

В. Дирненс, О. Слядевская, Э. Лукевиц

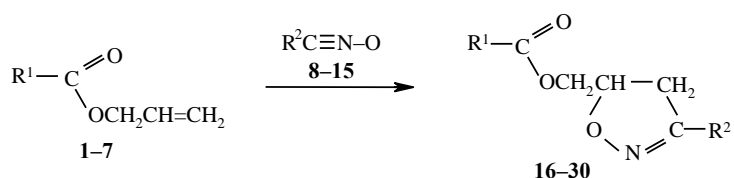
ПРИСОЕДИНЕНИЕ ОКИСЕЙ НИТРИЛОВ К АЛЛИЛОВЫМ ЭФИРАМ АРИЛ(ГЕТАРИЛ)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ*

Синтезированы 3,5-дизамещенные изоксазолины с арил(гетарил)карбоксиметильной группой в положении 5. Реакция присоединения окисей нитрилов к аллиловым эфирам арил(гетарил)карбонновых кислот протекает региоспецифично с образованием 5-замещенного изомера. Первичный фармакологический скрининг показал, что 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-бромбензоил(окси)метилизоксазолин обладает выраженной ноотропной активностью.

Ключевые слова: изоксазолины, окиси нитрилов, хлорангидриды гидроксамовых кислот.

Изоксазолины являются ценными синтонами для получения различных функционально замещенных соединений (β -гидроксикетоны и кислоты, γ -аминоспирты, α,β -цианогидрины, аминсахара и сложные гетероциклы) [1–4], а также, благодаря способности взаимодействовать с рецепторами, обладают выраженной биологической активностью [5–8].

Одним из основных методов синтеза этих соединений является реакция [2+3]-циклоприсоединения окисей нитрилов или силилнитронатов к алкенам [9–12]. Производные арил(гетарил)карбонновых кислот **16–30**, содержащие изоксазолиновый фрагмент в сложноэфирной группе, синтезированы присоединением окисей замещенных арилнитрилов **8–15** к аллиловым эфирам арил(гетарил)карбонновых кислот **1–7**.



Соединение	R ¹	R ²	Соединение	R ¹	R ²
16	4-Br-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	24	2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
17	4-Br-C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	25	2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -
18	4-Br-C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	26	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
19	4-Br-C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	27	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -
20	4-Br-C ₆ H ₄ -	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	28	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -
21	4-Br-C ₆ H ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄ -	29	5-Br-Фурил-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
22	4-I-C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	30	2-Хинолил-	4-Cl-C ₆ H ₄ -
23	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -			

* Посвящается профессору О. Нейланду в связи с его юбилеем.

Реакцию проводили в "одной колбе" последовательно: 1) превращение замещенного арил(гетарил)оксима N-хлорсукцинимидом в хлороформе в соответствующий хлорангидрид арилгидроксамовой кислоты; 2) добавление непредельного соединения; 3) добавление триэтиламина как дегидрогалогенирующего средства для генерирования окиси нитрила.

Реакция протекает региоспецифично: всегда образуется только один региоизомер – 5-замещенный изоксазолин.

Первичный фармакологический скрининг психотропной активности показал, что 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-бромбензоилокси)метилизоксазолин (**20**) в дозе 5 мг/кг обладает выраженной ноотропной активностью.

Т а б л и ц а 1

Характеристики производных изоксазолинов 16–30

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
16	C ₁₇ H ₁₄ BrNO ₃	56.59	3.84	3.85	146	70
		56.69	3.92	3.89		
17	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	55.45	4.13	3.54	105	68
		55.40	4.13	3.59		
18	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	55.26	4.12	3.60	87	69
		55.40	4.13	3.59		
19	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	55.40	4.09	3.60	140	72
		5.40	4.13	3.59		
20	C ₁₉ H ₁₈ BrNO ₅	54.38	4.25	3.27	134	69
		54.30	4.32	3.33		
21	C ₁₇ H ₁₃ BrClNO ₃	51.56	3.29	3.56	72	71
		51.74	3.32	3.55		
22	C ₁₈ H ₁₆ INO ₄	49.61	3.71	3.13	146	70
		49.45	3.69	3.20		
23	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆	60.42	4.53	7.77	185	67
		60.67	4.53	7.86		
24	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	62.57	4.64	4.02	62	69
		62.52	4.66	4.05		
25	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ NO ₃	58.39	3.76	4.02	76	68
		58.31	3.74	4.00		
26	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄	56.91	3.99	3.62	125	65
		56.86	3.97	3.68		
27	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃	52.92	3.16	3.63	104	67
		53.08	3.14	3.64		
28	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅	51.69	3.09	7.14	136	51
		51.67	3.06	7.09		
29	C ₁₆ H ₁₄ BrNO ₅	50.51	3.70	3.70	143	50
		50.55	3.71	3.68		
30	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	65.37	4.14	7.68	146	52
		65.49	4.12	7.64		

Спектры ЯМР ^1H изоксазолинов 16–30

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ, J (Гц)
16	3.23 (1H, д. д., $J = 6.5, J = 15.8$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 15.8$, CH); 4.49 (2H, м, OCH ₂); 5.12 (1H, м, CH); 7.36–7.78 (7H, м, H аром.); 7.89 (2H, д, $J = 7.9$, H аром.)
17	3.34 (1H, д. д., $J = 6.3, J = 16.7$, CH); 3.67 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 16.7$, CH); 3.81 (3H, с, OCH ₃); 4.48 (2H, м, OCH ₂); 5.08 (1H, м, CH); 6.84–7.07 (2H, м, H аром.); 7.41 (1H, д. д., $J = 1.5, J = 7.5$, H аром.), 7.56 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.), 7.78 (1H, д. д., $J = 1.5, J = 7.5$, H аром.), 7.94 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.)
18	3.21 (1H, д. д., $J = 6.8, J = 15.9$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 9.4, J = 15.9$, CH); 3.85 (3H, с, OCH ₃); 4.43 (1H, д. д., $J = 5.2, J = 10.9$, OCH ₂); 4.52 (1H, д. д., $J = 3.2, J = 10.9$, OCH ₂); 5.11 (1H, м, CH); 6.92–7.18 (1H, м, H аром.); 7.25–7.33 (3H, м, H аром.); 7.58 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.87 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.)
19	3.21 (1H, д. д., $J = 6.4, J = 16.1$, CH); 3.56 (1H, д. д., $J = 9.7, J = 16.1$, CH); 3.85 (3H, с, OCH ₃); 4.47 (2H, м, OCH ₂); 5.09 (1H, м, CH); 6.96 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.), 7.56 (2H, д, $J = 7.8$, H аром.); 7.67 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.92 (2H, д, $J = 7.8$, H аром.)
20	3.21 (1H, д. д., $J = 6.7, J = 16.2$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 16.2$, CH); 3.92 (6H, с, 2 × OCH ₃); 4.47 (2H, м, OCH ₂); 5.12 (1H, м, CH); 6.89–7.12 (2H, м, H аром.); 7.36–7.58 (3H, м, H аром.); 7.89 (2H, д, $J = 7.8$, H аром.)
21	3.38 (1H, д. д., $J = 6.6, J = 16.0$, CH); 3.69 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 16.0$, CH); 4.47 (2H, м, OCH ₂); 5.09 (1H, м, CH); 7.27–7.65 (4H, м, H аром.); 7.52 (2H, д, $J = 7.5$, H аром.); 7.89 (2H, д, $J = 7.5$, H аром.)
22	3.18 (1H, д. д., $J = 6.3, J = 15.5$, CH); 3.52 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 15.5$, CH); 3.85 (3H, с, OCH ₃); 4.47 (2H, м, OCH ₂); 5.08 (1H, м, CH); 6.96 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.65 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.76 (4H, с, H аром.)
23	3.21 (1H, д. д., $J = 6.6, J = 15.9$, CH); 3.56 (1H, д. д., $J = 9.6, J = 15.9$, CH); 3.89 (3H, с, OCH ₃); 4.52 (2H, м, OCH ₂); 5.12 (1H, м, CH); 6.98 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.67 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 8.27 (4H, с, H аром.)
24	3.25 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 16.0$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 9.9, J = 16.0$, CH); 3.83 (3H, с, OCH ₃); 4.52 (2H, д, $J = 4.4, J = 10.7$, OCH ₂); 5.09 (1H, м, CH); 6.96 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.21–7.47 (3H, м, H аром.); 7.65 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.87 (1H, д. д., $J = 0.5$, H аром., $J = 5.9$, H аром.)
25	3.25 (1H, д. д., $J = 6.9, J = 15.9$, CH); 3.52 (1H, д. д., $J = 9.6, J = 15.9$, CH); 4.47 (1H, д. д., $J = 4.2, J = 9.6$, OCH ₂); 4.56 (1H, д. д., $J = 3.4, J = 9.6$, OCH ₂); 5.13 (1H, м, CH); 7.18–7.47 (5H, м, H аром.); 7.65 (2H, д, $J = 8.1$, H аром.); 7.78–7.92 (1H, м, H аром.)
26	3.23 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 16.5$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 10.1, J = 16.5$, CH); 3.87 (3H, с, OCH ₃); 4.43 (1H, д. д., $J = 4.4, J = 10.7$, OCH ₂); 4.56 (1H, д. д., $J = 2.8, J = 10.7$, OCH ₂); 5.11 (1H, м, CH); 6.98 (2H, д, $J = 8.7$, H аром.); 7.24 (1H, д. д., $J = 1.5, J = 7.2$, H аром.); 7.52 (1H, д, $J = 1.5$, H аром.); 7.67 (2H, д, $J = 8.7$, H аром.); 7.87 (1H, д, $J = 7.2$, H аром.)
27	3.25 (1H, д. д., $J = 7.5, J = 15.9$, CH); 3.54 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 15.9$, CH); 4.45 (1H, д. д., $J = 4.6, J = 10.1$, OCH ₂); 4.58 (1H, д. д., $J = 3.8, J = 10.1$, OCH ₂); 5.16 (1H, м, CH); 7.21–7.34 (2H, м, H аром.); 7.43 (2H, д, $J = 8.0$, H аром.); 7.65 (2H, д, $J = 8.0$, H аром.); 7.85 (1H, д, $J = 7.9$, H аром.)
28	3.34 (1H, д. д., $J = 7.1, J = 15.2$, CH); 3.61 (1H, д. д., $J = 10.2, J = 15.2$, CH); 4.47 (1H, д. д., $J = 4.1, J = 10.1$, OCH ₂); 4.67 (1H, д. д., $J = 3.2, J = 10.1$, OCH ₂); 5.24 (1H, м, CH); 7.23–7.49 (2H, м, H аром.); 7.87 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 8.21–8.41 (1H, м, H аром.); 8.32 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.)
29	3.18 (1H, д. д., $J = 6.6, J = 15.9$, CH); 3.49 (1H, д. д., $J = 9.7, J = 15.9$, CH); 3.83 (3H, с, OCH ₃); 4.45 (2H, м, OCH ₂); 5.08 (1H, м, CH); 6.47 (1H, д, $J = 3.1$, H фур.); 6.96 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.14 (1H, д, $J = 3.1$, H фур.); 7.65 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.)
30	3.32 (1H, д. д., $J = 6.2, J = 15.9$, CH); 3.58 (1H, д. д., $J = 9.7, J = 15.9$, CH); 4.67 (2H, д, $J = 4.1, J = 10.1$, OCH ₂); 5.24 (1H, м, CH); 7.43 (2H, д, $J = 8.3$, H аром.); 7.69 (2H, д, $J = 8.3$, H аром.); 7.81–7.96 (3H, м, H аром.); 8.12–8.38 (3H, м, H аром.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Bruker WP-90 (90.1 МГц) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения изоксазолинов 16–30 [13]. К суспензии 10 ммоль N-хлорсукцинимид в 20 мл сухого хлороформа одной порцией добавляют 10 ммоль оксима. После того, как N-хлорсукцинимид перешел в раствор (окончание хлорирования), добавляют 5 ммоль олефина. К раствору в течение 30 мин добавляют по каплям 11 ммоль триэтиламина в 11 мл хлороформа. Полученную реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре еще 30 мин и промывают водой (2×21 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Изоксазолины очищают кристаллизацией из ацетонитрила или колоночной хроматографией (SiO_2 , гексан–этилацетат, 20%).

Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Выражаем благодарность доктору Э. Алкснису за предоставленные аллиловые эфиры арил(гетарил)карбоновых кислот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984).
2. V. Jäger, I. Müller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrler, B. Häfele, D. Schroter, *Lect. Heterocycl. Chem.*, **9**, 79 (1986).
3. V. Jäger, I. Müller, *Tetrahedron*, **41**, 3519 (1985).
4. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983).
5. P. Krogsgaard-Larsen, H. Hjeds, D. R. Curtis, D. Lodge, G. A. R. Johnson, *J. Neurochem.*, **32**, 1717 (1979).
6. R. Nordman, P. Graff, R. Haurer, B. H. Gahviler, *J. Med. Chem.*, **28**, 1109 (1985).
7. A. Balsamo, M. C. Breschi, G. Chiellini, A. Lucacchini, M. Macchia, A. Martinelli, C. Martini, C. Nardini, E. Orlandini, F. Romagnoli, A. Rossello, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 855 (1994).
8. M. C. Breschi, M. Macchia, C. Hanera, E. Micali, C. Nardini, S. Nencetti, A. Rossello, R. Scatizzi, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 159 (1996).
9. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **75**, 604 (1963).
10. G. Grundmann, *Synthesis*, 344 (1970).
11. K. Torssell, O. Zenthen, *Acta Chem. Scand. B*, **32**, 118 (1978).
12. S. C. Sharma, K. Torssell, *Acta Chem. Scand. B*, **33**, 379 (1979).
13. K. E. Larsen, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron*, **40**, 2985 (1984).

*Латвийский институт органического синтеза,
Puga LV-1006
e-mail: dirnens@osi.lv*

Поступило в редакцию 07.03.2001