

УДК 547.786+547.77

Н. Г. ОГЕЙКО, И. И. ПЕТРУСЕВИЧ, Ф. А. ЛАХВИЧ

**СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-6,7-ДИГИДРО-5Н-БЕНЗО[d]ИЗОКСАЗОЛ-4-ОНОВ
И 3-АЛКИЛ-1,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1-ФЕНИЛИНДАЗОЛ-4-ОНОВ**

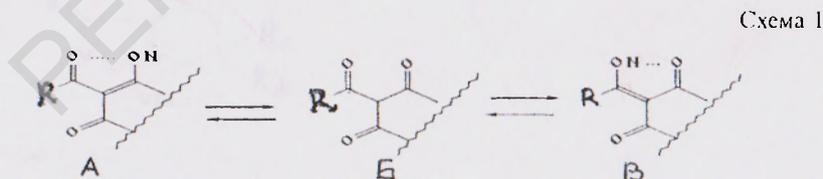
Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 18.01.2005)

3-Алкил-6,7-дигидро-5Н-бензо[d]изоксазол-4-оны и 3-алкил-1,5,6,7-тетрагидро-1-фенилиндазол-4-оны были синтезированы из β-трикарбонильных соединений, гидросиламина или фенилгидразина соответственно.

Производные изоксазолов и пиразолов применяются в качестве антибиотиков [1–3], противогрибковых препаратов [4], гербицидов [5] и пестицидов [6]. С другой стороны, устойчивость изоксазольного и пиразольного циклов конденсированных циклоалканопроизводных в условиях многих химических реакций позволяет модифицировать их циклогексановую часть (реакции как по свободной карбонильной группе, так и по положениям 5 и 7). Впоследствии легко реализуемая скрытая полифункциональность (раскрытие изоксазольного или пиразольного циклов), омыление полученных с аминопроизводных приводит к получению модифицированных по циклогексановому фрагменту молекул исходных 2-ацилциклогексан-1,3-дионов.

Из литературных источников [7] известно, что β-трикарбонильная структура (схема 1) в той или иной модификации входит в структуры многих выделенных природных соединений, обладающих определенной биологической активностью.



Так, выделенные из смолы хмеля *Humulus lupulus* гумулон и лупулон содержат снотворную β-трикарбонильную структуру и проявляют противомикробную активность [8] как в отношении грамм-положительных бактерий, так и болезнетворных грибов рода *Trichophyton* [9]. Выделенные друммондины [10, 11] из *Huregicum drummondii* обладают цитотоксической и антибактериальной активностью, которая может быть сравнима (и даже выше) с таковой у стрептомицина против *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Уениповая

кислота, продуцируемая многими видами лишайников, является антибиотиком и также содержит β -трикарбонильную структуру. Антибактериальной активностью обладает также коланон [12]. Из культур мутантных *Streptomyces aureofaciens* Duggar выделены 2 тетрациклиновых антибиотика, охарактеризованных как 2-ацетил-2-дезкарбоксамидотетрациклин и 2-ацетил-2-дезкарбоксамидо-7-хлортетрациклин.

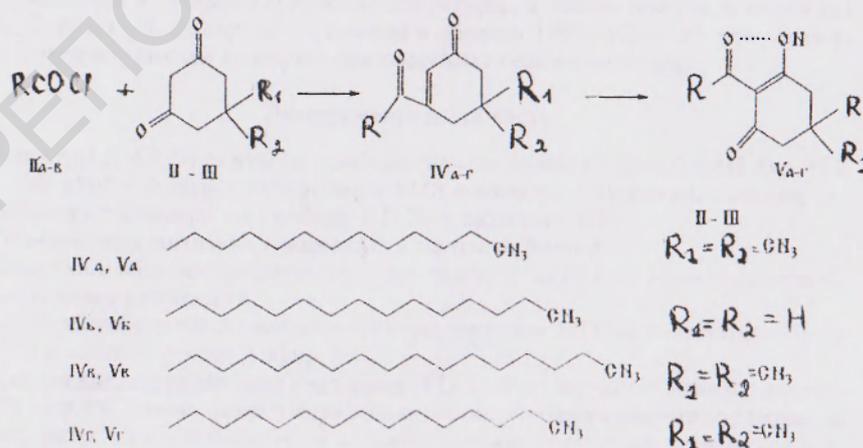
В результате исследований по феромонам и кайромонам насекомых [13, 14] из эфирного экстракта мандибулярных желез личинок рода *Anagasta* (*Ephestia*) сначала выделены 2-олеилциклогексан-1,3-дион и его оксианалог [15], а позднее — 16 2-ацилциклогексан-1,3-дионов [16, 17].

Из экскрементов личинок амбарной огневки рода *Plodia* идентифицированы 4-гидрокси-2-олеил-2-пальмитоил, 2-стеароилциклогексан-1,3-дионы [18, 19, 20], а из *Cadra cautella* — 2-арахидиноилциклогексан-1,3-дион [20]. Из выделений шетинок нимф клопа рода *Stephanitis* был обнаружен 3,3-дигидрокси-2-додеканоилциклогексен-2-ен-1-он [21].

Соединения β -трикарбонильной структуры являются универсальными предшественниками синтеза целого ряда важных биологически активных соединений, как природного ряда, так и получаемых синтетическим путем (стероидов, простагландинов, антибиотиков, феромонов, пестицидов) [3, 22].

Нами осуществлен синтез ряда новых конденсированных пиразолов и изоксазолов на основе β -трикарбонильных соединений. Исходные β -трикетоны (**IVa-r**) были получены с применением разработанной ранее авторами [23, 24] схемы синтеза, включающей образование 3-ацилоксициклогексен-2-она-1 (**IVa-r**) из соответствующего хлорангидрида (**Ia-в**) и diketона (**II, III**) в присутствии пиридина с последующей O-C-изомеризацией енолэфира под действием катализаторов (диметиламинопиридина, ацетонциангидрина) в апротонном растворителе (схема 2).

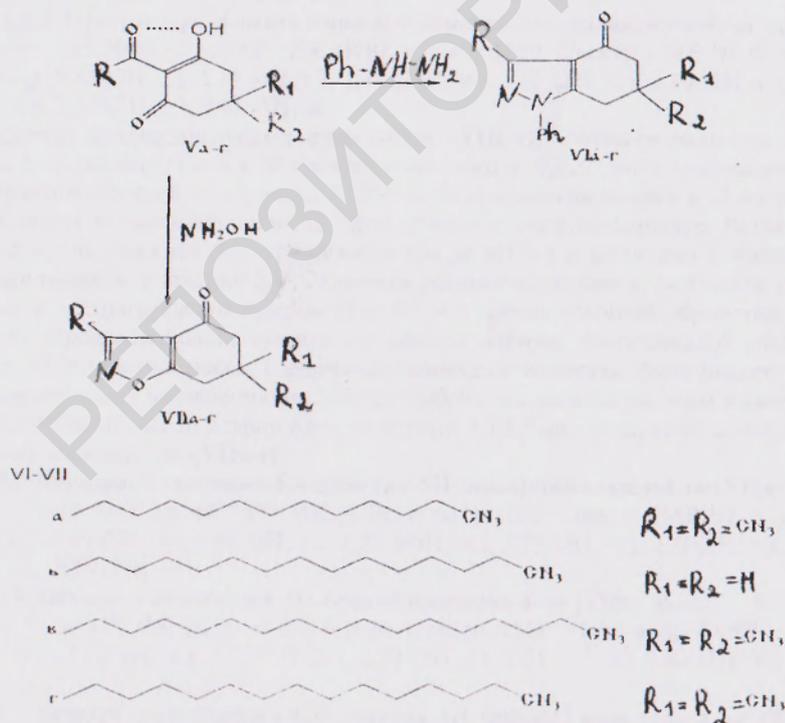
Схема 2



Физико-химические характеристики синтезированных соединений (Va-г) соответствуют описанным в литературе [25]. Полученные таким образом β-трикетоны (Va-г) без дополнительной очистки использовались для синтеза 3-алкил-6,7-дигидро-5Н-бензо[d]изоксазол-4-онов (VIa-г) и 3-алкил-1,5,6,7-тетрагидро-1-фенилиндозол-4-онов (VIIa-г) (схема 3).

Синтезы конденсированных пиразолов (VIa-г) осуществляли с использованием методики, разработанной А. Я. Страковым с сотрудниками [26], которыми были получены замещенные 3-метиллиндозол-4-оны. Синтезированные нами β-трикарбонильные соединения (Va-г) и фенилгидразин (взятый с 20% избытком) растворили в абсолютном этиловом спирте, кипятили с обратным холодильником в течение 4–6 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли хроматографически. Избыток амина удаляли в процессе обработки реакционной смеси разбавленной соляной кислотой (1:10). Реакционную массу, содержащую синтезированные пиразолы (VIa-г), подвергли препаративному разделению на Silicagel 100/160 μ с использованием в качестве элюента смеси гексан / эфир в соотношении 9,5:0,5. Выход конечных продуктов – 80–96%.

Схема 3



Конденсированные циклогексаноизоксазолы (**VIIa-r**) были получены с использованием общей методики синтеза, описанной в работе [27] (схема 3). Смесь, состоящую из раствора соответствующего β -трикетона в этиловом спирте, растворов гидроксиламина солянокислого и щелочи в воде, оставляли на 3 дня, далее подкисляли серной кислотой до $\text{pH} = 1$ и кипятили с обратным холодильником около 3 ч. Контроль за ходом превращения осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавили вдвое водой и экстрагировали эфиром. После обычной обработки экстракта и удаления растворителя реакционная масса, содержащая синтезированные вещества (**VIIa-r**), была подвергнута препаративному разделению на Silicagel 100/160 μ с использованием в качестве элюента смеси гексан / эфир в соотношении 9,5:0,5. Выход изоксазолов (**VIIa-r**) составил 60–82 %.

Структура полученных соединений подтверждается данными ИК и ЯМР ^1H спектров. Так, в спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов терминальной метильной группы алкильного фрагмента и сигналы протонов гемдиметиллов циклогексановой части в области 0,88–1,15 м. д. Сигналы метиленовых протонов циклогексановой части находятся в районе 2,30–2,85 м. д. и представлены либо в виде двух синглетов в случае $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$, либо трех триплетов в случае $\text{R}=\text{R}_2=\text{H}$. Химические сдвиги метиленовых протонов алкильного заместителя в положении 3 находятся в области 1,25–2,85 м. д. Резонансные сигналы ароматических протонов присутствуют в области 7,40–7,5 м. д. (в случае пиразолов). В то же время отсутствие сигналов енольных протонов циклических β -трикетонов при 16,00–18,20 м. д. свидетельствует об образовании промежуточных соединений: не выделяемых нами оксимов (в случае синтеза изоксазолов) или енаминов (в случае синтеза пиразолов). В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдается четко выраженная узкая полоса поглощения сопряженной карбонильной группы ($\nu = 1670\text{--}1685\text{ см}^{-1}$), что подтверждает протекание циклизации образующихся оксимов или енаминов в гетероциклические структуры, а также полосы поглощения $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ и C_6H_5 (в случае пиразолов) в области 1480–1620 см^{-1} , что согласуется с литературными данными для подобных соединений [28].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе фирмы Bruker BioSpin GmbH AVANCE 500 (500 МГц) в дейтерохлороформе с TMS в качестве внутреннего стандарта.

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr.

Температуры плавления определяли на блоке Voetius.

Очистка и абсолютирование растворителей, а также реагентов осуществлялась обычными методами.

Протекание реакций контролировалось методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе гексан / эфир 7:3.

Синтез конденсированных пиразолов (VIa-r). Раствор 0,0174 моль β -трикетона (**Va-r**) и 0,021 моль фенилгидразина в 100 мл абсолютированного этилового спирта кипятили в течение 4–6 ч, после охлаждения подкислили разбавленной (1:10) соляной кислотой до $\text{pH} = 3$. Спирт упарили, маслообразный оста-

ток растворили в хлороформе (100 мл), промыли последовательно растворами разбавленной соляной кислоты (75 мл), водой (100 мл), сушили сульфатом магния. Растворитель отогнали. Реакционная масса, содержащая конечные вещества, при необходимости была подвергнута препаративному разделению на Silicagel 100/160 μ с использованием в качестве элюента смеси гексан / эфир в соотношении 9,5:0,5 для выделения синтезированных пиразолов (VIa-r).

1,5,6,7-Тетрагидро-3-тридецил-6,6-диметил-1-фенилиндазол-4-он (VIa). Выход — 95,80 %. Т пл. 38⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1680. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., CDCl₃): 0,88 (3H, т.), 1,11 (6H, с.), 1,25 (20H, м.), 1,73 (2H, м.), 2,41(2H, с.), 2,8 (2H, с.), 2,93 (2H, т.), 7,5 (5H, м.).

1,5,6,7-Тетрагидро-3-пентадецил-1-фенилиндазол-4-он (VIб). Выход 81,00%. Т пл. 36,5—37⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1685. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., в CDCl₃): 0,88 (3H, т.), 1,39 (24H, м.), 1,72 (2H, м.), 2,14 (2H, т.), 2,52 (2H, т.), 2,92 (2H, с.), 2,93 (2H, т.), 7,40 (5H, м.).

1,5,6,7-Тетрагидро-3-гептадецил-6,6-диметил-1-фенилиндазол-4-он (VIв). Выход — 93,70 %. Т пл. 46⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1680. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., CDCl₃): 0,88 (3H, т.), 1,01 (6H, с.), 1,32 (24H, м.), 1,73 (2H, м.), 2,40 (2H, с.), 2,78 (2H, с.), 2,94 (2H, т.), 7,47 (5H, м.).

1,5,6,7-Тетрагидро-3-пентадецил-6,6-диметил-1-фенилиндазол-4-он (VIг). Выход — 95,00 %. Т пл. 42⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1680. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., CDCl₃): 0,88 (3H, т.), 1,10 (6H, с.), 1,41 (24H, м.), 1,73 (2H, м.), 2,40 (2H, с.), 2,79 (2H, с.), 2,93 (2H, т.), 7,47 (5H, м.).

Синтез конденсированных изоксазолов (VIIa-r). Смешали растворы 0,029 моль β -трикетона (Va-r) в 20 мл этилового спирта, 0,0297 моль гидроксилamina солянокислого в 15 мл воды, 0,0297 моль гидроксида натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь оставили на 3 дня при комнатной температуре. Разбавили вдвое водой, подкислили серной кислотой до pH = 1 и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Охладили реакционную смесь, разбавили вдвое водой и экстрагировали эфиром (5 x 100 мл). После обычной обработки экстракта (промыли водой, сушили сульфатом магния, фильтровали) упарили эфир. Реакционная масса, содержащая конечные вещества, была подвергнута препаративному разделению на Silicagel 100/160 μ с использованием в качестве элюента смеси гексан / эфир в соотношении 9,5:0,5 для выделения синтезированных изоксазолов (VIIa-r).

6,7-Дигидро-3-тридецил-6,6-диметил-5H-бензо[d]изоксазол-4-он (VIIa). Выход — 70,10 %. Т пл. 48⁰–49⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1680. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., CDCl₃): 0,89 (3H, т.), 1,16 (6H, с.), 1,25 (20H, м.), 1,73 (2H, м.), 2,40(2H, с.), 2,83 (2H, с.), 2,85 (2H, т.).

6,7-Дигидро-3-пентадецил-5H-бензо[d]изоксазол-4-он (VIIб). Выход — 62,30%. Т пл. 36,5—37⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1670. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., CDCl₃): 0,88 (3H, т.), 1,28 (24H, м.), 1,71 (2H, м.), 2,22 (2H, т.), 2,51 (2H, т.), 2,85 (2H, т.), 2,98 (2H, т.).

6,7-Дигидро-3-гептадецил-6,6-диметил-5H-бензо[d] изоксазол-4-он (VIIв). Выход — 78,3 %. Т пл. 54—55⁰. ИК (КВг, ν , см⁻¹): 1670. Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д.,

CDCl_3): 0,88 (3H, т.), 1,15 (6H, с.), 1,29 (28H, м.), 1,71 (2H, м.), 2,39 (2H, с.), 2,83 (2H, с.), 2,85 (2H, т.).

6,7-Дигидро-3-пентадецил-6,6-диметил-бензо[d]изоксазол-4-он (VIII). Выход — 82,00 %. Т. пл. 54–55,5°. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1685. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., CDCl_3): 0,88 (3H, т.), 1,15 (6H, с.), 1,25 (24H, м.), 1,71 (2H, м.), 2,39 (2H, с.), 2,83 (2H, с.), 2,85 (2H, т.).

Литература

1. Desai J. M., Mistry B. D., Patel H. D. // *J. of Heterocyclic Chemistry*. 2003. Vol. 13 (2). P. 179–180.
2. Zhong Li, Francisco G. D., Hu W., Petersen P. J., Severin A., Beth A. R. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13. P. 2591–2594.
3. Буравская Т. Н. Дис. на соиск. учен. степени кан. хим. наук. Мн., 1990.
4. Maria Grazia Mamolo, Daniele Zampieri, Valeria Falagiani, Luciano Vio and Elena Banfi. // *Farmaco*. 2003. Vol. 58. P. 315–322.
5. Takahashi S., Ueno R. // *PCT Int. Appl. W0 2004 14, 138*. 2002. P. 79.
6. Dhanoa D. S., Doller D., Meegalla S., Agrafiotis D. K. 2003. US Patent 6506784.
7. Лахвич Ф. А., Хлебникова Т. С. // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. хим. наук*. 1996. № 4. С. 101–119.
8. Schmalreck A. F., Teuber M., Reininger W., Harte A. // *Can. J. Microbiol.* 1975. Vol. 21. N 2. P. 205.
9. Mizobuchi S., Sato Yu. // *Agric. Biol. Chem.* 1985. Vol. 49. N 2. P. 399–403.
10. Jayasuriya H., McChesney J. D. // *J. Chem. Com.* 1988. N 24. P. 1592–1593.
11. Jayasuriya H., McChesney J. D. // *J. Nat. Prod.* 1989. Vol. 52. N 2. P. 325–331.
12. Yussain R. A., Owegby A. G., Parimoo P., Waterman P. J. // *Planta Med.* 1982. N 1. Vol. 44. P. 78.
13. Corbet S. A. // *Nature*. 1971. Vol. 232. N 7. P. 481.
14. Mudd A., Corbet S. A. // *Ent. Exp. Appl.* 1973. Vol. 16. P. 291–293.
15. Mudd A. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978. N 23. P. 1075–1076.
16. Mudd A. // *J. Chem. Soc. PTI*. 1981. N 8. P. 2357–2362.
17. Mudd A. // *J. Chem. Soc. PTI*. 1983. N 9. P. 2161–2164.
18. Morageh M. S. // *Phys. Ent.* 1980. N 5. P. 165–173.
19. Kunahara Y., Nemoto T., Shibuya M. // *Agric. Biol. Chem.* 1983. Vol. 47. N 8. P. 1929–1931.
20. Nemoto T., Shibuya M., Kuwahara Y., Suzuki T. // *Agric. Biol. Chem.* 1987. Vol. 51. N 7. P. 1805.
21. Oliver J. E., Lusby W. R., Neal J. W. // *J. Chem. Ecol.* 1990. Vol. 16. N 7. P. 2243–2251.
22. Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Ахрем А. А. // *Химия природных соединений*. 1995. № 5. С. 635–663.
23. Akhrem A. A., Lakhvich F. A., Budai S. I., Khlebnicova T. S., Petrusевич I. I. // *Synthesis*. 1978. N 12. P. 925–927.
24. Лахвич Ф. А., Хлебникова Т. С., Ахрем А. А. // *ЖОрХ*. 1989. Т. 25. Вып. 12. С. 2541–2549.
25. Лахвич Ф. А., Петрусевич И. И., Сергеева А. Н. // *ЖОрХ*. 1995. Т. 31. Вып. 11. С. 1643–1649.

26. Страков А. Я., Опмане М. П., Гудриниеце Э. Ю. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. наук. 1975. № 1. Рига. С. 92.
27. Smith H. // J. Chem. Soc. 1953. N 3. P. 803.
28. Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Гудриниеце Э. Ю. // Изв. АН Латв. ССР. 1976. № 2. С. 246.

N. H. OGEIKO, I. I. PETRUSEVICH, F. A. LAKHVICH

SYNTHESIS OF 3-ALKYL-6, 7-DIHYDRO-5H-BENZO[D]IZOXAZOL-4-ONES
AND 3-ALKYL-1,5,6,7-TETRAHYDRO-L-PHENYLINDAZOL-4-ONES

Summary

3-Alkyl-6,7-dihydro-5H-benzo [d] izoxazol-4-ones and 3-alkyl-1,5,6,7-tetrahydro-1-phenylindazol-4-ones were synthesized from β -triketones, hydroxylamine or phenylhydrazine accordingly.