

# Синтез арилових 1,4-оксазинів та 1,4-оксазепінів

Маргожата Шміст, Галина Квецень

Інститут органічної технології, західнопоморський університет технології, Щечін, ПОЛЬЩА, Ал. П'ястув 42, E-mail: maugustyniak@zut.edu.pl, kwh@zut.edu.pl

1,4-оксазинові and 1,4-оксазепінові речовини – дуже цікаві структурні одиниці, які зустрічаються у багатьох синтетичних та природних сполуках. Арилові компоненти цих кільцевих систем добре відомі через свої цікаві біологічні та фармацевтичні властивості. Тому синтез цих шести- та семичленних гетероциклічних систем є на сьогодні дуже цікавою темою для досліджень.

Ця дослідницька робота представляє синтез 1,4-бензоксазин-3-он та 1,4-нафтоксазепін-3-он.

Синтез нафталінових 1,4-оксазепін-3-он заснований на відновлювальному амінуванні відповідних формілових ефірів та проходить наступні стадії: синтез азинів цих формілових ефірів з допомогою реакції з гідратом гідразину та відновлення цих азинів до рівня цільових продуктів (див.схему 1). Відновлення виконувалося з використанням алюмінієвого сплаву у якості відновлювального середовища та призвело до середнього виходу 2-алкіл-1,4-нафтоксазепін-3-он.

З іншого боку, як бензинові так і нафталінові 1,4-оксазини були підготовлені з допомогою каталітичного відновлення відповідних нітроєфірів до проміжних нітроєфірів, які піддаються синхронній інтрамолекулярній циклізації до цільового результату 2-алкіл-1,4-бензо- або 2-алкіл-1,4-нафтоксазин-3-он (див. схему 2). Таке відновлення проводилося з допомогою 10% паладієвого каталізатора на вуглеводному носії та привело до очікуваної продукції у хороших та першокласних виходах.

Отримана продукція буде використана як проміжна у синтезі новоутворених компонентів, які очевидно володіють біологічними та фармакологічними властивостями. Тип цієї активності залежить від замінників синтезованих арилових гетероциклів. Припускають, що галогенові компоненти можна використовувати у якості пестицидів, а аміно-компоненти можуть використовуватися для створення нових барвників або протиракових препаратів.

Ці дослідження проводяться як частина докторської дисертації..

Переклад виконано в Агенції перекладів PIO  
www.pereklad.lviv.ua

# Synthesis of aryl-fused 1,4-oxazines and 1,4-oxazepines

Małgorzata Śmist, Halina Kwiecień

Institute of Organic Technology, West Pomeranian University of Technology, Szczecin, POLAND, Al. Piastów 42, E-mail: maugustyniak@zut.edu.pl, kwh@zut.edu.pl

*Simple routes for the synthesis of 1,4-benzoxazin-3-ones, 1,4-naphthoxazin-3-ones and 1,4-naphthoxazepin-3-ones are described herein. 1,4-Naphthoxazepin-3-ones were prepared by reductive amination of appropriate formyl esters. This synthesis proceeded via azines which underwent reduction with the use of aluminum amalgam and subsequent ring closure. On the other hand, derivatives of aryl-fused 1,4-oxazines were obtained from corresponding nitro esters by catalytic reduction with hydrogen and simultaneous intramolecular cyclization of amine intermediate.*

**Keywords** – 1,4-benzoxazines, 1,4-naphthoxazines, 1,4-naphthoxazepines, azines, reduction

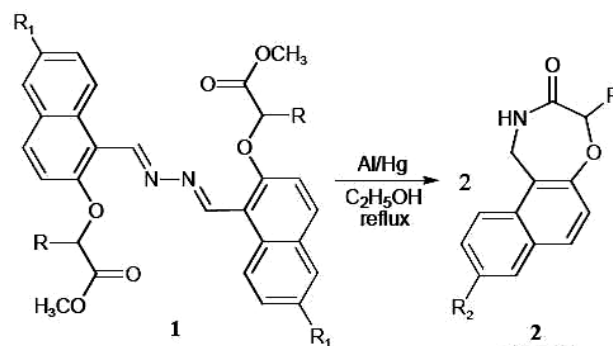
## I. Introduction

The 1,4-oxazine and 1,4-oxazepine ring systems are the basic skeletons of numerous compounds possessing important pharmacological properties. For example, substituted benzo[1,4]oxazines have been reported as hypoxia target compounds for cancer therapeutics<sup>[1]</sup> and also as potassium channel modulators<sup>[2]</sup>. Some of benzo[1,4]oxazepin-5-ones are known for showing anti-ischemic effects<sup>[3]</sup> whereas 7-arylbenzo[1,4]oxazepin-2-ones were synthesised and evaluated as non-steroidal progesterone receptor (PR) modulators<sup>[4]</sup>.

As a part of our research for novel compounds with biological activity, we report here a simple route for obtaining aryl-fused 1,4-oxazin-3-ones and 1,4-oxazepin-3-ones.

## II. Synthesis of aryl-fused 1,4-oxazines

2-Alkyl-1,4-naphthoxazepin-3-ones (**2**) were obtained by reduction of appropriate azines of methyl 2-(2-formyl-1-naphthoxy)alkanoates (**1**, R<sub>1</sub>=H) or methyl 2-(1-formyl-6-nitro-2-naphthoxy)alkanoates (**1**, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>), as it is presented in scheme 1.



R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>1</sub> = H, NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, NH<sub>2</sub>

\*Relative percentage based on GC/MS chromatographic area

Scheme 1

The reduction was carried out using aluminum amalgam as a reducing agent in refluxing ethanol for 4 hours. As a result of the reaction first the amine intermediate formation takes place and it is followed by simultaneous ring closure to target compounds. This process gave oil products which were crystallized from acetone and gave colourless or beige precipitate of desired 2-alkyl-1,4-naphthoxazepin-3-ones.

The azines were prepared from corresponding formyl esters, i.e. methyl 2-(2-formyl-1-naphthoxy)alkanoates or methyl 2-(1-formyl-6-nitro-2-naphthoxy)alkanoates, by reaction with hydrazine hydrate. It was realised in ethanol, in the presence of catalytic amounts of acetic acid at room temperature. The azines precipitated from the solution after a few minutes as pale yellow crystals.

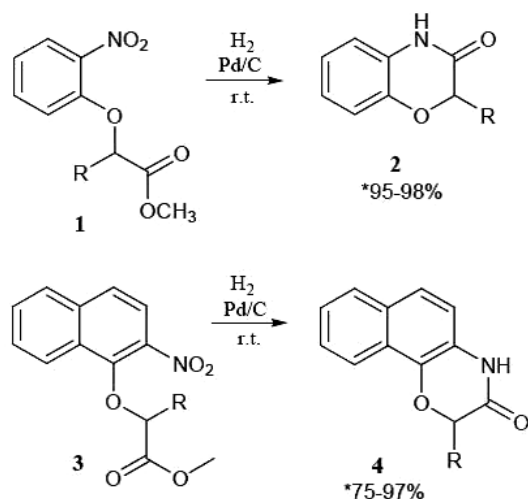
The formyl esters were obtained by O-alkylation of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde or 2-hydroxy-6-nitro-1-naphthaldehyde with methyl 2-bromoalkanoates (butanoate, pentanoate and hexanoate). This condensation was carried out in dimethylformamide solution in the presence of anhydrous potassium carbonate and lasted 4 hours.

All structures were identified by GC/MS,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR analyses.

The 1,4-naphthoxazepines will be used in construction of novel compounds possessing various biological or pharmacological activity.

### III. Synthesis of 1,4-naphthoxazepines

The products: 2-alkyl-6-amino-1,4-benzoxazin-3-ones (**2**) and 2-alkyl-1,4-naphthoxazin-3-ones (**4**) were prepared by catalytic reduction of appropriate esters such as methyl 2-(2-nitrophenoxy)alkanoates (**1**) and methyl 2-(2-nitro-1-naphthoxy)alkanoates (**3**), respectively (see scheme 2).



\* Relative percentage based on GC/MS chromatographic area

Scheme 2

The reduction was carried out in methanol, in the presence of 10% palladium on activated coal as a catalyst at room temperature for 3.5 hours. As above, first the nitro group was reduced to amino group which afforded fast intramolecular cyclization to desired compounds.

Needed nitro esters were prepared in the same way as formyl esters in Section II.

All structures were identified by GC/MS,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR analyses.

The obtained 1,4-benzoxazin-3-ones will be next subjected to bromination and amination reactions. We assume that bromo derivatives will exhibit pesticidal activity and amino derivatives will be used by us to prepare compounds with anticancer activity or dyes.

### Conclusion

In this paper the synthesis of aryl-fused 1,4-oxazine and 1,4-naphthoxazepine derivatives is reported. The syntheses start from commercially available and cheap materials and are easy to perform. 2-Alkyl-1,4-naphthoxazin-3-ones and 2-alkyl-1,4-benzoxazin-3-ones were obtained by catalytic reduction of an appropriate nitro esters, whereas 2-alkyl-1,4-naphth-oxazepin-3-ones were prepared *via* azines of methyl 2-(1-formyl-2-naphthoxy)-alkanoates. Depending on the substituents, the products can be used as intermediates for the synthesis of new heterocyclic derivatives with potential anticancer activity, novel pesticides or dyes.

### References

- [1] B.C. Das, A.V. Madhukumar, J. Anguiano, S. Mani, "Design, synthesis and biological evaluation of 2H-benzo[*b*][1,4]oxazine derivatives as hypoxia targeted compounds for cancer therapeutics", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 19, pp. 4204-4206, Aug. 2009.
- [2] S. Seville, P. d. Tullio, S. Boverie, M.H. Antoine, P. Lebrun, B. Pirotte, "Recent developments in the chemistry of potassium channel activators: the cromakalim analogs", *Curr. Med. Chem.*, vol. 11, pp. 1213-1222, May 2004.
- [3] K. Kamei, N. Maeda, K. Nomura, M. Shibata, R. Katsuragi-Ogino, M. Koyama, M. Nakajima, T. Inoue, T. Ohno, T. Tatsuoka, "Synthesis, SAR studies, and evaluation of 1,4-benzoxazepine derivatives as selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists with neuroprotective effect: Discovery of Piclozotan", *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 14, pp. 1978-1992, Mar. 2006.
- [4] P. Zhang, J.C. Kern, E.A. Terefenko, A.Fensome, R. Unwalla, Z. Zhang, J. Cohen, T.J. Berroddin, M.R. Yudt, R.C. Winneker, J. Wrobel, "7-Aryl 1,5-dihydro-benzo[*e*][1,4]oxazepin-2-ones and analogs as non-steroidal progesterone receptor antagonists", *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, pp. 6589-6600, Jul. 2008.