

УДК 547.388.4:546.16:547.863.15

СИНТЕЗ 2-R^F-3-АРОИЛ- И 2-R^F-3-АРОИЛБЕНЗО[g]-ХИНОКСАЛИНОВ НА ОСНОВЕ 3-(ФТОРАЛКИЛ)-1,3-ДИКЕТОНАТОВ ЛИТИЯ

© 2019 г. В. И. Филякова*, Н. С. Болтачева, В. Н. Чарушин

ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20

*e-mail: filver@mail.ru

Поступила в редакцию 11 апреля 2019 г.

После доработки 23 апреля 2019 г.

Принята к публикации 24 апреля 2019 г.

Разработан *one pot* синтез 2-R^F-3-ароил- и 2-R^F-3-ароилбензо[g]хиноксалинов основанный на нитрозировании 3-(полифторалкил)-1,3-дикетонатов лития с последующим взаимодействием с 1,2-диаминобензолом или 2,3-диаминонафталином.

Ключевые слова: фторалкилсодержащие 1,3-дикетонаты лития, 1,2-диаминобензол, 2,3-диаминонафталин, 2-R^F-3-бензоилхиноксалины, 2-R^F-3-ароилбензо[g]хиноксалины.

DOI: 10.1134/S0514749219060181

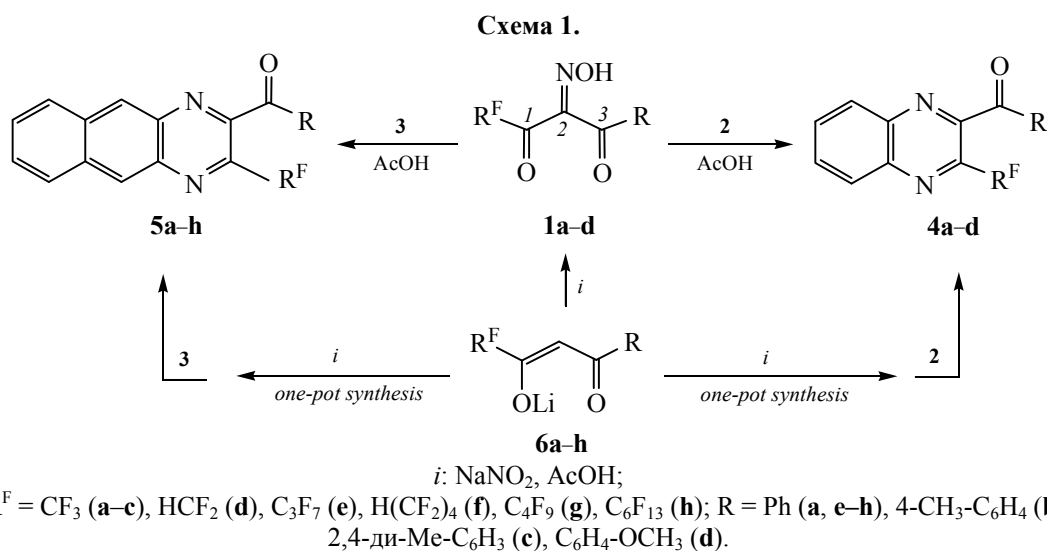
Фторсодержащие гетероциклы занимают важное место среди веществ, проявляющих биологическую активность, и их значение в медицине и технике с каждым годом становится все более значимым [1, 2].

Ранее взаимодействием 3-полифторалкил-1,2,3-алкантрион-2-оксимов **1** с 1,2-диаминобензолом **2** и 2,3-диаминонафталином **3** мы получили новые производные хиноксалина: 2-трифторметил-3-ароилхиноксалины **4** и 2-трифторметил-3-ароилбензо[g]хиноксалины **5**. Однако реакция проходила успешно только при R^F = CF₃. При R^F = C₃F₇, H(CF₂)₄, C₄F₉, C₆F₁₃ в аналогичных условиях были получены сложные смеси продуктов конденсации и фрагментации в различных соотношениях [3]. В данном сообщении мы представляем результаты реализации *one pot* синтеза соединений **4** и **5**: непосредственно из соответствующих 3-(полифторалкил)-1,3-дикетонатов лития (дикетонатов **6**), без промежуточного выделения оксимов **1**. Подобный подход был успешно реализован нами на примере синтеза 5-фенил-3-(трифторметил)-1H-

пирозол-4-амин [4] и 5-гидрокси-5-(полифторалкил)-4(5H)-изоксазолоноксимов [5]. В частности, *one pot* процедура позволила получить 5-гидрокси-3-метил-5-(трифторметил)-4(5H)-изоксазолон-оксим, последовательный синтез которого невозможен из-за нестабильности соответствующего оксима [5].

Действительно, последовательной обработкой дикетонатов **6a–d** нитритом натрия и диаминоаренами **2** или **3**, без промежуточного выделения оксимов **1** мы получили соединения **4a–c** и **5a, d** с выходами от 60 до 75%.

Следует отметить, что только использование *one pot* протокола позволило нам впервые получить и охарактеризовать соединение **5d**, поскольку попытки получить оксим **1d** путем нитроирования дикетоната **6d** привели к образованию продукта разложения: 3-(4-метоксифенил)-2-оксопропаннитрила. Однако при увеличении длины фторалкильных заместителей [R^F = H(CF₂)₄, C₄F₉, C₆F₁₃] в дикетонатах **6** применение *one pot* протокола не привело к преимущественному

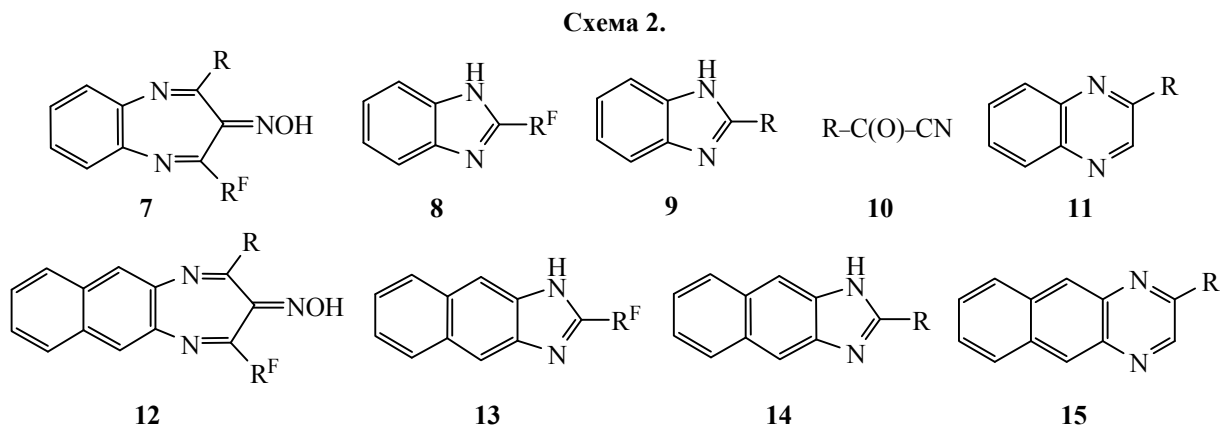


образованию продуктов конденсации, а именно: 2- R^F -3-ароил-хиноксалинов **4** и 2- R^F -3-ароилбензо[*g*]-хиноксалинов **5** (схема 1) и/или бензо(нафто)диазепинов **7**, **12** (схема 2). Методом ГХ-МС установлен тот же качественный состав продуктов, что и в реакциях оксимов **1** с диаминоаренами **2** и **3** (схема 2, соединения **7–15**) [3]. Основными компонентами реакционных смесей являются бензо- или нафто-имидазолы **8**, **13**¹, для которых известны более простые методы синтеза [6].

Несмотря на ограничения, обусловленные природой фторалкильного заместителя, предложенный способ можно рассматривать как удобный метод формирования ряда производных хиноксалина типа **4** и **5** (одновременно содержащих ди(три)фторметильные и ароильные заместители) за счет варьирования заместителя R в 1,3-дикетонатах лития **6** и вовлечения в реакции более широкого круга 1,2-

диамино(гет)аренов. В частности, с использованием *one pot* метода мы получили новые представители данного ряда, а именно, соединения **5c** и **5d**. Следует подчеркнуть, что введение ди- и трифторметильных заместителей в молекулы биологически активных гетероциклов, к которым, несомненно, относятся производные хиноксалина, представляет наибольший интерес для дизайна лекарств [8–12].

Таким образом, мы разработали эффективный *one pot* метод синтеза производных хиноксалина **4** и **5** с $R^F = CF_3$, HCF_2 на основе одних из наиболее доступных фторалкилсодержащих билдинг-блоков: 1,3-дикетонатов лития **6** [13–15]. Сокращение ряда операций, связанных с получением и выделением оксимов **1**, привело к существенной экономии времени, реактивов, сокращению количества отходов. А потому предложенный *one pot* протокол отвечает принципам «зеленой химии» и атомной экономии.



¹ По-видимому, имидазолы **8** и **9** являются продуктами трансформации 1,5-диазепинов **7** в кислой среде [6, 7]. Соответственно, нафтоимидазолы **13** и **14** являются продуктами трансформации нафтодиазепинов **12** в кислой среде. Хиноксалины **11** и бензо[*g*]-хиноксалины **15** являются продуктами взаимодействия кетонитрилов **10** с 1,2-диаминобензолом или с 2,3-диаминонафталином.

Дикетонаты **6a–h** получены по методике работы [13]. Характеристики дикетонатов представлены в работе [15]. Дикетонаты **6c, d** получены впервые.

Литий (Z)-4-(2,4-диметилфенил)-1,1,1-трифтор-4-оксо-2-бутен-2-олат (6c). Выход 34 г (71%), белый порошок, т.пл. 315–316°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 582 ср (O–Li), 691 ср, 799 ср., 1138 с (C–F), 1185 с (C–F), 1243 ср (C–F), 1280 с (C–F), 1301 с (C–F), 1473 с, 1524 ср (C=C_{аром}), 1621 (C=C–C=O), 2955 ш (O–H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 5.62 с (1H, =CH–), 7.00 с (1H_{аром}), 7.03 д (1H_{аром}, ³J 7.60 Гц), 7.26 д (1H_{аром}, ³J 7.60 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 87.85 с (CF₃).

Литий (Z)-1,1-дифтор-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутен-2-олат (6d). Выход 3.7 г (79%), белый порошок, т.пл. 243–245°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 543 ср (O–Li), 786 ср., 1028 ср, 1054 ср (C–F), 1113 ср (C–F), 1173 с (C–F), 1255 с (C–F), 1351 с (C–F), 1455 с (C=C), 1504 с, 1533 ср, 1568 ср, 1597 с (C=C_{аром}), 1614 ср (C=C–C=O), 2970 ш (O–H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OCH₃), 5.94 т (1H, HCF₂, ³J 55.60 Гц), 6.03 с (1H, =CH–), 6.95 д (2H_{аром}, ³J 8.80 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, ³J 8.80 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 39.88 д (HCF₂, ³J 55.60 Гц).

Взаимодействие дикетонатов 6 диаминоаренами 2 и 3 (общая методика). К раствору 1 моль дикетоната **6** в 4–8 мл AcOH при температуре 10°C прибавляли раствор 1.15 моль нитрита натрия в 2–3 мл воды. Реакционную массу перемешивали в течение часа при комнатной температуре, добавляли 1 моль диаминоарена **2** или **3**, выдерживали до исчезновения исходных веществ (ТСХ-контроль). Массу выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, фильтровали через слой силикагеля (в отдельных случаях хроматографировали на колонке, элюент – хлористый метилен). Хлористый метилен частично упаривали, добавляли гексан до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

Фенил[3-(трифторметил)-2-хиноксалинил]-метанон (4a). Выход 0.81 г (74%), белый порошок, т.пл. 78–79°C (78–79°C [3]).

(4-Метилфенил)[3-(трифторметил)-2-хиноксалинил]-метанон (4b). Выход 0.73 г (68%), белый порошок, т.пл. 108–109°C (108–109°C [3]).

(4-Фенил)[3-(трифторметил)бензо[g]хиноксалин-2-ил]метанон (5a). Выход 1 г (63%),

белый порошок, т.пл. 158–159°C (158–159°C [3]).

(2,4-Диметилфенил)[3-(трифторметил)бензо[g]хиноксалин-2-ил]метанон (5c). Выход 0.53 г (58%), белый порошок, т.пл. 146.2–146.6°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1042 с (C–F), 1140 с (C–F), 1166 ср (C–F), 1200 с (C–F), 1413 ср (C=C), 1557 ср (C=N), 1611 ср (C=N), 1661 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH₃), 2.70 с (3H, CH₃), 7.04 д (1H_{аром}, J 7.95 Гц), 7.21 с (1H_{аром}), 7.44 д (1H_{аром}, J 7.95 Гц), 7.64–7.70 м (2H), 8.09–8.10 м (1H), 8.15–8.19 м (1H), 8.73 (1H), 8.87 м (1H) (бензохиноксалин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.64, 21.96, 96.10, 119.65, 120.74 к (CF₃, ¹J_{CF} 276.3 Гц), 121.84, 126.33, 128.11, 128.37, 128.44, 128.66, 128.82, 128.10, 131.18, 133.35, 133.73, 134.94, 135.53, 136.01, 139.88, 141.47 к (C–CF₃, ²J_{CF} 36.19 Гц), 141.90, 144.37, 150.22, 192.82, (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 97.99 с (CF₃). Найдено, %: С 69.49; Н 3.79; N 7.51 F 14.80. C₂₂H₁₅F₃N₂O. Вычислено, %: С 69.47; Н 3.97; N 7.36, F 14.98.

[3-(Дифторметил)бензо[g]хиноксалин-2-ил](4-метоксифенил)метанон (5d). Выход 0.5 г (65%), белый порошок, т.пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1042 с (C–F), 1079 с (C–F), 1119 с (C–F), 1150 ср (C–F), 1170 ср (C–F), 1274 с (C–F), 1441 ср (C=C), 1512 ср (C=N), 1592 с (C=N), 1649 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.91 с (3H, OCH₃), 7.01 д (2H_{аром}, J 8.90 Гц), 7.23 т (1H, HCF₂, J 54.90 Гц), 7.64–7.68 м (2H, бензохиноксалин), 8.08 д (2H_{аром}, J 8.90 Гц), 8.10–8.18 м (2H), 8.76 с (1H), 8.84 с (1H) (бензохиноксалин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 55.61, 96.09, 111.78 т (HCF₂, J_{CF} 243.08 Гц), 114.01, 114.58, 126.77, 127.98, 128.64, 128.75, 128.77, 133.44, 134.96, 135.03, 135.56, 136.58, 146.57 т (C–HCF₂, J_{CF} 23.77 Гц), 149.27, 164.66, 190.83, (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 43.36 д (HCF₂, J 54.90 Гц). Найдено, %: С 69.22; Н 3.73; N 7.71, F 10.44. C₂₁H₁₄F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 69.23; Н 3.87; N 7.69, F 10.43.

Взаимодействие дикетонатов **6f, g, h** с 1,2-диаминобензолом **2** и 1,2-диаминонафталином **3** приводит к сложным смесям. Согласно данным ГХ-МС, основными компонентами реакционных масс являются бензоимидазол **8f** или нафтоимидазолы **13g, h**.

2-(1,1,2,2,3,3,4,4-Октафторбутил)-бензоимидазол (8f). $\tau_{уд}$ 16.68 мин, масс-спектр m/z ($I_{отн}$, %): 318 [M]⁺.

2-(1,1,1,2,2,3,3,4,4-Нанофторбутил)-нафто-имидазол (13g). $\tau_{уд}$ 21.81 мин, масс-спектр m/z ($I_{отн}$, %): 386 $[M]^+$.

2-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-тридекафторгексил)-нафтоимидазол (13h). $\tau_{уд}$ 22.30 мин, масс-спектр m/z ($I_{отн}$, %): 486 $[M]^+$.

Фрагментация молекулярных ионов соответствует структурам соединений **8f** и **13g, h**.

Идентификацию продуктов реакций проводили с использованием газового хромато-масс-спектрометра Trace GC Ultra DSQ II, США, с кварцевой капиллярной колонкой Thermo TR-5ms длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм (полиметилсилоксан, 5% фенильных групп) и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС). Сканирование по полному ионному току в диапазоне масс 20–1000 Да в режиме электронной ионизации (70 эВ). Начальная температура колонки 40°C (выдержка 3 мин), далее нагрев со скоростью 10°C/мин, конечная температура колонки 280°C. Температура испарителя 250°C, детектора 200°C, переходной камеры – 200°C. Газ-носитель – гелий, деление потока 1:50, расход через колонку 1.0 мл/мин.

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F получены на спектрометре Bruker AVANCE-500, внутренние стандарты – ТМС и C_6F_6 . ИК спектры соединений записаны на приборе Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR в интервале 400–4000 cm^{-1} в твердом виде с помощью приставки диффузионного отражения (DRA). Элементный анализ проводили с использованием элементного анализатора Perkin Elmer PE 2400.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-03-00112 А) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Vol. 1. Ed. V. Nenajdenko. Cham – Heidelberg– New York –

Dordrecht – London Springer **2014**. doi 10.1007/978-3-319-04346-3; Vol.2. Switzerland Springer International Publishing. **2014**. doi 10.1007/978-3-319-04435-4

2. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 425. [Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Ya., Obydenov D.L., Usachev S.A. *Russ Chem Rev.* **2019**, *88*, 425.] doi 10.1070/RCR4871
3. Болтачева Н.С., Слепухин П.А., Первова М.Г., Филякова В.И., Чарушин В.Н. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 385. [Boltacheva N.S., Slepukhin P.A., Pervova M.G., Filyakova V.I., Charushin V.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 350.] doi 10.1134/S1070363219030083
4. Болтачёва Н.С., Филякова В.И., Чарушин В.Н. Патент РФ № 2642924. 2018, Б.И. № 4. [Boltacheva N.S., Filyakova V.I., Charushin V.N. RF Patent № 2642924, 2018, *Byull. Izobret.*, 2018, № 4.]
5. Palysaeva N.V., Boltacheva N.S., Slepukhin P.A., Pervova M.G., Filyakova V.I., Sheremetev A.B., Charushin V.N. *Mend. Comm.* **2018**, *28*, 126. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.003
6. Общая органическая химия (пер. с англ.). Ред. Н.К. Кочетков. М.: Химия, **1985**, *8*. [Comprehensive Organic Chemistry: the Synthesis and Reaction of Organic Compounds, Ed. D. Barton, W.D. Ollis, 4, Heterocyclic Compounds, Ed. Sammes P.G., Oxford: Pergamon Press, **1979**.]

7. Филякова В.И., Болтачева Н.С., Севенард Д.В., Чарушин В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, *9*, 1744. [Filyakova V.I., Boltacheva N.S., Sevenard D.V., Charushin V.N. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 1791.] doi 10.1007/s11172-010-0314-x
8. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
9. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. Ed. I. Ojima, Chichester, Wiley- Blackwell. Publ. **2009**, 640.
10. Smart B.E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1555.
11. Filler R., Kobayashi Y., Yagupolskii L.M. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications.* **1993**. Amsterdam: Elsevier.
12. Fujiwara Y., Dixon J.A., Rodriguez R.A., Baxter R.D., Dixon D.D., Collins M.R., Blackmond D.G., Baran P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494.
13. Филякова В.И., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Пашкевич К.И., *ЖОрХ.* **1998**, *34*, 411. [Filyakova V.I., Karpenko N.S., Kuznetsova O.A., Pashkevich K.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 381.]
14. Sevenard D.V., Khomutov O.G., Boltachova N.S., Filyakova V.I., Vogel V., Lork E., Sosnovskikh V.Ya., Iaroshenko V.O., Röschenhaler G.V. *Z. Naturforsch.* **2009**, *64b*, 541.
15. Болтачёва Н.С., Филякова В.И., Хмара Е.Ф., Корякова О.В., Чарушин В.Н. *Рос. хим. ж.* **2009**, *53*, 54.

Synthesis of 2-R^F-3-Aroyl- and 2-R^F-3-Aroylbenzo[g]quinoxalines on the Basis of Lithium 3-(Fluoroalkyl)-1,3-diketonates

V. I. Filyakova*, N. S. Boltacheva, and V. N. Charushin

Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya 22/20
*e-mail: filver@mail.ru

Received April 11, 2019; revised April 23, 2019; accepted April 24, 2019

One-pot synthesis of 2-R^F-3-aroyl- and 2-R^F-3-aroylbenzo[g]quinoxalines based on a nitrosation of lithium 3-(polyfluoroalkyl)-1,3-diketonates followed by reaction with 1,2-diaminobenzene or 2,3-diaminonaphthalene has been developed.

Keywords: Fluorine-containing lithium 1,3-diketonates, 1,2 diaminobenzene, 2,3 diaminonaphthalene, 2-R^F-3-benzoylquinoxalines, 2-R^F-3-aroylbenzo[g]quinoxalines, (4-methylphenyl)[3-(trifluoromethyl)benzo[g]quinoxalin-2-yl]methanones