

УДК 547.786

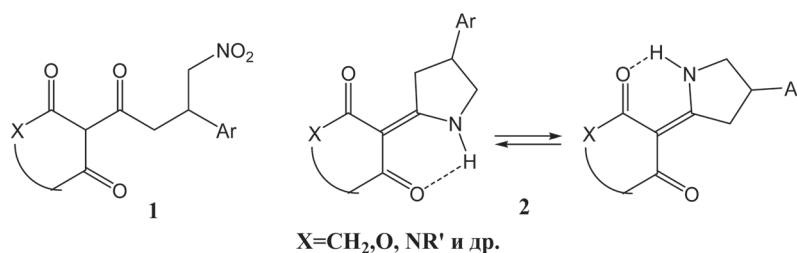
Ф. С. ПАШКОВСКИЙ, Ю. С. ДОНЦУ, академик Ф. А. ЛАХВИЧ

**НИТРИЛОКСИДНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ
ТЕТРАГИДРОБЕНЗИЗОКСАЗОЛОВ И ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛОВ
С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ
ФАРМАКОФОРНЫМ ФРАГМЕНТОМ**

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск

Поступило 04.12.2014

Введение. В предыдущем сообщении [1] нами был описан простой общий метод синтеза нитрометилпроизводных карбо- и гетероциклических β-трикарбонильных соединений общей формулы (1), представляющих собой многоцелевые полифункциональные предшественники новых биоактивных соединений различных классов. Так, на основе нитрометилпроизводных (1) в результате хемоселективного восстановления в них нитрогруппы осуществлен синтез ранее не описанных 2(3)-(4-арилпирролидин-2-илиден)-1,3(2,4)-дионов (2) с потенциальной гистаминергической, антиконвульсантной, противовоспалительной и другой активностью [2; 3].



К важным химическим трансформациям нитрометилпроизводных относится генерирование на их основе нитрилоксидов – реакционноспособных 1,3-диполей, вступающих *in situ* в реакцию [3+2] циклоприсоединения с алкинами и алкенами с образованием изоксазолов и 2-изоксазолинов [4–8]. Эти гетероциклы представляют интерес в качестве лекарственных [6; 7] и агрохимических средств [6]. В электронике полиизоксазольные производные нашли применение в качестве органических полупроводниковых материалов [6]. С синтетической точки зрения существенным является тот факт, что изоксазолы (изоксазолины) обладают латентной функциональностью, которая может быть реализована на подходящей стадии конструирования структуры целевых молекул путем расщепления гетероцикла с образованием β-дикетонов, енаминокетонов, енонов, β-гидроксикетонов, еноксидов, γ-аминоспиртов и других дифункционализированных производных [4–7]. Благодаря таким особенностям изоксазольного (изоксазолинового) цикла «нитрилоксидная технология» нашла широкое применение в синтезе природных и родственных им биомолекул различных классов [5; 7; 9; 10].

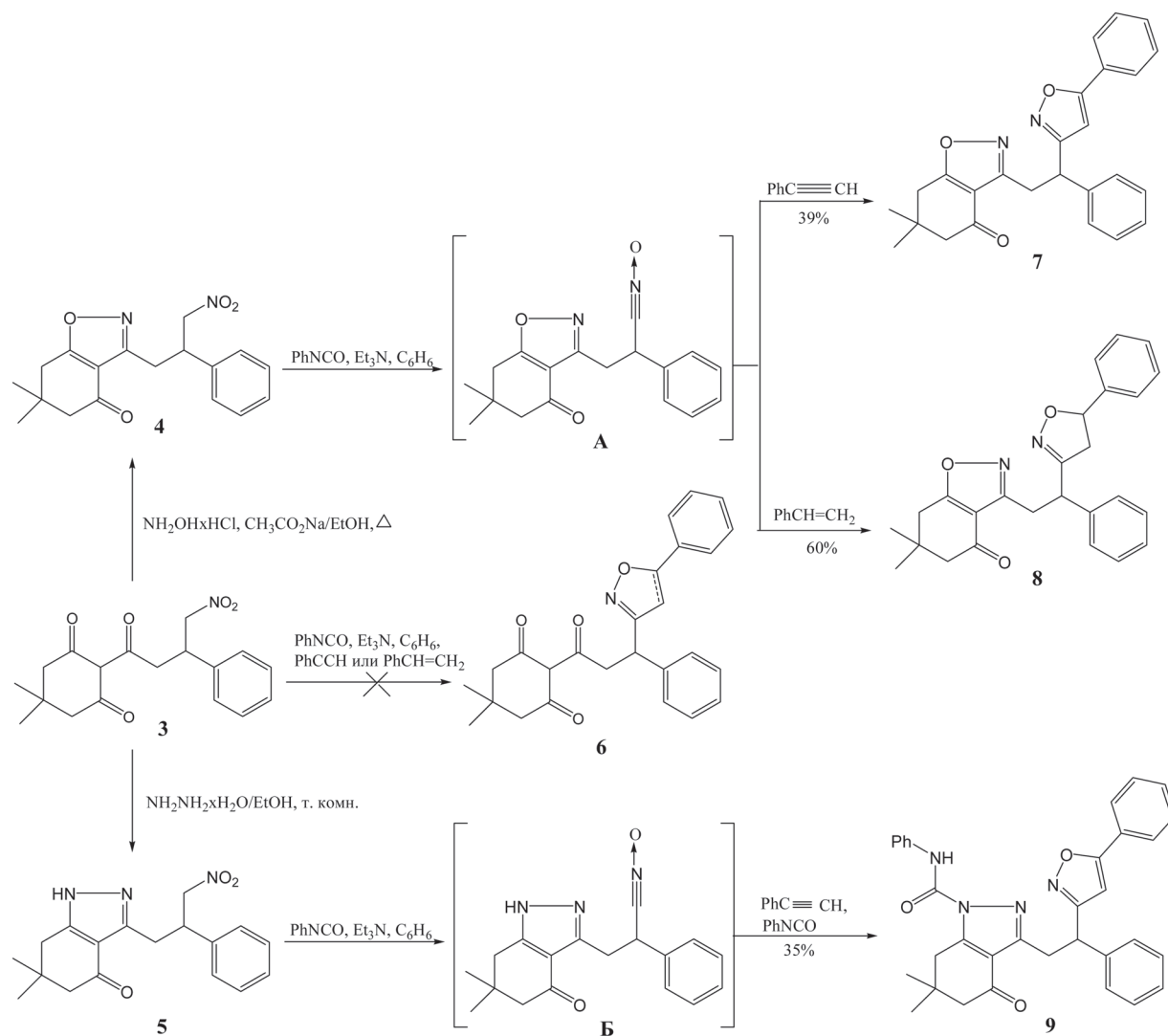
Наличие нитрометильного заместителя в соединениях типа (1) позволяет рассматривать их в качестве удобных предшественников изоксазольных (изоксазолиновых) производных, в свою очередь, являющихся латентной формой β-дикетонов. С другой стороны, циклическая β-трикарбонильная система соединений (1) служит еще одним реакционным центром, способным претерпевать селективные химические модификации. В частности, взаимодействие по β-трикарбонильному фрагменту 2-ацилциклогексан-1,3-дионов гидроксилamina, гидразина и его арил(алкил) производных в качестве бинуклеофильных агентов лежит в основе синтеза тетрагидробензи-

зоксазолов [11] и тетрагидроиндазолов [11; 12]. Последние представляют собой важный класс биоактивных гетероциклов, обладающих выраженной противоопухолевой, противовирусной, противомикробной, противовоспалительной, анальгетической, гербицидной активностью и другими видами физиологического действия [13–15]. Последовательное проведение селективных химических трансформаций по циклической β -трикарбонильной системе и нитрометильному заместителю соединений (**1**) позволит значительно расширить круг биоактивных производных, содержащих в структуре молекулы два гетероциклических фармакобиофорных фрагмента.

Задача исследования – на основе 5,5-диметил-2-(4-нитро-3-фенилбутаноил)-циклогексан-1,3-диона (**3**) осуществить синтез его тетрагидробензоизоксазольного (**4**) и тетрагидроиндазольного (**5**) производных и изучить поведение соединений (**3**)–(**5**) в нитрилоксидном синтезе.

Результаты и их обсуждение. 6,7-Дигидробензо[*d*]изоксазол-4(*5H*)-он (**4**) получен с выходом 61 % при нагревании нитрометилпроизводного (**3**) с 1,5 экв. гидроксилamina гидрохлорида в присутствии двукратного избытка ацетата натрия в водно-этанольном растворе. Соответствующий 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(*5H*)-он (**5**) образуется с выходом 72 % в результате реакции соединения (**3**) с 1,1-экв. гидразингидрата в растворе этанола при комнатной температуре.

При введении β -трикетона (**3**) в классическую реакцию, в которой в качестве реагента для генерирования нитрилоксидных интермедиатов используется фенилизотиоцианат, а в качестве диполярофилов – фенилацетилен либо стирол целевых изоксазольных и изоксазолиновых производных (**6**) нам выделить не удалось. Вероятно, этой реакции препятствует циклическая β -трикарбонильная система, енольная форма которой представляет собой винилоговую кислоту.



Реакция же соединений (4), (5) в указанных выше условиях, протекающая через образование нитрилоксидных интермедиатов (А), (Б), приводит к изоксазольным и изоксазолиновым производным (7)–(9) с выходом 39–60 %. Во всех описанных случаях 1,3-диполярное присоединение нитрилоксидов (А), (Б) к фенилацетилену и стиrolу протекает региоселективно, вследствие чего образуются аддукты с 3,5-дизамещенным изоксазольным (изоксазолиновым) фрагментом. В случае 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она (5) наряду с образованием изоксазольного цикла наблюдается присоединение фенилизотиоцианата к NH-группе пиразольного кольца с образованием уретана (9).

Структура полученных соединений (4), (5), (7)–(9) подтверждена данными физико-химических методов исследования, что отражено в экспериментальной части.

Бис-гетероциклические производные (7)–(9) и родственные им соединения представляют интерес в качестве новых веществ с потенциальной противоопухолевой, противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностью.

Экспериментальная часть. Температура плавления полученных соединений измерена на блоке Voetius. ИК спектры сняты на приборе FT IR Bomem Michelson 100 для образцов в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H (500 МГц) и ¹³C (125,7 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 с TMS в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры зарегистрированы на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet в режиме APCI и ESI с детектированием положительных ионов.

5,5-Диметил-2-(4-нитро-3-фенилбутаноил)циклогексан-1,3-дион (3) получен по методу, описанному в [1], его физико-химические характеристики приведены в [2; 3].

6,6-Диметил-3-(3-нитро-2-фенилпропил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-он (4). К раствору 0,331 г (1 ммоль) соединения (3) в смеси этанола (1 мл) и воды (2 мл) прибавляли 0,104 г (1,5 ммоль) гидрохлорида гидросиламина и 0,17 г (2 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 6 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме остаток промывали водой (3 × 15 мл), растворяли в 20 мл хлороформа, раствор сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме продукт реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0,2 г изоксазолпроизводного (4) (выход 61 %) в виде белого кристаллического вещества. Т. пл. 88–89 °С (из диэтилового эфира). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1047, 1082, 1385, 1437, 1464, 1493, 1551 (макс.), 1605, 1688 (макс.), 2874, 2943, 2961, 3030. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 1,12 с (3H, CH₃); 1,13 с (3H, CH₃); 2,39 с (2H, CH₂ цикла); 2,80 с (2H, CH₂ цикла); 3,25 д. д (1H, CH _{α} H _{β} , ²*J* 14,5, ³*J* 8,0 Гц); 3,35 д. д (1H, CH _{α} H _{β} , ²*J* 14,5, ³*J* 7,0 Гц); 4,16 квинтет (1H, CH, ³*J* 7,5 Гц); 4,70 д (2H, CH₂NO₂, ³*J* 7,5 Гц); 7,23–7,26 м (3H_{аром}); 7,29–7,32 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м. д.): 28,18 (CH₃); 28,33 (CH₃); 29,38 (CH₂); 35,59 (C); 36,69 (CH₂); 41,80 (CH); 52,24 (CH₂); 79,45 (CH₂); 113,66 (C); 127,41 (2CH_{аром}); 127,88 (CH_{аром}); 128,91 (2CH_{аром}); 138,42 (C); 157,87 (C); 180,97 (C); 192,37 (C). C₁₈H₂₀N₂O₄. Масс-спектр (APCI): *m/z* 329 [MH]⁺.

6,6-Диметил-3-(3-нитро-2-фенилпропил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-он (5). К раствору 0,331 г (1 ммоль) нитрометилпроизводного (3) в 10 мл этанола прибавляли 0,053 мл (1,1 ммоль) гидразин-гидрата. После перемешивания реакционной смеси в течение 12 ч при комнатной температуре этанол удаляли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, полученный раствор промывали разбавленной (1 : 10) соляной кислотой (3 × 15 мл), а затем – водой (1 × 15 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме продукт реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ / этилацетат, градиентное элюирование). Получили 0,235 г пиразолпроизводного (5) (выход 72 %) в виде белого кристаллического вещества. Т. пл. 168–169 °С (из диэтилового эфира). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1365 сл., 1390 сл., 1497, 1555, 1645 (макс.), 2928, 2936, 2962. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 1,07 с (3H, CH₃); 1,08 с (3H, CH₃); 2,36 с (2H, CH₂ цикла); 2,67 с (2H, CH₂ цикла); 3,31 д. д (1H, CH _{α} H _{β} , ²*J* 14,5, ³*J* 8,5 Гц); 3,34 д. д (1H, CH _{α} H _{β} , ²*J* 14,5, ³*J* 7,0 Гц); 4,08 квинтет (1H, CH, ³*J* 7,5 Гц); 4,66 д. д (1H, CH _{α} H _{β} NO₂, ²*J* 13,0, ³*J* 8,5 Гц); 4,69 д. д (1H, CH _{α} H _{β} NO₂, ²*J* 13,0, ³*J* 7,0 Гц); 7,19–7,23 м (3H_{аром}); 7,25–7,28 м (2H_{аром}); 8,50 уш. сигнал (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м. д.): 28,24 (CH₃); 28,27 (CH₃); 30,98 (CH₂); 35,56 (CH₂); 35,70 (C); 43,14 (CH); 52,75 (CH₂); 79,52 (CH₂); 114,87 (C); 127,33

(2CH_{аром}); 127,69 (CH_{аром}); 128,83 (2CH_{аром}); 139,11 (C); 147,37 (C); 152,45 (C); 193,98 (C). C₁₈H₂₁N₃O₃. Масс-спектр (APCI): *m/z* 328 [MH]⁺.

Нитрилоксидный синтез изоксазол(изоксазолин)производных тетрагидробензизоксазолов и тетрагидроиндазолов (общая методика). К раствору 1 ммоль нитрометилпроизводного тетрагидробензизоксазола (4) либо тетрагидроиндазола (5) в 6 мл бензола прибавляли 20 ммоль фенилацетилена (2,19 мл) либо стирола (2,29 мл), 0,44 мл (4 ммоль) фенилизоцианата и 5 капель триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 суток при комнатной температуре. Образовавшуюся дифенилмочевину отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл хлороформа. К полученному раствору прибавляли 15 мл 1 н HCl и смесь перемешивали в течение 1 ч. Водный слой отделяли, органическую фазу промывали водой (1 × 15 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ). Целевые изоксазол(изоксазолин)производные (7)–(9) получены в виде белых или желтовато-белых кристаллических веществ.

6,6-Диметил-3-[2-фенил-2-(4-фенилизоксазол-3-ил)этил]-6,7-дигидробензо[d]-изоксазол-4(5H)-он (7). Выход 39 %. Т. пл. 156–158 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1414, 1460 уш., 1496, 1575, 1600 уш., 1685 (макс.), 2873, 2931, 2960. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 1,09 с (3H, CH₃); 1,11 с (3H, CH₃); 2,38 с (2H, CH₂ цикла); 2,76 с (2H, CH₂ цикла); 3,62 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 14,5, ³J 7,5 Гц); 3,79 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 14,5, ³J 8,5 Гц); 4,90 т (1H, CH, ³J 8,0 Гц); 6,36 с (1H_{изокс}); 7,22 т. т (1H_{аром}, ³J 7,0, ⁴J 1,5 Гц); 7,29 т (2H_{аром}, ³J 7,5 Гц); 7,33–7,35 м (2H_{аром}); 7,37–7,42 м (3H_{аром}); 7,69–7,70 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м. д.): 28,03 (CH₃); 28,35 (CH₃); 30,27 (CH₂); 35,47 (C); 36,65 (CH₂); 41,34 (CH); 52,29 (CH₂); 99,09 (CH_{изокс}); 113,82 (C); 125,68 (2CH_{аром}); 127,24 (CH_{аром}); 127,37 (C); 127,91 (2CH_{аром}); 128,67 (2CH_{аром}); 128,78 (2CH_{аром}); 129,96 (CH_{аром}); 140,41 (C); 158,58 (C); 165,67 (C); 169,66 (C); 180,72 (C); 192,44 (C). C₂₆H₂₄N₂O₃. Масс-спектр (APCI): *m/z* 413 [MH]⁺.

6,6-Диметил-3-[2-фенил-2-(5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)этил]-6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5H)-он (8). Выход 60 %. Т. пл. 101–102 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1472, 1496, 1604 уш., 1687 (макс.), 2871, 2934, 2963. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 1,11 с (3H, CH₃); 1,12 с (3H, CH₃); 2,37 с (2H, CH₂ цикла); 2,79 с (2H, CH₂ цикла); 2,79 д. д (1H, CH_αH_β изокс., ²J 17,0, ³J 9,0 Гц); 3,25 д. д (1H, CH_αH_β изокс., ²J 17,0, ³J 11,0 Гц); 3,51 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 15,0, ³J 7,5 Гц); 3,69 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 15,0, ³J 8,5 Гц); 4,45 т (1H, CH, ³J 8,0 Гц); 5,44 д. д (1H, CH изокс., ³J₁ 11,0, ³J₂ 9,0 Гц); 7,22–7,33 м (10H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м. д.): 28,13 (CH₃); 28,36 (CH₃); 28,95 (CH₂); 35,52 (C); 36,70 (CH₂); 42,54 (CH); 44,09 (CH₂); 52,32 (CH₂); 81,90 (CH_{изокс}); 113,85 (C); 125,84 (2CH_{аром}); 127,54 (CH_{аром}); 127,83 (2CH_{аром}); 127,98 (CH_{аром}); 128,56 (2CH_{аром}); 128,82 (2CH_{аром}); 138,66 (C); 140,81 (C); 158,65 (C); 159,29 (C); 180,75 (C); 192,44 (C). C₂₆H₂₆N₂O₃. Масс-спектр (APCI): *m/z* 415 [MH]⁺.

6,6-Диметил-4-оксо-N-фенил-3-[2-фенил-2-(5-фенилизоксазол-3-ил)этил]-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-карбоксамид (9). Выход 42 %. Т. пл. 172–174 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1385, 1395, 1448, 1473, 1530 (макс.), 1603 уш., 1676, 1743, 2872, 2938, 2962, 3030, 3062, 3112. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 1,08 с (3H, CH₃); 1,11 с (3H, CH₃); 2,37 АВ-«квартет» (2H, CH₂ цикла); 3,20 АВ-«квартет» (2H, CH₂ цикла); 3,68 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 15,0, ³J 7,5 Гц); 3,83 д. д (1H, CH_αH_β, ²J 15,0, ³J 8,5 Гц); 4,88 т (1H, CH, ³J 8,0 Гц); 6,43 с (1H_{изокс}); 7,16 т.т (1H_{аром}, ³J 7,5, ⁴J 1,0 Гц); 7,23 т. т (1H_{аром}, ³J 7,5, ⁴J 1,0 Гц); 7,30–7,37 м (4H_{аром}); 7,39–7,43 м (5H_{аром}); 7,51 д. д (2H_{аром}, ³J 9,0, ⁴J 1,5 Гц); 7,71–7,72 узк. м (2H_{аром}); 9,05 с [1H, C(O)NHPh]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 28,21 (CH₃); 28,55 (CH₃); 32,28 (CH₂); 35,27 (C); 37,69 (CH₂); 41,96 (CH); 52,37 (CH₂); 99,05 (CH_{изокс}); 118,70 (C); 119,70 (2CH_{аром}); 124,82 (CH_{аром}); 125,70 (2CH_{аром}); 127,13 (CH_{аром}); 127,43 (C); 127,95 (2CH_{аром}); 128,65 (2CH_{аром}); 128,86 (2CH_{аром}); 129,14 (2CH_{аром}); 130,01 (CH_{аром}); 136,27 (C); 140,97 (C); 147,33 (C); 151,21 (C); 152,78 (C); 166,26 (C); 169,59 (C); 193,67 (C). C₃₃H₃₀N₄O₃. Масс-спектр (APCI, ESI): *m/z* 412 [M – C(O)NHPh + 2]⁺.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X13M-046).

Литература

1. Пашковский Ф. С., Донцу Ю. С., Рубинов Д. Б. и др. // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 4. С. 68–72.
2. Pashkovsky F. S., Dontsu J. S., Rubinov D. B., Lakhvich F. A. // ХГС. 2014. № 10. С. 1545–1556.
3. Пашковский Ф. С., Донцу Ю. С., Рубинов Д. Б. и др. // ЖОрХ. 2014. Т. 50, вып. 11. С. 1612–1626.
4. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. // ХГС. 1981. № 9. С. 1155–1173.
5. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // ХГС. 1989. № 4. С. 435–453.
6. Pinho e Melo, Teresa M. V. D. // Curr. Org. Chem. 2005. Vol. 9, N 10. P. 925–958.
7. Namboothiri I. N. N., Rastogi N. // Top. Heterocycl. Chem. 2008. Vol. 12. P. 1–44.
8. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis / Ed. H. Feuer. – 2nd ed. Wiley, 2008. – 768 p.
9. Лахвич Ф. А., Королева Е. В. // ЖОрХ. 1999. Т. 35, вып. 12. С. 1749–1781.
10. Kozikovskiy A. P. // Acc. Chem. Res. 1984. Vol. 17, N 12. P. 410–416.
11. Rubinov D. B., Rubinova I. L., Akhrem A. A. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99, N 4. P. 1047–1065.
12. Хлебникова Т. С., Исакова В. Г., Лахвич Ф. А., Курман П. В. // ХГС. 2008. № 3. С. 393–403.
13. Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M. et al. // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5, N 10. P. 869–878.
14. Пантюхин А. А., Першина Н. Н., Баландина С. А. и др. // Хим.-фарм. журн. 2013. Т. 47, № 4. С. 17–19.
15. Lamberth C. // Heterocycles. 2007. Vol. 71, N 7. P. 1467–1502.

F. S. PASHKOVSKY, Yu. S. DONTSU, F. A. LAKHVICH

pashkovsky61@mail.ru

NITRILE OXIDE APPROACH TO THE SYNTHESIS OF TETRAHYDROBENZISOXAZOLE AND TETRAHYDROINDAZOLE DERIVATIVES WITH ADDITIONAL HETEROCYCLIC PHARMACOPHORE FRAGMENT

Summary

Nitrile oxide approach to the synthesis of tetrahydrobenzisoxazole and tetrahydroindazole derivatives with additional isoxazole (isoxazoline) pharmacophoric moiety is developed. Bis-heterocyclic derivatives obtained and related compounds are of interest as new compounds possessing potent anticancer, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activity.