

Синтез бициклов с конденсированными циклами сульфолана и изоксазолидина

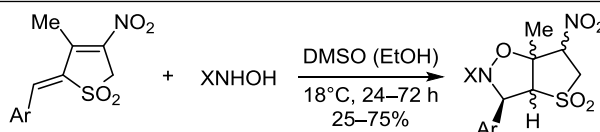
Валентина М. Берестовицкая¹, Ирина Е. Ефремова^{1*}, Анна В. Серебрянникова¹,
Лидия В. Лапшина², Владислав В. Гуржий³

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. реки Мойки, д. 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург 194044, Россия; e-mail: lvlapchina@mail.ru

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: vladgeol7@mail.ru

Поступило 5.05.2017
Принято после доработки 20.12.2017



X = H, Me; Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, furan-2-yl

На основе реакций 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида и его замещенных аналогов с гидросиламином и *N*-метилгидросиламином разработан метод синтеза 3-арил-6а-метил-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксидов – новых представителей оригинальных бициклических структур, сочетающих в молекуле конденсированные изоксазолидиновый и сульфолановый циклы. Строение полученных соединений установлено методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H–¹³C НМРС, ¹H–¹³C НМВС и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: бициклы, гидросиламин, изоксазолидины, нитросульфодиены, сульфоланы, гетероциклизация, нуклеофильное присоединение.

Тиолен- и тиолен-1,1-диоксиды являются удобными прекурсорами для получения практически значимых соединений,^{1–5} в том числе полициклических сульфолансодержащих систем, среди которых найдены блокаторы гистаминовых рецепторов,⁶ соединения, обладающие нейролептическим, седативным, обезболивающим и противосудорожным действием,^{7,8} проявляющие активность против нейраминидазы гриппа.^{1,9}

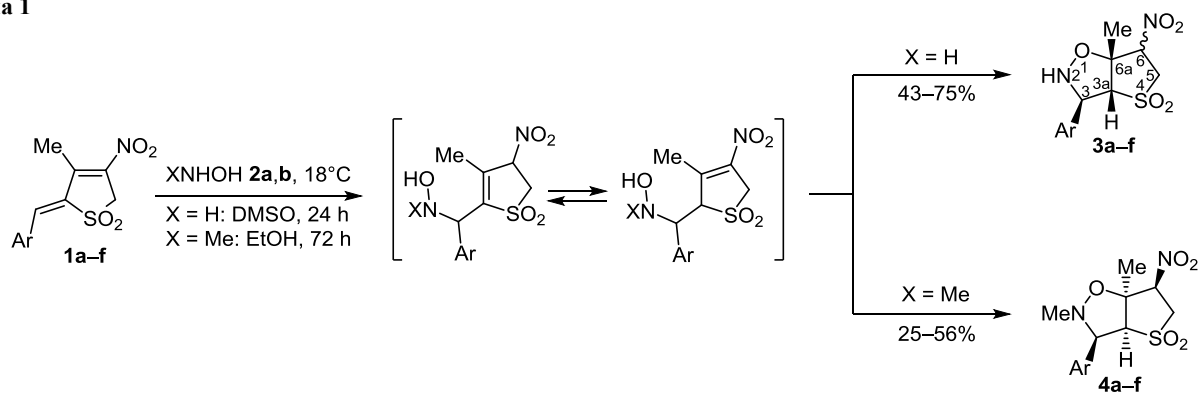
Удобными субстратами для построения сульфолан- и сульфолансодержащих полициклов оказались *s*-транс-фиксированные нитросульфодиены ряда тиолен-1,1-диоксида – 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксиды **1a–f**, способные активно взаимодействовать с бинуклеофилами.^{10–13} Так, в реакциях с циклическими β-дикетонами (димедоном, дигидрорезорцином) были получены полициклические структуры, в которых нитросульфолановый цикл конденсирован с хромановой системой,¹¹ а на основе взаимодействий с *N,N*-бинуклеофилами – фенилгидразином и семикарбазидом – разработаны эффективные способы синтеза бициклических производных нитросульфолана, содер-

жащих пиразолидиновый цикл.^{12,13} Отметим, что предложенные нами методики формирования пиразолидиновых структур реализуются в мягких условиях^{12,13} (комнатная температура, без катализа) в отличие от традиционных способов синтеза пиразолидинов путем диполярного циклоприсоединения.¹⁴

Для развития исследуемого метода конструирования структурно подобных сульфолансодержащих бициклов нами изучены реакции 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов **1a–f** с *N,O*-бинуклеофилами – гидросиламином (**2a**) и *N*-метилгидросиламином (**2b**) (схема 1). Синтез производных с конденсированной изоксазолидиновой системой представляет интерес в связи с тем, что изоксазол и его гидрированные формы являются структурными блоками ряда природных соединений,¹⁵ β-лактамовых антибиотиков,¹⁶ а также биологически активных веществ с антибактериальными¹⁷ и цитотоксическими¹⁸ свойствами.

Применяемые ранее условия^{12,13} синтеза пиразолидинсодержащих бициклических производных нитросульфолана (этанол, 18 °С, 24 ч) оказались не эффективны

Схема 1



для взаимодействия нитросульфодиенов **1a–f** с гидроксил-амином (**2a**), поскольку образующиеся при этом целевые бициклы **3a–f** выделялись в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:6. Проведение реакции в ДМСО способствовало изменению соотношения стереоизомеров **3a–f** (10:1, по данным спектроскопии ЯМР ^1H), что позволило выделить доминирующие диастереомеры в индивидуальном виде с выходами 43–75%. Наиболее активно с гидроксил-амином (**2a**) взаимодействовал нитрозамещенный диен **1e**, высокая электронодефицитность которого способствовала максимальному выходу бицикла **3e**. В случае бициклических производных **3c,f**, получаемых на основе бензилиденнитротиолен-1,1-диоксидов **1c,f** с электронодонорными заместителями (4- MeC_6H_4 , фуран-2-ил), выходы не превышали 55% (схема 1, табл. 1).

Взаимодействие диенов **1a–f** с *N*-метилгидроксил-амином (**2b**) протекало в этаноле (18 °С, 72 ч) с образованием бициклов **4a–f**, выделяемых в виде одного диастереомера, с выходами 25–56% (схема 1, табл. 1).

Логично предположить, что образование продуктов **3, 4 a–f**, как и в случае пиразолидинсодержащих аналогов,^{12,13} является результатом тандемного процесса, включающего начальную стадию нуклеофильного присоединения реагента по положениям 1 и 4 диенов и последующую гетероциклизацию за счет вторичного присоединения при участии группы ОН. Предположение об участии в последнем присоединении Δ^3 -изомерной формы основано на предпочтительности 5-экзо-триг-циклизации¹⁹ и высокой лабильности кратной связи нитротиолендиоксидов под действием полярных растворителей.¹⁰

Соединения **3, 4 a–f** представляют собой бесцветные кристаллы, устойчивые при хранении при комнатной температуре. Их строение подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , ^1H – ^{13}C НМРС, ^1H – ^{13}C НМВС. Следует отметить, что спектральные характеристики синтезированных изоксазолидинсодержащих производных нитросульфолана **3, 4 a–f** соответствуют характеристикам полученных ранее пиразолидинсодержащих аналогов.^{12,13}

В ИК спектрах бициклов **3, 4 a–f** наблюдаются полосы поглощения несопряженной нитрогруппы (1350–1373, 1548–1569 cm^{-1}) и сульфонильной группы

Таблица 1. Выходы продуктов **3, 4 a–f**

Диен	Ar	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)
1a	Ph	3a (70)	4a (52)
1b	4- BrC_6H_4	3b (70)	4b (40)
1c	4- MeC_6H_4	3c (55)	4c (41)
1d	4- ClC_6H_4	3d (73)	4d (30)
1e	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	3e (75)	4e (56)
1f	Фуран-2-ил	3f (43)	4f (25)

(1122–1145, 1309–1339 cm^{-1}), в спектрах продуктов **3a–f** дополнительно присутствуют полосы колебания связи NH (3219–3315 cm^{-1}).

У соединений **3, 4 a–f** принципиально близкая картина спектров ЯМР ^1H , в которых присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов молекул. Например, в спектре бицикла **3b** протоны метильной группы проявляются в виде синглета при 1.35 м. д.; метиленовые протоны при атоме 5- CH_2 и нитрометиновый протон (6- CH) образуют сильно-связанную трехспиновую систему АВХ в виде трех дублетов дублетов при 3.94, 4.13 и 5.40 м. д. ($^2J_{\text{AB}} = 13.7$, $^3J_{\text{AX}} = 6.6$, $^3J_{\text{BX}} = 11.5$ Гц). Протон при атоме С-3 проявляется при 5.09 м. д. в виде дублета дублетов, образуя систему АМХ ($^3J_{\text{AM}} = 2.1$, $^3J_{\text{MX}} = 5.5$ Гц) с метиновым протоном при атоме С-3а (4.14 м. д.) и протоном при атоме азота (7.01 м. д.). В слабом поле (7.33, 7.52 м. д.) присутствуют два дублета протонов бензольного цикла. Идентичные характеристики спектров ЯМР ^1H наблюдаются у бициклов **3a,d,e**.

Спектры ЯМР ^1H соединений **3c,f, 4a–f** имеют ряд отличий, которые свидетельствуют об особенностях их пространственной организации по сравнению с бициклами **3a,b,d,e**. Для спектров соединений **3c,f** оказалось характерным более слабopольное проявление протонов метильной группы при 1.80–1.82 м. д., а также наличие дальнего взаимодействия между протоном метиленовой группы 5- CH_2 и метиновым протоном 3а- CH ($^4J = 1.8$ Гц). В случае бициклов **4a–f** наряду со слабopольным проявлением протонов метильной группы (1.81–1.86 м. д.) наблюдается смещение сигнала протона 3- CH в более сильное поле (4.09–4.18 м. д.).

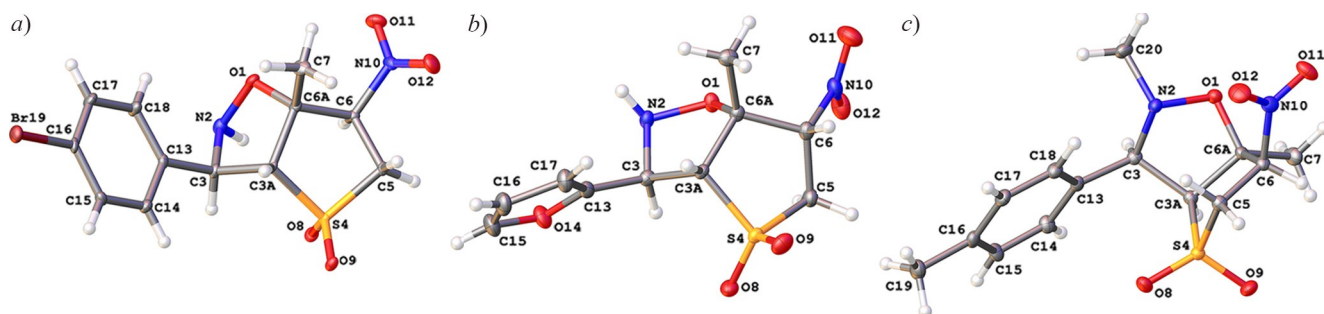


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений *a)* **3b**, *b)* **3f** и *c)* **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Согласно данным РСА, у всех хиральных центров молекулы **3b** (*R*)-конфигурация. На основании полного подобию спектров ЯМР ^1H соединений **3a,b,d,e** логично предположить, что соединения **3a,d,e** также выделяются в виде $3R^*,3aR^*,6R^*,6aR^*$ -изомеров. Аналогично, с учетом данных РСА и спектроскопии ЯМР ^1H продуктам **3c,f** приписана конфигурация $3R^*,3aR^*,6S^*,6aR^*$, а бициклам **4a–f** – $3R^*,3aS^*,6R^*,6aS^*$.

По данным рентгеноструктурного анализа, в элементарных ячейках кристаллов всех трех соединений **3b,f**,

4c располагается по одной бициклической молекуле (рис. 1*a–c*). У всех молекул близкие значения длин связей, валентных и торсионных углов, однако для каждой можно выявить ряд особенностей пространственного строения. Наибольшие особенности имеет структура **4c**, у атомов C-3*a*,*b*а которой (*S,S*)-конфигурация.

Пространственная упаковка всех бициклов (рис. 2*a,b*, 3*a–c*) осуществляется за счет системы межмолекулярных водородных взаимодействий, в образовании

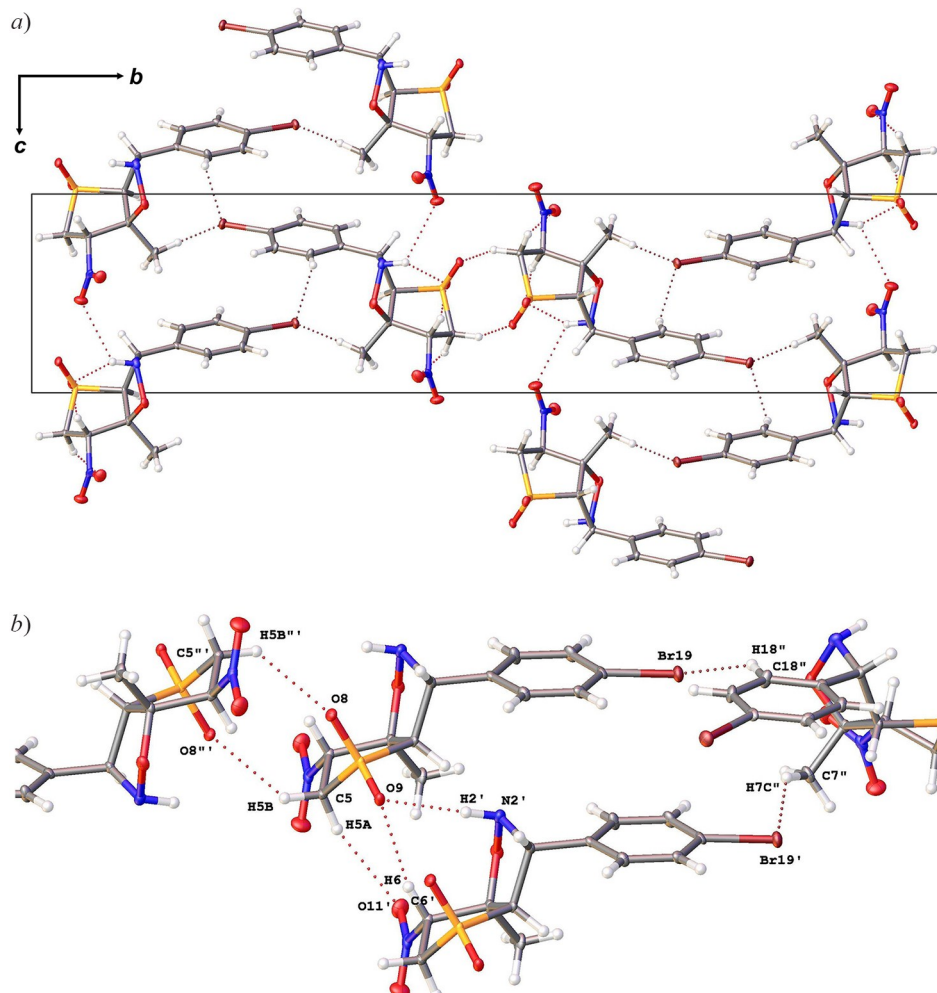


Рисунок 2. *a)* Упаковка молекул соединения **3b** в кристалле, *b)* система водородных связей в структуре соединения **3b**.

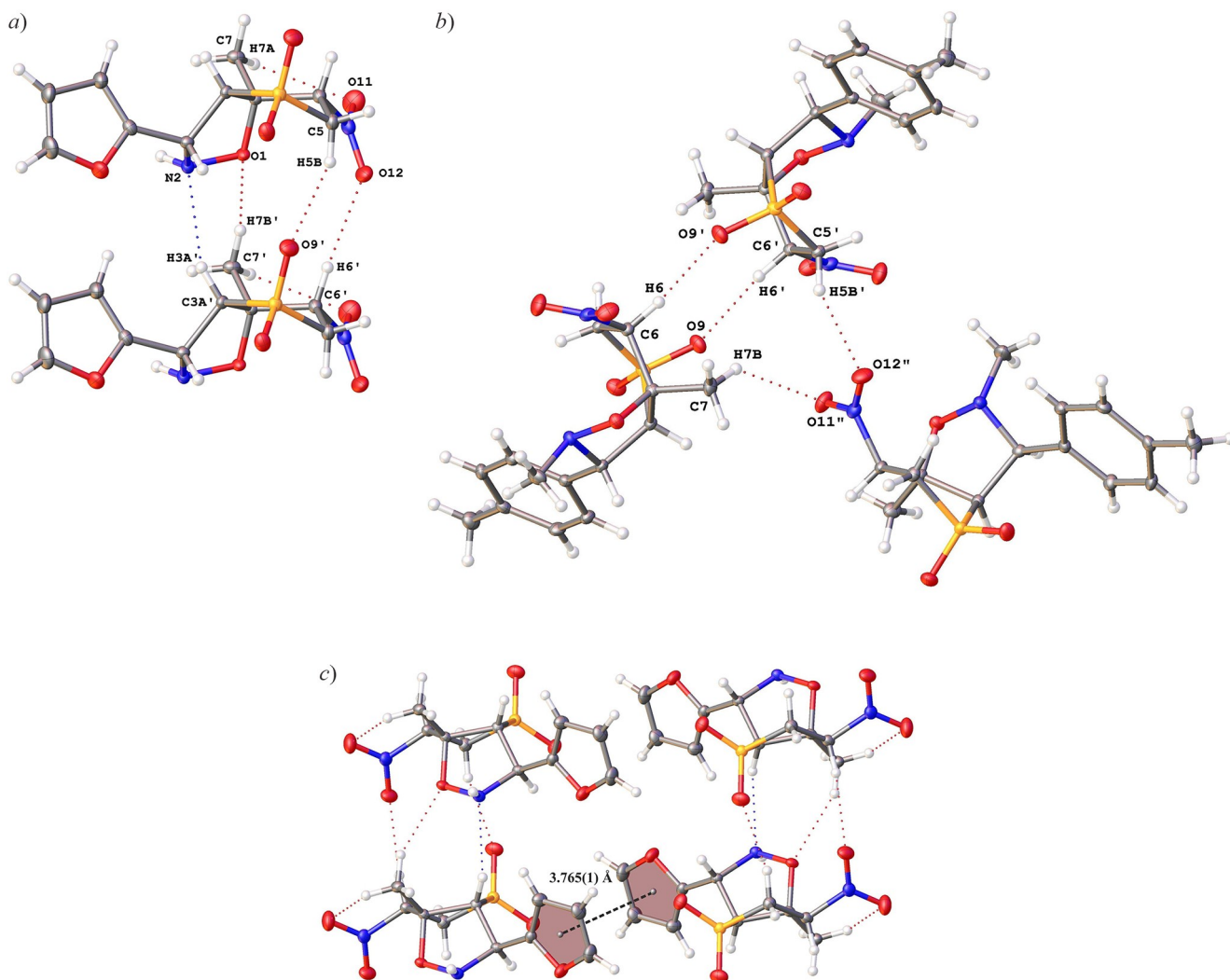


Рисунок 3. Система водородных связей в структурах соединений *a)* **3f** и *b)* **4c**; *c)* π - π -взаимодействие между фурановыми циклами в структуре соединения **3f**.

которых участвуют атомы водорода метильных и метиленовых групп, а также атомы кислорода сульфонильной и нитрогрупп. Следует отметить, что между молекулами соединения **3f** реализуется также π - π -взаимодействие фурановых циклов (рис. 3с).

Таким образом, нами показано, что в реакциях нитросульфодиенов ряда тиолен-1,1-диоксида с гидроксиламином и *N*-метилгидроксиламином при комнатной температуре с хорошими выходами формируются бициклические структуры, сочетающие конденсированные циклы изоксазолидина и нитросульфолана.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМРС, ^1H - ^{13}C НМВС зарегистрированы на спектрометре Jeol ECTX400A с рабочими частотами 400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C в растворе CD_3CN . В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недеитерированного растворителя (1.92 м. д. для спектров ЯМР ^1H) и

сигналы дейтерированного растворителя (0.42 м. д. для спектров ЯМР ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе Eurovector EA 3000 (CHN Dualmode). Температуры плавления определены на приборе ПТП(М) ТУ 92-891.001-90.

Исходные нитросульфодиены **1a–f** получены по литературным методикам.^{10,20}

(3*R,3*aR**,6*R**,6*aR**)-6a-Метил-6-нитро-3-фенилгексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (3a).** К 140 мг (2 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**) добавляют 2 мл 1 М раствора NaOH. Полученный раствор приливают при перемешивании к 265 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1a** в 10 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, затем выливают в 20 мл ледяной крошки. Образовавшийся осадок, содержащий по данным спектра ЯМР ^1H смесь диастереомеров (**3*R**,3*aR**,6*aR**,6*R****) в соотношении 9:1, отделяют на фильтре Шотта, промывают дистиллированной водой, этанолом и сушат на воздухе. Выход 208 мг (70%), белый порошок, т. пл. 160–162 °С (EtOH). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 1134, 1309 (SO_2), 1369, 1555 (NO_2), 3279, 3296 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): основной диастереомер: 1.37 (3H, с, CH_3); 3.95 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.7$, 5- CH_2); 4.04 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 11.6$, 5- CH_2); 4.14 (1H, д, $^3J = 2.1$, 3a-CH); 5.09 (1H, д, д, $^3J = 5.9$, $^3J = 2.1$, 3-CH); 5.40 (1H, д, д, $^3J = 11.6$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 6.97 (1H, д, $^3J = 5.9$, NH); 7.28–7.43 (5H, м, H Ph); минорный диастереомер: 1.52 (3H, с, CH_3); 3.67–3.69 (1H, м, 5- CH_2); 3.90–3.92 (1H, м, 5- CH_2); 4.54 (1H, уш. с, 3a-CH); 5.00–5.02 (1H, м, 3-CH); 5.41–5.43 (1H, м, 6-CH); 6.98 (1H, уш. с, NH); 7.28–7.43 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.6 (CH_3); 53.4 (C-5); 65.9 (C-3); 75.2 (C-3a); 86.6 (C-6); 93.3 (C-6a); 126.9 (C Ph); 127.8 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 133.4 (C Ph). Найдено, %: C 48.17; H 4.88; N 9.23. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 48.32; H 4.73; N 9.39.

(3R*,3aR*,6R*,6aR*)-3-(4-Бромфенил)-6a-метил-6-нитрогексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (3b) получают аналогично соединению **3a** из 344 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1b** и 140 мг (2 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**). Выход 274 мг (70%), белый порошок, т. пл. 183–185 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1123, 1318 (SO_2), 1368, 1551 (NO_2), 3272, 3302 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, с, CH_3); 3.94 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.6$, 5- CH_2); 4.13 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 11.5$, 5- CH_2); 4.14 (1H, д, $^3J = 2.1$, 3a-CH); 5.09 (1H, д, д, $^3J = 5.5$, $^3J = 2.1$, 3-CH); 5.40 (1H, д, д, $^3J = 11.5$, $^3J = 6.6$, 6-CH); 7.01 (1H, д, $^3J = 5.5$, NH); 7.33 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.52 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.4 (CH_3); 53.5 (C-5); 65.8 (C-3); 75.2 (C-3a); 86.4 (C-6); 93.6 (C-6a); 122.2 (C Ar); 130.2 (2C Ar); 131.3 (2C Ar); 132.3 (C Ar). Найдено, %: C 38.51; H 3.13; N 7.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 38.21; H 3.47; N 7.43.

(3R*,3aR*,6S*,6aR*)-6a-Метил-3-(4-метилфенил)-6-нитрогексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (3c) получают аналогично соединению **3a** из 279 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1c** и 140 мг (2 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**). Выход 172 мг (55%), белый порошок, т. пл. 185–189 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1122, 1318 (SO_2), 1364, 1556 (NO_2), 3219, 3243 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3 Ar); 3.77 (1H, д, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.7$, $^4J = 1.8$, 5- CH_2); 3.93 (1H, д, д, $^3J = 6.4$, $^4J = 1.8$, 3a-CH); 4.19 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 4.92 (1H, д, д, $^3J = 10.7$, $^3J = 6.4$, 3-CH); 5.28 (1H, д, д, $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 6.51 (1H, д, $^3J = 10.7$, NH); 7.20 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.31 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5 (CH_3 Ar); 49.6 (C-5); 68.6 (C-3); 80.1 (C-3a); 83.8 (C-6); 90.5 (C-6a); 126.7 (C Ar); 127.7 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 138.8 (C Ar). Найдено, %: C 50.29; H 5.33; N 8.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 49.99; H 5.16; N 8.97.

(3R*,3aR*,6R*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-(4-хлорфенил)гексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (3d) получают аналогично соединению **3a** из 300 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1d** и 140 мг (2 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**). Выход 242 мг (73%), белый порошок, т. пл. 165–167 °С (EtOH).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1125, 1319 (SO_2), 1364, 1548 (NO_2), 3272, 3303 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): основной диастереомер: 1.35 (3H, с, CH_3); 3.95 (1H, д, д, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.7$, 5- CH_2); 4.04 (1H, д, д, $^2J = 13.8$, $^3J = 11.6$, 5- CH_2); 4.13 (1H, д, $^3J = 1.8$, 3a-CH); 5.10 (1H, д, д, $^3J = 5.3$, $^3J = 1.8$, 3-CH); 5.40 (1H, д, д, $^3J = 11.6$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.02 (1H, д, $^3J = 5.3$, NH); 7.30 (2H, д, $^3J = 7.9$, H Ar); 7.36 (2H, д, $^3J = 7.9$, H Ar); минорный диастереомер: 1.52 (3H, с, CH_3); 3.68–3.70 (1H, м, 5- CH_2); 3.89–3.91 (1H, м, 5- CH_2); 4.52 (1H, уш. с, 3a-CH); 4.95–4.97 (1H, м, 3-CH); 5.40–5.43 (1H, м, 6-CH); 6.98 (1H, уш. с, NH); 7.30 (2H, д, $^3J = 7.9$, H Ar), 7.36 (2H, д, $^3J = 7.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.6 (CH_3); 53.5 (C-5); 65.9 (C-3); 75.1 (C-3a); 86.6 (C-6); 93.4 (C-6a); 125.5 (C Ar); 131.2 (2C Ar); 133.4 (2C Ar); 137.5 (C Ar). Найдено, %: C 43.79; H 4.04; N 8.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 43.31; H 3.94; N 8.42.

(3R*,3aR*,6R*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-(4-нитрофенил)гексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (3e) получают аналогично соединению **3a** из 310 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1e** и 69.5 мг (1 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**). Выход 257 мг (75%), белый порошок, т. пл. 180–184 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1129, 1314 (SO_2), 1350, 1558 (NO_2), 3276, 3315 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, с, CH_3); 3.99 (1H, д, д, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.7$, 5- CH_2); 4.20 (1H, д, д, $^2J = 13.8$, $^3J = 12.5$, 5- CH_2); 4.30 (1H, д, $^3J = 6.7$, 3a-CH); 5.14 (1H, д, д, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.7$, 3-CH); 5.31 (1H, д, д, $^3J = 12.5$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.13 (1H, д, $^3J = 8.2$, NH), 7.53–7.56 (2H, м, H Ar); 8.14–8.22 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8 (CH_3); 53.7 (C-5); 66.1 (C-3); 76.3 (C-3a); 86.6 (C-6); 93.4 (C-6a); 127.4 (C Ar); 131.3 (2C Ar); 132.9 (2C Ar); 133.5 (C Ar). Найдено, %: C 41.65; H 3.73; N 12.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 41.98; H 3.82; N 12.24.

(3R*,3aR*,6S*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-(фуран-2-ил)гексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (3f) получают аналогично соединению **3a** из 255 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1f** и 350 мг (5 ммоль) солянокислого гидроксиламина (**2a**). Выход 124 мг (43%), белый порошок, т. пл. 162–164 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1130, 1318 (SO_2), 1371, 1555 (NO_2), 3225 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (3H, с, CH_3); 3.79 (1H, д, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.7$, $^4J = 1.8$, 5- CH_2); 4.05 (1H, д, д, $^3J = 5.2$, $^4J = 1.8$, 3a-CH); 4.15 (1H, д, д, $^2J = 13.7$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.05 (1H, д, д, $^3J = 9.3$, $^3J = 5.2$, 3-CH); 5.31 (1H, д, д, $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 6.42 (1H, д, д, $^3J = 3.4$, $^3J = 1.8$, H фуран); 6.50 (1H, д, $^3J = 3.4$, H фуран); 6.55 (1H, д, $^3J = 9.3$, NH); 7.52 (1H, д, $^3J = 1.8$, H фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5 (CH_3); 50.1 (C-5); 68.1 (C-3); 80.2 (C-3a); 84.1 (C-6); 90.4 (C-6a); 110.2 (C фуран); 110.6 (C фуран); 143.5 (C фуран); 145.1 (C фуран). Найдено, %: C 41.31; H 3.80; N 9.49. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 41.67; H 4.20; N 9.72.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-2,6a-Диметил-6-нитро-3-фенилгексагидроотиено[2,3-d]изоксазол-4,4-диоксид (4a). К 84 мг (1 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**) добавляют 1 мл 1 М раствора NaOH.

Полученный раствор приливают к суспензии 265 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1a** в 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отделяют на фильтре Шотта, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход 162 мг (52%), белый порошок, т. пл. 157–160 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1134, 1332 (SO_2), 1373, 1569 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, NCH_3); 3.66 (1H, д. д. д., $^2J = 12.9$, $^3J = 6.7$, $^4J = 2.1$, 5- CH_2); 3.99 (1H, д. д., $^3J = 7.2$, $^4J = 2.1$, 3a-CH); 4.15 (1H, д., $^3J = 7.2$, 3-CH); 4.18 (1H, д. д., $^2J = 12.9$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.18 (1H, д. д., $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.29–7.34 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.5 (CH_3); 42.5 (NCH_3); 52.8 (C-5); 73.9 (C-3); 76.3 (C-3a); 83.9 (C-6); 85.8 (C-6a); 128.2 (3C Ph); 128.6 (2C Ph); 131.9 (C Ph). Найдено, %: C 49.89; H 5.26; N 8.67. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 49.99; H 5.16; N 8.97.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-3-(4-Бромфенил)-2,6a-диметил-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (4b) получают аналогично соединению **4a** из 344 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1b** и 84 мг (1 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**). Выход 156 мг (40%), белый порошок, т. пл. 165–170 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1145, 1339 (SO_2), 1368, 1557 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (3H, с, CH_3); 2.53 (3H, с, NCH_3); 3.69 (1H, д. д. д., $^2J = 13.0$, $^3J = 6.8$, $^4J = 2.2$, 5- CH_2); 3.99 (1H, д. д., $^3J = 7.2$, $^4J = 2.2$, 3a-CH); 4.12 (1H, д., $^3J = 7.2$, 3-CH); 4.14 (1H, д. д., $^2J = 13.0$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.18 (1H, д. д., $^3J = 12.2$, $^3J = 6.8$, 6-CH); 7.27 (2H, д., $^3J = 8.4$, H Ar); 7.51 (2H, д., $^3J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.5 (CH_3); 42.4 (NCH_3); 52.9 (C-5); 73.2 (C-3); 76.0 (C-3a); 84.0 (C-6); 85.7 (C-6a); 121.6 (C Ar); 130.6 (2C Ar); 131.2 (2C Ar); 131.5 (C Ar). Найдено, %: C 39.43; H 3.96; N 7.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 39.91; H 3.86; N 7.16.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-2,6a-Диметил-3-(4-метилфенил)-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (4c). К 167 мг (2 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**) добавляют 2 мл 1 М раствора NaOH. Полученный раствор приливают к суспензии 279 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1c** в 10 мл этанола. Реакционную смесь выдерживают в течение 72 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отделяют на фильтре Шотта, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход 133 мг (41%), белый порошок, т. пл. 153–157 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1132, 1324 (SO_2), 1370, 1556 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3Ar); 2.53 (3H, с, NCH_3); 3.65 (1H, д. д. д., $^2J = 12.8$, $^3J = 6.7$, $^4J = 2.1$, 5- CH_2); 3.94 (1H, д. д., $^3J = 7.2$, $^4J = 2.1$, 3a-CH); 4.09 (1H, д., $^3J = 7.2$, 3-CH); 4.17 (1H, д. д., $^2J = 12.8$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.18 (1H, д. д., $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.16 (2H, д., $^3J = 7.9$, H Ar); 7.21 (2H, д., $^3J = 7.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3 (CH_3Ar); 24.5 (CH_3); 42.5 (NCH_3); 52.8 (C-5); 73.9 (C-3); 76.2 (C-3a); 83.9 (C-6); 85.8 (C-6a); 128.5 (C Ar); 128.8 (2C Ar); 128.9 (2C Ar); 138.1 (C Ar). Найдено, %: C 51.20; H 5.90; N 8.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 51.52; H 5.56; N 8.58.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-2,6a-Диметил-6-нитро-3-(4-хлорфенил)гексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (4d) получают аналогично соединению **4a** из 300 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1d** и 84 мг (1 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**). Выход 104 мг (30%), белый порошок, т. пл. 164–166 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1144, 1339 (SO_2), 1367, 1563 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, NCH_3); 3.69 (1H, д. д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 6.7$, $^4J = 2.1$, 5- CH_2); 4.00 (1H, д. д., $^3J = 7.1$, $^4J = 2.1$, 3a-CH); 4.14 (1H, д., $^3J = 7.1$, 3-CH); 4.16 (1H, д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.20 (1H, д. д., $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.32 (2H, д., $^3J = 8.8$, H Ar); 7.36 (2H, д., $^3J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (CH_3); 42.5 (NCH_3); 52.8 (C-5); 73.2 (C-3); 76.2 (C-3a); 84.1 (C-6); 85.7 (C-6a); 128.3 (C Ar); 130.7 (2C Ar); 133.3 (2C Ar); 137.1 (C Ar). Найдено, %: C 44.57; H 3.98; N 7.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 45.03; H 4.36; N 8.08.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-2,6a-Диметил-6-нитро-3-(4-нитрофенил)гексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (4e) получают аналогично соединению **4a** из 310 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1e** и 84 мг (1 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**). Выход 200 мг (56%), белый порошок, т. пл. 145–148 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1134, 1336 (SO_2), 1367, 1563 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86 (3H, с, CH_3); 2.58 (3H, с, NCH_3); 3.70 (1H, д. д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 6.7$, $^4J = 2.1$, 5- CH_2); 4.11 (1H, д. д., $^3J = 7.3$, $^4J = 2.1$, 3a-CH); 4.14 (1H, д., $^3J = 7.3$, 3-CH); 4.17 (1H, д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 12.2$, 5- CH_2); 5.21 (1H, д. д., $^3J = 12.2$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 7.60 (2H, д., $^3J = 8.8$, H Ar); 8.17 (2H, д., $^3J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (CH_3); 42.3 (NCH_3); 52.9 (C-5); 74.0 (C-3); 76.3 (C-3a); 83.9 (C-6); 85.8 (C-6a); 127.3 (2C Ar); 130.3 (C Ar); 133.0 (2C Ar); 133.7 (C Ar). Найдено, %: C 44.17; H 4.72; N 12.05. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 43.70; H 4.23; N 11.76.

(3R*,3aS*,6R*,6aS*)-2,6a-Диметил-6-нитро-3-(фуран-2-ил)гексагидроотиено[2,3-*d*]изоксазол-4,4-диоксид (4f). К 417 мг (5 ммоль) солянокислого *N*-метилгидроксиламина (**2b**) добавляют 5 мл 1 М раствора NaOH. Полученный раствор приливают к суспензии 255 мг (1 ммоль) нитросульфодиена **1f** в 10 мл этанола. Реакционную смесь выдерживают в течение 72 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отделяют на фильтре Шотта, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход 76 мг (25%), белый порошок, т. пл. 149–153 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1133, 1317 (SO_2), 1372, 1559 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, NCH_3); 3.67 (1H, д. д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 6.7$, $^4J = 2.4$, 5- CH_2); 3.92 (1H, д. д., $^3J = 7.9$, $^4J = 2.4$, 3a-CH); 4.18 (1H, д., $^3J = 7.9$, 3-CH); 4.21 (1H, д. д., $^2J = 13.1$, $^3J = 12.0$, 5- CH_2); 5.17 (1H, д. д., $^3J = 12.0$, $^3J = 6.7$, 6-CH); 6.37 (1H, д., $^3J = 3.2$, H фуран); 6.40 (1H, д. д., $^3J = 3.2$, $^3J = 2.1$, H фуран); 7.51 (1H, д., $^3J = 2.1$, H фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.3 (CH_3); 42.6 (NCH_3); 52.6 (C-5); 68.3 (C-3); 74.2 (C-3a); 84.4 (C-6); 86.0 (C-6a); 110.2 (C фуран); 110.7 (C фуран); 143.3 (C фуран); 145.0 (C фуран). Найдено, %: C 43.26; H 4.87; N 9.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 43.71; H 4.67; N 9.27.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3b, f, 4c проведено при температуре 100 К на оснащенных плоским детектором отраженных рентгеновских лучей типа CCD монокристалльных дифрактометрах Rigaku Oxford Diffraction Xcalibur Eos (монохроматическое микрофокусное MoK α -излучение, соединение **3b**), Rigaku Oxford Diffraction SuperNova Atlas (монохроматическое микрофокусное CuK α -излучение, соединение **3f**), Bruker Карра Apex II DUO (монохроматическое микрофокусное MoK α -излучение, соединение **4c**).

Данные проинтегрированы с поправками на фон Лоренца и поляризационные эффекты в программном комплексе CrysAlisPro²¹ (для соединений **3b, f**) и в программах Bruker APEX2 и XPREP (для соединения **4c**). Поправка на поглощение для соединений **3b, f** введена в программном комплексе CrysAlisPro эмпирически с помощью сферических гармоник, реализованных в алгоритме шкалирования SCALE3 ABSPACK, а для соединения **4c** – в программе SADABS.²² Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены с использованием программы SHELX²³ встроенной в комплекс OLEX2.²⁴ Положения атомов водорода рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе SHELX, где $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено как $1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.96 Å для групп CH₃, $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено как $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.97 Å для групп CH₂, $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено как $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.93 Å для групп CH циклических фрагментов, $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено как $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.98 Å для третичных групп CH и $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено как $1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$ и N–H 0.86 Å для групп NH.

Соединения **3b, f** и **4c** кристаллизуются в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/c$. Соединение **3b**: a 5.8141(3), b 32.9213(14), c 7.3228(4) Å; β 100.376(5)°; V 1378.72(12) Å³; Z 4, 2θ 5.79–60.00°, R_1 0.040, wR_2 0.078 (для 3431 отражения с $|F_o| \geq 4\sigma_F$); S 1.099. Соединение **3f**: a 17.7558(11), b 5.2441(3), c 13.6905(9) Å; β 109.448(7)°; V 1202.04(14) Å³; Z 4, 2θ 10.57–145.00°, R_1 0.038, wR_2 0.102 (для 2178 отражений с $|F_o| \geq 4\sigma_F$); S 1.048. Соединение **4c**: a 14.9756(15), b 11.7644(13), c 8.5652(9) Å; β 95.443(2)°; V 1502.2(3) Å³; Z 4; 2θ 4.41–60.00°, R_1 0.033, wR_2 0.086 (для 3458 отражений с $|F_o| \geq 4\sigma_F$); S 1.056.

Полные кристаллографические данные PCA соединений **3b, f** и **4c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1576187, CCDC 1559533, CCDC 1559534 соответственно).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также спектры ¹H–¹³C НМРС и ¹H–¹³C НМВС соединений **3c**, **4a–c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Физико-химические исследования синтезированных соединений выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Российского госу-

дарственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Рентгеновские исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра СПбГУ "Рентгенодифракционные методы исследования".

Список литературы

1. Brant, M. G.; Wulff, J. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5876.
2. Eid, A. A.; Koubeissi, A.; Bou-Mjahed, R.; Al Khalil, N.; Farah, M.; Maalouf, R.; Nasser, N.; Bouhadir, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 174.
3. Kiriazis, A.; af Gennas, G. B.; Talman, V.; Ekokoski, E.; Ruotsalainen, T.; Kylanlahti, I.; Ruffer, T.; Wissel, G.; Xhaard, H.; Lang, H.; Tuominen, R. K.; Yli-Kauhala, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8665.
4. Li, B.; Buzon, R. A.; Hritzko, B. *Synlett* **2012**, 131.
5. Oh, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2973.
6. Gore, P. M.; Hancock, A. P.; Hodgson, S. T.; Procopiou, P. A.; Vile, S. WO Patent 2009021965 A3.
7. Zarovnaya, I. S.; Zlenko, H. T.; Palchikov, V. A. *Eur. Chem. Bull.* **2014**, *3*, 543.
8. Waser, M.; Moher, E. D.; Borders, S. S. K.; Hansen, M. M.; Hoard, D. W.; Laurila, M. E.; LeTourneau, M. E.; Miller, R. D.; Phillips, M. L.; Sullivan, K. A.; Ward, J. A.; Xie, C.; Bye, C. A.; Leitner, T.; Herzog-Krimbacher, B.; Kordian, M.; Mullner, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1266.
9. Wong, S. S. Y.; Brant, M. G.; Barr, C.; Oliver, A. G.; Wulff, J. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1419.
10. Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2000**, *70*, 1419. [*Журн. общ. химии* **2000**, *70*, 1512.]
11. Berestovitskaya, V. M.; Selivanova, M. V.; Vakulenko, M. I.; Efremova, I. E.; Berkova, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1814. [*Журн. орган. химии* **2009**, *45*, 1818.]
12. Berestovitskaya, V. M.; Efremova, I. E.; Lapshina, L. V.; Serebryannikova, A. V.; Gurzhiy, V. V.; Abzianidze, V. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 191.
13. Efremova, I. E.; Serebryannikova, A. V.; Lapshina, L. V.; Gurzhiy, V. V.; Berestovitskaya, V. M. *Rus. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 622. [*Журн. общ. химии* **2016**, *86*, 481.]
14. Belskaya, N. P.; Eliseeva, A. I.; Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 1226. [*Успехи химии* **2015**, *84*, 1226.]
15. Benjamin, D. R. *Mushrooms: Poisons and Panaceas: A Handbook for Naturalists, Mycologists, and Physicians*; W. H. Freeman & Company: New York, 1995, p. 306.
16. Kang, Y. K.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Seo, K. J.; Hong, C. Y.; Lee, C.-S.; Park, S. Y.; Kim, D. J.; Park, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95.
17. Halimehjeni, A. Z.; Namboothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC. Adv.* **2014**, *4*, 48022.
18. Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistara, V.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Valveri, V.; Mastino, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696.
19. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
20. Lapshina, L. V.; Serebryannikova, A. V.; Efremova, I. E.; Perkhunova, A. D.; Bortnikov, S. V.; Berestovitskaya, V. M. *Rus. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1519. [*Журн. общ. химии* **2014**, *84*, 1293.]
21. *CrysAlisPro, Version 1.171.38.46*; Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
22. Sheldrick, G. M. *SADABS Empirical Absorption Correction Program*; University of Göttingen, 1997.
23. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
24. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.