH), 7,23 д (1H, ArH, $J=8,1$ Гц), 7,66 м (2H, ArH), 8,69 уш.с (3H, NH₃).

7-Бромо-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4g). Вихід 70 %, $T_{\text{пл}}=192$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,10 м (1H,

CH₂), 2,86 м (1H, CH₂), 3,96 м (1H, CH₂), 4,52 м (1H, CH₂), 4,65 м (1H, CH), 7,16 д (1H, ArH, $J=8,5$ Гц), 7,76 м (2H, ArH), 8,78 уш.с (3H, NH₃).

7-Метокси-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4h). Вихід 62 %, $T_{\text{пл}}=202$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,06 м (1H, CH₂), 2,80 м (1H, CH₂), 2,77 с (3H, OCH₃), 3,85 м (1H, CH₂), 4,47 м (1H, CH₂), 4,58 м (1H, CH), 7,14 д (1H, ArH, $J=7,8$ Гц), 7,22 м (2H, ArH), 8,73 уш.с (3H, NH₃).

9-Метил-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4i). Вихід 62 %, $T_{\text{пл}}=170$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,06 м (1H, CH₂), 2,26 с (3H, CH₃), 2,85 м (1H, CH₂), 3,90 м (1H, CH₂), 4,49 м (1H, CH₂), 4,69 м (1H, CH), 7,11 т (1H, ArH, $J=7,6$ Гц), 7,51 д (1H, ArH, $J=6,6$ Гц), 7,60 д (1H, ArH, $J=7,8$ Гц), 8,66 уш.с (3H, NH₃).

9-Ізопропіл-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4j). Вихід 67 %, $T_{\text{пл}}=190$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 1,20 д (6H, CH₃, $J=6,8$ Гц), 2,06 м (1H, CH₂), 2,83 м (1H, CH₂), 2,89 м (1H, CH(CH₃)₂), 3,90 м (1H, CH₂), 4,52 м (1H, CH₂), 4,70 м (1H, CH), 7,20 т (1H, ArH, $J=7,3$ Гц), 7,56 д (1H, ArH, $J=7,8$ Гц), 7,64 д (1H, ArH, $J=7,6$ Гц), 8,59 уш.с (3H, NH₃).

9-Фторо-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4k). Вихід 64 %, $T_{\text{пл}}=198$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,11 м (1H, CH₂), 2,85 м (1H, CH₂), 4,04 м (1H, CH₂), 4,58 м (1H, CH₂), 4,72 м (1H, CH), 7,22 м (1H, ArH), 7,58 м (2H, ArH), 8,71 уш.с (3H, NH₃).

9-Метокси-4-аміно-3,4-дигідро-1-бензоксепін-5(2H)-он (4l). Вихід 60 %, $T_{\text{пл}}=245$ °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.ч.) 2,06 м (1H, CH₂), 2,80 м (1H, CH₂), 3,81 с (3H, OCH₃), 3,87 м (1H, CH₂), 4,50 м (1H, CH₂), 4,65 м (1H, CH), 7,14 т (1H, ArH, $J=7,8$ Гц), 7,30 м (2H, ArH), 8,62 уш.с (3H, NH₃).

Synthesis of 4-amino-3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-ones

O.V. Borovykov, S.S. Lukashov, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotno Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. An efficient synthesis of 4-amino-3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-ones has been developed. 4-Amino-3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-ones were prepared by the reaction of 3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-one oximes with benzenesulphonyl chloride in the Neber rearrangement conditions.

Keywords: 4-amino-3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-ones, 3,4-dihydro-2H-1,6-benzoxazocin-5(6H)-one, 3,4-dihydro-1-benzoxepin-5(2H)-one O-(phenylsulphonyl)-oxime.

Перелік літератури

1. F. Hoffmann-La Roche AG; Hoffmann-La Roche Inc.; Han, Xiaochun; Lou, Yan; Michoud, Christophe; Mischke, Steven Gregory; Remiszewski, Stacy; Rupert, Kenneth Carey Patent: WO2014/9495 A1, 2014.

2. Vallin K.S., Sterky K.J., Nyman E., Bernstrom J., From R., Linde C., Minidis A.B., Nolting A., Narhi K., Santangelo E.M., Sehgelmeble F.W., Sohn D., Strindlund J., Weigelt D. N-1-Alkyl-2-oxo-2-aryl amides as novel antagonists of the TRPA1 receptor // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2012. — Vol. 22, No. 17. — P. 5485-5492.

3. Timothy M. Shoup, John P. McCauley, David F. Lee Jr., Rui Chen, Marc D. Normandin, Ali A. Bonab, Georges El Fakhri, Neil Vasdev. Synthesis of the dopamine D₂/D₃ receptor agonist (+)-PHNO via supercritical fluid chromatography: preliminary PET imaging study with [3-¹¹C]-(+)-PHNO // *Tetrahedron Letters*. — 2014. — Vol. 55, No. 3. — P. 682-685.

4. Vishnu K. Tandon, Anoop K. Awasthi, Hardesh K. Maurya Pushyamitra Mishra. InBr₃⁻ and AgOTf-catalyzed beckmann rearrangement of (*E*)-benzoheterocyclic oximes // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 2012. — Vol. 49, No. 2. — P. 424-427.