

Д. С. Шапенова (асс.), М. К. Беяцкий (к.х.н., доц.)

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИНОВ И 2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-3(4Н)-ОНА

Тюменский государственный университет,

кафедра органической и экологической химии

625003, г. Тюмень, ул. Перекопская, д. 15а; тел. (7345) 2452187 доб. 15223, e-mail: dshapenova@utmn.ru

D. S. Shapenova, M. K. Belyatskii

ALKYLATION OF 2H-1,4-BENZOXAZINES AND 2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ONE

Tyumen State University

15a, Perekopskaya Str., 625003, Tyumen, Russia; ph. (3452) 452187 ext. 15223, e-mail: dshapenova@utmn.ru

Исследовано взаимодействие карбанионов, генерированных из 2Н-1,4-бензоксазинов под действием LDA, с метилиодидом и этилхлорформиаом. Установлено, что реакция с метилиодидом протекает по атому С2 оксазинового кольца, при взаимодействии же с этилхлорформиаом наряду с продуктом С-ацилирования образуется существенное количество продукта N-ацилирования. Показано, что 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он образует с высокой хемо- и региоселективностью продукт родий-катализируемого присоединения к 1-фенилпропину-1 – N-аллильное производное с разветвленной структурой, тогда как исследованные 2Н-1,4-бензоксазины в данное превращение не вступают.

Ключевые слова: аллилирование; метилиодид; C/N региоселективное алкилирование; 1-фенилпропин-1 циклические имины; этилхлорформиаом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках выполнения государственного задания № 4.9979.2017/5.2.

Хроматомасс-спектрометрические исследования выполнены на базе ЦКП «РПиФХИ» Института химии ТюмГУ.

Шапенова Д.С. благодарит профессора Б. Брайта (университет Альберта-Людвига г. Фрайбурга) за предоставленную возможность провести родий-катализируемое аллилирование в его исследовательской группе.

Imine carbanions generated from 2H-1,4-benzoxazines (LDA treatment) react with methyl iodide as C2-nucleophile. Two products formation was determined in reaction with ethyl chloroformate: C-acylation as a major and N-acylation as a minor one. The rhodium-catalyzed regioselective addition of 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one to 1-phenyl-1-propyne furnishing branched N-allylic compound was described. Corresponding 2H-1,4-benzoxazines showed no activity in that conditions.

Key words: allylation cyclic imines; C/N regioselective alkylation; ethyl chloroformate; methyl iodide; 1-phenyl-1-propyne.

The work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in the framework of state task No. 4.9979.2017/5.2.

Chromatomass-spectrometric studies were performed on the basis of the Research Resource Center «Natural Resource Management and Physico-Chemical Research» of the Institute of Chemistry of Tyumen State University.

Shapenova D.S. thanks Professor B. Bright (University of Alberta-Ludwig, Friborg) for the opportunity to conduct rhodium-catalyzed allylation in his research group.

Дата поступления 16.06.18

Биологическая активность 2Н-1,4-бензоксазинов и 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-онов хорошо известна. Среди них, например, найдены агонисты эстрогеновых рецепторов ER β ¹ и эффективные гербициды флумиоксазин и тидиазимин ².

В последнее время большое внимание уделяется каталитическому гидрированию ³⁻⁵ и гидрированию с переносом водорода ⁶⁻⁸ 2Н-1,4-бензоксазинов до соответствующих 3,4-дигидропроизводных, структурный фрагмент которых входит в состав многих лекарственных препаратов, например офлоксацина.

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на большой интерес к 2Н-1,4-бензоксазинам, реакции их алкилирования практически не изучены. Вместе с тем очевидно, что 2Н-1,4-бензоксазины, являясь циклическими имидами, могут подвергаться как N-, так и C-алкилированию (схема 1, соединения **2** и **2'**). Если заместитель R¹ в α -положении относительно имино-группы содержит атом водорода, то возможно также образование продукта **2''**.

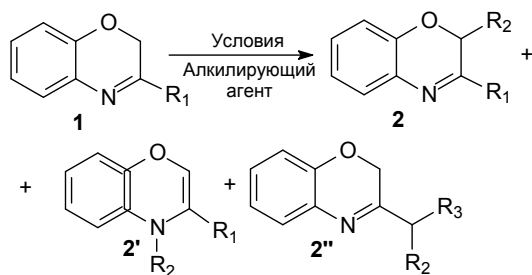


Схема 1. Общая схема алкилирования 3-замещенных 2Н-1,4-бензоксазинов

При анализе химических свойств 3-замещенных 2Н-1,4-бензоксазинов на основе данных ЯМР ¹Н спектроскопии нами было установлено, что эти соединения в нейтральных средах существуют в иминной форме, но способны к енолизации в кислых средах. Наиболее убедительно это было доказано для 3-фенилпроизводного **1a**, енаминовая форма которого **2a** выделена методом препаративной хроматографии в индивидуальном виде. При добавлении к растворам (ТГФ, ДХМ, хлороформ) соединения **1a** протонных кислот (AcOH, TFA, TsOH) наблюдается углубление окраски, а в ЯМР ¹Н спектре появляется новый сигнал при 6.32 м.д., что соответствует протону двойной связи енаминовой формы (схема 2), причем интенсивность этого сигнала увеличивается с течением времени, а при нейтрализации он исчезает.

Мы предположили, что способность к енолизации может быть использована для алкилирования бензоксазинового кольца по атому углерода C2. В связи с этим были исследованы превращения **1** в стандартных условиях: депротонирование диизопропиламидом лития (LDA) с последующим введением алкилирующего агента (схема 3). При алкилировании **1a** метилиодидом был получен 2-метил-3-фенил-2Н-1,4-бензоксазин **3a** с выходом 60%. Его строение подтверждено встречным синтезом и совпадением спектральных характеристик с литературными данными ^{3,9}.

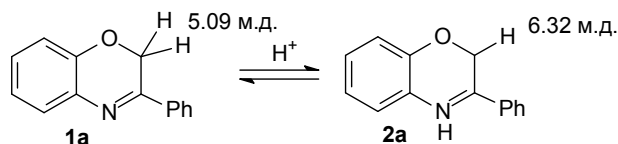


Схема 2. Имино-енаминовая таутомерия **1a**

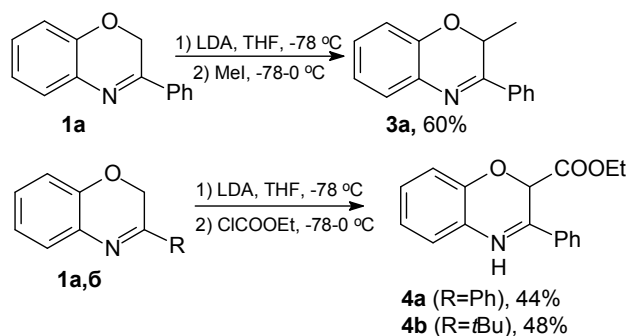


Схема 3. Алкилирование и ацилирование **1a** и **1b**

При проведении алкилирования соединения **1** этилхлорформиатом (схема 3) было установлено, что замещение происходит как по атому C2, так и по атому азота бензоксазинового кольца. На основе анализа данных ЯМР ¹Н спектроскопии сырых продуктов установлено, что C/N – региоселективность алкилирования оксазинов **1a** и **1b** составляет 1.5:1 и 3.5:1 соответственно. При этом 3-фенил-2Н-1,4-бензоксазин **1a** вступает в реакцию с неполной конверсией (58%). О проблеме региоселективности при взаимодействии иминовых карбанионов с этилхлорформиатом упоминается в работе ¹⁰; наряду с основным продуктом C-ацилирования часто образуется и продукт N-ацилирования.

C-Этоксикарбонилированные производные **4a** и **4b** выделены с выходом 44 и 48 %, их строение подтверждено данными ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии и масс-спектрометрии. Протоны при атоме азота этилкарбоксилатов **4a** и **4b** проявляются в ЯМР ¹Н спектре в виде чет-

ких синглетов при 6.72 и 6.67 м.д. соответственно, что указывает на енаминовую форму, то есть двойная связь находится в сопряжении с карбонильной группой. В литературе описаны только N-замещенные 1,4-бензоксазин-2-карбоксилаты^{11–13}; у незамещенного по атому азота 4Н-1,4-бензоксазин-2-карбальдегида протон группы NH дает в спектре ЯМР ¹H уширенный синглет при 5.50 м.д.¹⁴.

В отличие от соединений **1a** и **1б**, 3-метил-2Н-1,4-бензоксазин **1в** и 2,3,4,4а-тетрагидро-1Н-феноксазин **1г**, которые могут давать еще одну енаминовую форму, в вышеописанные превращения не вступают, а деградируют в ходе реакции.

Как было отмечено выше, региоселективность алкилирования 3-замещенных 2Н-1,4-бензоксазинов ранее не изучалась. Но в литературе имеются данные об алкилировании 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-онов: обычно эти соединения в первую очередь алкилируются по атому азота¹⁵, а уже затем по атому С2, даже если это положение активировано электроноакцепторными группами¹⁶.

Известно, что енолизующиеся соединения могут быть присоединены к алленам¹⁷ и алкинам¹⁸ в присутствии комплексов родия с образованием С-аллилпроизводных, но известные примеры ограничены 1,3-дикарбонильными соединениями, которые являются гораздо более сильными СН-кислотами по сравнению с бензоксазинами **1**. В тоже время в аналогичных условиях анилина способны присоединяться к алленам, давая N-аллильные производные с высокими выходами¹⁹.

Опираясь на вышеизложенные факты, с целью получения аллильных производных 2Н-1,4-бензоксазинов мы осуществили поиск условий для родий-катализируемого процесса аллилирования (схема 4). Но все попытки вовлечь в это превращение 2Н-1,4-бензоксазины были безуспешными. Образование продуктов С-аллилирования **5** (также как и продуктов N-аллилирования **5'**) обнаружено не было, что мы связываем с недостаточной кислотностью субстратов и низкой устойчивостью некоторых из них (**1в,г**) в кислых средах.

С другой стороны, недавно было разработано палладий- и родий-катализируемое присоединение к алкинам²⁰ и алленам^{21–23} гетероциклов, в которых амидная группа является частью ароматической системы. Во всех случаях реакция протекает региоселективно с образованием продуктов N-аллилирования линейного (комплексы палладия) или разветвленного (комплексы родия) строения. На основе

этих данных нами осуществлено N-аллилирование 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она **6** 1-фенилпропином-1 в присутствии дифосфиновых комплексов родия и протонных кислот (схема 5, табл. 1). Было установлено, что наибольшие выходы достигаются при использовании в качестве лиганда 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцена в среде ТГФ с добавкой трифторуксусной кислоты (табл. 1, строка 7).

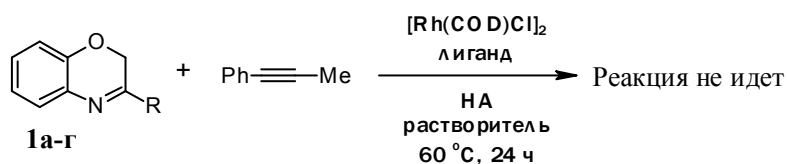
В ЯМР ¹H спектре продукта реакции аллилирования **7** имеются сигналы, характерные для аллильной группы: два дублета триплетов при 5.43 и 5.46 м.д., отвечающие метиленовой группе и дублет дублетов дублетов при 6.47 м.д., которые дают протоны СН-группы двойной связи. Аллильный протон дает сигнал в области 6.72-6.80 м.д., накладывающийся на сигналы ароматических протонов бензоксазинового фрагмента; сигнал смещен в слабое поле, что характерно для метиновых протонов, имеющих в качестве заместителей винильную, фенильную и гетероциклическую амидную группы²¹. Протоны СН₂-группы бензоксазинового кольца проявляются в виде синглета при 4.70 м.д.

Строение продукта **7** также подтверждено данными ЯМР ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектре электронной ионизации самым интенсивным является ион с *m/z* 117 а.е.м., что соответствует [PhCHCH=CH₂]⁺, то есть отрыву заместителя при атоме азота. В масс-спектре, полученном в условиях ионизации электроспреем, пик этого иона также является одним из самых интенсивных.

Таким образом, осуществлены некоторые реакции (классическое алкилирование и родий-катализируемое присоединение к алкинам) 2Н-1,4-бензоксазинов и 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она, позволяющие вводить алкильные группы в оксазиновое кольцо субстратов, причем эти превращения можно осуществить региоселективно. Планируется дальнейшая оптимизация аллилирования 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-онов и продолжение поиска условий для аллилирования 2Н-1,4-бензоксазинов.

Экспериментальная часть

Хроматомасс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Trace GC Ultra (Thermo Scientific) с детектором DSQ II (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 35-350 а.е.м.). Использовали кварцевую капиллярную колонку Thermo TR-5 MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) в режиме программирования температуры от 80 (задер-



1в (R = Me), **1г** (R = 2,3-(CH₂)₄)

Лиганд = dppr (1,2-бис(дифенилфосфино)этан),
 dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен),
 BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил),
 HA = PhCOOH, TsOH, TFA
 растворитель = ТГФ, DCE (1,2-дихлорэтан)

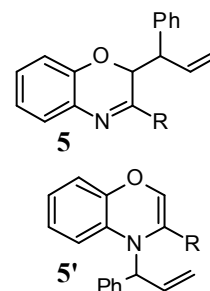


Схема 4. Аллилирование 2Н-1,4-бензоксазинов 1

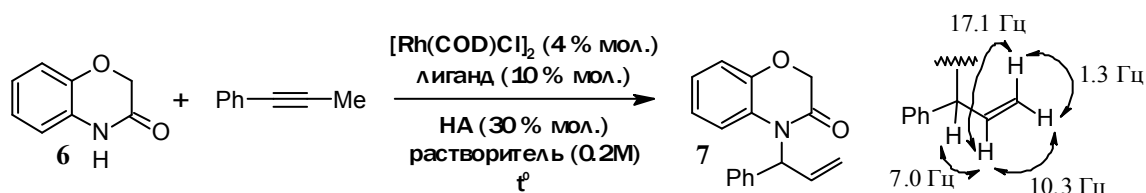


Схема 5. Родий-катализируемое N-аллилирование 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она 6

Таблица 1

Скрининг условий родий-катализируемого аллилирования 6

№ п/п	Лиганд	Кислота НА	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход, % ЯМР/преп.
1	dppf	TFA	DCE	80	48	20/-
2	dppf	TFA	DCE	80	24	30/22
3	dppf	TFA	DCE	60	24	21/-
4	dppf	TsOH	DCE	80	24	25/-
5	dppf	PhCOOH	DCE	80	24	< 10
6	dppf	-	DCE	80	24	Реакция не идет
7	dppf	TFA	ТГФ	80	24	38/33
8	dppr или BINAP	TFA	DCE	80	24	< 10

* Выход ЯМР ¹H определяли относительно дибромметана, эквивалентное количество которого вводили непосредственно в реакционную массу перед анализом

жка 1 мин) до 250 °С со скоростью 15 °С/мин. Температура испарителя 280 °С, температура переходной камеры 260 °С, температура ионизационной камеры 200 °С, время включения детектора 5 мин. Скорость газа-носителя (гелия) – 1.1 мл/мин.

Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Thermo Scientific Exactive (ESI: напряжение 4–5 кВ, температура переходной трубки: 250–300 °С, испаритель: 300–400 °С).

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты в CDCl₃ на приборе Bruker AVANCE II, рабочая частота 400 МГц и 100 МГц, относительно внутреннего стандарта ТМС.

Температуру плавления определяли на цифровом приборе для определения точки плавления SMP10.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil СТХ-1А, элюент – смесь петролейного эфира 40–70 (ПЭ) с этилацетатом

(ЭА). Проявление пластинок осуществляли в хроматографическом облучателе УФС 254/365, на длине волны 254 нм. Для препаративной хроматографии на сухой колонке ²⁴ использовали силикагель фирмы Lachema с зернением 5–40 мкм, для флэш-хроматографии – силикагель 60 фирмы Merck с зернением 40–63 мкм.

3-Фенил-2Н-1,4-бензоксазин (1а), 3-метил-2Н-1,4-бензоксазин (**1в**), 2,3,4,4а-тетрагидро-1Н-феноксазин (**1г**) и 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (**6**) были синтезированы по известным методикам ^{5,9,25,26} соответственно. Встречный синтез 2-метил-3-фенил-2Н-1,4-бензоксазина (**3а**) осуществляли по ³; 2-бромпропиофенон, необходимый для этой реакции, получали в соответствии с ²⁷.

3-трет-Бутил-2Н-1,4-бензоксазин (1б). 0.543 г (2.5 ммоль) 1-(2-нитрофенокси)-3,3-диметилбутанона-2 растворили в 10 мл сухого ТГФ, добавили 0.05 г Pd/C (5% мас.) и 0.473 г

сухого триэтиламина. Через реактор пропускали ток водорода при перемешивании и комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную массу фильтровали, фильтрат промывали 10 мл холодного дихлорметана. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток очищали хроматографией на сухой колонке с деактивацией силикагеля триэтиламинол, элюент ПЭ/ЭА 10:1. Выход 0.380 г (80%), светло-розовая подвижная жидкость, $R_f = 0.69$ (ПЭ/ЭА 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.35 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, ^1H), 7.12 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, ^1H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, ^1H), 6.88 (dq, $J = 7.9, 1.1$ Hz, ^1H), 4.60 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 171.5, 146.7, 133.8, 128.0, 127.3, 122.2, 115.5, 61.6, 38.5, 27.0. HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ONNa}$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, поз. ESI): вычислено: 212.2428, найдено: 212.2424.

3-Фенил-4Н-1,4-бензоксазин (2а). К раствору 63 мг (0.3 ммоль) 3-фенил-2Н-1,4-бензоксазина **1а** в 3 мл безводного ТГФ или 1,2-дихлорэтана в атмосфере аргона добавляли 9 мкл (0.3 ммоль) TFA и перемешивали в течение 8 ч. Растворитель отгоняли, соединения **1а** и **2а** (3:1 по данным ЯМР) разделяли флэш-хроматографией, элюент ПЭ/ЭА 50:3. Выход 6 мг (10%), бледно-желтые кристаллы, $R_f = 0.46$ (ПЭ/ЭА 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.08-8.03 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, ^1H), 7.49 (dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, ^3H), 7.26 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, ^1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, ^1H), 7.09 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H). Масс-спектр (ESI), m/z : 227 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

2-Метил-3-фенил-2Н-1,4-бензоксазин (3а). Раствор 0.209 г (1 ммоль) 3-фенил-2Н-1,4-бензоксазина **1а** в 10 мл безводного ТГФ добавили по каплям к 0.6 мл 2М раствора LDA в ТГФ при -78°C в течение 15 мин. Через 20 мин к этой смеси добавили по каплям раствор 0.150 г (1.1 ммоль) метилиодида в 10 мл ТГФ в течение 40 мин. Дали реакционной массе постепенно нагреться до комнатной температуры, подкислили 10 мл 1М раствора соляной кислоты и экстрагировали 3×10 мл ДЭЭ. Экстракт промыли последовательно по 20 мл насыщенных растворов NaHCO_3 и NaCl , сушили безводным MgSO_4 , фильтровали, растворитель отгоняли, остаток очищали хроматографией на сухой колонке, элюент ПЭ/ДХМ 1:1. Выход 0.134 г (60%), светло-желтая жидкость, при стоянии кристаллизуется, т.пл. $91-92^\circ\text{C}$ (лит. $92-93^\circ\text{C}$ ²⁸), $R_f = 0.67$ (ПЭ/ЭА 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.02-7.92 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.16 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, ^1H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, ^1H), 6.93 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, ^1H), 5.53 (q, $J = 6.9$ Hz, ^1H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, ^3H).

$J = 7.9, 1.4$ Hz, ^1H), 5.53 (q, $J = 6.9$ Hz, ^1H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, ^3H).

Этил-3-фенил-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (4а) синтезировали по вышеприведенной методике из 0.209 г (1 ммоль) 3-фенил-2Н-1,4-бензоксазина (**1а**) и 0.115 г (1.1 ммоль) этилхлорформиата. Продукт очищали хроматографией на сухой колонке, градиентное элюирование ПЭ/ДХМ от 20:1 до 10:6. Выход 0.071 г (44% с учетом конверсии), светло-розовое масло, $R_f = 0.46$ (ПЭ/ЭА 20:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.71-7.63 (m, ^1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, ^1H), 6.67 (s, ^1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, ^3H). HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NNa}$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, поз. ESI): вычислено: 304.2951, найдено: 304.2945.

Этил-3-трет-бутил-4Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксилат (4б) синтезировали по вышеприведенной методике из 0.189 г (1 ммоль) 3-трет-бутил-2Н-1,4-бензоксазина (**1б**) и 0.115 г (1.1 ммоль) этилхлорформиата. Продукт очищали хроматографией на сухой колонке, элюент ПЭ/ДХМ 5:2. Выход 0.126 г (48%), светло-оранжевое масло, $R_f = 0.75$ (ПЭ/ЭА 20:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.37 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, ^1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, ^1H), 6.72 (s, ^1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2, 3\text{H}$), 1.25 (s, 9H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 155.7, 153.2, 140.3, 135.6, 131.3, 126.6, 126.3, 123.2, 115.7, 62.4, 34.9, 30.7, 14.4. HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, поз. ESI): вычислено: 284.3055, найдено: 284.3046.

4-(1-Фенилпропен-2-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (7). В пробирку Шленка в постоянном токе аргона поместили 45 мг (0.3 ммоль) 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она **6**, 6 мг (4% мол.) димера 1,5-циклооктадиенродий (I) хлорида, 16.5 (10% мол.) 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена. Добавили 1.5 мл безводного ТГФ и 6 мкл (30% мол.) TFA, перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавили 45 мкл (1.2 экв.) 1-фенилпропина-1, пробирку герметично закрыли и нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную массу упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией, элюент ПЭ/ЭА 20:1. Выход 30 мг (33%), светло-желтое масло, $R_f = 0.62$ (ПЭ/ЭА 5:1), RT 13.40 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.38-7.22 (m, 5H), 7.01-6.98 (m, ^1H), 6.92 (ddd, $J = 8.1, 6.0, 2.7$ Hz, ^1H), 6.80 - 6.72 (m, ^3H), 6.47 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.0$ Hz, ^1H), 5.46 (dt, $J = 10.3, 1.3$ Hz, ^1H), 5.43 (dt, $J = 17.1, 1.3$ Hz, ^1H), 4.70 (s, 2H). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 165.7, 146.4, 138.0, 133.1, 128.9, 127.7, 127.5, 126.5, 124.0, 122.3, 120.7, 118.3, 117.3, 68.2, 57.8. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{омн.}}$, %): 265 (15.2) $[\text{M}]^+$, 174 (3.2), 120

(17.5), 117 (100), 116 (19.9), 115 (76.3), 91 (34.8), 77 (8.5), 65 (12.9). HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNa}$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, поз. ESI): вычислено: 288.1000, найдено: 288.0995.

Литература

1. Yang W., Wang Y., Ma Z., Gollab R., Stouch T., Seethala R., Johnson S., Zhou R., Gungor T., Feyen J. H. M., Dickson Jr. J. K. Synthesis and structure-activity relationship of 3-arylbenzoxazines as selective estrogen receptor β agonists // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*— 2004.— V.9.— Pp.2327-2330.
2. Huang M.-Z., Luo F.-X., Mo H.-B., Ren Y.-G., Wang X.-G., Ou X.-M., Lei M.-X., Liu A.-P., Huang L., Xu M.-C. Synthesis and herbicidal activity of isoindoline-1,3-dione substituted benzoxazinone derivatives containing a carboxylic ester group // *J. Agric. Food Chem.*— 2009.— V.57.— Pp.9585-9592.
3. Wei S., Feng X., Du H. A metal-free hydrogenation of 3-substituted 2H-1,4-benzoxazines // *Org. Biomol. Chem.*— 2016.— V.14.— Pp.8026-8029.
4. Qin J., Chen F., He Y.-M., Fan Q.-H. Asymmetric hydrogenation of 3-substituted 2H-1,4-benzoxazines with chiral cationic RuMsDPEN catalysts: a remarkable counteranion effect // *Org. Chem. Front.*— 2014.— V.1.— Pp.952-955.
5. Gao K., Yu C.-B., Wang D.-S., Zhou Y.-G. Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 3-Substituted 2H-1,4-Benzoxazines // *Adv. Synth. Catal.*— 2012.— V.354.— Pp.483-488.
6. Aillerie A., Gosset C., Dumont C., Skrzypczak V., Champetter P., Pellegrini S., Bousquet T., Pelinski L. In situ generation of dihydropyridine for the enantioselective transfer hydrogenation of 1,4-benzoxazines // *RSC Advances.*— 2016.— V.6.— Pp.54185-54188.
7. Zhang Z., Ji Y. R., Wojtas L., Gao W.-Y., Ma S., Zaworotko M. J., Antilla J. C. Two homochiral organocatalytic metal organic materials with nanoscopic channels // *Chem. Commun.*— 2013.— V.49.— Pp.7693-7695.
8. Kundu D. S., Schmidt J., Bleschke C., Thomas A., Blechert S. A Microporous Binol-Derived Phosphoric Acid // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2012.— V.51.— Pp.5456-5459.
9. Joung M. J., Ahn J. H., Kim H. M., Yoon N. M., Kim K. W., Kang J. H., Lee S. J. A new convenient method for the synthesis of 2H-1,4-benzoxazine derivatives from nitroketones via intramolecular reductive cyclization // *J. Heterocyclic Chem.*— 2002.— V.39.— Pp.1065-1069.
10. Wittig G., Reiff H. Directed Aldol Condensations // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 1968.— V.7, №1.— Pp.7-14.
11. Melkonyan F., Topolyan A., Karchava A., Yurovskaya M. A general synthesis of N-substituted 1,4-benzoxazine- and 1,4-benzothiazine-2-carboxylates via copper-catalyzed intramolecular amination of arylbromides // *Tetrahedron.*— 2011.— V.67, №36.— Pp.6826-6832.

References

1. Yang W., Wang Y., Ma Z., Gollab R., Stouch T., Seethala R., Johnson S., Zhou R., Gungor T., Feyen J. H. M., Dickson Jr. J. K. [Synthesis and structure-activity relationship of 3-arylbenzoxazines as selective estrogen receptor β agonists]. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2004, vol.9, pp.2327-2330. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.01.099.
2. Huang M.-Z., Luo F.-X., Mo H.-B., Ren Y.-G., Wang X.-G., Ou X.-M., Lei M.-X., Liu A.-P., Huang L., Xu M.-C. [Synthesis and herbicidal activity of isoindoline-1,3-dione substituted benzoxazinone derivatives containing a carboxylic ester group]. *J. Agric. Food Chem.*, 2009, vol.57, pp.9585-9592. doi:10.1021/jf901897f.
3. Wei S., Feng X., Du H. [A metal-free hydrogenation of 3-substituted 2H-1,4-benzoxazines]. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, vol.14, pp.8026-8029. doi: 10.1039/C6OB01556E.
4. Qin J., Chen F., He Y.-M., Fan Q.-H. [Asymmetric hydrogenation of 3-substituted 2H-1,4-benzoxazines with chiral cationic RuMsDPEN catalysts: a remarkable counteranion effect]. *Org. Chem. Front.*, 2014, vol.1, pp.952-955. doi: 10.1039/C4QO00188E.
5. Gao K., Yu C.-B., Wang D.-S., Zhou Y.-G. [Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 3-Substituted 2H-1,4-Benzoxazines]. *Adv. Synth. Catal.*, 2012, vol. 354, pp. 483-488. doi:10.1002/adsc.201100568.
6. Aillerie A., Gosset C., Dumont C., Skrzypczak V., Champetter P., Pellegrini S., Bousquet T., Pelinski L. [*In situ* generation of dihydropyridine for the enantioselective transfer hydrogenation of 1,4-benzoxazines]. *RSC Advances*, 2016, vol.6, pp.54185-54188. doi:10.1039/C6RA04930C.
7. Zhang Z., Ji Y. R., Wojtas L., Gao W.-Y., Ma S., Zaworotko M. J., Antilla J. C. [Two homochiral organocatalytic metal organic materials with nanoscopic channels]. *Chem. Commun.*, 2013, vol.49, pp.7693-7695. doi: 10.1039/C3CC43801E.
8. Kundu D. S., Schmidt J., Bleschke C., Thomas A., Blechert S. [A Microporous Binol-Derived Phosphoric Acid]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, vol.51, pp.5456-5459. doi: 10.1002/anie.201109072.
9. Joung M. J., Ahn J. H., Kim H. M., Yoon N. M., Kim K. W., Kang J. H., Lee S. J. [A new convenient method for the synthesis of 2H-1,4-benzoxazine derivatives from nitroketones via intramolecular reductive cyclization]. *J. Heterocyclic Chem.*, 2002, vol.39, pp.1065-1069. doi: 10.1002/jhet.5570390534
10. Wittig G., Reiff H. [Directed Aldol Condensations]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1968, vol.7, no.1, pp.7-14. doi: 10.1002/anie.196800071
11. Melkonyan F., Topolyan A., Karchava A., Yurovskaya M. [A general synthesis of N-

12. Bartsch H., Ofner M., Schwarz O., Thomann W. 2,3-Dibromo-3,4-dihydro-4H-1,4-benzoxazines and Their Nucleophilic Displacement Reactions: The First Synthesis of 4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazine-3-carbonitrile // *Heterocycles*.— 1984.— V.22, №12.— Pp.2789-2797.
13. Bartsch H., Schwarz O. Die polonovski-reaktion an 3,4-dihydro-4-methyl- 2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsaurederivaten; ein neuer synthesesweg zu 4H-1,4-benzoxazinen. 10. Mitteilung uber studien zur chemie der 1,4-oxazine // *J. Het. Chem.*— 1982.— V.19, №5.— Pp.1189-1193.
14. Bourlot A.-S., Guillaumet G., Merour J.-Y. A straightforward route to 4H-1,4-Benzoxazine-2-carbaldehydes by swern oxidation // *J. Het. Chem.*— 1996.— V.33, №1.— Pp.191-196.
15. Yamomoto T., Hori M., Watanabe I., Tsutsui H., Ikeda S., Ohtaka H. A Practical Synthesis of N-(4-Isopropyl-2, 2-dimethyl-3-oxo-3, 4-dihydro-2H-benzo[1, 4]oxazine-6-carbonyl)guanidine Methanesulfonate (KB-R9032) Utilizing Potassium Fluoride-Alumina Catalyzed N-Alkylation // *Chem. Pharm. Bull.*— 1998.— V.46.— Pp.1317-1320.
16. Rutar A., Kikelj D. Selective Alkylation of 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-Carboxylates // *Synthetic Communications*.— 1998.— V.28, №15.— Pp.2737-2749.
17. Beck T.M., Breit B. Regio- and Enantioselective Rhodium-Catalyzed Addition of 1,3-Diketones to Allenes: Construction of Asymmetric Tertiary and Quaternary All Carbon Centers // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2017.— V.56, №7.— Pp.1903-1907.
18. Beck T.M., Breit B. Regioselective Rhodium-Catalyzed Addition of β -Keto Esters, β -Keto Amides, and 1,3-Diketones to Internal Alkynes // *European Journal of Organic Chemistry*.— 2016.— V.2016, №35.— Pp.5839-5844.
19. Cooke M. L., Xu K., Breit B. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of Branched Allylic Amines by Intermolecular Hydroamination of Terminal Allenes // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2012.— V.51, №43.— Pp.10876-10879.
20. Lu C., Chen D., Chen H., Wang H., Jin H., Huang X., Gao J. Palladium-catalyzed allylation of tautomerizable heterocycles with alkynes // *Org. Biomol. Chem.*— 2017.— V.15.— Pp.5756-5763.
21. Zhou Y., Breit B. Rhodium-Catalyzed Asymmetric N-H Functionalization of Quinazolinones with Allenes and Allylic Carbonates: The First Enantioselective Formal Total Synthesis of (-)-Chaetominine // *Chem. Eur. J.*— 2017.— V.23, №72.— Pp.18156-18160.
22. Parveen S., Li C., Hassan A., Breit B. Chemo-, Regio-, and Enantioselective Rhodium-Catalyzed Allylation of Pyridazinones with Terminal Allenes // *Org. Lett.*— 2017.— V.19, 9.— pp. 2326-2329.
23. Li C., Kahny M., Breit B. Rhodium-Catalyzed Chemo-, Regio- and Enantioselective Addition of 2-Pyridones to Terminal Allenes // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 2014.— V.53, №50.— Pp.13780-13784.
- substituted 1,4-benzoxazine- and 1,4-benzothiazine-2-carboxylates via copper-catalyzed intramolecular amination of arylbromides]. *Tetrahedron*, 2011, vol.67, no.36, pp.6826-6832. doi: 10.1016/j.tet.2011.06.081
12. Bartsch H., Ofner M., Schwarz O., Thomann W. [2,3-Dibromo-3,4-dihydro-4H-1,4-benzoxazines and Their Nucleophilic Displacement Reactions: The First Synthesis of 4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazine-3-carbonitrile]. *Heterocycles*, 1984, vol.22, no.12, pp.2789-2797. doi: 10.3987/R-1984-12-2789.
13. Bartsch H., Schwarz O. [Die polonovski-reaktion an 3,4-dihydro-4-methyl- 2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsaurederivaten; ein neuer synthesesweg zu 4H-1,4-benzoxazinen. 10. Mitteilung uber studien zur chemie der 1,4-oxazine]. *J. Het. Chem.*, 1982, vol.19, no.5, pp.1189-1193. doi: 10.1002/jhet.5570190540.
14. Bourlot A.-S., Guillaumet G., Merour J.-Y. [A straightforward route to 4H-1,4-Benzoxazine-2-carbaldehydes by swern oxidation]. *J. Het. Chem.*, 1996, vol.33, no.1, pp.191-196. doi: 10.1002/jhet.5570330133.
15. Yamomoto T., Hori M., Watanabe I., Tsutsui H., Ikeda S., Ohtaka H. A Practical Synthesis of N-(4-Isopropyl-2, 2-dimethyl-3-oxo-3, 4-dihydro-2H-benzo[1, 4]oxazine-6-carbonyl)guanidine Methanesulfonate (KB-R9032) Utilizing Potassium Fluoride-Alumina Catalyzed N-Alkylation. *Chem. Pharm. Bull.*, 1998, vol. 46, pp. 1317-1320. doi: 10.1248/cpb.46.1317.
16. Rutar A., Kikelj D. [Selective Alkylation of 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-Carboxylates]. *Synthetic Communications*, 1998, vol.28, no.15, pp.2737-2749. doi: 10.1080/00397919808004847.
17. Beck T.M., Breit B. [Regio- and Enantioselective Rhodium-Catalyzed Addition of 1,3-Diketones to Allenes: Construction of Asymmetric Tertiary and Quaternary All Carbon Centers]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, vol.56, no.7, pp.1903-1907. doi: 10.1002/anie.201610577.
18. Beck T.M., Breit B. [Regioselective Rhodium-Catalyzed Addition of β -Keto Esters, β -Keto Amides, and 1,3-Diketones to Internal Alkynes]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol.2016, no.35, pp.5839-5844. doi: 10.1002/ejoc.201601230.
19. Cooke M. L., Xu K., Breit B. [Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of Branched Allylic Amines by Intermolecular Hydroamination of Terminal Allenes]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, vol.51, no.43, pp.10876-10879. doi: 10.1002/anie.201206594.
20. Lu C., Chen D., Chen H., Wang H., Jin H., Huang X., Gao J. [Palladium-catalyzed allylation of tautomerizable heterocycles with alkynes]. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, vol.15, pp.5756-5763. doi: 10.1039/C7OB01119A.
21. Zhou Y., Breit B. [Rhodium-Catalyzed Asymmetric N-H Functionalization of Quinazolinones with Allenes and Allylic Carbonates: The First Enantioselective Formal Total Synthesis of (-)-Chaetominine]. *Chem. Eur. J.*, 2017, vol.23, no.72, pp.18156-18160. doi: 10.1002/chem.201705059.

24. Pedersen D.S., Rosenbohm C. Dry column vacuum chromatography // *Synthesis*.— 2001.— Pp.2431-2434.
25. Шапенова Д.С., Беяцкий М.К. Восстановительная циклизация 2-(2-нитрофенокси)карбонильных соединений // Вестник Тюменского государственного университета.— 2011.— №5.— С.119-123.
26. Armitage M., Bret G., Choudary B. M., Kingswood M., Loft M., Moore S., Smith S., Urquhart M. W. J. Identification and Development of an Efficient Route to SB-649915 // *Org. Process Res. Dev.*— 2012.— V.16, №10.— Pp.1626-1634.
27. Yang B., Chansaenpak K., Wu H., Zhu L., Wang M., Z. Li, Lu H. Silver-promoted (radio)fluorination of unsaturated carbamates via a radical process // *Chem. Commun.*— 2017.— V.53.— Pp.3497-3500.
28. Battistoni P., Bruni P., Fava G. A General Method for the Synthesis of 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazines and 3-Phenyl-2H-3,4-dihydro-1,4-benzoxazines // *Synthesis*.— 1979.— Pp.220-221.
22. Parveen S., Li C., Hassan A., Breit B. [Chemo-, Regio-, and Enantioselective Rhodium-Catalyzed Allylation of Pyridazinones with Terminal Allenes]. *Org. Lett.*, 2017, vol.19, no.9, pp.2326-2329. doi: 10.1021/acs.orglett.7b00718.
23. Li C., Kahny M., Breit B. [Rhodium-Catalyzed Chemo-, Regio-, and Enantioselective Addition of 2-Pyridones to Terminal Allenes]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, vol.53, no.50, pp.13780-13784. doi: 10.1002/anie.201407935.
24. Pedersen D.S., Rosenbohm C. [Dry column vacuum chromatography]. *Synthesis*, 2001, pp.2431-2434. doi: 10.1055/s-2001-18722.
25. Shapenova D.S., Beliatskii M.K. *Vosstanovitel'naya tsiklizatsiya 2-(2-nitrofenoksi)karbonilnykh soedinenii* [Reductive cyclization of 2-(2-nitrophenoxy) carbonyl compounds]. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Tyumen State University], 2011, no.5, pp.119-123.
26. Armitage M., Bret G., Choudary B. M., Kingswood M., Loft M., Moore S., Smith S., Urquhart M. W. J. [Identification and Development of an Efficient Route to SB-649915]. *Org. Process Res. Dev.*, 2012, vol.16, no.10, pp.1626-1634. doi: 10.1021/op300185s.
27. Yang B., Chansaenpak K., Wu H., Zhu L., Wang M., Z. Li, Lu H. [Silver-promoted (radio)fluorination of unsaturated carbamates via a radical process]. *Chem. Commun.*, 2017, vol.53, pp.3497-3500. doi: 10.1039/C7CC01393K.
28. Battistoni P., Bruni P., Fava G. [A General Method for the Synthesis of 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazines and 3-Phenyl-2H-3,4-dihydro-1,4-benzoxazines]. *Synthesis*, 1979, pp.220-221. doi: 10.1055/s-1979-28629.