

М. С. Фрасинюк^{1*}**СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ
3-ЗАМЕЩЁННЫХ 6-ГИДРОКСИ-1,2-БЕНЗИЗОКСАЗОЛОВ**

Дегидратацией оксимов 2,4-дигидроксибензофенонов, 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-фенилэтанонов и 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-феноксигэтанонов при действии 1,1'-карбонилдиимидазола синтезированы 3-замещённые 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолы. Изучено их аминометилирование действием различных реагентов.

Ключевые слова: 7-аминометил-1,2-бензизоксазол, 1,2-бензизоксазол, реакция Манниха.

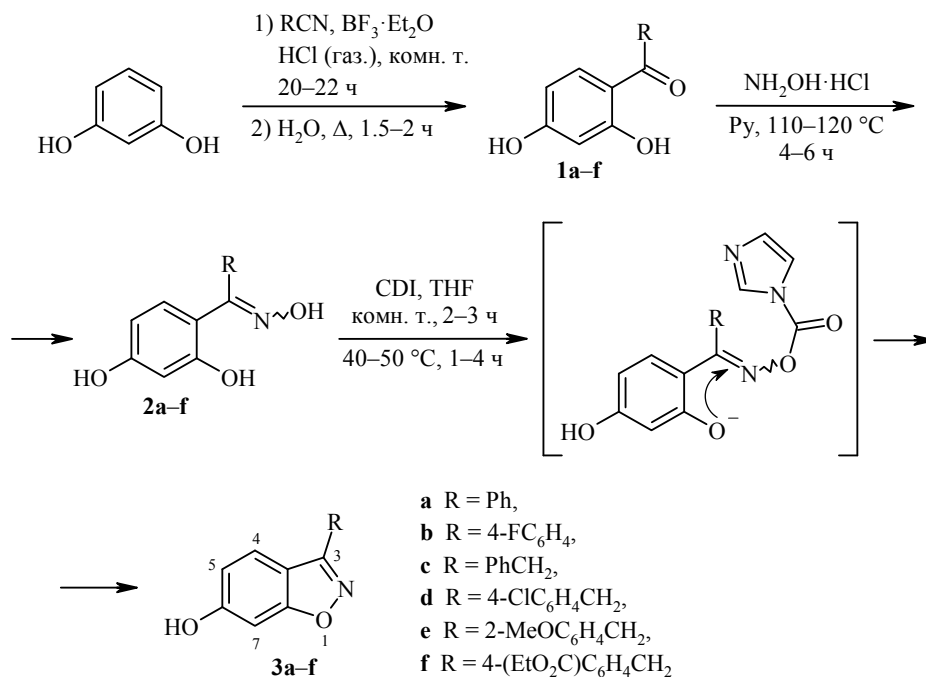
Интерес к синтезу производных 1,2-бензизоксазола в последнее время вызван их биологическим действием. Так, *N*-алкилпроизводные 3-(пиперидин-4-ил)-6-фтор-1,2-бензизоксазола проявляют высокую нейрорепрессивную активность. Наиболее известны среди них атипичные нейрорепрессивные препараты илоперидон [1], применяемый в медицинской практике США, и абаперион [2], находящийся на стадии клинических испытаний.

Одним из наиболее удобных методов синтеза 1,2-бензизоксазола является циклизация производных оксимов альдегидов или кетонов, содержащих 2-гидроксифенильный фрагмент, под действием различных реагентов. Для предотвращения протекания перегруппировки Бекмана, приводящей к образованию производных 1,3-бензизоксазола [3–5], в большинстве случаев реакцию проводят в две стадии: образование ацильных производных оксимов и последующее внутримолекулярное замещение фенольной группой ацил-оксигруппы у атома азота под действием оснований. Для этой цели используют пиридин [6–9], ацетат натрия [10–12], карбонат калия [13–15] или гидроксид калия [16], а также гидрид натрия [10, 13, 17–19]. Кроме того, производные 1,2-бензизоксазола получены из 2-гидроксифенилкетоксимов при действии тионилхлорида, метансульфохлаорида или толуолсульфохлаорида в присутствии органического основания [20–22]. В то же время прямая дегидратация 2-гидроксифенилкетоксимов (без выделения ацильных производных) находит ограниченное применение. Имеются сообщения о применении эфиров азодикарбоновой кислоты [5, 23, 24] или 2,3-дициано-5,6-дихлор-1,4-бензохинона [25, 26] в присутствии трифенилфосфина. В некоторых случаях дегидратацией 2-гидроксифенилгидроксамовых кислот получены производные 3-гидрокси-1,2-бензизоксазола [20, 27]. Сообщалось о синтезе 3-амино-1,2-бензизоксазолов внутримолекулярной циклизацией *O*-(2-цианофенил)ацетоноксида под действием водно-спиртового раствора соляной кислоты [28].

Целью данного исследования являлась разработка одностадийного метода получения гидроксипроизводных 1,2-бензизоксазола, а также синтез их аминометильных производных, являющихся важными синтонами для получения различных соединений [29].

Взаимодействием резорцина с бензонитрилом или его 4-фторпроизводным в эфирате трёхфтористого бора в присутствии сухого HCl с последующим

гидролизом кетиминов синтезированы 2,4-дигидроксибензофеноны **1a,b**. В аналогичных условиях из замещённых фенилацетонитрилов получены 2',4'-дигидрокси-2-дезоксibenзоины **1c-e**, а из 4-этоксикарбонилфеноксiacетонитрила – α -феноксiacетофенон **1f**. При нагревании синтезированных кетонов **1a-f** с гидроксиламином в пиридине синтезированы их оксими **2a-f** (табл. 1).



Для синтеза 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов **3a-f** из оксиминов **2a-f** наиболее удобным дегидратирующим реагентом оказался 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) в тетрагидрофуране. Использование этого реагента позволило осуществить синтез производных **3a-f** в одну стадию, минуя синтез ацильных производных оксиминов и защиту фенольной гидроксильной группы. По всей видимости, на первом этапе образуется *O*-ацильное производное оксима, которое в результате внутримолекулярного замещения по атому азота в присутствии имидазола как основания приводит к образованию 3-замещённых 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов аналогично описанным выше методам получения 1,2-бензизоксазола.

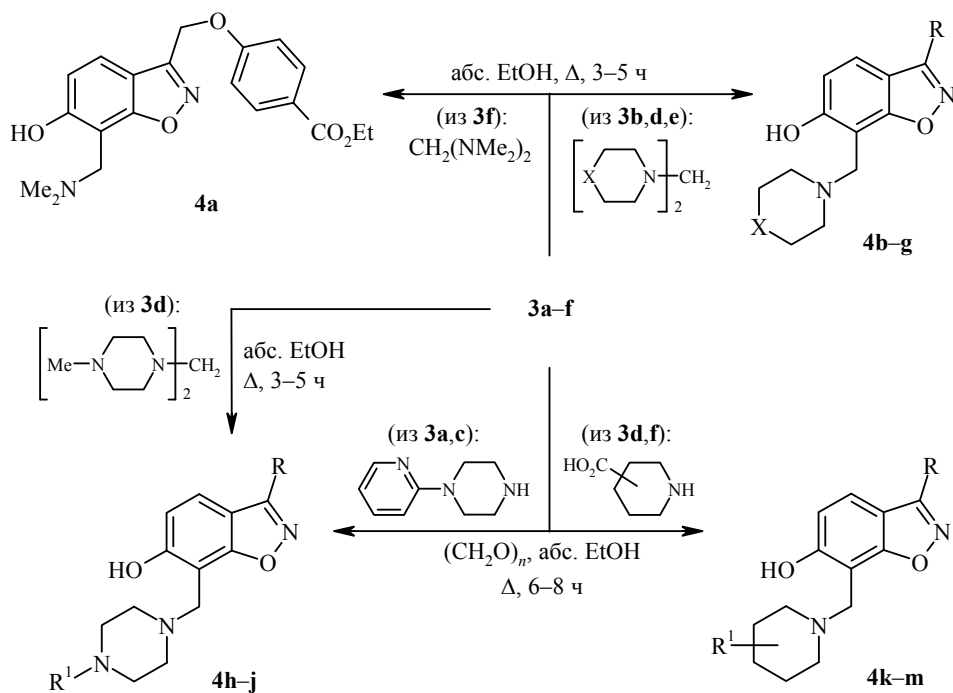
Для получения оснований Манниха из 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов **3a-f** изучено их аминотетилирование действием аминов и формальдегида. Взаимодействие соединений **3a-f** с гидрохлоридами аминов или свободными аминами и формалином в спирте не дало желаемых результатов. В этом случае наблюдалось раскрытие 1,2-бензизоксазольного цикла с образованием исходных оксиминов **2a-f**. Для проведения аминотетилирования 3-замещённых 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов **3a-f** наиболее удобными аминотетилирующими реагентами оказались аминали, являющиеся одними из промежуточных реагентов при реакции Манниха в щелочной или нейтральной среде. Использование аминалей позволило синтезировать основания Манниха **4a-h** с выходом 54–75% (табл. 1). В случае применения аминов, синтез аминалей из которых представляет определенные неудобства или невозможен (высоко-

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1b	C ₁₃ H ₉ FO ₃	<u>67.43</u> 67.24	<u>4.12</u> 3.91	–	152–154	68
1f	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	<u>64.37</u> 64.55	<u>5.29</u> 5.10	–	162–164	82
2b	C ₁₃ H ₁₀ FNO ₃	<u>63.39</u> 63.16	<u>4.17</u> 4.08	<u>5.55</u> 5.67	205–207	77
2e	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄	<u>66.18</u> 65.93	<u>5.39</u> 5.53	<u>4.97</u> 5.13	203–205 (с разл.)	63
2f	C ₁₇ H ₁₇ NO ₆	<u>61.49</u> 61.63	<u>5.22</u> 5.17	<u>4.34</u> 4.23	152–154	81
3b	C ₁₃ H ₈ FNO ₂	<u>68.33</u> 68.12	<u>3.27</u> 3.52	<u>6.27</u> 6.11	229–231	67
3c	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	<u>74.89</u> 74.65	<u>5.13</u> 4.92	<u>6.04</u> 6.22	152–154	58
3d	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂	<u>64.58</u> 64.75	<u>3.62</u> 3.88	<u>5.51</u> 5.39	173–175	64
3e	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	<u>70.46</u> 70.58	<u>5.00</u> 5.13	<u>5.68</u> 5.49	136–138 (с разл.)	51
3f	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅	<u>65.46</u> 65.17	<u>5.15</u> 4.83	<u>4.73</u> 4.47	167–169	47
4a	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>65.03</u> 64.85	<u>6.17</u> 5.99	<u>7.38</u> 7.56	115–117	54
4b	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O ₂	<u>70.18</u> 69.92	<u>5.60</u> 5.87	<u>8.31</u> 8.58	138–139	62
4c	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	<u>67.17</u> 67.32	<u>5.78</u> 5.93	<u>7.99</u> 7.85	112–113	73
4d	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>71.69</u> 71.57	<u>7.04</u> 6.86	<u>7.93</u> 7.95	141–142	58
4e	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₃	<u>65.66</u> 65.85	<u>5.05</u> 5.22	<u>8.68</u> 8.53	185–187	75
4f	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	<u>63.82</u> 63.60	<u>5.12</u> 5.34	<u>8.02</u> 7.81	170–172	66
4g	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>67.92</u> 67.78	<u>6.01</u> 6.26	<u>8.12</u> 7.90	125–127	57
4h	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₂	<u>64.35</u> 64.60	<u>6.01</u> 5.96	<u>11.22</u> 11.30	152–153	71
4i	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>71.22</u> 71.48	<u>5.58</u> 5.74	<u>14.26</u> 14.50	194–196	63
4j	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>72.12</u> 71.98	<u>6.23</u> 6.04	<u>13.71</u> 13.99	128–130	57
4k	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	<u>62.83</u> 62.92	<u>5.04</u> 5.28	<u>7.14</u> 6.99	233–235	63
4l	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇	<u>63.18</u> 63.43	<u>5.49</u> 5.77	<u>6.37</u> 6.16	182–184 (с разл.)	55
4m	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇	<u>63.57</u> 63.43	<u>5.51</u> 5.77	<u>6.03</u> 6.16	201–203	48

кипящие или твёрдые амины, аминокислоты), наилучшие результаты были достигнуты при использовании этих аминов в присутствии параформа, что позволяет свести выделение воды в ходе реакции к минимуму. Наряду с образованием 7-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]метильных производных **4i,j**, введение в реакцию аминометилирования 3- и 4-пиперидинкарбоновых кислот в данных условиях позволило получить аминокислотные производные 1,2-бензизоксазола **4k-m**.



Соединение	R	X	Соединение	R	R ¹
4b	4-FC ₆ H ₄	CH ₂	4h	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	Me
4c	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	CH ₂	4i	Ph	2-Py
4d	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	CH ₂	4j	PhCH ₂	2-Py
4e	4-FC ₆ H ₄	O	4k	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	4-COOH
4f	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	O	4l	4-(EtO ₂ C)C ₆ H ₄ OCH ₂	4-COOH
4g	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	O	4m	4-(EtO ₂ C)C ₆ H ₄ OCH ₂	3-COOH

Подтверждением образования 7-аминометильных производных **4a-m** является изменение мультиплетности сигналов протонов H-4,5 1,2-бензизоксазольного цикла. В отличие от характерного спин-спинового взаимодействия 1,2,4-тризамещённой ароматической системы соединений **3a-f**, сигналы протонов H-4,5 1,2-бензизоксазольного фрагмента представляют собой дублеты с КССВ 7.9–8.9 Гц (табл. 2).

Таким образом, разработана методика синтеза производных 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов, содержащих в положении 3 арильный, бензильный или феноксиметильный заместитель. Исследовано их аминометилирование действием различных аминометилирующих реагентов.

Спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Масс-спектр, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($I_{\text{отн}}$, %)
1b	3210, 2707, 1628, 1599, 1325, 1279	6.38 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$, H-5); 6.47 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3); 6.56 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.32–7.39 (2H, м, H-3',5'); 7.46–7.66 (2H, м, H-2',6'); 10.67 (1H, с, 4-OH); 11.95 (1H, с, 2-OH)	233 (100)
1f	3323, 2983, 1722, 1627, 1610, 1508, 1225	1.31 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.28 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.53 (2H, с, COCH_2); 6.39 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3); 6.42 (1H, д, д, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.4$, H-5); 7.03 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5'); 7.78 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6); 7.90 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2',6'); 10.65 (1H, с, 4-OH); 11.61 (1H, с, 2-OH)	317 (100)
2b	3320, 2870, 1641, 1606, 1512, 1252, 1225	6.22 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$, H-5); 6.32 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3); 6.54 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.26–7.38 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 9.78 (1H, с, 4-OH); 11.27 (1H, с, 2-OH); 11.39 (1H, уш. с, NOH)	248 (100)
2e	3367, 3223, 2837, 1649, 1603, 1441, 1248, 980	3.86 (3H, с, OCH_3); 4.05 (2H, с, CH_2); 6.21 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$, H-5); 6.26 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3); 6.78–6.84 (1H, м, H-5'); 6.85–6.90 (1H, м, H-3'); 6.98–7.02 (1H, м, H-6'); 7.08 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.15–7.21 (1H, м, H-4'); 9.70 (1H, с, 4-OH); 11.40 (1H, с, 2-OH); 11.79 (1H, уш. с, NOH)	274 (100)
2f	3373, 2981, 1691, 1606, 1514, 1292, 1277	1.29 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.27 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.27 (2H, с, CH_2OAr); 6.25–6.30 (2H, м, H-3,5); 7.07 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5'); 7.20 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.89 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2',6'); 9.72 (1H, с, 4-OH); 10.81 (1H, с, 2-OH); 11.83 (1H, уш. с, NOH)	332 (100)
3b	3140, 2850, 1632, 1618, 1500, 1481, 1227	6.86 (1H, д, д, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.4$, H-5); 7.09 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-7); 7.40 (2H, д, д, $^3J = 8.8$, $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$, H-3',5'); 7.56 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-4); 8.14 (2H, д, д, $^3J = 8.8$, $^4J_{\text{H-F}} = 5.6$, H-2',6'); 9.89 (1H, с, 6-OH)	230 (100)
3c	3060, 2844, 1614, 1571, 1485, 1228, 1132	4.25 (2H, с, CH_2Ph); 6.78 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.4$, H-5); 6.98 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-7); 7.23–7.39 (5H, м, H Ph); 7.45 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-4); 9.71 (1H, с, 6-OH)	226 (100)
3d	3160, 2960, 1612, 1579, 1482, 1225, 1136	4.27 (2H, с, CH_2); 6.78 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.2$, H-5); 6.98 (1H, д, $^4J = 2.2$, H-7); 7.34–7.42 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.44 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-4); 9.70 (1H, с, 6-OH)	260 (100), 262 (34)
3e	3188, 2940, 1618, 1562, 1498, 1255, 1136	3.75 (3H, с, OCH_3); 4.17 (2H, с, CH_2); 6.77 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.0$, H-5); 6.90–6.95 (1H, м, H-5'); 6.96 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-7); 6.98–7.03 (1H, м, H-3'); 7.22–7.31 (2H, м, H-4',6'); 7.42 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-4); 9.65 (1H, с, 6-OH)	256 (100)
3f	3312, 1687, 1605, 1490, 1252, 1177	1.31 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.27 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.49 (2H, с, CH_2OAr); 6.85 (1H, д, д, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.2$, H-5); 7.07 (1H, д, $^4J = 2.2$, H-7); 7.19 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2',6'); 7.56 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-4); 7.94 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3',5'); 9.90 (1H, с, 6-OH)	314 (100)
4a	3400, 2958, 1708, 1607, 1508, 1286, 1252	1.38 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.40 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.94 (2H, с, CH_2NMe_2); 4.34 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.30 (2H, с, CH_2OAr); 6.86 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5); 7.09 (2H, д, $^3J = 9.2$, H-2',6'); 7.50 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-4); 8.03 (2H, д, $^3J = 9.2$, H-3',5')	371 (100)

4b	3047, 2937, 1624, 1498, 1448, 1225, 1039	1.39–1.89 (6H, м, 3,4,5-CH ₂ пиперидин); 2.34–3.00 (4H, м, 2,6-CH ₂ пиперидин); 4.03 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.84 (1H, д, ³ J = 8.9, H-5); 7.18 (2H, д, д, ³ J = 8.7, ³ J _{H-F} = 8.7, H-3',5'); 7.49 (1H, д, ³ J = 8.9, H-4); 8.17 (2H, д, д, ³ J = 8.7, ⁴ J _{H-F} = 5.5, H-2',6')	327 (100)
4c	2936, 2852, 1639, 1614, 1495, 1413, 1254	1.37–1.89 (6H, м, 3,4,5-CH ₂ пиперидин); 2.34–3.00 (4H, м, 2,6-CH ₂ пиперидин); 3.93 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ Cl); 4.18 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.82 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.28–7.34 (4H, м, C ₆ H ₄ Cl); 7.43 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4)	357 (100), 359 (35)
4d	2937, 2832, 1616, 1496, 1448, 1253, 760	1.41–1.75 (6H, м, 3,4,5-CH ₂ пиперидин); 2.43–3.00 (4H, м, 2,6-CH ₂ пиперидин); 3.83 (3H, с, OCH ₃); 3.93 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ OMe); 4.23 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.80 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 6.88–6.97 (2H, м, H-3',5'); 7.22–7.31 (2H, м, H-4',6'); 7.41 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4)	353 (100)
4e	3434, 2839, 1623, 1601, 1499, 1220, 1112	2.59–2.88 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 3.76–3.94 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 4.12 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.90 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.21 (2H, д, д, ³ J = 8.5, ³ J _{H-F} = 8.5, H-3',5'); 7.54 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 8.20 (2H, д, д, ³ J = 8.5, ⁴ J _{H-F} = 5.8, H-2',6')	329 (100)
4f	2981, 2827, 1616, 1495, 1444, 1414, 1115, 804	2.55–2.78 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 3.74–3.88 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.97 (3H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ Cl); 4.12 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.83 (1H, д, ³ J = 8.2, H-5); 7.28–7.35 (4H, м, C ₆ H ₄ Cl); 7.45 (1H, д, ³ J = 8.2, H-4)	359 (100), 361 (34)
4g	2931, 2836, 1614, 1498, 1552, 1117	2.61–2.81 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 3.75–3.88 (7H, м, CH ₂ OCH ₂ , OCH ₃); 4.02 (3H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ OMe); 4.24 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.85 (1H, д, ³ J = 7.9, H-5); 6.89–6.98 (2H, м, H-3',5'); 7.22–7.32 (2H, м, H-4',6'); 7.49 (1H, д, ³ J = 7.9, H-4)	355 (100)
4h	2945, 2800, 1614, 1493, 1444, 1155, 814	2.37 (3H, с, NCH ₃); 2.43–2.95 (8H, м, 4CH ₂ пиперазин); 3.96 (3H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ Cl); 4.18 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.80 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.28–7.35 (4H, м, C ₆ H ₄ Cl); 7.43 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4)	372 (100), 374 (35)
4i	3432, 2836, 1624, 1598, 1480, 1440, 1254	2.56–2.96 (4H, м, 2,6-CH ₂ пиперазин); 3.38–3.81 (4H, м, 3,5-CH ₂ пиперазин); 4.13 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.63–6.70 (2H, м, H-3,5 Py); 6.88 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.47–7.53 (5H, м, H Ph); 7.55 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 8.15–8.22 (2H, м, H-4,6 Py)	387 (100)
4j	3438, 2840, 1612, 1597, 1436, 1254, 1138	2.58–2.90 (4H, м, 2,6-CH ₂ пиперазин); 3.33–3.87 (4H, м, 3,5-CH ₂ пиперазин); 4.00 (2H, с, CH ₂ Ph); 4.22 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.62–6.70 (2H, м, H-3,5 Py); 6.83 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.28–7.40 (5H, м, H Ph); 7.46 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 7.48–7.54 (1H, м) и 8.19–8.22 (1H, м, H-4,6 Py)	401 (100)
4k	3048, 2955, 1628, 1618, 1563, 1432, 1392, 820, 793	1.46–1.68 (2H, м) и 1.73–1.88 (2H, м, 3,5-CH ₂ пиперидин); 2.13–2.31 (3H, м) и 2.76–2.92 (2H, м, 2,6-CH ₂ , 4-CH пиперидин); 3.85 (3H, с, CH ₂ C ₆ H ₄ Cl); 4.25 (2H, с, ArCH ₂ N); 6.75 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.34 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 7.36–7.43 (4H, м, C ₆ H ₄ Cl)	401 (100), 403 (35)
4l	3446, 2960, 1710, 1606, 1436, 1280	1.29 (3H, т, ³ J = 7.1, OCH ₂ CH ₃); 1.46–1.60 (2H, м) и 1.74–1.86 (2H, м, 3,5-CH ₂ пиперидин); 2.09–2.27 (3H, м) и 2.76–2.89 (2H, м, 2,6-CH ₂ , 4-CH пиперидин); 3.85 (3H, с, ArCH ₂ N); 4.27 (2H, к, ³ J = 7.1, OCH ₂ CH ₃); 5.47 (2H, с, CH ₂ OAr); 6.82 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.19 (2H, д, ³ J = 8.9, H-2',6'); 7.47 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 7.92 (2H, д, ³ J = 8.9, H-3',5')	455 (100)
4m	1706, 1605, 1597, 1362, 1245, 1174, 772	1.29 (3H, т, ³ J = 7.0, OCH ₂ CH ₃); 1.34–1.50 (2H, м, 5-CH ₂ пиперидин); 1.56–1.67 (1H, м) и 1.72–1.84 (1H, м, 4-CH ₂ пиперидин); 2.10–2.21 (1H, м), 2.28–2.38 (1H, м) и 2.40–2.50 (1H, м, 2-CH _A , 6-CH _A , 3-CH пиперидин); 2.59–2.71 (1H, м) и 2.86–2.97 (1H, м, 2-CH _B , 6-CH _B пиперидин); 3.80–3.93 (3H, м, ArCH ₂ N); 4.27 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂ CH ₃); 5.47 (2H, с, CH ₂ OAr); 6.82 (1H, д, ³ J = 8.5, H-5); 7.19 (2H, д, ³ J = 8.7, H-2',6'); 7.47 (1H, д, ³ J = 8.5, H-4); 7.92 (2H, д, ³ J = 8.7, H-3',5')	455 (100)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet 380 FT-IR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian M 400 (400 МГц) в CDCl_3 (соединения **4a–j**) и в DMSO-d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100 (химическая ионизация). Элементный анализ проведён на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе Buchi B-535. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластине Merck 60 F_{254} , для соединений **1–3 a–f** в качестве элюента использована смесь CHCl_3 –MeOH (9:1 и 19:1), а для оснований Манниха **4a–m** – EtOAc.

Физико-химические константы и спектральные характеристики полученных соединений **1a** [30], **1c** [31], **1d**, **2c,d** [32], **1e** [33], **2a** [34] и **3a** [10] соответствуют литературным.

Синтез 2,4-дигидроксифенилкетонов 1a–f (общая методика). В смесь 11.0 г (0.1 моль) резорцина и 0.1 моль соответствующего нитрила в 50 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ при перемешивании в течение 4–6 ч пропускают ток сухого HCl. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем при перемешивании выливают в 500 мл нагретой до 80 °С воды, кипятят в течение 1.5–2 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из MeOH.

Синтез оксимов 2a–f (общая методика). Раствор 10 ммоль 2,4-дигидроксифенилкетона **1a–f** и 2.08 г (30 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в 25 мл пиридина перемешивают при 110–120 °С в течение 4–6 ч, растворитель упаривают в вакууме, остаток переносят в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH.

Синтез 6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов 3a–f (общая методика). В раствор 10 ммоль оксима **2a–f** в 20 мл абс. ТГФ при охлаждении (20–25 °С) и перемешивании добавляют 3.24 г (20 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2–3 ч, затем в течение 1–4 ч при 40–50 °С, растворитель упаривают в вакууме, остаток переносят в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH.

6-Гидрокси-3-фенил-1,2-бензизоксазол (3a). Выход 1.50 г (71%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 217–219 °С (т. пл. 218–219 °С [10]).

Синтез 7-(аминометил)-6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов 4a–h (общая методика). К горячему раствору 1.0 ммоль 6-гидрокси-1,2-бензизоксазола **3b,d–f** в 10 мл абс. EtOH добавляют 1.2 ммоль соответствующего аминаля, смесь кипятят в течение 3–5 ч, затем охлаждают. Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гексана.

Синтез 7-(аминометил)-6-гидрокси-1,2-бензизоксазолов 4i–m (общая методика). К горячему раствору 1.0 ммоль 6-гидрокси-1,2-бензизоксазола **3a,c,d,f** в 10 мл абс. EtOH добавляют 36 мг (1.2 ммоль) параформа и 1.1 ммоль 1-(2-пиридил)пиперазина или соответствующей пиперидинкарбоновой кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 6–8 ч, затем охлаждают, растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гексана или смеси 2-PrOH–гексан, 1:2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. J. Scott, *CNS Drugs*, **23**, 867 (2009).
2. J. Bolós, L. Anglada, S. Gubert, J. M. Planas, J. Agut, M. Princep, N. De la Fuente, A. Sacristán, J. A. Ortiz, *J. Med. Chem.*, **41**, 5402 (1998).
3. S. Fujita, K. Koyama, Y. Inagaki, *Synthesis*, 68 (1982).
4. H. Sato, K. Kuromaru, T. Ishizawa, B. Aoki, H. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2597 (1992).
5. G. Poissonnet, *Synth. Commun.*, **27**, 3839 (1997).
6. M. Jain, C.-H. Kwon, *J. Med. Chem.*, **46**, 5428 (2003).

7. A. D. Adams, Z. Hu, D. von Langen, A. Dadiz, A. Elbrecht, K. L. MacNaul, J. P. Berger, G. Zhou, T. W. Doebber, R. Meurer, M. J. Forrest, D. E. Moller, A. B. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3185 (2003).
8. C. Santini, G. D. Berger, W. Han, R. Mosley, K. MacNaul, J. Berger, T. Doebber, M. Wu, D. E. Moller, R. L. Tolman, S. P. Sahoo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1277 (2003).
9. A. D. Adams, W. Yuen, Z. Hu, C. Santini, A. B. Jones, K. L. MacNaul, J. P. Berger, T. W. Doebber, D. E. Moller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 931 (2003).
10. H. Sato, T. Dan, E. Onuma, H. Tanaka, B. Aoki, H. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1760 (1991).
11. H. Sato, T. Dan, E. Onuma, H. Tanaka, B. Aoki, H. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 109 (1992).
12. K. Liu, R. M. Black, J. J. Acton III, R. Mosley, S. Debenham, R. Abola, M. Yang, R. Tschirret-Guth, L. Colwell, C. Liu, M. Wu, C. F. Wang, K. L. MacNaul, M. E. McCann, D. E. Moller, J. P. Berger, P. T. Meinke, A. B. Jones, H. B. Wood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2437 (2005).
13. J. T. Strupczewski, R. C. Allen, B. A. Gardner, B. L. Schmid, U. Stache, E. J. Glamkowski, M. C. Jones, D. B. Ellis, F. P. Huger, R. W. Dunn, *J. Med. Chem.*, **28**, 761 (1985).
14. G. Roman, E. Comanita, B. Comanita, *Tetrahedron*, **58**, 1617 (2002).
15. E. Comanita, I. Popovici, G. Roman, G. Robertson, B. Comanita, *Heterocycles*, **51**, 2139 (1999).
16. J. J. Plattner, A. K. L. Fung, J. A. Parks, R. J. Pariza, S. R. Crowley, A. G. Pernet, P. R. Bunnell, P. W. Dodge, *J. Med. Chem.*, **27**, 1016 (1984).
17. A. Nuhrich, M. Varache-Lembege, P. Renard, G. Devaux, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 75 (1994).
18. G. Jagath Reddy, D. Latha, C. Thirupathaiah, K. Srinivasa Rao, *Heterocycl. Commun.*, **9**, 391 (2003).
19. G. M. Shutske, L. L. Setescak, R. C. Allen, L. Davis, R. C. Effland, K. Ranbom, J. M. Kitzen, J. C. Wilker, W. J. Novick, Jr., *J. Med. Chem.*, **25**, 36 (1982).
20. D. Ferraris, B. Duvall, Y.-S. Ko, A. G. Thomas, C. Rojas, P. Majer, T. Tsukamoto, K. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **51**, 3357 (2008).
21. Y. Luo, Y. Xu, L. Chen, J. Hu, C. Peng, D. Xie, J. Shi, W. Huang, G. Xu, M. Peng, J. Han, R. Li, S. Yang, Y. Wei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 4702 (2009).
22. T. J. Dale, A. C. Sather, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6173 (2009).
23. M. S. Malamas, E. S. Manas, R. E. McDevitt, I. Gunawan, Z. B. Xu, M. D. Collini, C. P. Miller, T. Dinh, R. A. Henderson, J. C. Keith, H. A. Harris, *J. Med. Chem.*, **47**, 5021 (2004).
24. M. D. Cullen, B.-L. Deng, T. L. Hartman, K. M. Watson, R. W. Buckheit, Jr., C. Pannecouque, E. De Clercq, M. Cushman, *J. Med. Chem.*, **50**, 4854 (2007).
25. N. Iranpoor, H. Firouzabadi, N. Nowrouzi, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8247 (2006).
26. L. Karadeniz, G. Koz, K. Aydin, S. T. Astley, *Turk. J. Chem.*, **34**, 711 (2010).
27. R. Friary, B. R. Sunday, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1277 (1979).
28. G. M. Shutske, K. J. Kapples, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1293 (1989).
29. M. Tramontini, L. Angiolini, *Mannich Bases: Chemistry and Uses*, CRC Press, Boca Raton, 1994, p. 77–120.
30. P. Price, S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.*, **29**, 2800 (1964).
31. T.-M. Lu, D.-H. Kuo, H.-H. Ko, L.-T. Ng, *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 10027 (2010).
32. E. Chapman, H. Stephen, *J. Chem. Soc., Trans.*, **123**, 404 (1923).
33. Y. Kawase, K. Ogawa, S. Miyoshi, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1240 (1960).
34. H. Lund, *Acta Chem. Scand.*, **18**, 563 (1964).

¹ Інститут біоорганічної хімії
і нафтехімії НАН України,
ул. Мурманська, 1, Київ 02094, Україна
e-mail: mykhaivlo.frasinyuk@ukr.net

Поступило 26.08.2014