

УДК 547.786

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОБЕНЗ[1,2-*d*]- И [1,2-*c*]ИЗОКСАЗОЛОВ

© 2020 г. Т. С. Хлебникова*, Ю. А. Пивень, В. Г. Исакова, В. А. Смоляк,
А. В. Барановский, Ф. А. Лахвич

*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220141 Беларусь
e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в Редакцию 14 сентября 2019 г.
После доработки 14 сентября 2019 г.
Принято к печати 16 сентября 2019 г.

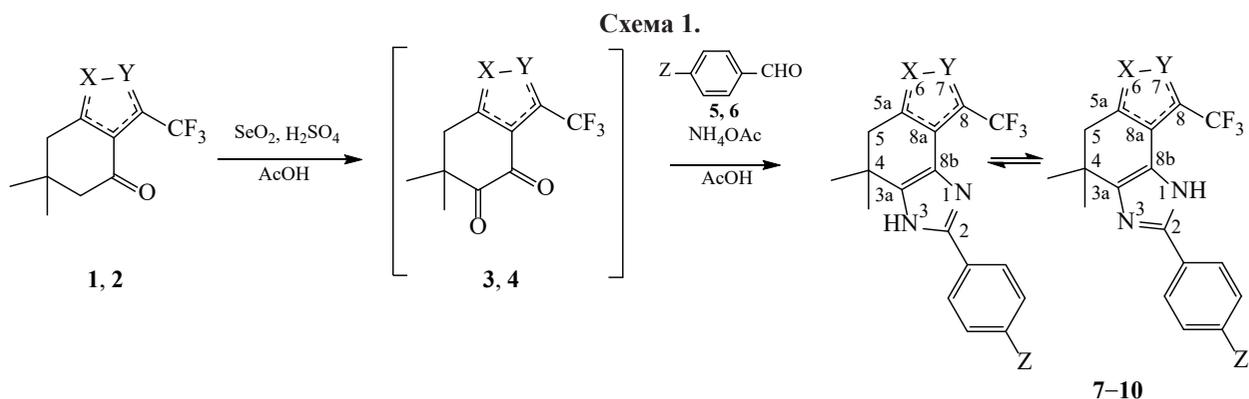
Осуществлен синтез региоизомерных 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':5,6]бенз[1,2-*d*]-изоксазолов и 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':3,4]бенз[1,2-*c*]изоксазолов путем однореакторного окисления 3-трифторметил-6,7-дигидробенз[*d*]- или [с]изоксазол-4(5*H*)-онов диоксидом селена в ледяной уксусной кислоте с последующей конденсацией полученных *in situ* 3-трифторметил-6,7-дигидробенз[*d*]- или [с]изоксазол-4,5-дионов с бензальдегидами в присутствии ацетата аммония.

Ключевые слова: 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':5,6]бенз[1,2-*d*]изоксазолы, 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':3,4]бенз[1,2-*c*]изоксазолы, однореакторный синтез, 3-трифторметил-6,7-дигидробенз[*d*]изоксазол-4(5*H*)-оны, 3-трифторметил-6,7-дигидробенз[с]изоксазол-4(5*H*)-оны

DOI: 10.31857/S0044460X20040204

Производные изоксазола и других изоксазолов, содержащих конденсированных систем привлекают внимание своей биологической активностью и используются в качестве базовой структуры для дизайна многих фармацевтических [1] и агрохимических агентов [2]. Бензизоксазолы и их производные обладают противоопухолевой, гербицидной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической активностью и другими видами физиологического действия [3]. Введение атомов фтора или фторалкильных групп в гетероциклическую систему является в настоящее время широко распространенной практикой модификации биологической активности соединений различных классов и является эффективной стратегией разработки новых лекарственных препаратов [4, 5]. В настоящее время интенсивно развиваются методы синтеза фторалкилсодержащих полифункциона-

льных гетероциклических структур как потенциальных лекарственных препаратов и средств защиты растений [6–8]. Полифункциональные региоизомерные полифторалкил-6,7-дигидробенз[*d*]- и [с]изоксазолы [9] могут быть использованы в синтезе целого ряда новых биологически активных полифторалкилсодержащих гетероциклических систем. Гетероциклические соединения, содержащие имидазольные фармакофорные фрагменты, входят в состав ряда современных лекарственных препаратов и проявляют широкий спектр биологической активности: противоопухолевой [10], противотуберкулезной [11], антимикробной [12] и др. [13]. Введение указанных фармакофоров в структуру полифторалкилсодержащих 6,7-дигидробензизоксазолонов может привести к повышению их фармакологического потенциала.



X = O, Y = N (1, 3); X = N, Y = O (2, 4); Z = H (5); Z = F (6); X = O, Y = N, Z = H (7);
X = O, Y = N, Z = F (8); X = N, Y = O, Z = H (9); X = N, Y = O, Z = F (10).

В настоящей работе на примере синтеза 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазолов и 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*]изоксазолов предложен подход к однореакторному синтезу новых полифторалкилсодержащих имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазолов и имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*]изоксазолов с потенциальной биологической активностью.

Введение имидазольного фрагмента в структуру бензизоксазолонов осуществлено путем однореакторного окисления 3-трифторметил-6,7-дигидробензо[*d*]- или [с]изоксазол-4(5*H*)-онов **1**, **2** диоксидом селена в ледяной уксусной кислоте с последующей конденсацией полученных *in situ* 3-трифторметил-6,7-дигидробензо[*d*]- или [с]изоксазол-4,5-дионов **3** и **4** соответственно с бензальдегидами **5**, **6** в присутствии ацетата аммония в качестве источника аммиака (схема 1).

Путем кипячения бензизоксазолонов **1** или **2** с 3-кратным избытком тонкоизмельченного диоксида селена в растворе ледяной уксусной кислоты в течение 7 ч, последующего добавления эквивалентного количества бензальдегида **5**, **6** и избытка ацетата аммония и дополнительного кипячения реакционной смеси в течение 7 ч получали 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазолы **7**, **8** и 8-трифторметил-4,5-дигидро-3*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*]изоксазолы **9**, **10** соответственно с выходом 52–56%.

Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии. В спектрах ЯМР

^1H соединений **7–10** имеются сигналы протонов двух метильных групп в виде синглета при 1.37–1.38 м. д., метиленовой группы в виде синглета при 3.01–3.17 м. д. и ароматических протонов в виде мультиплетов в диапазоне 7.25–8.02 м. д. В спектрах соединений **7**, **8** наблюдаются сигналы протона NH-группы имидазольного цикла при 12.28, 12.27 и 12.49 м. д. с соотношениями интегральных интенсивностей 0.03:0.97 соответственно. Для региоизомерных соединений **9**, **10** наблюдаются сигналы протона NH-группы имидазольного цикла при 12.54, 12.43 и 12.63, 12.64 м. д. с соотношениями интегральных интенсивностей 0.05:0.95 соответственно. Суммарно указанные интенсивности имидазольных протонов для каждого из соединений **7–10** соответствуют одному протону, что указывает на существование указанных соединений в виде смеси 3*H* и 1*H* форм с подавляющим преобладанием одной из них. Двумерный ЯМР эксперимент был выполнен для соединений **8**, **9** для уточнения положения протона при атоме азота. С помощью HCQC, COSY и HMBC экспериментов было выполнено отнесение сигналов протонов и ядер углерода в молекуле, но этими методами установить положение протона при атоме азота не удалось. Для решения вопроса был использован NOESY эксперимент, оказавшийся успешным, как и в случае тетрагидроимидазоиндазолов [14]. По данным эксперимента NOESY, протон связан с атомом N³, так как в спектре наблюдается кросс-пик данного протона с метильными группами при атоме C⁴. С учетом того, что молекула практически планарна, такое взаимодействие возможно, когда протон сближен с метильными группами,

т. е. при его расположении при атоме N³. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **7**, **8** проявляются резонансы атомов углерода, связанных с азотом, при 150.0, 125.7 (C^{8b}), 135.4 (C^{3a}) и 146.0, 145.2 (C²), 147.9 м. д. в виде квартета с $J_{CF} = 38$ Гц (C⁸), а также резонанс атома углерода, связанного с атомом кислорода, при 171.7 м. д. (C^{5a}). В спектрах ЯМР ¹³C региоизомерных соединений **9**, **10** сигналы атомов углерода, связанных с атомом азота, проявляются при 124.1 (C^{8b}), 140.4 (C^{3a}), 147.3, 146.5 (C²) и 161.9 м. д. (C^{5a}), а сигналы атома углерода, связанного с атомом кислорода – при 143.5 м. д. в виде квартета с $J_{CF} = 43$ Гц (C⁸). В спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **7–10** сигнал в диапазоне –60.5÷–61.7 м. д. характерен для атомов фтора трифторметильной группы.

Таким образом, разработан подход к синтезу новых 8-полифторалкил-имидазо[4',5':5,6]бенз[1,2-*d*]изоксазолов и имидазо[4',5':3,4]бенз[1,2-*c*]изоксазолов. Метод использован нами для получения полифторалкилзамещенных имидазобенз[1,2-*d*]- и [1,2-*c*]изоксазолов, по синтезу, структуре и биологической активности которых будет сделано отдельное сообщение.

Общая методика синтеза имидазобензизоксазолов 7–10. К раствору 1 ммоль бензизоксазона **1** или **2** в 15 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 3 ммоль тонкоизмельченного диоксида селена. Полученную смесь кипятили в течение 7 ч. К реакционной смеси добавляли 1 ммоль бензальдегида или 4-фторбензальдегида и 5 г ацетата аммония и кипятили 7 ч. Уксусную кислоту удаляли под вакуумом, к остатку прибавляли 20 мл воды, полученный осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×15 мл). К осадку добавляли 15 мл аммиака и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), органическую фракцию сушили безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя под вакуумом методом колоночной хроматографии остаток выделяли соединения **7**, **8** или **9**, **10** в виде светло-желтых кристаллов с выходом 52–56%.

4,4-Диметил-2-фенил-8-трифторметил-4,5-дигидро-3H-имидазо[4',5':5,6]бенз[1,2-*d*]изоксазол (7). Выход 52%, т. пл. 216–219°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.38 с (6H, 2CH₃), 3.17 с (2H, CH₂), 7.34–7.37 м (1H, H_{Ar}), 7.45–7.48 м (2H, H_{Ar}), 7.96–7.98 м (1H, H_{Ar}), 12.28 с (0.03H, HN¹), 12.49 с (0.97H, HN³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 27.8 (CH₃C⁴), 33.4 (C⁵), 36.8 (C⁴), 109.2

(C^{8a}), 120.3 к (CF₃, $J_{CF} = 271.0$ Гц), 125.0 (C^{8b}), 125.7 (C^{2',6'}), 128.1 (C⁴), 128.7 (C^{3',5'}), 130.4 (C¹), 135.4 (C^{3a}), 146.0 (C²), 147.9 к ($J_{CF} = 38.0$ Гц) (C⁸), 171.7 (C^{5a}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ_F, м. д.: –61.67 (3F). Найдено, %: С 61.34; Н 4.28; N 12.66. C₁₇H₁₄F₃NO₃. Вычислено, %: С 61.26; Н 4.23; N 12.61.

4,4-Диметил-8-трифторметил-2-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-3H-имидазо[4',5':5,6]бенз[1,2-*d*]изоксазол (8). Выход 56%, т. пл. 207–210°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.37 с (6H, CH₃), 3.17 с (2H, CH₂), 7.25–7.35 м (2H, H_{Ar}), 7.95–8.05 м (2H, H_{Ar}), 12.27 с (0.03H, HN¹), 12.49 с (0.97H, HN³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 27.8 (CH₃C⁴), 33.4 (C⁴), 36.8 (C⁵), 109.1 (C^{8a}), 115.7 д (C^{3',5'}, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 120.3 к (CF₃, $J_{CF} = 270.0$ Гц), 125.7 (C^{8b}), 127.0 (C¹), 127.1 д (C^{2',6'}, $J_{CF} = 7.0$ Гц), 135.4 (C^{3a}), 145.2 (C²), 147.9 к (C⁸, $J_{CF} = 38.0$ Гц), 162.0 д (C⁴, $J_{CF} = 245.0$ Гц), 171.7 (C^{5a}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ_F, м. д.: –61.69 (3F), –113.63 (1F). Найдено, %: С 58.21; Н 3.79; N 12.04. C₁₇H₁₃F₄NO₃. Вычислено, %: С 58.12; Н 3.73; N 11.96.

4,4-Диметил-2-фенил-8-трифторметил-4,5-дигидро-3H-имидазо[4',5':3,4]бенз[1,2-*c*]изоксазол (9). Выход 56%, т. пл. 188–190°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.38 с (6H, CH₃), 3.34 с (2H, CH₂), 7.38–7.41 м (1H, H_{Ar}), 7.47–7.50 м (2H, H_{Ar}), 8.00–8.02 м (1H, H_{Ar}), 12.54 с (0.05H, HN¹), 12.63 с (0.95H, HN³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 27.6 (CH₃C⁴), 32.4 (C⁵), 35.1 (C⁴), 113.7 (C^{8a}), 119.2 к (CF₃, $J_{CF} = 269.0$ Гц), 124.1 (C^{8b}), 125.4 (C^{2',6'}), 128.6 (C⁴), 128.7 (C^{3',5'}), 130.1 (C¹), 140.4 (C^{3a}), 143.5 к (C⁸, $J_{CF} = 43.0$ Гц), 147.3 (C²), 161.9 (C^{5a}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ_F, м. д.: –60.47 (3F). Найдено, %: С 61.35; Н 4.27; N 12.68. C₁₇H₁₄F₃NO₃. Вычислено, %: С 61.26; Н 4.23; N 12.61.

4,4-Диметил-8-(трифторметил)-2-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-3H-имидазо[4',5':3,4]бенз[1,2-*c*]изоксазол (10). Выход 53%, т. пл. 191–194°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.37 с (6H, CH₃), 3.01 с (2H, CH₂), 7.29–7.38 м (2H, H_{Ar}), 8.00–8.08 м (2H, H_{Ar}), 12.43 с (0.04H, HN¹), 12.64 с (0.96H, HN³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 27.6 (CH₃C⁴), 32.4 (C⁵), 35.0 (C⁴), 113.7 (C^{8a}), 115.7 д (C^{3',5'}, $J_{CF} = 22.0$ Гц), 119.2 к (CF₃, $J_{CF} = 269.0$ Гц), 124.1 (C^{8b}), 126.7 (C¹), 127.6 д (C^{2',6'},

$J_{CF} = 8$ Гц), 140.4 (C^{3a}), 143.5 к (C⁸, $J_{CF} = 43.0$ Гц), 146.5 (C²), 161.9 (C^{5a}), 162.3 д (C⁴, $J_{CF} = 246.0$ Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ_F , м. д.: –60.46 (3F), –112.85 (1F). Найдено, %: С 59.94; Н 3.70; N 11.89. C₁₇H₁₃F₄NO₃. Вычислено, %: С 60.12; Н 3.73; N 11.96.

Спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими частотами 500.13, 470.59 и 125.77 МГц для ядер ¹H, ¹⁹F, ¹³C соответственно с использованием 5-мм датчика (QNP) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в ДМСО-*d*₆. В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР ¹H и ¹³C использовали остаточный сигнал растворителя. В качестве внешнего стандарта для спектров ЯМР ¹⁹F использовали сигнал α,α,α -трифтортолуола. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, HMBC, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker-Biospin». Температуры плавления определяли на блоке Voetius. Элементный анализ выполняли на CHNS-O анализаторе Eurovector EA3000. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат–петролейный эфир). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (70–230 меш) элюированием смесью этилацетат–петролейный эфир.

6,7-Дигидробенз[*d*]изоксазол-4(5*H*)-оны **1** получены по методике [9] путем взаимодействия 2-трифторацетилциклогексан-1,3-дионов [15] с гидроксилмином солянокислым и 6,7-дигидробенз[*c*]изоксазол-4(5*H*)-оны **2** – путем взаимодействия 2-трифторацетил-3-хлор-2-циклогексен-1-онов [16] с азидом натрия.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национальной академии наук Беларуси (грант X18УКА-011).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang H.-Z., Zhao Z.-L., Zhou C.-H. // Bioorg. Med. Chem. 2018. Vol. 26. N 12. P. 3065. doi 10.1016/j.bmc.2018.05.013
2. Lamberth C. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 9. P. 2035. doi 10.1002/jhet.3252
3. Rakesh K.P., Shantharam C.S., Sridhara M.B., Manukumar H.M., Guin H.-L. // MedChemComm. 2017. Vol. 8. N 11. P. 2023. doi 10.1039/c7md00449d
4. Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 4. P. 2432. doi 10.1021/cr4002879
5. Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.-L., Soloshonok V. A., Izawa K., Liu H. // Chem. Rev. 2016. Vol. 116. N 2. P. 422. doi 10.1021/acs.chemrev.5b003925b
6. Fluorinated heterocyclic compounds: synthesis, chemistry and applications / Ed. V.A. Petrov. New Jersey: John Willey and Sons, 2009. 515 p.
7. Kumar V., Kaur K. // J. Fluorine Chem. 2015. Vol. 180. P. 55. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.09.004
8. Jeschke P. // Pest. Manag. Sci. 2017. Vol. 73. N 6. P. 1053. doi 10.1002/ps.4540
9. Khlebnicova T.S., Piven' Yu.A., Isakova V.G., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Sorochinsky A.E., Gerus I.I. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1791. doi 10.1002/jhet.3218
10. Ali I., Lone M.N., Aboul-Enein H.Y. // MedChemComm. 2017. Vol. 8. N 9. P. 1742. doi 1039/c7m00067g
11. Fan Y.-L., Jin X.-H., Huang Z. P., Yu H.-F., Zeng Z.-G., Gao T., Feng L.-S. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 150. P. 347. doi 10.1016/j.ejmech.2018.03.016
12. Tahlan S., Kumar S., Narasimhan B. // BMC Chem. 2019. Vol. 13. Article no. 18. P. 1. doi 10.1186/s13065-019-0521-y
13. Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21. N 3. P. 269. doi 10.1007/s00044-010-9533-9
14. Хлебникова Т.С., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лаввич Ф.А. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып 3. С. 433; Khlebnicova T.S., Piven' Yu.A., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 3. P. 421. doi 10.1134/S1070428013030184
15. Khlebnicova T.S., Isakova V.G., Baranovsky A.V., Borisov E.V., Lakhvich F.A. // J. Fluorine Chem. 2006. Vol. 127. P. 1564. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.08.003
16. Хлебникова Т.С., Исакова В.Г., Лаввич Ф.А. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып 7. С. 1007; Khlebnicova T.S., Isakova V.G., Lakhvich F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 7. P. 993. doi 10.1134/S1070428009070033

One-Pot Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Imidazobenz[1,2-*d*]- and [1,2-*c*]isoxazoles

T. S. Khlebnikova*, Yu. A. Piven', V. G. Isakova, V. A. Smaliak,
A. V. Baranovsky, and F. A. Lakhvich

Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus

**e-mail: khlebnikova@iboch.by*

Received September 14, 2019; revised September 14, 2019; accepted September 16, 2019

Synthesis of regioisomeric 8-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4',5':5,6]benz[1,2-*d*]isoxazoles and 8-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4',5':3,4]benz[1,2-*c*]isoxazolones was realized by one-pot oxidation of 3-trifluoromethyl-6,7-dihydrobenz[*d*]- or [*c*]isoxazoles with selenium dioxide in ice acetic acid followed by a condensation of formed *in situ* 3-trifluoromethyl-6,7-dihydrobenz[*d*]- or [*c*]isoxazole-4,5-diones with benzaldehydes in the presence of ammonium acetate.

Keywords: 8-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4',5':5,6]benz[1,2-*d*]isoxazoles, 8-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazo[4',5':3,4]benz[1,2-*c*]isoxazoles, one-pot synthesis, 3-trifluoromethyl-6,7-dihydrobenz[*d*]isoxazolones, 3-trifluoromethyl-6,7-dihydrobenz[*c*]isoxazolones