

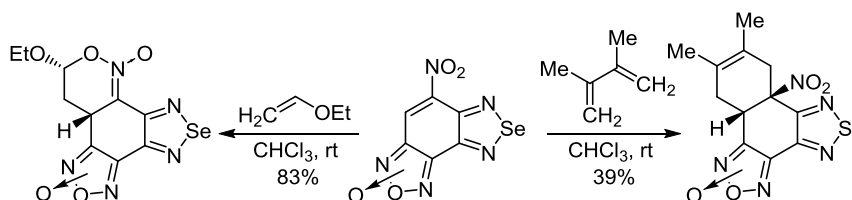
Синтез новых полициклических гетеросистем на основе 5-нитро[1,2,5]селенадиазола[3,4-*e*]бензофуроксанов

Максим А. Бастраков^{1*}, Алексей М. Старосотников¹, Александр А. Павлов², 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

² Институт элементорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, 28, Москва 119334, Россия; e-mail: alex90pavlov@mail.ru

Поступило 4.07.2016
Принято 23.07.2016



Разработан способ получения 5-нитро[1,2,5]селенадиазола[3,4-*e*]бензофураксана. На основе его перициклических реакций (4+2)- и (3+2)-циклоприсоединения как диенофила или диполярофила (по связи C=C–NO₂) и гетеродиена (фрагмент C=C–N(O)=O) синтезированы представители новых типов конденсированных полициклических гетеросистем.

Ключевые слова: бензофураксаны, нитроарены, селенадиазолы, азот-кислородные системы, доноры оксида азота, реакция Дильса–Альдера.

Настоящая работа является частью систематических исследований по использованию методологии циклодеароматизации для получения сложных гибридных молекул¹ – потенциальных доноров NO, содержащих два и более фармакофорных гетероцикла, одним из которых является фураксан.² Для получения таких структур нами используются перициклические реакции (4+2)-циклоприсоединения (реакции Дильса–Альдера) по фрагменту C=C–NO₂ нитрофураксанобензазолов и азинов.²

Здесь мы сообщаем о синтезе фураксансодержащих полициклов на основе ранее неизвестного 5-нитро[1,2,5]селенадиазола[3,4-*e*]бензофураксана. Производные фураксана представляют значительный интерес в качестве биологически активных веществ различного действия (см. обзоры³), включая антиВИЧ-активность.⁴ Одно из наиболее перспективных направлений исполь-

зования фураксанов в медицине основано на их способности быть экзогенными донорами оксида азота (NO).⁵ Поэтому превращения фураксанов в последнее время интенсивно изучаются.⁶

В то же время с точки зрения наличия полезных биологических свойств значительное внимание привлекают 1,2,5-селенадиазолы и их конденсированные производные, которые обладают широким спектром антибактериальной, фунгицидной и антиоксидантной активности,^{7a,b} а также высокой цитотоксичностью.^{7a} Наиболее важное свойство производных селенадиазола – способность к ингибированию размножения и стимулированию апоптоза клеток различных типов рака.^{7b,c} Некоторые из 1,2,5-селенадиазолов по противоопухолевой активности превосходят стандартные лекарственные препараты.^{7c} Эти свойства вызывают интерес к селенадиазолам как к потенциальным агентам терапии рака.^{7c}

Схема 1

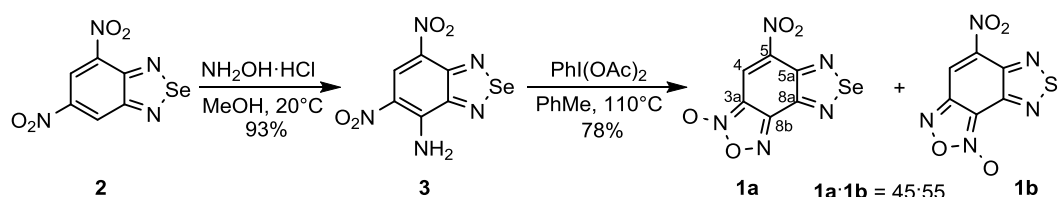


Схема 2

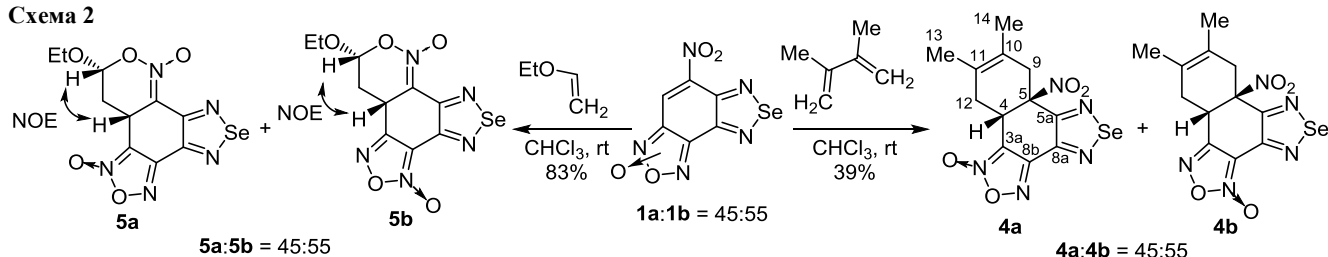
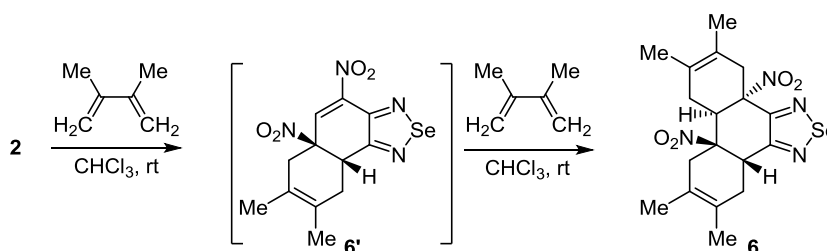


Схема 3



С другой стороны, оксид азота(II) является мульти-модальным регулятором множества физиологических процессов, а также ряда патологических состояний в организме человека.⁵ Поэтому комбинация указанных гетероциклических фрагментов в одной молекуле может привести к появлению новых биологических свойств.

Целевой 5-нитро[1,2,5]селенадиазол[3,4-*e*]бензофуроксан (**1**) получен по схеме 1 в соответствии с разработанным нами ранее общим методом.^{2a,b,e,8} На первой стадии осуществлено селективное аминирование известного 4,6-динитро-2,1,3-бензоселенадиазола (**2**)⁹ по положению 7 по действием гидросиламина в присутствии КОН в среде метанола (викариозное нуклеофильное замещение водорода). Окислительная циклизация амина **3** под действием PhI(OAc)₂ приводит к аннелированию фуруксанового цикла. Образующийся при этом фуруксан **1** представляет собой неразделимую смесь региоизомеров **1a/1b** (по крайней мере в растворе, по данным спектроскопии ЯМР) по положению *N*-оксидного атома в соотношении 45:55.

Фуруксаны **1a/1b** вступают в реакцию Дильса–Альдера как диенофилы и гетеродиены. Так, их реакция с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном (ДМБ) в CHCl₃ при комнатной температуре приводит к (4+2) циклоаддуктам **4a/4b** (схема 2). В данном случае фрагмент C=C–NO₂ выступает в качестве диенофила, процесс протекает в соответствии с нормальными электронными требованиями. Строение соединений **4a/4b** подтверждено данными экспериментов ЯМР (NOESY, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹³C HSQC). Реакция соединений **1a/1b** с этилвиниловым эфиром при комнатной температуре в CHCl₃ приводит к циклическому нитронату **5**, который также представляет собой смесь региоизомеров **5a/5b** с тем же соотношением, что и в исходном фуруксане **1**. В этом случае фрагмент C=C–NO₂ реагирует как электрофильный гетеродиен (C=C–N(O)=O), процесс протекает региоселективно согласно обращенным электронным требованиям. В спектре NOESY смеси соединений **5a** и **5b** наблюдаются кросс-пики,

соответствующие взаимодействиям пространственно сближенных атомов водорода оксазинового цикла (4.36 и 5.77 м. д. для соединения **5a** и 4.58 и 5.75 м. д. для соединения **5b**, схема 2). Эти данные подтверждают ожидаемое *endo*-присоединение этилвинилового эфира.

Следует отметить, что исходный 4,6-динитро-2,1,3-бензоселенадиазол (**2**) относится к суперэлектрофилам и также способен вступать в реакции Дильса–Альдера.¹⁰ Данные настоящей работы позволяют оценить изменение реакционной способности в реакции Дильса–Альдера при замене одного из нитровинильных фрагментов в соединении **2** на аннелированный фуруксановый цикл, т. е. при переходе от соединения **2** к соединениям **1a/1b**. Проведены реакции соединений **2** и **1a/1b** с ДМБ в идентичных условиях: десятикратное мольное количество ДМБ в среде CHCl₃ или CH₂Cl₂ при комнатной температуре. В случае соединения **2** для достижения приемлемого выхода аддукта требуется не менее 10 сут,^{10a} в то время как, что нами показано, реакция соединений **1a/1b** с ДМБ заканчивается за 1 сут.

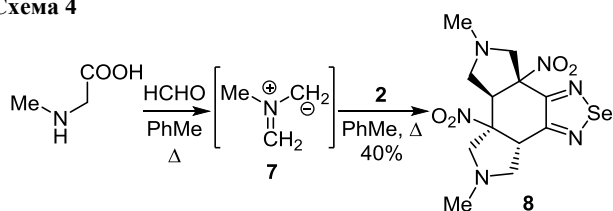
4,6-Динитро-2,1,3-бензоселенадиазол (**2**) реагирует с ДМБ в соответствии со схемой 3,^{10a} образуя в 2 стадии бис-аддукт **6**, причем наиболее медленной стадией является образование моноаддукта **6'**. Поэтому возможно сравнение времени реакций соединений **2** и **1a/1b** с ДМБ в идентичных условиях.

Из полученных данных следует, что замена в соединении **2** нитровинильного фрагмента на аннелированный фуруксановый цикл с образованием соединений **1a/1b** приводит к резкому повышению реакционной способности фрагмента C=C–NO₂ как диенофила. Иными словами, реакционная способность фуруксанов **1a/1b** как диенофилов значительно выше, чем суперэлектрофила **2**, что согласуется с данными, полученными для других подобных систем.²

В препаративном отношении очевидным недостатком суперэлектрофила **2** является необходимость проведения циклоприсоединения ДМБ очень долгое время. Попытки ускорения реакции путем повышения темпе-

ратуры приводят лишь к сильному осмолению. Однако, как нами найдено, другая перициклическая реакция с соединением **2** – 1,3-диполярное циклоприсоединение *N*-метилазометинида – успешно протекает при 110 °С в толуоле. Так, при взаимодействии соединения **2** с *N*-метилазометинидом **7** в качестве диполя (схема 4), полная конверсия исходного соединения наступает в течение 1 ч. Диполь **7** присоединяется по обоим нитровинильным фрагментам и образуется полициклическое производное **8**, строение которого подтверждено спектральными методами (спектроскопия ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Схема 4



Аналогичные результаты были получены нами ранее для подобных 4,6-динитробензоазолов, а также 6,8-динитрохинолина.¹¹

Таким образом, синтезирован 5-нитро[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*e*]бензофуроксан, который способен вступать в реакции Дильса–Альдера как диенофил и гетеродиен, а также в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения как диполярофил с образованием новых полициклических систем, представляющих собой сложные гибридные молекулы с двумя биологически важными фрагментами. Сочетание NO-донорного фуроксана и другого фармакофорного фрагмента – селенадиазола – может привести к нескольким типам биологической активности, потенциально полезным для создания фармацевтически интересных соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборах Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) для соединений **3** и **8**, и Bruker Avance II 600 (600 и 150 МГц соответственно) для соединений **1a,b**, **4a,b**, **5a,b**. Химические сдвиги приведены относительно ТМС. Время смешения для спектров NOESY – 700 мс. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP20. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах TLC Silica gel 60 F₂₅₄.

4-Амино-5,7-динитро-2,1,3-бензоселенадиазол (3). К суспензии 0.55 г (2.0 ммоль) соединения **2** и 1.18 г (17.2 ммоль) NH₂OH·HCl в 30 мл EtOH по каплям добавляют раствор 2.9 г (51.8 ммоль) KOH в 20 мл MeOH при 20 °С и перемешивают в течение 4 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь при перемешивании выливают в 300 мл воды, подкисляют конц. HCl до

pH 5. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 0.54 г (93%). Желтые кристаллы. Т. пл. 291–292 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 9.14 (1H, с); 9.59 (2H, уш. с). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 121.6; 128.0; 132.8; 145.5; 151.2; 152.9. Найдено, %: С 25.20; Н 1.16; N 24.25. C₆H₃N₅O₄Se. Вычислено, %: С 25.02; Н 1.05; N 24.31.

3-Оксид 5-нитро[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*e*][2,1,3]-бензоксадиазола (1a) и 1-оксид 5-нитро[1,2,5]-селенадиазоло[3,4-*e*][2,1,3]бензоксадиазола (1b). К суспензии 0.29 г (1.0 ммоль) соединения **3** в 60 мл PhMe добавляют 0.42 г (1.3 ммоль) PhI(OAc)₂ и кипятят в течение 24 ч (контроль ТСХ). Смесь охлаждают, растворитель упаривают, остаток промывают гексаном. Выход 0.22 г (78%). Желтый порошок. Т. пл. 194–195 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: изомер **1a**: 8.67 (1H, с); изомер **1b**: 8.89 (1H, с). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. изомер **1a**: 112.6 (C-3a); 114.4 (C-4); 145.3 (C-5a); 148.7 (C-8a); 148.8 (C-8b); 152.1 (C-5); изомер **1b**: 108.2 (C-8b); 117.4 (C-4); 148.4 (C-5a); 149.3 (C-8a); 150.9 (C-3a); 151.4 (C-5). Найдено, %: С 25.25; Н 0.58; N 24.66. C₆HN₅O₄Se. Вычислено, %: С 25.19; Н 0.35; N 24.48.

Синтез соединений 4, 5 a,b (общая методика). К раствору 0.28 г (1 ммоль) соединения **1a/1b** в 10 мл CHCl₃ добавляют 1 мл 2,3-диметил-1,3-бутадиена или этилвинилового эфира и перемешивают при комнатной температуре до полной конверсии исходного соединения (24 ч, контроль ТСХ). Реакционную смесь разбавляют 30 мл гексана, образовавшийся осадок отфильтровывают и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃).

1-Оксид 8,9-диметил-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро[1,2,5]селенадиазоло[3',4':3,4]нафто[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола (4a) и 3-оксид 8,9-диметил-6b-нитро-6b,7,10,10a-тетрагидро[1,2,5]селенадиазоло[3',4':3,4]нафто[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола (4b). Выход 0.14 г (39%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 167–168 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1336 (NO₂), 1556 (NO₂, C=N), 1646 (C=N→O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): изомер **4a**: 1.61 (3H, с, CH₃); 1.78 (3H, с, CH₃); 1.79–1.81 (1H, м); 2.64–2.68 (1H, м); 3.13–3.19 (1H, м); 3.67 (1H, д, *J* = 17.3); 4.33 (1H, д, д, *J* = 9.7, *J* = 7.3); изомер **4b**: 1.63 (3H, с, CH₃); 1.78 (3H, с, CH₃); 2.11 (1H, д, д, *J* = 18.2, *J* = 9.2); 2.64–2.68 (1H, м); 3.13–3.19 (1H, м); 3.43 (1H, д, *J* = 17.3); 4.48 (1H, д, д, *J* = 11.2, *J* = 6.9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: изомер **4a**: 18.2 (11-CH₃); 18.7 (10-CH₃); 33.2 (C-12); 34.9 (C-4); 37.0 (C-9); 90.8 (C-5); 112.0 (C-3a); 122.6 (C-11); 122.8 (C-10); 148.6 (C-8b); 149.3 (C-8a); 158.7 (C-5a); изомер **4b**: 18.3 (C-13); 18.7 (C-14); 34.0 (C-12); 37.0 (C-9); 37.1 (C-4); 91.0 (C-5); 108.3 (C-8b); 122.4 (C-11); 122.9 (C-10); 145.8 (C-8a); 155.1 (3a); 158.2 (C-5a). Найдено, *m/z*: 391.9870 [M+Na]⁺. C₁₂H₁₁N₅NaO₄Se. Вычислено, *m/z*: 391.9869.

1,7-Диоксид 9-этокси-10,10a-дигидро-9H-[1,2,5]-оксадиазоло[3,4-*f*][1,2,5]селенадиазоло[3,4-*h*][2,1]-бензоксазина (5a) и 3,7-диоксид 9-этокси-10,10a-дигидро-9H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*][1,2,5]селенадиазоло[3,4-*h*][2,1]бензоксазина (5b). Выход 0.30 г

(83%). Коричневый порошок. Т. пл. 180–181 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1343 (NO_2), 1591 (NO_2 , $\text{C}=\text{N}$), 1636 ($\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): изомер **5a**: 1.19–1.22 (3H, м, CH_3); 2.24–2.26 (1H, м); 3.35 (1H, д, д, $J = 13.8$, $J = 7.1$, $J = 6.5$); 3.74–3.78 (1H, м) и 3.98–4.04 (1H, м, CH_2); 4.36 (1H, д, д, $J = 12.5$, $J = 5.6$); 5.74–5.78 (1H, м); изомер **5b**: 1.19–1.22 (3H, м, CH_3); 1.98–2.00 (1H, м); 3.44 (1H, д, д, $J = 13.5$, $J = 7.7$, $J = 5.9$); 3.74–3.78 (1H, м) и 3.98–4.04 (1H, м, CH_2); 4.58 (1H, д, д, $J = 12.0$, $J = 6.0$); 5.74–5.78 (1H, м). Найдено, %: C 33.67; H 2.44; N 19.88. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5\text{Se}$. Вычислено, %: C 33.53; H 2.53; N 19.55.

5,8-Диметил-3b,6b-динитро-3b,4,5,6,6a,6b,7,8,9,9a-декагидропирроло[3,4-*e*][1,2,5]селенадиазоло[3,4-*g*]-изоиндол (8). Смесь 2 ммоль соединения **2**, 0.36 г (12 ммоль) параформа и 0.88 г (10 ммоль) *N*-метилглицина в 30 мл толуола кипятят в течение 30 мин до полной конверсии исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из ТГФ. Выход 0.31 г (40%). Коричневый порошок. Т. пл. 180–181 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.81 (6H, с, 2CH_3); 2.49 (1H, т, $J = 9.2$); 2.88–3.03 (3H, м); 3.36 (1H, д, $J = 10.3$); 3.52 (1H, д, $J = 11.6$); 3.62 (1H, д, $J = 9.4$); 3.97 (1H, д, $J = 10.3$); 4.22 (1H, т, $J = 8.6$); 4.59 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 7.7$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 40.5; 41.0; 44.2; 46.4; 57.1; 59.3; 62.9; 66.1; 94.0; 97.1; 154.9; 162.5. Найдено, m/z : 389.0470 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4\text{Se}$. Вычислено, m/z : 389.0472.

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

Список литературы

- (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) Zlotin, S. G.; Churakov, A. M.; Luk'yanov, O. A.; Makhova, N. N.; Sukhorukov, A. Yu.; Tartakovskiy, V. A. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 399.
- (a) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 146. (b) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Fedyanin, I. V.; Kachala, V. V.; Shevelev, S. A. *Mendeleev Commun.* **2014**, 24, 203. (c) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 496. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 496.] (d) Steglenko, D. V.; Shevelev, S. A.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Lisovin, A. V.; Starosotnikov, A. M.; Morozov, P. G.; Kurbatov, S. V.; Minkin, V. I.; Bastrakov, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 845. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 845.] (e) Starosotnikov, A. M.; Bastrakov, M. A.; Pavlov, A. A.; Fedyanin, I. V.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 217.
- (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.; Druzhilovskiy, 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, 65.
- Ghosh, P. B.; Everitt, B. J. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 203.
- Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 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.] (c) Fershtat, L. L.; Larin, A. A.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *RSC Adv.* **2016**, 6, 31526. (d) Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Kachala, V. V.; Makhova, N. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 754. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 754.]
- (a) Shealy, Y. F.; Clayton, J. D.; Dixon, G. J.; Dulmage, E. A.; Pittillo, R. F.; Hunt, D. E. *Biochem. Pharmacol.* **1966**, 15, 1610. (b) Huang, X.-C.; Zheng, J.-S.; Chen, T.-F.; Zhang, Y.-B.; Luo, Y.; Zheng, W.-J. *Chem. J. Chinese Univ.* **2012**, 33, 976. (c) Plano, D.; Moreno, E.; Font, M.; Encio, I.; Palop, J. A.; Sanmartin, C. *Arch. Pharm. Weinheim, Ger.* **2010**, 10, 680.
- (a) Бастратов, М. А.; Старосотников, А. М.; Шахнес, А. Х.; Шевелев, С. А. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 1539 [Иzv. AH, Ser. хим. **2008**, 1508.] (b) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Glukhov, I. V.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 414. [Иzv. AH, Ser. хим. **2009**, 407.] (c) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Glukhov, I. V.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 426. [Иzv. AH, Ser. хим. **2009**, 418.]
- Elvidge, J. A.; Newbold, G. T.; Percival A.; Senciall, I. R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5119.
- Lakhdar, S.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Mokhtari, M.; Terrier, F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1910. (b) Shevelev, S. A.; Starosotnikov, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 92. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 102.] (c) Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley, 2013.
- (a) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Pechenkin, S. Yu.; Kachala, V. V.; Glukhov, I. V.; Shevelev, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 893. (b) Konstantinova, L. S.; Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Glukhov, I. V.; Lysov, K. A.; Rakitin, O. A.; Shevelev, S. A. *Mendeleev Commun.* **2010**, 20, 353.