



## СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ МОРФОЛИНСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ИЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ

Л. И. Савина<sup>1</sup>, А. А. Соколов<sup>2</sup>

Луиза Ильинична Савина, магистрант, Александр Андреевич Соколов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник

<sup>1</sup>Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, [torose@mail.ru](mailto:torose@mail.ru)

### Ключевые слова:

*N*-(2-нитро-4-*R*-фенил)морфолины, 3,4-дигидро-1*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазины, восстановительная гетероциклизация, окислительная гетероциклизация

**Аннотация.** Исследован процесс восстановления *N*-(2,4-динитрофенил)морфолина в кислой среде хлоридом олова (II). Установлено, что в данных условиях образуется смесь продуктов реакций восстановления, хлорирования и гетероциклизации. Разработана методика получения конденсированных 3,4-дигидро-1*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазинов путем восстановления (2-нитро-4-*R*-фенил)морфолина в 5-*R*-2-пиперидин-1-иланилины с последующей окислительной гетероциклизацией надмуравьиной кислотой.

### Для цитирования:

Савина Л.И., Соколов А.А. Синтез конденсированных морфолинсодержащих систем восстановительной или окислительной гетероциклизацией // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 3. С. 17-23. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/issue/view/2023-4-3>

### Введение

Азагетероциклы являются частым структурным мотивом в фармацевтических препаратах и иных биологически активных соединениях [1, 2]. При этом среди насыщенных гетероциклов наиболее распространены пиперидин, пиперазин и пирролидин [1, 3]. В то же время конденсированные би- и трициклические системы, содержащие морфолин и ароматические кольца, встречаются гораздо реже в виду сложностей их синтеза, хотя ряд из них проявляет высокую биологическую активность [4-9]. Это сильно увеличивает стоимость подобных веществ и препятствует производству широкого круга полезных соединений на их основе.

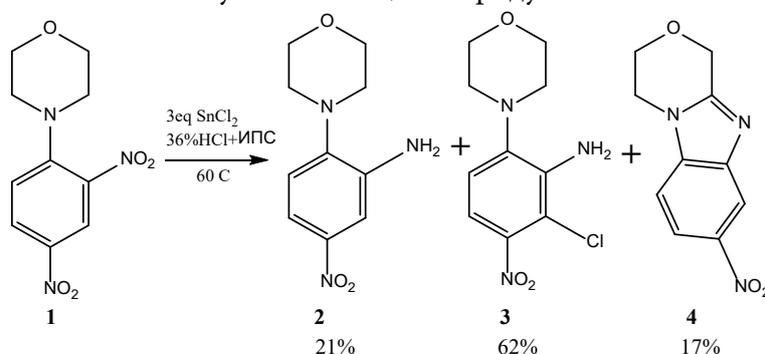
Удобным и простым способом решения проблемы представляется восстановительная гетероциклизация нитроароматических соединений, имеющих морфолин в качестве заместителя, либо окислительная гетероциклизация анилинов.

Целью данной работы является разработка методик получения трициклических конденсированных производных морфолина – 3,4-дигидро-1*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазинов.



### Основная часть

На первом этапе была исследована возможность восстановительной гетероциклизации нитроароматических структур, позволяющая в одну стадию достичь цели работы. В качестве модельного соединения был выбран доступный и недорогостоящий N-(2,4-динитрофенил)морфолин (**1**). В качестве восстановителя использовали хлорид олова (II), ранее успешно применявшийся для гетероциклизации пиридин- и пиперидинсодержащих систем [10]. В качестве растворителя для субстрата был взят изопропиловый спирт, а для соли металла переменной валентности – 36%-ный раствор HCl. Синтез вели при температуре 60 °С и соотношении **1**: SnCl<sub>2</sub> = 1:3. Восстановитель прикапывали в колбу с субстратом в течение 2,5 часов, далее перемешивали ещё 0,5 часа. После окончания реакции смесь нейтрализовали и экстрагировали горячим хлороформом. Отогнав растворитель, получили сухой остаток, который проанализировали <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопией. Было установлено, что продукт является смесью трех веществ.



В первом из них присутствовал широкий синглет от двух протонов первичной аминогруппы (5,36 м.д.). Также наблюдались три ароматических протона и два сигнала от морфолинового цикла. Вещество было идентифицировано как 2-морфолин-5-нитроанилин (**2**) и было получено в чистом виде восстановлением **1** в 8%-ном растворе HCl при 40 °С (рис. 1).

Второе соединение отличалось от **2** наличием только двух, а не трех ароматических протонов в виде *орто*-расположенных дублетов с «эффектом крыши», смещенных в более слабое поле относительно 2-морфолин-5-нитроанилина. Таким образом, в молекуле отсутствовал атом водорода у углерода С<sub>6</sub> бензольного кольца, что возможно при его замещении на атом/группу атомов, например, на галоген. Таким спектральным данным соответствовал 6-хлор-2-морфолин-5-нитроанилин (**3**), далее синтезированный в чистом виде восстановлением **1** в 36%-ном растворе HCl при 60 °С при внесении хлорида олова (II) без прикапывания (рис. 2).

Третье вещество в отличие от **2** и **3** не содержало сигнала от аминогруппы. Кроме того, в алифатической области вместо восьми протонов морфолинового фрагмента наблюдалось только шесть. При этом химические сдвиги ядер водорода азатетрацикла были более дифференцированы по сравнению с **2** и **3** – сигналов было три, и один из них смещался значительно в более слабое поле (до 5,01 м.д.), что было характерно и для водородов при атоме С<sub>1</sub> в другой конденсированной трициклической системе – 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолах [10]. Пики всех трех ароматических



протонов были смещены в область слабого поля на 0,74–0,90 м.д. относительно вещества **2**. Соединение было идентифицировано как 8-нитро-3,4-дигидро-1Н-бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,4]оксазин (**4**) и было синтезировано в дальнейшем в чистом виде окислительной гетероциклизацией. Для гетероцикла помимо  $^1\text{H}$  ЯМР были записаны  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (рис. 3) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектры.

В углеродном спектре трициклического конденсированного продукта наблюдалось 10 сигналов: три в алифатической области в диапазоне 43,1–65,1 м.д., а также семь сигналов в ароматической области со значениями химических сдвигов от 110,0 до 153,1 м.д. При этом четыре пика имели пониженную интенсивность, характерную для четвертичных атомов углерода.

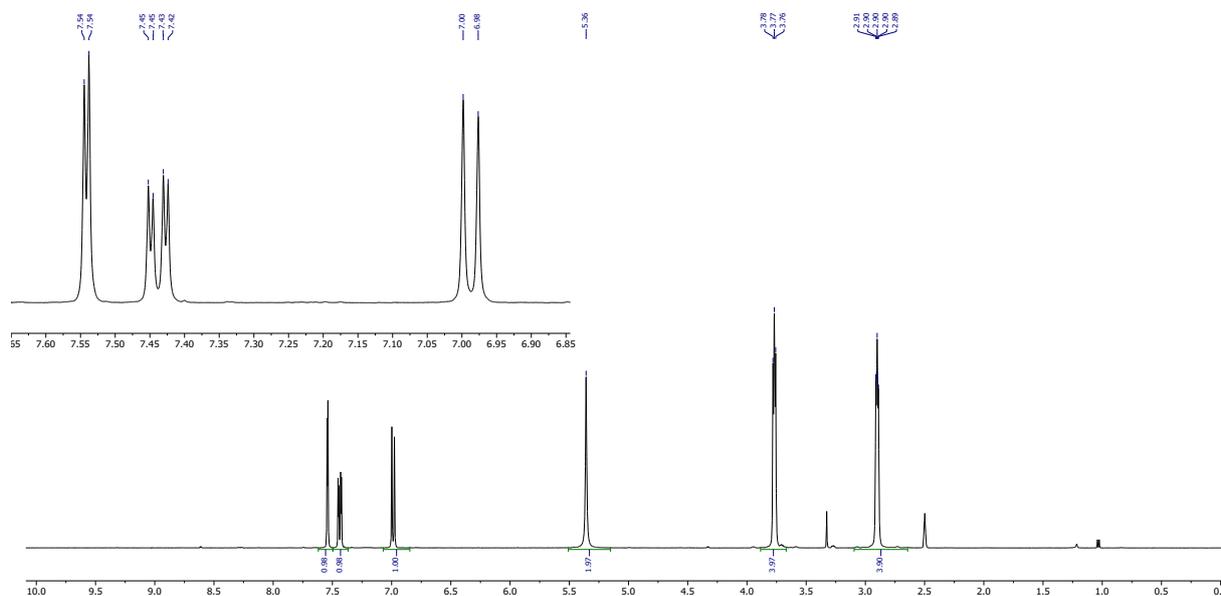


Рис. 1.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 2-морфолин-5-нитроанилина (Bruker DRX400, SF = 400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )

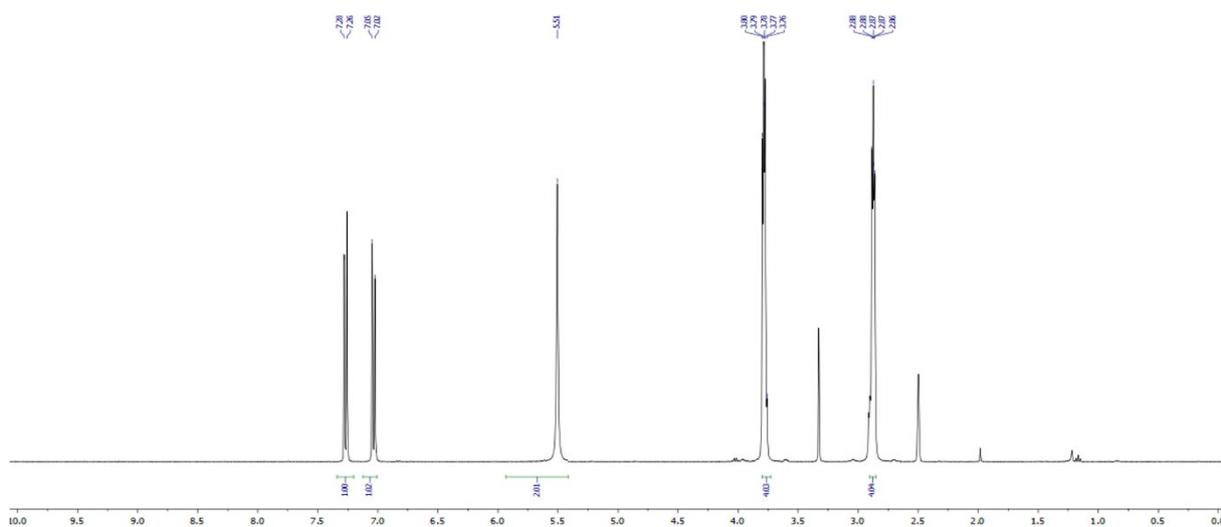


Рис. 2.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 6-хлор-2-морфолин-5-нитроанилина (Bruker DRX400, SF = 400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )

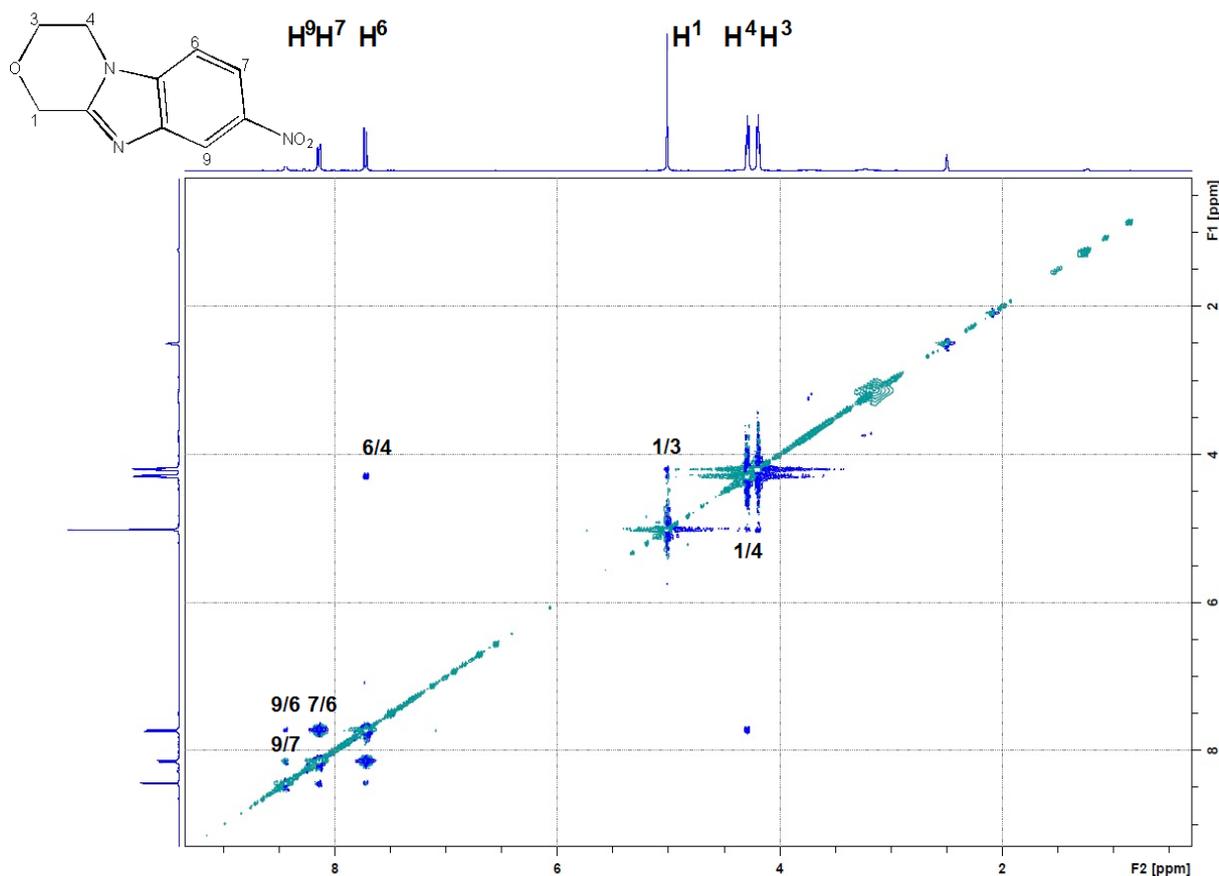


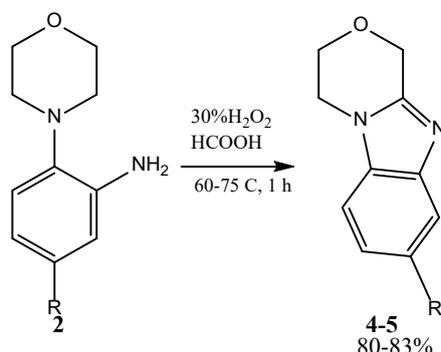
Рис. 3.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр 8-нитро-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,4]оксазина (Bruker DRX400, SF = 400 МГц, растворитель и внутренний стандарт  $\text{DMSO-}d_6$ )

Таким образом, восстановление N-(2,4-динитрофенил)морфолина в вышеназванных условиях приводило к образованию продуктов восстановления, галогенирования и гетероциклизации в количестве 21, 62 и 17% соответственно. Для увеличения доли желаемого вещества **4** было проведено варьирование количества вносимого восстановителя, а также температуры и концентрации кислоты. Было установлено, что снижение массы прикапываемого хлорида олова (II) повышало относительный выход **4**, но в реакционной массе оставался непрореагировавший субстрат, что затрудняло выделение. Снижение температуры и/или концентрации HCl способствовало уменьшению количества продукта гетероциклизации.

Приведенные результаты свидетельствовали о малоэффективности исследованного метода для синтеза конденсированных производных морфолина. В связи с этим было опробован другой, двухстадийный подход к их получению. На первом этапе проводили восстановление соединения **1** в **2**, с последующей окислительной гетероциклизацией на втором этапе. Её осуществляли надмуравьиной кислотой, образующейся смешением 30%-ного раствора пероксида водорода с концентрированной муравьиной кислотой. Синтез вели при температуре 60 °С прикапыванием к пероксиду HCOOH с последующим перемешиванием при 75 °С в течение 60 минут. Анализ продукта реакции показал наличие только требуемого **4** в количестве 83%. Для подтверждения применимости



предложенной методики по ней был получен 8-бром-3,4-дигидро-1Н-бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,4]оксазин (5), спектральные данные которого соответствовали литературным [11].



В результате проведенного исследования была отработана методика формирования бензимидазолов, содержащих конденсированный с ними морфолиновый фрагмент.

Синтезированные в результате работы вещества интересны в качестве субстратов для дальнейшей структурной модификации с целью получения биологически активных веществ.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Poly Therm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов веществ. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО  $\delta$  2.50 м.д. или хлороформ  $\delta$  7.26 м.д.) и ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО  $\delta$  40.5 м.д. или хлороформ  $\delta$  77.4 м.д.) спектрах. Для съёмки двумерного спектра использовали стандартные методики фирмы Bruker. Время смешивания в NOESY-спектрах составляло 0,3 с.

#### Методика синтеза 2-морфолин-5-нитроанилина

В трехгорлую колбу на 100 мл, снабженную мешалкой, термометром и холодильником Либиха, внесли N-(2,4-динитрофенил)морфолин массой 0,500 г (0,002 моль) и растворили в 20 мл изопропилового спирта при нагревании. В стакан на 50 мл внесли хлорид олова (II) двухводный массой 0,671 г (0,003 моль) и прилили к нему 20 мл 8%-ного раствора соляной кислоты. Оба раствора довели до температуры 50 °С. При достижении температуры восстановитель разом внесли в колбу и вели реакцию в течение 0,5 ч. После окончания синтеза реакцию смесь из колбы перенесли в стакан на 250 мл. В него добавили кусок льда и при перемешивании прибавили 25%-ный водный раствор аммиака до pH = 7-8. После экстрагировали три раза 30 мл кипящего хлороформа. Объединенный экстракт перенесли в перегонную колбу и отогнали растворитель.

2-морфолин-5-нитроанилин (2). Выход 0,40 г (91%).  $T_{\text{пл.}} = 146,5\text{--}148,5$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J /Гц): 2.64-3.09 (м, 4H, морфолин), 3.67-3.88 (м, 4H, морфолин), 5.36 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.99 (д, 1H, H<sup>3</sup>, J 8.7 Гц), 7.44 (дд, 1H, H<sup>4</sup>, J 8.7 Гц, 2.7 Гц), 7.54 (д, 1H, H<sup>6</sup>, J 2.7 Гц).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 50.5, 66.9, 108.8, 112.8, 119.2, 143.4, 144.0, 144.7.



### Методика синтеза 6-хлор-2-морфолин-5-нитроанилина

В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную мешалкой, термометром и холодильником Либиха внесли N-(2,4-динитрофенил)морфолин массой 1,000 г (0,004 моль) и растворили в 40 мл изопропилового спирта при нагревании. В это же время в стакан на 100 мл внесли хлорид олова (II) двухводный массой 2,708 г (0,012 моль) и прилили к нему 40 мл 36%-ного раствора соляной кислоты. Оба раствора довели до температуры 60 °С. При достижении температуры восстановитель разом внесли в колбу и вели реакцию в течение 0,5 ч, после этого реакционную смесь охлаждали, подщелачивали до pH = 7-8 водным аммиаком, экстрагировали горячим хлороформом 5 раз по 30 мл, отфильтровывали гидроксид олова (IV) под вакуумом. Хлороформ отгоняли. Полученный сухой остаток очищали перекристаллизацией в изопропиловом спирте.

6-хлор-2-морфолин-5-нитроанилин (3). Выход 0,76 г (75%).  $T_{пл.} = 162-165$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.87 (м, 4H, морфолин), 3.76 (м, 4H, морфолин), 5.51 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.04 (д, 1H, H<sup>3</sup>, J 8.6 Гц), 7.27 (д, 1H, H<sup>4</sup>, J 8.6 Гц).

### Методика синтеза 8-R-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазинов

В трехгорлую колбу на 100 мл, снабженную мешалкой, термометром и холодильником Либиха, внесли 5-R-2-морфолин-4-иланилина (0,004 моль), растворили в 6 мл муравьиной кислоты и прикапывали 2 мл 30%-ного раствора перекиси водорода в течение 6 минут. Полученный раствор нагревали до температуры в 60 °С, при которой происходила экзотермическая реакция, а затем нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 1 часа. После этого охлаждали реакционную смесь, подщелачивали до pH = 7-8 водным аммиаком, экстрагировали горячим хлороформом три раза по 30 мл. Хлороформ отгоняли. Полученный сухой остаток очищали перекристаллизацией в хлороформе.

8-нитро-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин (4). Выход 0,82 г (83%).  $T_{пл.} = 203-205$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.16 (т, 2H, морфолин, J 5.2 Гц), 4.29 (т, 2H, морфолин, J 5.2 Гц), 5.01 (с, 2H, морфолин), 7.73 (д, 1H, H<sup>6</sup>, J 8.9 Гц), 8.15 (дд, 1H, H<sup>7</sup>, J 8.9 Гц, 2.2 Гц), 8.44 (д, 1H, H<sup>9</sup>, J 2.2 Гц).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц): 43.1, 63.8, 65.1, 110.0, 115.4, 118.1, 139.2, 142.3, 143.8, 153.1.

8-бром-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин (5). Выход 0,79 г (80%).  $T_{пл.} = 208-209$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.11-4.22 (м, 4H, морфолин), 5.01 (с, 2H, морфолин), 7.19 (д, 1H, H<sup>6</sup>, J 8.6 Гц), 7.36 (дд, 1H, H<sup>7</sup>, J 8.6 Гц, 1.4 Гц), 7.84 (д, 1H, H<sup>9</sup>, J 1.4 Гц).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): 42.2, 63.9, 65.5, 110.0, 115.6, 122.5, 125.5, 133.1, 144.1, 149.1.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-3459.2022.1.3.*

### Список источников

1. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57, iss. 24. P. 10257-10274. DOI: 10.1021/jm501100b. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501100b>



2. **Begunov R.S., Sokolov A.A.** One-pot Reduction and Halogenation of N-(2,4-dinitrophenyl)piperidine // *From chemistry towards technology Step-By-Step*. 2022. Vol. 3, no. 2. P. 92-97. DOI: 10.52957/27821900\_2022\_02\_92. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>
3. **Mokhova L.A., Sokolov A.A.** Synthesis of pyridine- and piperidine-containing polycyclic compounds based on 2,6-dinitrohalogenbenzenes // *From chemistry towards technology Step-By-Step*. 2022. Vol. 3, no. 3. P. 106-115. DOI: 10.52957/27821900\_2022\_03\_106. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no3>
4. **Wang H., Meng Y., Yang J., Huang H., Zhao Y., Zhu C., Wang C., Liu F.-W.** Design, synthesis and anti-tumour activity of novel 5(6)-amino-benzimidazolequinones containing a fused morpholine // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 238. 114420. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114420. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523422003221>
5. Patent №8288376 B2 US. Tricyclic N-heteroaryl-carboxamide derivatives containing a benzimidazole unit, method for preparing same and their therapeutic use / **Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N.** Publ. 2012.
6. Patent № 9200008 B2 US. Heterocyclic compound and p27Kip1 degradation inhibitor / **Uchida H., Asagarasu A., Matsui T.** Publ. 2015.
7. Patent №10266532 B2 US. Tricyclic modulators of TNF signaling / **Breinlinger E.C., Cox P.B., Dietrich J.D., Frank K.E., Friedman M.M., Li H.-Q., Longenecker K.L., Osuma A.T., Rowley A.M., Vasudevan A., Wilson N.S., Daanen J., Djuric S., Dombrowski A.W., Gomtsyan A., Schmidt R.** Publ. 2019.
8. Patent №2020/0087283 A1 US. Compounds for treating certain leukemias / **Romero F.A., Kirschberg T.A., Halcomb R., Xu Y.** Publ. 2020.
9. Patent №10889571 B2 US. Substituted benzoimidazoles and imidazo[4,5-c]pyridines for treating certain leukemias / **Romero F.A., Kirschberg T.A., Halcomb R., Xu Y.** Publ. 2021.
10. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Filimonov S.I.** Synthesis of Quinone Derivatives of Benzannellated Heterocycles with Bridgehead Nitrogen // *Rus. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56, no. 8. P. 1383-1391. DOI: 10.1134/S1070428020080084. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428020080084>
11. **Fagan V., Bonham S., McArdle P., Carty M.P., Aldabbagh F.** Synthesis and Toxicity of New Ring-Fused Imidazo[5,4-f]benzimidazolequinones and Mechanism Using Amine N-Oxide Cyclizations // *Eur. J. Org. Chem.* 2012. Vol. 2012, iss. 10. P. 1967-1975. DOI: 10.1002/ejoc.201101687. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejoc.201101687>

Поступила в редакцию 08.09.2023

Одобрена после рецензирования 15.09.2023

Принята к опубликованию 19.09.2023