

Синтез новых 2-замещенных 3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов из 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она и 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновых кислот

Андрей В. Диденко¹, Михаил В. Воробьев¹, Дмитрий В. Севенард^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских²

¹ Ганза Файн Кемикалз ГмбХ,

БИТЦ, ул. Фаренгейта 1, 28359 Бремен, Германия; e-mail: sevenard@hfc-chemicals.com

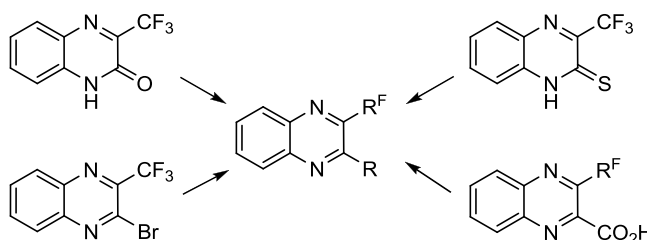
² Институт естественных наук Уральского федерального университета

им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,

пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 17.12.2014

Принято 13.01.2015



На основе 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она синтезирован широкий ряд новых 2-замещенных 3-(трифторметил)-хиноксалинов, в том числе amino-, brom-, chlor-, гидразино-, фенил-, α -фурил-, формил-, метилсульфанил- и метилсульфонил-производные. Впервые получены 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновые кислоты, которые были использованы для синтеза 2-амино-3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов и 2-(2-аминотиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хиноксалина.

Ключевые слова: 2-замещенные 3-(три(ди)фторметил)хиноксалины, хиноксалин-2-карбоновая кислота, хиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин-2(1H)-тион.

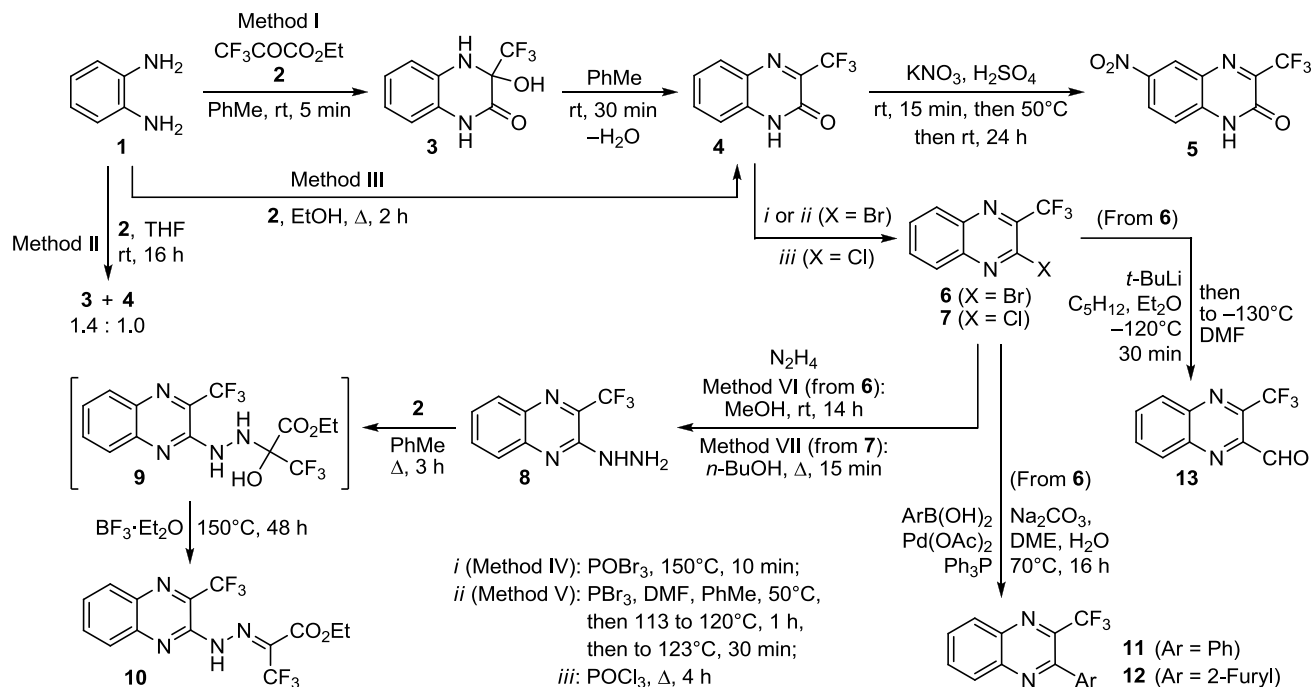
Гетероциклические соединения, содержащие полифторалкильную группу (далее в тексте – R^F), в частности трифторметильную, обладают широким спектром полезных свойств и представляют большой интерес для фармацевтики и агрохимии.¹ Однако селективное введение перфторалкильного заместителя является непростой синтетической задачей и в каждом конкретном случае решается по-своему. Существующие методы прямого фторирования и трифторметилирования органических веществ² не всегда дают положительные результаты, в связи с чем более гибкий синтонный подход, основанный на использовании простых и доступных фторорганических синтонов, часто оказывается более рациональным.³

В настоящей работе, выполненной в русле такой методологии,³ в качестве легкодоступных и высоко-реакционноспособных субстратов мы использовали трифторметилированные производные хиноксалин-2(1H)-она и хиноксалин-2(1H)-тиона, а также 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновые кислоты, трансформация функциональных групп которых позволила существенно расширить ассортимент новых хиноксалинов, содержащих группу R^F в пиазиновом

кольце и представляющих интерес для синтеза более сложных биологически активных молекул.

Хиноксалины являются важным классом гетероциклических соединений, в ряду которых найдены вещества, обладающие высокой противоопухолевой, противомикробной, антибактериальной, антиВИЧ и другими видами биологической активности.⁴ Трифторметилсодержащие хиноксалины также представляют большой интерес для медицинской химии как вещества с уникальными биологическими и физиологическими свойствами.⁵ Они являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1,^{5a} агонистами рецепторов hGLP-1,^{5b} LXR-модуляторами,^{5c} а также проявляют антидиабетическую^{5d} и противовоспалительную активность.^{5e} Эти соединения получают главным образом конденсацией замещенных *o*-фенилендиаминов с CF_3 -содержащими α -дикетонами⁶ и α -галоген(нитрозо)- β -дикарбонильными соединениями.⁷ При взаимодействии гексафтор-1,2-эпоксипропана^{5a,8} или алкилтрифторпируват⁹ с *o*-фенилендиамином образуется 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он, данные о химических свойствах которого весьма ограничены.^{6a}

Схема 1



Синтез и реакции 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она. На первом этапе мы изучили взаимодействие *o*-фенилендиамина (1) с этилтрифторпируватом (2), ведущее к получению 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она (4), который мы предлагаем в качестве простого и перспективного строительного блока для синтеза разнообразных 2-замещенных 3-(трифторметил)хиноксалинов. Установлено, что если проводить реакцию в толуоле при комнатной температуре в течение 5 мин (метод I, схема 1), то из реакционной смеси сначала выпадает ранее не описанная промежуточная гидратированная форма 3, которая при кипячении в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 2 ч дегидратируется в хиноксалинон 4 (выход 80%). В тетрагидрофуране эта реакция дает смесь соединений 3 и 4 в соотношении 1.4:1 (метод II), а при кипячении в этаноле^{5c} – чистый хиноксалинон 4 с выходом 98% (метод III).

При обработке соединения 4 нитрующей смесью был синтезирован ожидаемый 6-нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он (5) с выходом 88% (схема 1). Ранее этот продукт был выделен с выходом всего 20% из смеси с 7-нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-оном, полученной при взаимодействии этилтрифторпирувата (2) с 1,2-диамино-4-нитробензолом.^{9b}

Неизвестный ранее 2-бром-3-(трифторметил)хиноксалин (6) синтезирован из хиноксалинона 4 двумя методами и использован в настоящей работе для большинства последующих трансформаций в пиазиновом цикле. При взаимодействии соединения 4 с POBr₃ без растворителя при нагревании до 150 °C в течение 10 мин выход бромхиноксалина 6 составил 72% (метод IV, схема 1). Еще более высокий выход (85%) был достигнут в реакции с PBr₃ в смеси толуола и ДМФА (метод V). 3-(Трифторметил)-2-хлорхиноксалин (7) синтезирован

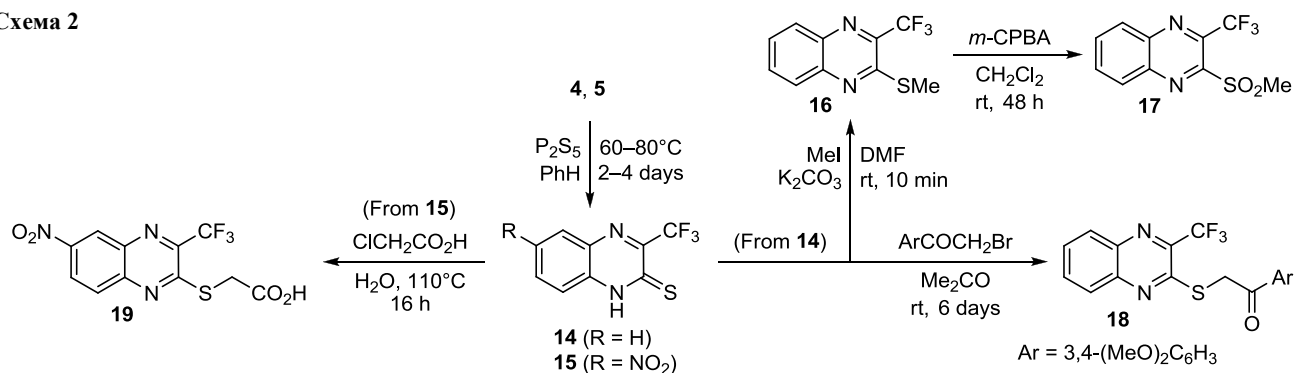
при кипячении хиноксалинона 4 с POCl₃ в течение 4 ч (выход 46%). Отметим, что реакции хлорхиноксалина 7 с рядом S-, N- и C-нуклеофилов в литературе описаны,^{5d,e} однако методика его синтеза и спектральные данные приведены не были.

Взаимодействием гидразингидрата с 2-бромхиноксалином 6 в метаноле при комнатной температуре в течение 14 ч или с 2-хлорхиноксалином 7 при кипячении в бутаноле в течение 15 мин с выходами 72 и 69% соответственно получен [(3-трифторметил)хиноксалин-2-ил]-гидразин (8), который в свою очередь может быть использован для последующих реакций с карбонильными соединениями (схема 1). Так, с этилтрифторпируватом (2) в кипящем толуоле его полная конверсия в продукт присоединения 9 завершается через 3 ч (контроль спектроскопией ЯМР ¹⁹F, δ_{CF₃} –82.0 и –68.0 м. д.). При дальнейшем нагревании реакционной смеси при 150 °C в течение 48 ч в присутствии 1 капли BF₃·OEt₂ интермедиат 9 дегидратируется, давая гидразон 10 (δ_{CF₃} –68.6 и –68.2 м. д.) с выходом 53%.

Реакция Сузуки бромхиноксалина 6 с фенил- и α-фурилборными кислотами, катализируемая ацетатом палладия(II) и трифенилфосфином в диметоксиэтаноле в присутствии водного раствора Na₂CO₃, привела к образованию продуктов кросс-сочетания 11 и 12 с выходами 39 и 81% соответственно (схема 1). 2-Фенил-3-(трифторметил)хиноксалин (11) ранее был получен из 3-(2,6-диметилфенилимино)-1,1,1-трифтор-3-фенилпропан-2-она и *o*-фенилендиамина.¹⁰

Замену атома брома на формильную группу в хиноксалине 6 удалось осуществить при взаимодействии последнего с двукратным избытком *tert*-бутиллития при –120 °C и последующей обработкой литированного интермедиата избытком ДМФА при –130 °C.

Схема 2



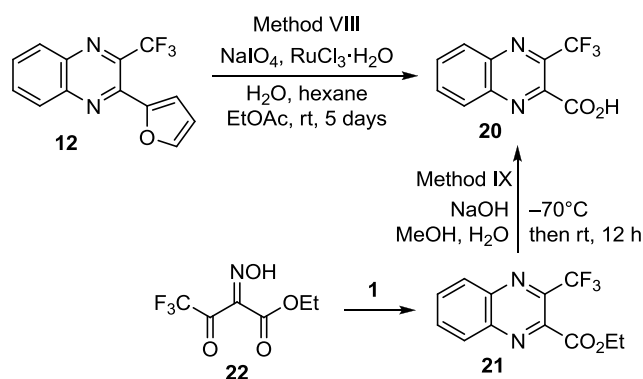
Продукт реакции, 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбальдегид (**13**), с выходом 16% был выделен колоночной хроматографией на силикагеле (схема 1). Использование таких реагентов как *n*-BuLi и *i*-PrMgCl приводило к худшим результатам, по-видимому, из-за присоединения алкильного аниона по связи C=N цикла.

Синтез и реакции 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1*H*)-тиона. Для дальнейшей модификации хиноксалиновой системы по положению 2 соединения **4** и **5** были подвергнуты тионированию действием P₂S₅ при нагревании реакционной смеси в абсолютном бензоле (схема 2). За ходом реакции следили по ТСХ и после хроматографирования на короткой колонке с силикагелем получили хиноксалин-2(1*H*)-тионы **14** и **15** (выходы 68 и 70% соответственно). Обработка тиона **14** метилиодидом в сухом ДМФА в присутствии прокаленного поташа (~20 °C, 10 мин) привела к 2-(метилсульфанил)-3-(трифторметил)хиноксалину (**16**) с выходом 61%, при окислении которого *meta*-хлорпербензойной кислотой в дихлорметане с выходом 95% образуется 2-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)хиноксалин (**17**). При взаимодействии соединения **14** с 3,4-диметоксифенацетилбромидом в ацетоне в течение 6 сут при комнатной температуре с выходом 27% образуется тиопроизводное **18** как продукт нуклеофильного замещения атома брома в фенацетилбромиде, а аналогичная реакция тиона **15** с хлоруксусной кислотой в воде (110 °C, 16 ч) с выходом 43% дает {[6-нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил}уксусную кислоту (**19**).

Синтез и реакции 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновых кислот. Эти ранее не описанные кислоты были получены нами несколькими способами (схемы 3, 4). Так, окисление фурильного заместителя в хиноксалине **12** действием NaIO₄ в присутствии катализатора RuCl₃·H₂O при комнатной температуре в течение 5 сут дает 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоновую кислоту (**20**) (метод VIII, выход 67%). Кроме того, кислота **20** была синтезирована щелочным гидролизом известного эфира **21** (метод IX, выход 93%), который, в свою очередь, может быть получен конденсацией *o*-фенилендиамина (**1**) с продуктом нитрозирования этил-4,4,4-трифтор(ацетата) **22**^{7a} или с этил-4,4,4-трифтор(ацетата) в присутствии *N*-бромсукцинимидом^{7c} (схема 3).

Метод, основанный на присоединении диамина к кетонному карбонилу и замещении атома галогена в

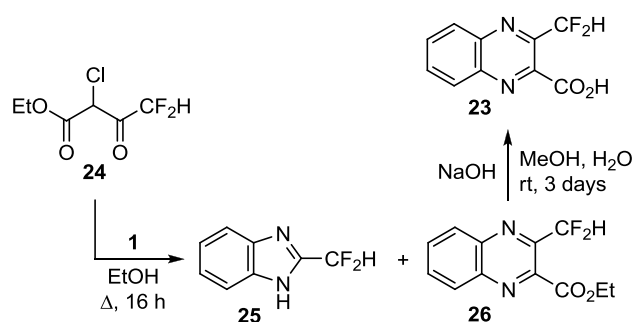
Схема 3



α -галоген- β -кетоефире с последующим окислением дигидропиразинового кольца кислородом воздуха, был применен нами для синтеза 3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**23**). Установлено, что при кипячении α -хлор- β -кетоефира **24** с диамином **1** в этаноле образуется смесь 2-(дифторметил)бензимидазола (**25**) и этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилата (**26**) (схема 4). Мониторинг реакции методом ЯМР ¹⁹F показал, что уже через 1 ч, наряду с исходным эфиром **24**, конверсия которого составила 50%, раствор содержит смесь продуктов **25** и **26**; через 16 ч мольное соотношение соединений **25** и **26** составляло 3:1 при полном отсутствии эфира **24**. Кристаллизацией и колоночной хроматографией продукты **25** и **26** удалось разделить и выделить с выходами 21 и 12% соответственно, после чего эфир **26** был гидролизован в метаноле 0.5 М водным раствором NaOH до целевой кислоты **23** (выход 90%).

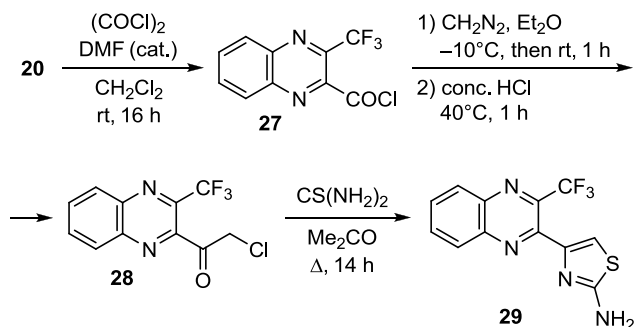
Чтобы продемонстрировать возможность синтеза важных с биологической точки зрения 2-гетарил-3-(три-

Схема 4



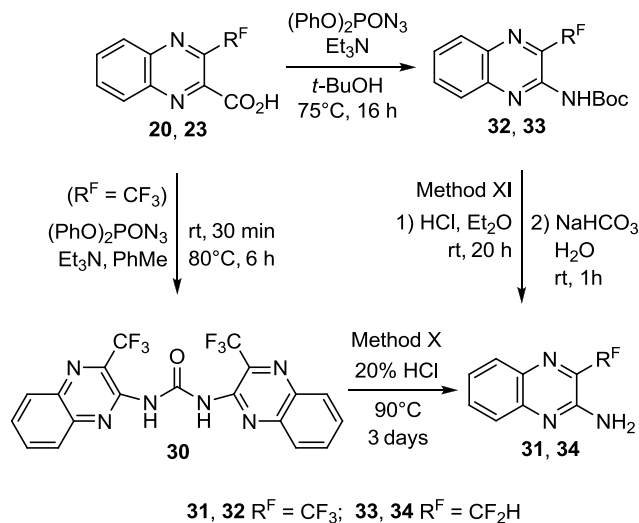
фторметил)хиноксалинов, суспензия кислоты **20** в дихлорметане была обработана оксалилхлоридом в присутствии 1 капли ДМФА (схема 5). Образующийся при этом с количественным выходом хлорангидрид **27** реагировал последовательно с эфирным раствором диазометана и конц. HCl, давая хлоркетон **28** (выход 76%), который при взаимодействии с тиомочевинной в кипящем ацетоне приводил к 2-(2-аминотиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хиноксалину (**29**) с выходом 71%.

Схема 5



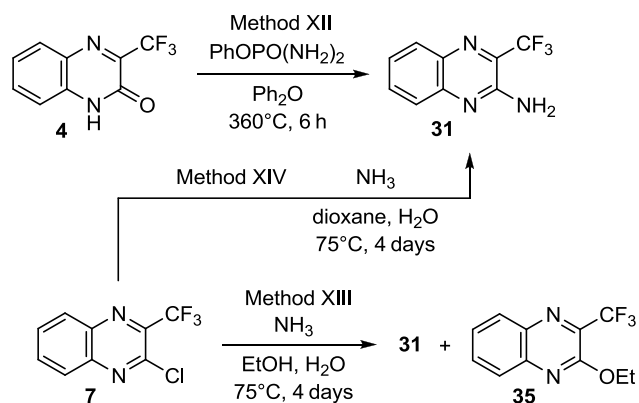
При попытке замены карбоксильной группы в кислоте **20** на аминогруппу в безопасном варианте реакции Курциуса с использованием дифенилфосфорилиазида¹¹ и триэтиламина в толуоле с низким выходом (15%) удалось выделить только мочевины **30**, которая при нагревании в течение 3 сут с 20% HCl гладко гидролизуется в [3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]-амин (**31**) (метод X, выход 85%, схема 6). Если эту реакцию проводить в *tert*-бутиловом спирте с последующим кислотным гидролизом промежуточного Вос-амида **32**, аминохиноксалин **31** образуется с выходом 46% (метод XI). Аналогично из 3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**23**) через стадию образования Вос-амида **33** с выходом 57% получен [3-(дифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (**34**).

Схема 6



В заключение отметим, что амин **31** может быть получен и в одну стадию. Так, при обработке хиноксалинона **4** фенилфосфородиамидатом¹² в дифениловом эфире при 360 °C в течение 6 ч амин **31** образуется с выходом 56% (метод XII, схема 7). По сравнению с реакцией Курциуса этот метод, несмотря на жесткие условия реакции, имеет преимущество как с точки зрения числа стадий, так и доступности исходных веществ. При попытке замещения хлора на аминогруппу в 2-хлорхиноксалине **7** действием водного раствора аммиака в этаноле была получена смесь амина **31** с этоксипроизводным **35** в соотношении 2:1, из которой перекристаллизацией из гептана амин **31** удается выделить с выходом 44% (метод XIII). При проведении этой реакции в диоксане выход целевого 2-аминохиноксалина **31** составил 55% (метод XIV).

Схема 7



Строение синтезированных соединений подтверждено результатами элементного анализа, а также данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C и масс-спектрометрии.

Таким образом, нами показано, что 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1*H*)-он и три(ди)фторметилированные хиноксалин-2-карбоновые кислоты могут быть использованы в качестве перспективных строительных блоков для синтеза широкого ряда 2-замещенных 3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов, представляющих интерес для медицинской и сельскохозяйственной химии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-200 (соединения **3**, **6**, **8**, **21**, **25**, **26**) и Bruker AC-200 (остальные соединения) (200, 50 и 188 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединения **3**, **5**, **14**, **15**, **20**) и CDCl₃ (остальные соединения). Внутренние стандарты – сигналы остаточных протонов растворителя (7.25 м. д. для ядер ¹H, 2.50 м. д. для ядер ¹³C), сигнал CDCl₃ (77.0 м. д. для ядер ¹³C) и CFCl₃ (0.0 м. д. для ядер ¹⁹F). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 95 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе LECO CHN200. Температуры плавления определены на приборе фирмы Jürgens. Ход реакций, индивидуальность и

идентичность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Fluka Analytical (60 Å, 254 nm), проявление в УФ свете. Прогресс реакций также контролировали с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F для проб из реакционных смесей, растворенных в CHCl_3 с примесью гексафторбензола в качестве внутреннего стандарта (без лока). Диазометан приготовлен из нитрозометилмочевины по методике¹³, оксим **22** синтезирован по методике¹⁴, α -хлор- β -кетозфир **24** синтезирован по методике¹⁵. Другие реагенты коммерчески доступны. Реакции проводили в стандартной стеклянной аппаратуре в атмосфере сухого азота с использованием абсолютных растворителей (осушены по стандартным методикам: CH_2Cl_2 – кипячением с P_2O_5 ; PhH, PhMe, Et_2O и ТГФ – кипячением с Na и бензофеноном). Для колоночной хроматографии использован силикагель 0.060–0.200 мм, 60 Å (Acros Organics).

Взаимодействие орто-фенилендиамина (1) с этилтрифторпируватом (2). Синтез 3-гидрокси-3-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3) и 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она (4).

Метод I. К суспензии 2.16 г (20 ммоль) диамина **1** в 70 мл PhMe при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 3.40 г (20 ммоль) кетозфира **2**. При этом диамин **1** растворяется в ходе слегка экзотермической реакции, а примерно через 5 мин из зеленоватого раствора начинает выпадать белый осадок. Фильтрование аликвоты реакционной смеси дает 100 мг **3-гидрокси-3-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3)**. Белый порошок. Т. пл. 145–147 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.75–7.02 (4H, м, H Ar); 7.40 (1H, с, NH), 7.70 (1H, с, OH); 11.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –80.2. Найдено, %: С 46.45; Н 2.89. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 46.56; Н 3.04.

Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, после чего кипятят в течение 2 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. При этом осадок соединения **3** растворяется, а из раствора выпадает осадок хиноксалинона **4**, который отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 3.70 г (80%). Белый порошок. Т. пл. >180 °С (возг.) (т. пл. 210–211 °С).^{7a}

Метод II. К охлажденной до 5 °С суспензии 2.16 г (20 ммоль) диамина **1** в 25 мл ТГФ при перемешивании по каплям добавляют 3.40 г (20 ммоль) кетозфира **2**. Реакционную смесь медленно доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч в закрытом сосуде. Полученный темный раствор выливают в 200 мл H_2O , экстрагируют CHCl_3 (4 × 30 мл), объединенные экстракты сушат над MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси гексан– Et_2O , 2:1, и охлаждают до –30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из толуола, получая 1.00 г желтых кристаллов – смеси соединений **3** и **4** в мольном соотношении 1.4:1.0 (по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F).

Метод III. К суспензии 10.80 г (0.1 моль) диамина **1** в 85 мл EtOH при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 17.00 г (0.1 моль)

кетозфира **2**. Смесь кипятят в течение 2 ч, полученный красный раствор с осадком оставляют на ночь при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 25 мл) и высушивают. Получают 19.00 г хиноксалинона **4**. После концентрирования фильтрата получают еще 2.00 г продукта. Выход 21.00 г (98%). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.37–7.45 (2H, м, H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.72 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 13.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.33–7.50 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, т, $J = 7.1$, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar); 12.20 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д.: –69.2. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: –70.2. Соединение **4** используют в дальнейших экспериментах без дополнительной очистки.

6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он (5). К раствору 0.56 г (2.6 ммоль) хиноксалинона **4** в 10 мл конц. H_2SO_4 порциями при перемешивании добавляют 0.40 г (3.9 ммоль) растертого KNO_3 . После 15 мин перемешивания при комнатной температуре смесь кратковременно нагревают до 50 °С и затем перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на колотый лед, нейтрализуют NaHCO_3 , после экстракции примесей CHCl_3 (2 × 20 мл) водный слой подкисляют конц. HCl до pH 2. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 30 мл), объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , раствор упаривают. Выход 0.60 г (88%). Желтый порошок. Т. пл. 215 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.51 (1H, д, $J = 9.0$, H-8); 8.50 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.5$, H-7); 8.68 (1H, д, $J = 2.5$, H-5); 13.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –69.5. Соединение **5** используют в дальнейших экспериментах без дополнительной очистки.

2-Бром-3-(трифторметил)хиноксалин (6).

Метод IV. Смесь 1.5 г (7.0 ммоль) хиноксалинона **4** и 2.0 г (7.0 ммоль) POBr_3 нагревают 10 мин при 150 °С. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, приливают 100 мл ледяной воды и перемешивают в течение 10 мин. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают 5 мл воды и высушивают. Выход 1.4 г (72%). Светло-желтые кристаллы.

Метод V. К раствору 17.8 г (83 ммоль) хиноксалинона **4** в смеси 16 мл ДМФА и 150 мл PhMe, нагретому до 50 °С, добавляют 33.8 г (125 ммоль) PBr_3 . Реакционную смесь нагревают при перемешивании в плотно закрытом сосуде, поднимая температуру бани с 113 до 120 °С в течение 1 ч, затем до 123 °С в течение 30 мин (осторожно, избыточное давление HBr !). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, декантируют органический слой, твердый остаток промывают кипящим PhMe (2 × 100 мл). Объединенные толуольные растворы промывают 70 мл H_2O , насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 × 50 мл), потом опять 70 мл H_2O и 70 мл насыщенного водного раствора NaCl , после чего высушивают над Na_2SO_4 и упаривают. Полученный технический продукт (22.5 г) перекристаллизовывают из MeOH . Выход 19.6 г (85%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (J , Гц): 7.86–7.97 (2H, м, H Ar); 8.12 (1H, д. д., $J = 8.2$, $J = 2.4$, H Ar); 8.21 (1H, д. д., $J = 8.1$, $J = 2.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$ (74), 257 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{F}]^+$ (4), 197 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100), 128 $[\text{M}-\text{CF}_3-\text{Br}]^+$ (5), 69 $[\text{CF}_3]^+$ (34). Найдено, %: С 39.00; Н 1.35. $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 39.02; Н 1.46.

3-(Трифторметил)-2-хлорхиноксалин (7). Смесь 18.0 г (84 ммоль) хиноксалинона **4** и 100 мл POCl_3 кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на 500 г колотого льда, перемешивают в течение 30 мин и экстрагируют EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические экстракты промывают H_2O (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), после чего высушивают над Na_2SO_4 , упаривают, твердый остаток перекристаллизовывают из смеси гексан– CHCl_3 , 6:1. Выход 9.0 г (46%). Белые кристаллы. Т. пл. 105–107 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.86–7.99 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, д. д., $J = 8.4$, $J = 1.4$, H Ar); 8.23 (1H, д. д., $J = 8.3$, $J = 1.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 120.4 (к, $J = 275.8$, CF_3); 128.3, 129.9, 131.4, 133.5 (С-5,6,7,8); 138.9, 142.8, 143.4 (С-2,4а,8а); 140.3 (к, $J = 35.8$, С-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.3. Найдено, %: С 46.77; Н 1.99. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 1.73.

[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразин (8).

Метод VI. К раствору 0.60 г (2.2 ммоль) бромида **6** в 30 мл MeOH при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 0.50 г (10.0 ммоль) 100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 14 ч, выливают в 100 мл H_2O , выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0.36 г (72%).

Метод VII. К раствору 0.12 г (0.5 ммоль) хлорида **7** в 10 мл $n\text{-BuOH}$ при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 0.28 г (5.6 ммоль) 100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Полученный раствор кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин (контроль реакции методом ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию хлорида **7** в гидразин **8**). Летучие компоненты упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в 15 мл CHCl_3 и промывают H_2O (2×5 мл). Органическую фазу высушивают над Na_2SO_4 , упаривают, твердый остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 0.08 г (69%). Красноватые кристаллы. Т. пл. 152–154 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.20 (2H, уш. с, NH_2); 6.70 (1H, уш. с, NH); 7.51 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.69–7.88 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 121.2 (к, $J = 275.8$, CF_3); 126.3, 126.4, 129.8, 132.6 (С-5,6,7,8); 131.6 (к, $J = 35.8$, С-3); 135.6, 142.6, 149.9 (С-2,4а,8а). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.4. Найдено, %: С 47.22; Н 2.98. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 47.38; Н 3.09.

[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразон этилтрифторпирувата (10). К раствору 110 мг (0.5 ммоль) гидразина **8** в 25 мл PhMe при перемешивании добавляют 120 мг (0.7 ммоль) кетозфира **2**, после чего смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение

3 ч. Согласно спектру ЯМР ^{19}F , конверсия соединения **8** составила 100%, а реакционная смесь содержит аддукт **9** (δ_{CF_3} –82.0 и –68.0 м. д.). К смеси добавляют 1 каплю $\text{VF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и нагревают при перемешивании в закрытом сосуде при 150 °С в течение 48 ч (мониторинг реакции методом ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию аддукта **9** в гидразон **10**). Затем реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, твердый остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 100 мг (53%). Красные кристаллы. Т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.47 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.75 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar); 8.10–8.16 (2H, м, H Ar); 13.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.6; –68.2. Найдено, %: С 44.50; Н 2.81. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 44.22; Н 2.65.

3-(Трифторметил)-2-фенилхиноксалин (11). К раствору 0.38 г (1.4 ммоль) бромида **6** в 15 мл диметоксиэтана добавляют 0.20 г (1.6 ммоль) фенилбороновой кислоты, 6 мл 0.7 М водного раствора Na_2CO_3 , 0.03 г (0.14 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.07 г (0.28 ммоль) Ph_3P . Реакционную смесь нагревают при перемешивании в атмосфере азота при 70 °С в течение 16 ч. Коричневый раствор с черным осадком охлаждают до комнатной температуры, выливают в 100 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (3×10 мл). Объединенные экстракты высушивают над MgSO_4 , упаривают в вакууме, твердый остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 150 мг (39%). Желтые иглы. Т. пл. 115–116 °С (т. пл. 115–116 °С)¹⁰. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.50–7.55 (3H, м, H Ph); 7.55–7.65 (2H, м, H Ph); 7.85–7.97 (2H, м, H Ar); 8.19–8.28 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –62.2. Найдено, %: С 65.54; Н 3.05. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 65.70; Н 3.31.

3-(Трифторметил)-2-(2-фурил)хиноксалин (12). К раствору 1.30 г (4.7 ммоль) бромида **6** в 50 мл диметоксиэтана добавляют 1.05 г (9.4 ммоль) (2-фурил)бороновой кислоты, 20 мл 0.7 М водного раствора Na_2CO_3 , 0.25 г (0.94 ммоль) Ph_3P и 0.11 г (0.47 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Реакционную смесь нагревают при перемешивании в атмосфере азота при 70 °С в течение 16 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, выливают в 150 мл H_2O и экстрагируют Et_2O (3×50 мл). Объединенные экстракты промывают 30 мл H_2O , 30 мл насыщенного раствора NaCl , высушивают над Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **12** выделяют колоночной хроматографией (элюент EtOAc –гексан, 1:8, R_f 0.45). Выход 1.00 г (81%). Желтые кристаллы. Т. пл. 89–90 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.63 (1H, д. д., $J = 3.0$, $J = 1.5$, H-4 Fur); 7.33 (1H, д, $J = 3.1$, H-3 Fur); 7.73 (1H, с, H-5 Fur); 7.78–7.92 (2H, м, H Ar); 8.16–8.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –65.5. Найдено, %: С 59.20; Н 2.81. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.10; Н 2.67.

3-(Трифторметил)хиноксалин-2-карбальдегид (13). К охлажденной до –78 °С смеси 20 мл пентана и 10 мл Et_2O при перемешивании по каплям добавляют 10 мл (17 ммоль) 1.7 М раствора $t\text{-BuLi}$ в пентане. Реакционную смесь охлаждают до –120 °С, по каплям добавляют раствор 2.35 г (8.5 ммоль) бромида **6** в 10 мл Et_2O ,

перемешивают 30 мин при $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего охлаждают до $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляют раствор 2.20 г (30 ммоль) ДМФА в 5 мл Et_2O . Затем реакционную смесь выливают на смесь 100 г льда и 20 мл 1.5 М HCl , органический слой отделяют, экстрагируют Et_2O (3×20 мл), объединенные экстракты промывают 20 мл H_2O , 20 мл насыщенного раствора NaCl , высушивают над Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **13** выделяют колоночной хроматографией (элюент EtOAc –гексан, 1:2, R_f 0.2) и дополнительно очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.30 г (16%). Светло-красный порошок. Т. пл. 113–114 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.02–8.09 (2H, м, H Ar); 8.29–8.38 (2H, м, H Ar); 10.37 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -64.8 . Найдено, %: C 52.98; H 2.14. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 53.11; H 2.23.

3-(Трифторметил)хиноксалин-2-тион (14). К нагретой до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 1.5 г (7 ммоль) хиноксалинона **4** в 50 мл PhH при перемешивании порциями добавляют 1.6 г (7 ммоль) P_2S_5 . Реакционную смесь перемешивают в закрытом сосуде при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч. Поскольку контроль методом ТСХ (EtOAc –гексан, 1:2) показывает наличие в смеси исходного соединения **4**, добавляют еще 3.0 г (13.5 ммоль) P_2S_5 и продолжают перемешивание при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтруют через тонкий слой силикагеля (элюент – ТГФ), фильтрат упаривают, твердый остаток очищают перекристаллизацией из PhH . Выход 1.1 г (68%). Желтые кристаллы. Т. пл. $191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.51–7.63 (2H, м, H Ar); 7.81 (1H, т, $J = 7.2$, H Ar); 7.97 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 14.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.4 . Найдено, %: C 46.70; H 2.12. $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 46.96; H 2.19.

6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-тион (15). К нагретой до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 0.53 г (2.0 ммоль) хиноксалинона **5** в 30 мл PhH при перемешивании порциями добавляют 1.0 г (4.5 ммоль) P_2S_5 . Реакционную смесь перемешивают в закрытом сосуде при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 сут, затем упаривают, остаток растворяют в 15 мл ТГФ, раствор фильтруют через тонкий слой силикагеля (элюент ТГФ). Полученную после упаривания фильтрата коричневую смолообразную массу очищают хроматографией на короткой колонке (элюент CHCl_3) и перекристаллизацией из PhMe . Выход 0.40 г (70%). Красные кристаллы. Т. пл. $210\text{--}212\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, д, $J = 9.0$, H-8); 8.55 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.5$, H-7); 8.73 (1H, д, $J = 2.5$, H-5); 15.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.8 . Найдено, %: C 39.59; H 1.59. $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 39.28; H 1.47.

2-(Метилсульфанил)-3-(трифторметил)хиноксалин (16). К суспензии 0.42 г (3 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 10 мл ДМФА добавляют 0.70 г (3 ммоль) тиоамида **14**, затем при перемешивании по каплям добавляют 0.26 мл (0.60 г, 4.3 ммоль) MeI . ТСХ контроль реакции (EtOAc –гексан, 1:1) через 10 мин показал полную конверсию исходного соединения **14**. Реакционную смесь выливают в 100 мл H_2O , выпавший осадок

отфильтровывают, промывают 10 мл H_2O , высушивают и очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.45 г (61%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. $109\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (3H, с, CH_3); 7.69 (1H, т, $J = 7.1$, H Ar); 7.82 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 8.10 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.6 . Соединение **16** используют далее без дополнительной очистки.

2-(Метилсульфонил)-3-(трифторметил)хиноксалин (17). К раствору 0.40 г (1.6 ммоль) соединения **16** в 30 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляют 0.57 г (3.2 ммоль) *мета*-хлорпербензойной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, промывают 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , органический слой отделяют и упаривают. Сульфон **17** выделяют хроматографией на колонке (элюент – EtOAc –гексан, 1:2, R_f 0.5) и дополнительно очищают перекристаллизацией из системы гептан– PhMe , 2:1. Выход 0.43 г (95%). Иглы телесного цвета. Т. пл. $148\text{--}149\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.55 (3H, с, CH_3); 8.04–8.09 (2H, м, H Ar); 8.20–8.35 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -63.6 . Найдено, %: C 43.30; H 2.31. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 43.48; H 2.55.

1-(3,4-Диметоксифенил)-2-[[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил]этанон (18). К раствору 0.21 г (0.9 ммоль) тиоамида **14** в 5 мл ацетона добавляют 0.24 г (0.9 ммоль) 3,4-диметоксифенацилбромида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 6 сут, выливают в 100 мл H_2O , выпавший осадок соединения **18** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизуют из PhMe . Выход 0.10 г (27%). Желтоватые чешуйки. Т. пл. $170\text{--}171\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 4.74 (2H, с, SCH_2CO); 6.98 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.49–7.84 (5H, м, H Ar); 8.07 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.3 . Найдено, %: C 55.59; H 3.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.88; H 3.70.

[[6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил]уксусная кислота (19). Смесь 20 мг (0.07 ммоль) тиоамида **15** и 50 мг (0.5 ммоль) хлоруксусной кислоты в 5 мл H_2O нагревают при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Образовавшиеся после охлаждения до комнатной температуры кристаллы кислоты **19** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизуют из системы гептан– PhMe , 3:2. Выход 10 мг (43%). Желтые кристаллы. Т. пл. $180\text{--}182\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.16 (2H, с, CH_2); 8.08 (1H, д, $J = 9.0$, H-8); 8.58 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 1.5$, H-7); 9.05 (1H, д, $J = 1.5$, H-5). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -67.7 . Найдено, %: C 39.51; H 1.69. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 39.65; H 1.81.

3-(Трифторметил)хиноксалин-2-карбоновая кислота (20).

Метод VIII. К охлаждаемому льдом раствору 17.3 г (76 ммоль) H_3IO_6 в 120 мл H_2O при перемешивании приливают 80 мл холодного 0.95 М водного раствора NaOH , добавляют 100 мл гексана и 50 мл EtOAc , после чего добавляют раствор 2.5 г (9.5 ммоль) хиноксалина **12** в 50 мл EtOAc и 110 мг (0.5 ммоль) $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Затем

смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 сут (контроль за реакцией спектроскопией ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию соединения **12**). Водную фазу отделяют, экстрагируют 30 мл EtOAc, объединенные органические фазы промывают 5% водным раствором Na_2CO_3 (3×50 мл). Щелочные водные фазы промывают 30 мл EtOAc, доводят 3 М HCl до pH 3, продукт экстрагируют EtOAc (2×50 мл), экстракты промывают 30 мл H_2O , 30 мл насыщенного раствора NaCl, высушивают над Na_2SO_4 и упаривают. Полученную серую кристаллическую массу (1.7 г) растворяют в H_2O и обрабатывают NaHCO_3 с добавкой активированного угля (0.5 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют через тонкий слой кизельгура, промывают 20 мл H_2O , разбавленной HCl доводят фильтрат до pH 3, продукт экстрагируют EtOAc (2×50 мл), объединенные экстракты промывают 30 мл H_2O , 30 мл насыщенного раствора NaCl, высушивают над Na_2SO_4 и упаривают. Выход 1.55 г (67%).

Метод IX. К охлажденному до -70 °C раствору 2.15 г (8.0 ммоль) эфира **21** в 70 мл MeOH при перемешивании добавляют 5 мл 1.7 М водного раствора NaOH. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, образовавшийся красный раствор выливают на 400 мл льда и подкисляют разбавленной HCl до pH 1. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H_2O и высушивают, получая 1.00 г кислоты **20**. Фильтрат экстрагируют EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты высушивают над MgSO_4 и упаривают в вакууме, что дает еще 0.80 г кислоты **20**. Общий выход 1.80 г (93%). Желтый порошок. Т. пл. 170 °C (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.05–8.21 (2H, м, H Ar); 8.25–8.40 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -65.00 . Соединение **20** используют далее без дополнительной очистки.

Этил-3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоксилат (21) получают по методике, описанной в работе^{7a}. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.56 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.95–8.00 (2H, м, H Ar); 8.24–8.29 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -65.0 .

Взаимодействие этил-3-оксо-4,4-дифтор-2-хлорбутаноата (24) с орто-фенилендиаминном (1). Синтез 2-дифторметилбензимидазола (25) и этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилата (26). К раствору 2.00 г (10 ммоль) β -кетоефира **24** в 40 мл EtOH добавляют 1.10 г (10 ммоль) диамина **1** и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в 200 мл H_2O , экстрагируют CHCl_3 (3×25 мл), объединенные экстракты высушивают над MgSO_4 и упаривают. Маслообразный остаток кристаллизуется, его перекристаллизация из минимального количества CHCl_3 дает 2-(дифторметил)бензимидазол (**25**). Выход 0.35 г (21%). Красноватые призмы. Т. пл. 150 °C (т. пл. 153 °C)¹⁶. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.94 (1H, т, $J = 53.8$, CF_2H); 7.35–7.39 (2H, м, H Ar); 7.69–7.73 (2H, м, H Ar); 10.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -115.6 (д,

$J = 52.9$). Из фильтрата колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2) выделяют этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилат (**26**). Выход 0.30 г (12%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 95 – 97 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.58 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 7.41 (1H, т, $J = 54.3$, CF_2H); 7.92–7.97 (2H, м, H Ar); 8.24–8.30 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.1 (OCH_2CH_3); 63.2 (OCH_2CH_3); 111.3 (т, $J = 243.1$, CF_2H); 129.8, 130.1, 132.5, 132.9 (C-5,6,7,8); 141.6, 142.6, 145.83 (C-2,4a,8a); 145.81 (т, $J = 24.2$, C-3); 164.4 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -118.8 (д, $J = 54.9$). Соединение **26** используют далее без дополнительной очистки.

3-(Дифторметил)хиноксалин-2-карбоновая кислота (23). К охлажденному до -20 °C раствору 150 мг (0.6 ммоль) эфира **26** в 50 мл MeOH добавляют 3 мл 0.5 М водного раствора NaOH и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 сут. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в 30 мл H_2O , раствор промывают 5 мл Et_2O , подкисляют разбавленной HCl до pH 1, продукт экстрагируют Et_2O (3×15 мл), объединенные экстракты высушивают над Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Выход 120 мг (90%). Порошок кремового цвета. Т. пл. 149 – 150 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.89 (1H, т, $J = 53.8$, CF_2H); 7.99–8.11 (2H, м, H Ar); 8.23–8.27 (1H, м, H Ar); 8.36–8.41 (1H, м, H Ar); 10.40 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -120.1 (д, $J = 52.7$). Найдено, %: C 53.72; H 2.95. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.58; H 2.70.

Хлорангидрид 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (27). К суспензии 0.15 г (0.6 ммоль) кислоты **20** в 20 мл CH_2Cl_2 при перемешивании по каплям добавляют 2.00 г (15.7 ммоль) $(\text{SOCl}_2)_2$ и 1 каплю ДМФА. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, гомогенный раствор упаривают, остаток высушивают в вакууме. Выход 0.16 г (100%). Оранжевая твердая масса. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.03–8.10 (2H, м, H Ar); 8.27–8.35 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -64.5 . Соединение **27** используют далее без дополнительной очистки.

1-[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]-2-хлорэтанон (28). К раствору 160 мг (0.6 ммоль) хлорангидрида **27** в 5 мл Et_2O , охлажденному до -10 °C, по каплям добавляют раствор 126 мг (3 ммоль) diazometana в 7 мл Et_2O . Затем раствору дают согреться до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 ч, осторожно добавляют 12 мл конц. HCl и перемешивают при 40 °C в течение 1 ч. Полученный раствор нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагируют Et_2O (5×5 мл), объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Остаток растирают с 2 мл гептана и высушивают в вакууме. Выход 130 мг (76%). Оранжевый порошок. Т. пл. 88 – 89 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.06 (2H, с, CH_2); 8.00–8.05 (2H, м, H Ar); 8.22–8.32 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -64.7 . Соединение **28** используют далее без дополнительной очистки.

2-(2-Аминогиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хиноксалин (29). Смесь 130 мг (0.47 ммоль) кетона **28** и

37 мг (0.47 ммоль) тиомочевинины в 20 мл ацетона кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 15 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , экстрагируют Et_2O (5×5 мл), объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 100 мг (71%). Желтые кристаллы. Т. пл. 166–167 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.20 (2H, уш. с, NH_2); 7.10 (1H, с, Н-5 тиазол); 7.81–7.95 (2H, м, Н Ar); 8.20–8.24 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –63.2. Найдено, %: С 48.54; Н 2.27. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 48.65; Н 2.38.

[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (31).

Метод X. К суспензии 0.35 г (1.45 ммоль) кислоты **20** в 20 мл PhMe при комнатной температуре добавляют 0.15 г (1.45 ммоль) Et_3N и 0.40 г (1.45 ммоль) дифенилфосфорилиаза. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего нагревают при 80 °С в течение 6 ч, PhMe упаривают, к остатку добавляют 30 мл CHCl_3 и 10 мл H_2O . Органическую фазу промывают раствором NaHCO_3 (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из PhMe. Получают *N,N'*-бис-[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]мочевину (**30**). Выход 0.05 г (15%). Желтые кристаллы. Т. пл. 221–222 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.80 (2H, т. д, *J* = 8.0, *J* = 1.0, Н Ar); 7.93 (2H, т. д, *J* = 8.0, *J* = 0.8, Н Ar); 8.10 (2H, д, *J* = 8.0, Н Ar); 8.19 (2H, д, *J* = 8.0, Н Ar); 10.00 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.1. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 452 [$\text{M}]^+$ (8), 239 [$\text{M}-\text{HetNH}_2$] $^+$ (44), 213 [HetNH_2] $^+$ (100), 144 [$\text{HetNH}_2-\text{CF}_3$] $^+$ (14), 69 [CF_3] $^+$ (4). Полученную мочевину **30** (0.05 г) объединяют с фильтратом, добавляют 15 мл 20% раствора HCl и перемешивают полученную смесь при 90 °С в течение 3 сут (контроль за реакцией спектроскопией ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию мочевины **30** в амин **31**). Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором NaHCO_3 , продукт экстрагируют Et_2O (3×15 мл), объединенные экстракты промывают 5 мл H_2O , сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **31** выделяют колоночной хроматографией (элюент EtOAc –гексан, 1:2, R_f 0.6) и дополнительно очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.04 г (85%). Ярко-желтые иглы. Т. пл. 82 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.30 (2H, уш. с, NH_2); 7.47–7.55 (1H, м, Н Ar); 7.67–7.71 (2H, м, Н Ar); 7.99 (1H, д, *J* = 8.2, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 121.5 (к, *J* = 274.7, CF_3); 126.0, 126.4, 129.8, 132.7 (С-5,6,7,8); 131.6 (к, *J* = 34.7, С-3); 135.9, 143.0, 148.7 (С-2,4а,8а). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.5. Найдено, %: С 50.60; Н 2.71. $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 50.71; Н 2.84.

Метод XI. К смеси 50 мг (0.51 ммоль) Et_3N и 5 г *t*-BuOH добавляют 100 мг (0.41 ммоль) кислоты **20** и 125 мг (0.45 ммоль) дифенилфосфорилиаза. Полученную смесь перемешивают при 75 °С в течение 16 ч, после чего летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток распределяют между 25 мл Et_2O и 25 мл H_2O , органический слой отделяют, а водный экстрагируют Et_2O (2×10 мл). Объединенные органические экстрак-

ты промывают 10 мл 5% водного раствора лимонной кислоты, насыщенными растворами NaHCO_3 (2×10 мл) и NaCl (5 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Коричневый смолистый осадок промывают гексаном (2×10 мл), объединенные гексановые фракции упаривают. Получают *трет*-бутил[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]-карбамат (**32**) в виде желтоватой полукристаллической массы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.56 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.22–7.41 (3H, м, Н Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.3, Н Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.2. К этому соединению приливают 10 мл насыщенного раствора HCl в Et_2O , полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок гидрохлорида амина **31** (80 мг) отфильтровывают, растворяют в 5 мл H_2O , добавляют 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и перемешивают в течение 1 ч. Продукт экстрагируют Et_2O (3×5 мл), объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Получают чистый амин **31**. Выход 50 мг (46%).

Метод XII. Тщательно растертую в ступке смесь 1.62 г (7.5 ммоль) хиноксалинона **4** и 3.90 г (22.7 ммоль) фенилфосфордиамидата добавляют к 50 мл расплавленного Ph_2O , из которого удалены растворенные газы. Полученную смесь перемешивают на песчаной бане при 360 °С (при более низких температурах реакция не идет) в течение 6 ч в атмосфере азота, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 50 мл Et_2O . Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл Et_2O и выбрасывают, а фильтрат подкисляют 40 мл насыщенного раствора HCl в Et_2O , выдерживают 1 сут при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл Et_2O и высушивают. Получают 1.30 г серой аморфной массы. Эту массу переводят в раствор трехкратной обработкой конц. HCl (3×50 мл) при 50–60 °С в течение 1 ч, полученный желтый раствор промывают 50 мл гептана и фильтруют. Фильтрат подщелачивают твердым Na_2CO_3 , экстрагируют Et_2O (2×40 мл), объединенные экстракты промывают 20 мл H_2O , 20 мл насыщенного водного раствора NaCl , сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Получают амин **31**. Выход 0.90 г (56 %).

Метод XIII. К суспензии 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** в 5 мл EtOH добавляют 3.5 мл 25% водного раствора аммиака, смесь перемешивают в закрытом сосуде при 75 °С в течение 4 сут и выливают в 100 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H_2O и высушивают. Получают 0.18 г смеси соединений **31** и **35** в мольном соотношении 2:1 в виде желтоватого порошка. **3-(Трифторметил)-2-этоксихиноксалин (35)**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.49 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 4.63 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 7.60–7.77 (2H, м, Н Ar); 7.85 (1H, т, *J* = 8.8, Н Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.2, Н Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.7. Перекристаллизация полученной смеси соединений **31** и **35** из гептана дает чистый амин **31**. Выход 100 мг (44%).

Метод XIV. К раствору 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** в 5 мл диоксана добавляют 5.5 мл 25% водного раствора NH_3 , полученную смесь перемешивают в закрытом сосуде при 75 °С в течение 4 сут. Затем реакционную

смесь выливают в 100 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H₂O и высушивают, получая 80 мг амина **31**. Экстракция фильтрата CHCl₃ (3 × 5 мл) дает дополнительные 50 мг амина **31**. Общий выход 130 мг (55%).

Соединение 34 получено из 80 мг (0.36 ммоль) кислоты **23** по методу XI для соединения **31** через стадию образования Вос-амида **33**. Выход 40 мг (57%).

трет-Бутил[3-(диформетил)хиноксалин-2-ил]-карбамат (33). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.91 (1H, т, J = 54.2, CF₂H); 7.20–7.38 (1H, м, H Ar); 7.60–7.78 (2H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, J = 7.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –116.6 (д, J = 54.9).

[3-(Диформетил)хиноксалин-2-ил]амин (34). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 5.50 (2H, уш. с, NH₂); 6.77 (1H, т, J = 54.3, CF₂H); 7.42–7.50 (1H, м, H Ar); 7.63–7.70 (2H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, J = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J, Гц): –118.5 (д, J = 53.9). Найдено, %: С 55.65; Н 3.80. C₉H₇F₂N₃. Вычислено, %: С 55.39; Н 3.62.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального министерства промышленности и технологии ФРГ (проект EP101205). Часть ее была представлена на Всероссийской конференции "Органический синтез: химия и технология," Екатеринбург, Россия, 04–08.06.2012.

Список литературы

- (a) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993; (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Application*; Springer: Berlin, 2000.
- (a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411. (b) 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. (c) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.
- (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. (c) Sosnovskikh, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Успехи химии* 2003, *72*, 550.]
- (a) Cheeseman, G. W. H.; Cookson, R. F. In *Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A.; Taylor, E. C., Eds.; Wiley: New York, 1979, vol. 35, p. 78. (b) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1998**, *53*, 455. (c) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 161. (d) Saifina, D. F.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 351. [*Успехи химии* 2010, *79*, 395.]
- (a) Patel, M.; McHugh, R. J., Jr.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Rodgers, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1729. (b) Teng, M.; Johnson, M. D.; Thomas, C.; Kiel, D.; Lakis, J. N.; Kercher, T.; Aytes, S.; Kostrowicki, J.; Bhumralkar, D.; Truesdale, L.; May, J.; Sidelman, U.; Kodra, J. T.; Jørgensen, A. S.; Olesen, P. H.; de Jong, J. C.; Madsen, P.; Behrens, C.; Pettersson, I.; Knudsen, L. B.; Holst, J. J.; Lau, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5472. (c) Hu, B.; Wrobel, J. E.; Jetter, J. W.; O'Neill, D. J.; Mann, C. W.; Unwalla, R. J. US Patent 20100120778. (d) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Gupta, A. A.; Goel, A.; Jadav, P. A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Patel, P. R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 359. (e) Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457.
- (a) Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O.; Gorlova, A. O. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer, 2014, vol. 2, p. 291. (b) Moore, L. O.; Clark, J. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2472. (c) Cushman, M.; Wong, W. C.; Bacher, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1043. (d) Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9267. (e) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. (f) Kamitori, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 773. (g) Braña, M. F.; Cacho, M.; Ramos, A.; Domínguez, M. T.; Pozuelo, J. M.; Abradelo, C.; Rey-Stolle, M. F.; Yuste, M.; Carrasco, C.; Bailly, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 648.
- (a) Бургафт, Я. В.; Кузюева, О. Г.; Кодесс, М. И.; Салогутин, В. И. *Журн. орган. химии* **1998**, *34*, 405. (b) Meshram, H. M.; Ramesh, P.; Kumar, G. S.; Reddy, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4313. (c) Kumar, B. S. P. A.; Madhav, B.; Reddy, K. H. V.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2862.
- Ishikawa, N.; Sasaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2164.
- (a) Murthy, S. N.; Madhav, B.; Nageswar, Y. V. D. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1216. (b) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 169. (c) Saloutin, V. I.; Pitserskikh, I. A.; Pashkevich, K. I.; Kodess, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1983**, 2312. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1983**, 2568].
- Watanabe, H.; Yan, F.; Sakai, T.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 758.
- Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
- (a) Rosowsky, A.; Papatheanasopoulos, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1235. (b) Kamal, A.; Rao, M. V.; Sattur, P. B. *Heterocycles* **1986**, *24*, 3075.
- Arndt, F. *Org. Synth.* **1935**, *15*, 3.
- Saloutin, V. I.; Burgart, Y. V.; Skryabina, Z. E.; Kuzueva, O. G. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 107.
- Bernardelly, P.; Keil, S.; Urmann, M.; Matter, H.; Wendler, W.; Glien, M.; Chandros, K.; Lee, J.; Terrier, C.; Minoux, H. WO Patent 2007039172.
- Vasilyeva, T. P.; Karimova, N. M.; Slavich, Yu. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 186. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 182].