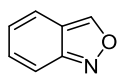


Синтез 2,1-бензизоксазолов (микрообзор)

Андрей В. Будруев^{1*}, Дарья Ю. Джонс¹

¹ Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород 603950, Россия; e-mail: budruev@gmail.com

Поступило 4.05.2016
Принято после доработки 4.07.2016



В микрообзоре обобщены данные последних 10 лет, посвященные синтезу замещенных 2,1-бензизоксазолов. Основные синтетические подходы направлены на увеличение нуклеофильности или электрофильности *орто*-заместителей или других субстратов, с использованием в качестве исходных соединений арилазидов, анилинов, нитрозо- и нитробензолов.

Введение

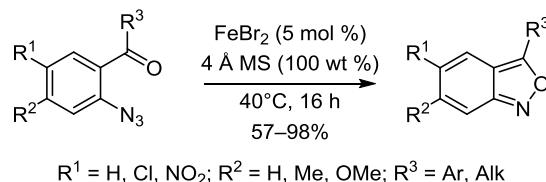
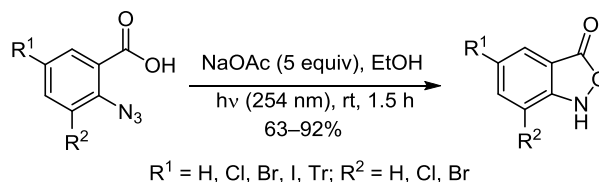
Впервые 2,1-бензизоксазолы (бензо[*c*]изоксазолы, антрапины) синтезированы в 1881–1882 гг. при восстановительной циклизации *орто*-нитробензальдегидов с формированием связи С–О изоксазольного цикла. Позднее формирование цикла осуществлено как по связи N–O, так и одновременно по связям С–О и N–O.¹ Использование

2,1-бензизоксазолов в качестве стартового материала для синтеза таких гетероциклических соединений, как акридины, хинолины и хиназолины,² а также обнаруженная антибактериальная,³ цитотоксическая³ и противоопухолевая активность⁴ определили интерес к поиску новых методов синтеза 2,1-бензизоксазолов.

6π-Электроциклизация *орто*-азидоарилкарбонильных соединений

2,1-Бензизоксазол-3(1*H*)-оны получены нами при фотолизе 2-азидобензойных кислот в присутствии слабых оснований. Ключевой стадией формирования цикла является фотохимическое образование электрон-дефицитного синглетного нитрена. Это приводит к нуклеофильной атаке на него кислорода карбоксилат-аниона с одновременной 6π-электроциклизацией и образованием изоксазольного цикла.⁵

Координация ионом железа(II) терминального атома азота азидной группы арилкетонс также приводит к усилению электрофильности нитренного атома азота и нуклеофильной атаке на него кислорода карбонильной группы с элиминированием молекулы азота и циклизацией. Катализ солями железа(III) уменьшает выходы 2,1-бензизоксазолов, а использование солей меди(I) и (II) вообще не приводит к образованию связи N–O.⁶



Аналогично синтез 2,1-бензизоксазолов проведен при термолитическом разложении полученных *in situ* 2-азидобензальдегидов⁷ и сложных эфиров 2-азидобензойной кислоты.⁸



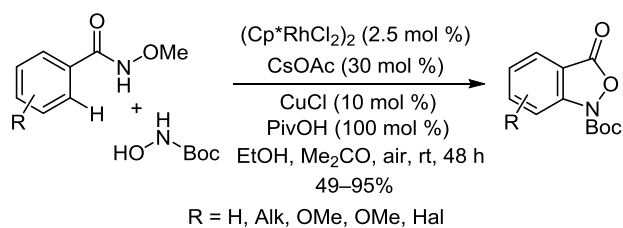
Андрей Владимирович Будруев родился в 1965 г. в Горьком, Россия. Окончил химический факультет Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского (ННГУ) в 1991 г. В 1999 г. защитил кандидатскую диссертацию. Доцент кафедры фотохимии и спектроскопии ННГУ. Научные интересы: фотоиндуцированная гетероциклизация азотсодержащих соединений.



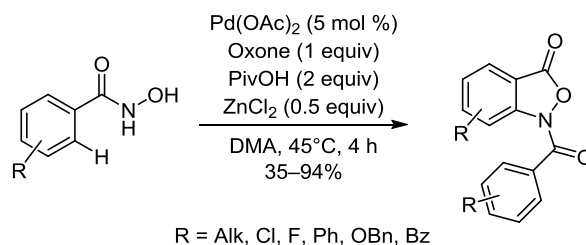
Дарья Юрьевна Джонс родилась в 1989 г. в Горьком, Россия. В 2012 г. окончила химический факультет Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского (ННГУ). В настоящий момент обучается в аспирантуре ННГУ под руководством доцента, к. х. н. А. В. Будруева. Научные интересы: химия гетероциклических соединений, химия ароматических азидов, фотоактивируемые реакции.

Металл-катализируемая гетероциклизация бензгидрооксамовых кислот

Известно, что бензгидрооксамовая кислота и ее метиловый эфир или *N*-замещенный гидроксилламин окисляются до нитрозокарбонильных производных. Одновременно при гидроаминировании арильной связи C–H,



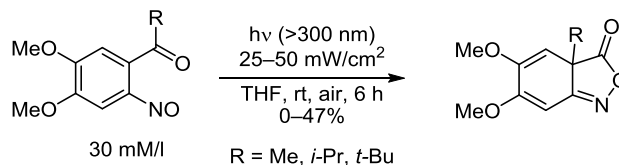
активированной комплексом Rh(II)/Cu(I)⁹ или Pd(OAc)₂,¹⁰ образуется металлоцикл. Эти интермедиаты реагируют с элиминированием катализатора и образованием *N*-замещенных 2,1-бензизоксазол-3(1*H*)-онов.

**Активация нитрозобензолов**

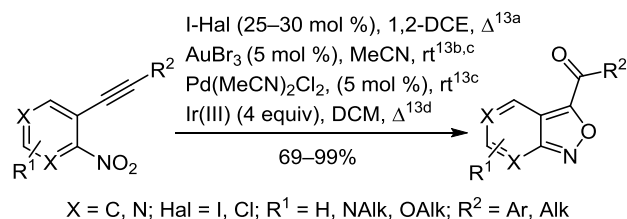
Анелирование изоксазольного цикла с бензольным происходит при циклизации сложных эфиров глиоксильной кислоты и активированных BF₃·Et₂O нитрозобензолов. Реакция проходит при последовательном α-аминокислировании эфира глиоксалевого кислоты нитрозобензолом и внутримолекулярной циклизации Фриделя–Крафтса образующегося аддукта.¹¹



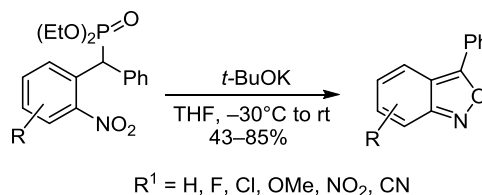
Фотохимическая активация *орто*-карбонилзамещенных нитрозобензолов также приводит к нуклеофильной атаке кислорода нитрогруппы по углероду карбонильной группы с 1,2-алкильным сдвигом заместителя и потерей ароматичности бензольного цикла.¹²

**Циклоизомеризация нитро- и нитроалкинов**

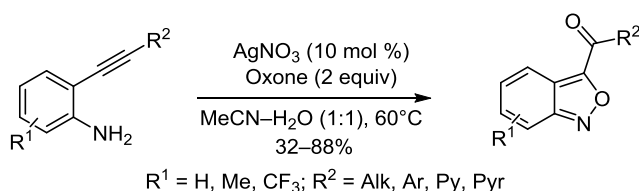
Региоселективная циклоизомеризация *орто*-алкилнитробензолов инициируется при координации на тройную связь *орто*-заместителя иода,^{13a} AuBr₃,^{13b,c} комплексов Pd(II)^{13c} или Ir(III).^{13d} Координация усиливает электрофильность алкина, что приводит к нуклеофильной атаке кислорода нитрогруппы на электрон-дефицитный алкин с образованием циклического интермедиата. Далее разрыв связи N–O этого интермедиата ведет к рециклизации с образованием 2,1-бензизоксазола.



В другом случае активация *орто*-заместителя проходит при воздействии сильных оснований на α-(2-нитроарил)бензилфосфонаты. Образующийся карбанион фосфоната атакует атом азота нитрогруппы с элиминированием аниона диэтилфосфорана и образованием 3-фенил-2,1-бензизоксазолов.¹⁴

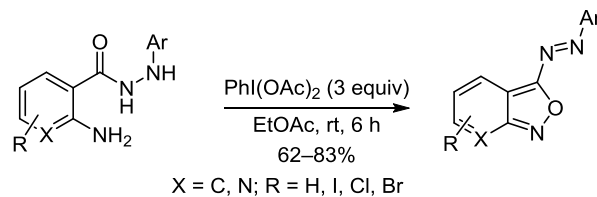


В присутствии Оксона и AgNO₃ *орто*-алкиланилины циклоизомеризуются по аналогичной схеме. Оксон окисляет аминогруппу субстрата до нитрогруппы. Затем AgNO₃ координирует алкин, и это приводит к нуклеофильной атаке на него кислорода нитрогруппы и циклизации с образованием изоксазольного цикла. Методика совместима с различными функциональными группами.¹⁵



Окислительная гетероциклизация ариламинов

Аналогично циклоизомеризации нитрозоалкинов происходит окислительная циклизация 2-амино-*N*-арилбензогидразидов PhI(OAc)₂.¹⁶ На первой стадии реакции гидразогруппа окисляется до азогруппы, на второй – PhI(OAc)₂ присоединяется по аминогруппе. Это приводит к увеличению электрофильности азота аминогруппы и нуклеофильной атаке кислорода карбонильной группы на этот электрофил с замыканием цикла.

**Список литературы**

- (a) Wünsch, K.-H.; Boulton, A. J. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Academic Press; New York, 1967, vol. 8, p. 280. (b) Granik, V. G.; Pechenina, V. M.; Mukhina, N. A. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25*, 48. (c) Smalley, R. K. In *Houben-Weyl, Methods in Organic Chemistry*; Schaumann, E., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1992, vol. E8a, p. 349. (d) Eswaran, S. V. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Isoxazoles*; Griinanger, P.; Vita-Finzi, P., Eds.; Dowling, J. E., Dev. Ed.; John Wiley & Sons, Inc, 1999, pt 2, vol. 49, p. 123. (e) Kotov, A. D.; Prokaznikov, M. A.; Antonova, E. A.; Rusakov, A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 647. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 704.]
- (a) Sadeghian, A.; Pordel, M.; Safdari, H.; Fahmidekar, M. A.; Sadeghian, H. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3897. (b) Grimberg, B. T.; Jaworska, M. M.; Hough, L. B.; Zimmerman, P. A.; Phillips, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5452. (c) Kraus, J. M.; Tatipaka, H. B.; McGuffin, S. A.; Chennamaneni, N. K.; Karimi, M.; Arif, J.; Verlinde, C. L. M. J.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3887. (d) Li, Q.; Woods, K. W.; Wang, W.; Lin, N.-H.; Claiborne, A.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2033.
- (a) Pierce, A. C.; Jacobs, M.; Stuver-Moody, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1972. (b) Parish, C. A.; Smith, S. K.; Calati, K.; Zink, D.; Wilson, K.; Roemer, T.; Jiang, B.; Xu, D.; Bills, G.; Platas, G.; Peláez, F.; Díez, M. T.; Tsou, N.; McKeown, A. E.; Ball, R. G.; Powles, M. A.; Yeung, L.; Liberator, P.; Harris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7060. (c) McClay, K. R.; Steffan, R. J. US Patent 7973065. (d) Bräse, S.; Gläser, F.; Kramer, C. S.; Lindner, S.; Linsenmeier, A. M.; Masters, K.-S.; Meister, A. C.; Ruff, B. M.; Zhong, S. *The Chemistry of Mycotoxins*; Springer Science & Business Media, 2013, vol. 97. (e) Purohit, S. S.; Veerapur V. P. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2012**, *3*(4), 142.
- (a) Lyssikatos, J. P.; Greca, S. D. L.; Yang, B. V. US Patent 6495564. (b) Massarotti, A.; Theeramunkong, S.; Mesenzani, O.; Caldarelli, A.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, *78*, 913.
- (a) Dzhons, D. Yu.; Budruev, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 874. (b) Sinjagina, D. Yu.; Budruev, A. V. *High Energy Chem.* **2013**, *47*, 162. [Химия высоких энергий **2013**, *47*, 275.]
- Stokes, B. J.; Vogel, C. V.; Umezis, L. K.; Pan, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2884.
- Mezhnev, V. V.; Dutov, M. D.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 476. [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 466.]
- Golubev, A. S.; Shidlovskii, A. F.; Peregudov, A. S.; Kagramanov, N. D. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 2264. [Изв. АН, Сер. хим. **2014**, 2264.]
- Yang, W.; Sun, J.; Xu, X.; Zhang, Q.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4420.
- Gao, X.-A.; Yan, R.-L.; Wang, X.-X.; Yan, H.; Li, J.; Guo, H.; Huang, G.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7700.
- Otley, K. D.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8296.
- Kasuga, N. C.; Saito, Y.; Okamura, N.; Miyazaki, T.; Satou, H.; Watanabe, K.; Ohta, T.; Morimoto, S.; Yamaguchi, K. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2016**, *321*, 41.
- (a) Cikotiene, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2766. (b) Asao, N.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5675. (c) Patel, P.; Ramana, C. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7327. (d) Li, X.; Incarvito, C. D.; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 3066.
- Sulikowski, D.; Małosza, M. *Acta Chim. Slov.* **2009**, *56*, 680.
- Arcadi, A.; Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1458.
- Anand, D.; Patel, O. P. S.; Maurya, R. K.; Kant, R.; Yadav, P. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12410.