



3-R-4-Нитро-6,7-фуроксанобензо[*d*]изоксазолы – новый тип конденсированных нитроаренов, способных вступать в реакцию Дильса–Альдера

Максим А. Бастраков¹*, Алексей М. Старосотников¹, Вадим В. Качала¹, Игорь Л. Далингер¹, Святослав А. Шевелев¹

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: b max82@mail.ru

Поступило 19.02.2015 Принято после доработки 23.04.2015



На основе перициклических реакций [4+2] циклоприсоединения (реакции Дильса–Альдера) нитрофуроксанобензо[d]изоксазолов, способных выступать в качестве как диенофилов (по связи C=CNO₂), так и гетеродиенов (фрагмент C=C–N(O)=O), синтезирован новый тип конденсированных полициклических систем. Полученные соединения, содержащие в одной молекуле два фармакофора – фуроксан (донор оксида азота) и замещенный изоксазол, можно рассматривать как потенциальную основу для создания гибридных биологически активных веществ.

Ключевые слова: бензофуроксаны, изоксазолы, нитроарены, азот-кислородные системы, доноры оксида азота, реакция Дильса-Альдера.

Циклодеароматизация ароматических карбоциклов представляет значительный синтетический интерес изза возможности превращать простые ароматические субстраты в сложные полициклические системы.¹ Однако ароматические соединения редко используются в качестве 2*π*-компонентов в перициклических реакциях циклоприсоединения из-за высокого энергетического барьера, обусловленного потерей ароматичности.²

В то же время Террье и сотр. выявили группу структурно аналогичных конденсированных высокоэлектрофильных нитроаренов, способных вступать в реакции [4+2] циклоприсоединения (реакции Дильса– Альдера) по фрагменту C=C-NO₂.^{3,4} Таковыми являются 4,6-динитробензопроизводные фуроксана, фуразана и их S-, Se- и N-аналогов (рис. 1, структура **A**), а также 4-нитробензодифуроксан (рис. 1, структура **B**).^{3,4}

Настоящая работа является частью систематических исследований по использованию методологии циклодеароматизации для получения сложных гибридных молекул⁵ – потенциальных доноров NO, содержащих два или более ароматических гетероцикла, одним из которых является фуроксан. Получению фуроксансодержащих полициклов на основе 3-R-4,6-динитробензо[d]изоксазолов **1**a,b⁶ и посвящена настоящая работа. Производные фуроксана представляют значительный интерес в качестве биологически активных веществ различного действия (см. обзоры⁷), включая антиВИЧ активность.⁸ Одно из наиболее перспективных направлений использования соединений фуроксана в медицине основано на их способности быть экзогенными донорами оксида азота (NO).⁹ Разнообразная биологическая активность производных изоксазола вызвала большой интерес к интенсивному изучению данного класса соединений и синтезу новых замещенных изоксазолов.¹⁰

Аннелирование фуроксанового цикла с образованием 3-R-4-нитро-7,8-фуроксанобензо[d]изоксазолов **3a,b, 4a,b** было осуществлено⁶ по схеме 1 селективным окислительным аминированием соединений **1a,b** с образованием 7-аминопроизводных **2a,b**. Окислительная циклизация аминов **2a,b** приводит к фуроксановым производным **3a,b, 4a,b**.



Рисунок 1. Высокоэлектрофильные нитроарены.



Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹Н продукты циклизации в растворе ДМСО существуют в виде смеси изомеров **3a,b** и **4a,b** в соотношении 5:1. Положение *N*-оксидного атома кислорода в преобладающих изомерах **3a,b** подтверждено данными РСА.⁶ Интересно отметить, что в кристаллической форме продукт циклизации диоксоланового производного представляет собой чистый изомер **3b**, а в случае циклизации 3-цианопроизводного – смесь изомеров **3a** и **4a** в соотношении 7:3.

Реакция смеси диоксолановых производных 3b и 4b с циклопентадиеном в хлороформе при комнатной температуре приводит к образованию рацемических смесей соответствующих циклоаллуктов 5 и 6. которые были выделены с выходом 65% (на схеме 2 приведены по одному энантиомеру из каждой пары). В данном случае фрагмент C=C-NO₂ выступает в качестве диенофила, протекает процесс с нормальными электронными требованиями. Структура продукта 5 была определена с использованием двумерных методик ЯМР (HSQC, HMBC, COSY, NOESY). Необходимо отметить, что в спектре ЯМР ¹Н продукта присутствуют также сигналы протонов, соответствующие минорному изомеру 6 (содержание в смеси 15%, что соответствует содержанию изомера 4b в исходном соединении), который образовался из производного 4b и отличается другим расположением экзоциклического атома кислорода.

Попытки ввести фуроксаны **3b**, **4b** в реакции с другими диенами (2,3-диметилбутадиеном, циклогексадиеном, 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном, диеном

Схема 2



Данишевского) неожиданно не привели к желаемому результату: наблюдалось лишь медленное осмоление исходного соединения, образования каких-либо циклоаддуктов не зафиксировано. Замена нейтрального диоксоланового заместителя в соединениях **3b**, **4b** на электроноакцепторную цианогруппу, по нашему мнению, должна была увеличить электрофильность ароматической системы и, следовательно, облегчить реакции с диенами. Действительно, оказалось, что цианопроизводные **3a**, **4a** обладают значительно большей реакционной способностью и образуют циклоаддукты **7–9** с обычными диенами, такими как циклопентадиен, 2,3-диметилбутадиен и 1-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиен при комнатной температуре в метиленхлориде или хлороформе (схема 3).

Во всех случаях циклоприсоединение диенов протекало стереоселективно, а соотношение образовавшихся фуроксановых региоизомеров варьировалось в пределах от 5:1 до 20:1 (по данным спектров $ЯMP^{-1}H$). В случае реакции с этилвиниловым эфиром был выделен циклический нитронат 10 (фрагмент C=C-N(O)=O выступает в качестве гетеродиена, протекает процесс с обращенными электронными требованиями). При этом в спектре ЯМР 1 Н соединения 10, в отличие от предыдущих случаев, наблюдается один набор сигналов, что говорит не только о высокой диастереоселективности процесса, но и о том, что продукт представляет собой лишь один из возможных фуроксановых изомеров. Структура циклического нитроната 10 была определена на основании данных двумерных экспериментов ЯМР. В частности, в спектре 2D NOESY наблюдаются кросс-пики, соответствующие близкорасположенным протонам 10-СН₂ и 10а-СН, а также 10-СН₂ и 9-СН. При этом отсутствие ЯЭО между протонами 9-СН и 10а-СН объясняется практически ортогональным расположением соответствующих связей С-Н в молекуле соединения 10, что подтверждается анализом 3D моделей соединения 10 и изомерного ему соединения с транс-расположением протонов 9-СН и 10а-СН.



6



Циклоаддукт фуроксанов **3a**, **4a** с циклопентадиеном (соединение **7**) также образуется в виде рацемической смеси, один из энантиомеров приведен на схеме **3**. Стереохимический результат циклоприсоединения определен с помощью двумерной спектроскопии NOESY: в спектре наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию протона 10а-CH с протонами 7-CH и 10-CH, при этом отсутствует взаимодействие между протонами 10а-CH и 11-CH₂, что подтверждает структуру соединения **7**.

В случае аддукта 8 было выполнено отнесение сигналов всех атомов водорода и большинства атомов углерода в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С. Ряд сигналов, соответствующих четвертичным атомам углерода, в спектре ЯМР ¹³С не наблюдался, что связано с низкой растворимостью соединения 8 в малополярных растворителях (CDCl₃) и его низкой устойчивостью в сильнополярных растворителях (ДМСО-d₆, CD₃CN). Тем не менее нам удалось определить стереохимические особенности строения аддукта 8: в спектре 2D NOESY имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию протонов 7-СН и 10а-СН, что однозначно подтверждает то, что протон 10a-CH и группа OTMS находятся в транс-расположении относительно друг друга. Таким образом, строение циклоаддукта соответствует формуле, изображенной на схеме 3 (показан один из двух энантиомеров).

В отличие от упомянутых выше реакций, циклоприсоединение 2,3-диметилбутадиена к фуроксанам **3a**, **4a** протекает таким образом, что при этом невозможно образование нескольких диастереомеров (схема 3). Поэтому двойной набор сигналов в спектре $\text{ЯМP}^{-1}\text{H}$ соединения **9**, по нашему мнению, объясняется наличием изомерии фуроксанового цикла, соотношение региоизомеров, так же как и в случае исходных фуроксанов **3a**, **4a**, составляет 5:1. Значения химических сдвигов атомов углерода фуроксанового цикла преобладающего изомера наряду с данными спектров ЯМР HMBC и HSQC подтверждают структуру соединения **9** (в виде рацемической смеси), изображенную на схеме **3**.

В ИК спектрах аддуктов **5–10** наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям алифатической нитрогруппы в области 1340–1360 и 1540–1560 см⁻¹. Последние перекрываются с более интенсивными полосами поглощения, соответствующими колебаниям связей C=N (1530–1570 см⁻¹) и C=N \rightarrow O (1630–1660 см⁻¹).

Таким образом, показано, что 3-R-бензо[d]изоксазолы, конденсированные с фуроксановым циклом, способны выступать в реакциях Дильса–Альдера, подобно другим суперэлектрофилам, в качестве как диенофилов (по связи C=C-NO₂), так и гетеродиенов (по фрагменту C=C-N(O)=O, при R = CN), при этом реакции протекают диастереоселективно.

В результате разработан способ получения нового типа полициклических систем, содержащих в одной молекуле два различных фармакофорных гетероцикла – фуроксан и изоксазол. Ранее соединения, содержащие эти два гетероцикла, практически не были известны. Комбинация в одной молекуле NO-донорного фуроксанового и другого фармакофорного гетероцикла (в нашем случае – изоксазольного) может привести к появлению сразу нескольких видов полезной биологической активности,¹¹ что актуально для одного из перспективных направлений медицинской химии – создание "гибридных" многоцелевых молекул⁵. Полученные в результате настоящей работы продукты реакции Дильса– Альдера, содержащие в одной молекуле фуроксановый и изоксазольный циклы, могут рассматриваться как потенциальная основа для создания гибридных физиологически активных соединений, способных воздействовать одновременно на различные мишени.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на приборе Bruker Avance II 600 (600 МГц и 150 МГц соответственно). Растворители – CDCl₃ (соединение **10**) и CD₃CN (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis, ионизация электрораспылением. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Alugram Sil G/UV₂₅₄. Растворители использованы без специальной осушки. Соединения **3а,b** синтезированы по описанным ранее методикам.⁶

Синтез соединений 5–10 (общая методика). К раствору 1 ммоль смеси соединений 3а и 4а или 3b и 4b в 10 мл CH₂Cl₂ добавляют 5 ммоль соответствующего диена или этилвинилового эфира. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до полной конверсии исходного фуроксана, затем разбавляют 30 мл гексана, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. При необходимости продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃). В синтезе соединений 5–10 в качестве растворителя может быть использован также CHCl₃, что приводит к сопоставимым выходам целевых соединений.

6-(1.3-Диоксолан-2-ил)-6b-нитро-6b,7,10,10а-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5) и 6-(1,3-диоксолан-2-ил)-6bнитро-6b,7,10,10а-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло-[5',4':3,4]нафто[1,2-с][1,2,5]оксадиазол-3-оксид (6). Выход 65%, светло-коричневый порошок, т. пл. 164-166 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1354 (NO₂), 1555 (NO₂, C=N), 1630 (C=N \rightarrow O), 1651 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): изомер **5**: 1.39 (1Н, д, *J* = 10.5) и 1.65 (1Н, д, J = 10.5, 11-CH₂); 3.38 (1H, c, 7-CH); 3.66 (1H, д, J = 3.1, 10-CH); 4.05–4.23 (5H, м, OCH₂CH₂O, 10a-CH); 6.28 (1Н, с, ОСНО); 6.35-6.37 (1Н, м, Н-9); 6.55-6.57 (1H, м, H-8); изомер **6**: 1.47 (1H, д, *J* = 10.5) и 1.91 (1H, д, J = 10.5, 11-CH₂); 3.35 (1H, с, 7-CH); 3.59 (1H, д, *J* = 3.1, 10-CH); 4.05–4.23 (5H, м, OCH₂CH₂O, 10a-CH); 6.25 (1Н, с, ОСНО); 6.13-6.15 (1Н, м, Н-9); 6.63-6.65 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 45.4; 46.7; 47.6; 53.8; 66.1; 66.4; 95.9; 97.8; 112.1; 136.4; 140.1; 143.8; 157.6; 160.0. Найдено, *m/z*: 383.0591 [M+Na]⁺. С₁₅Н₁₂N₄NaO₇. Вычислено, *m/z*: 383.0598. Найдено, %: С 50.13; Н 3.22; N 15.78. С $_{15}H_{12}N_4O_7$. Вычислено, %: С 50.01; Н 3.36; N 15.55.

6b-Нитро-6b,7,10,10а-тетрагидро-7,10-метаноизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-*c***][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (7). Выход 68%, светло-коричневый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1560 (C=N), 1630 (C=N→O), 1652 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (***J***, Гц): 1.43 (1Н, д,** *J* **= 10.7) и 1.72 (1Н, д,** *J* **= 10.7, 11-CH₂); 3.53 (1Н, с, 7-CH); 3.94 (1Н, с, 10-CH); 4.07 (1Н, д,** *J* **= 2.5, 10а-CH); 6.21 (1Н, д. д.** *J* **= 5.5,** *J* **= 3.0, H-9); 6.73 (1Н, д. д.** *J* **= 5.5,** *J* **= 3.0, H-8). Найдено,** *m/z***: 336.0337 [M+Na]⁺. C₁₃H₇N₅NaO₅. Вычислено,** *m/z***: 336.0339. Найдено, %: С 49.98; Н 2.34; N 22.49. C₁₃H₇N₅O₅. Вычислено, %: С 49.85; H 2.25; N 22.36.**

6b-Нитро-7-(триметилсилилокси)-6b,7,10,10а-тетрагидроизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-с][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (8). Выход 40%, светлокоричневый порошок, т. пл. 172–174 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1340 (NO₂), 1561 (С=N), 1655 (С=N \rightarrow O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.16 (9H, с, Si(CH₃)₃); 2.15–2.19 (1H, м) и 2.81–2.86 (1H, м, 10-CH₂); 4.52 (1H, т, *J* = 7.8, 10а-CH); 5.34 (1H, с, 7-CH); 5.78–5.83 (2H, м, H-8,9). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 0.4; 36.5; 73.4; 94.2; 107.6; 112.6; 129.1; 131.9; 145.2. Найдено, *m/z*: 412.0673 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₅N₅NaO₆Si. Вычислено, *m/z*: 412.0684. Найдено, %: С 46.48; H 3.61; N 18.19. C₁₅H₁₅N₅O₆Si. Вычислено, %: С 46.27; H 3.88; N 17.98.

8,9-Диметил-6b-нитро-6b,7,10,10а-тетрагидроизоксазоло[5',4':3,4]нафто[1,2-c][1,2,5]оксадиазол-6-карбонитрил-1-оксид (9). Выход 73%, светло-коричневый порошок, т. пл. 135–137 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1357 (NO₂), 1557 (NO₂, C=N), 1658 (C=N→O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.62 (3H, с, CH₃); 1.81 (3H, с, CH₃); 2.00–2.08 (1H, м) и 2.72 (1H, д. д, *J* = 10.6, *J* = 8.7, 10-CH₂); 3.18 (1H, д. *J* = 16.4) и 3.42 (1H, д. *J* = 17.0, 7-CH₂); 4.39 (1H, д. д. *J* = 4.7, *J* = 1.0, 10а-CH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 18.2; 18.6; 34.0; 36.1; 38.0; 87.8; 109.4; 113.0; 119.7; 121.8; 128.1; 139.8; 142.7; 159.8. Найдено, *m/z*: 352.0659 [M+Na]⁺. С₁₄H₁₁N₅NaO₅. Вычислено, *m/z*: 352.0652. Найдено, %: С 51.29; Н 3.16; N 21.03. С₁₄H₁₁N₅O₅. Вычислено, %: С 51.07; Н 3.37; N 21.27.

9-Этокси-10,10а-дигидро-9*H*-изоксазоло[5,4-*h*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*][2,1]бензоксазин-6-карбонитрил-1,7-диоксид (10). Выход 73%, светло-коричневый порошок, т. пл. 112–115 °С (с разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1342 (NO₂), 1545 (NO₂, C=N), 1654 (C=N→O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂C<u>H</u>₃); 1.98 (1H, д. д. д. *J* = 13.0, *J* = 12.9, *J* = 3.6) и 3.44 (1H, д. д. д. *J* = 13.7, *J* = 10.6, *J* = 7.0, 10-CH₂); 3.68–3.74 (1H, м) и 4.06–4.10 (1H, м, OC<u>H</u>₂CH₃); 4.22 (1H, д. д, *J* = 12.0, *J* = 6.6, 10а-CH); 5.65 (1H, д. д, *J* = 7.1, *J* = 3.9, 9-CH). Найдено, *m/z*: 319.0553 [M]⁺. C₁₂H₉N₅O₆. Вычислено, *m/z*: 319.0553. Найдено, %: C 45.62; H 2.58; N 21.74. C₁₂H₉N₅O₆. Вычислено, %: C 45.15; H 2.84; N 21.94.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00126).

Список литературы

- Trost, B. M.; Ehmke, V.; O'Keefe, B. M.; Bringley, D. A. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 8213.
- Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. Chem. Rev. 2000, 100, 2917.
- Terrier, F. Modern Nucleophilic Aromatic Substitution; Wiley, 2013.
- Shevelev, S. A.; Starosotnikov, A. M. Chem. Heterocycl. Compd. 2013, 49, 92. [Химия гетероцикл. соединений 2013, 102.]
- (a) Ananikov, V. P.; Khokhlova, E. A.; Egorov, M. P.; Sakharov, A. M.; Zlotin, S. G.; Kucherov, A. V.; Kustov, L. M.; Gening, M. L.; Nifantiev, N. E. *Mendeleev Commun.* 2015, 25, 75. (b) Воронин, А. А.; Зеленов, В. П.; Чураков, А. М.; Стреленко, Ю. А.; Тартаковский, В. А. *Изв. АН, Сер. хим.* 2015, 699.
- Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Glukhov, I. V.; Shevelev S. A. Russ. Chem. Bull. 2009, 58, 426. [U38. AH, Cep. xum. 2009, 418.]
- (a) Cerecetto, H.; Porcal, W. *Mini-rev. Med. Chem.* 2005, *5*, 57. (b) Cerecetto, H.; Gonzalez, M. *Top. Heterocycl. Chem.* 2007, *10*, 265. (c) Jovene, C.; Chugunova, E. A.; Goumont, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2013, *13*, 1089.
- Korolev, S. P.; Kondrashina, O. V.; Druzhilovsky, D. S.; Starosotnikov, A. M.; Dutov, M. D.; Bastrakov, M. A.; Dalinger, I. L.; Filimonov, D. A.; Shevelev, S. A.; Poroikov, V. V.; Agapkina, Y. Y.; Gottikh, M. B. *Acta Naturae* **2013**, *5*(1), 65.
- 9. (a) Granik, V. G.; Ryabova, S. Yu.; Grigoriev N. B. Russ. Chem. Rev. 1997, 66, 717. [Vcnexu химии 1997, 66, 792.]
 (b) Feelish, M. Cardiovascular J. Pharm. 1991, 17(Suppl. 3), S25. (c) Schonafinger, K. Farmaco 1999, 54, 316; (d) Feelish, M.; Schonafinger, K.; Noak, E. Biochem. Pharmacol. 1992, 44, 1149. (e) Medana, C.; Ermondi, G.; Fruttero, R.; Di Stilo, A.; Ferretti, A.; Gasco, A. J. Med. Chem. 1994, 37, 4412.
 (f) Бусыгина, О. Г.; Пятакова, Н. В.; Хропов, Ю. В.; Овчинников, И. В.; Махова, Н. Н.; Северина, И. С. Биохимия 2000, 65, 540.
- 10. (a) Calí, P.; Nærum, L.; Mukhija, S.; Hjelmencrantz, A. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5997. (b) Murthy, M. S. R.; Rao, D. V.; Rao, E. V. Indian J. Pharm. Sci. 1983, 45, 131. (c) Daidone, G.; Raffa, D.; Maggio, B.; Plescia, F.; Cutuli, V. M. C.; Mangano, N. G.; Caruso, A. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1999, 332, 50. (d) Deng, B.-L.; Cullen, M. D.; Zhou, Z.; Hartman, T. L.; Buckheit Jr., R. W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2366. (e) Sechi, M.; Sannia, L.; Carta, F.; Palomba, M.; Dallocchio, R.; Dessi, A.; Derudas, M.; Zawahir, Z.; Neamati, N. Antiviral Chem. Chemother. 2005, 16, 41. (f) Bekhit, A. A.; Ashous, H. M.; Guemei, A. A. Arch. Pharm. (Weinheim) 2005, 167, 338. (g) Stammer, C. H.; Wilson, A. N.; Holly, F. W.; Folkers, K. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2346. (h) Sackellares, J. C.; Donofrio, P. D.; Wagner, J. G.; Abou-Khalil, B.; Berent, S.; Aasved-Hoyt, K. Epilepsia 1985, 26, 206. (i) Hammond, E. J.; Perchalski, R. J.; Wilder, B. J.; McLean, J. R. Gen. Pharmacol. 1987, 18, 303.
- (a) Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. Mendeleev Commun. 2015, 25(1), 36.
 (b) Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Struchkova, M. I.; Makhova N. N. Chem. Heterocycl. Compd. 2015, 51, 176. [Химия гетероцикл. соединений 2015, 51, 176.]