

Последние достижения в химии 1,2,4-оксадиазинов (микрообзор)

Антон А. Шетнев^{1*}, Федор И. Зубков¹

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: a.shetnev@yspu.org, zlodeus@gmail.com

Поступило 3.02.2017
Принято 16.03.2017



В предлагаемом микрообзоре обобщены последние данные (2011–2016 гг.) о методах синтеза и химических свойствах 1,2,4-оксадиазинов и их гидрированных производных.

Введение

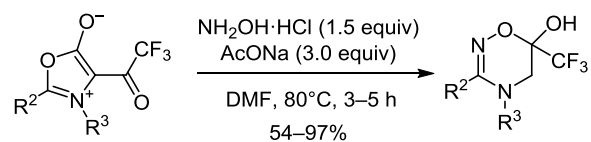
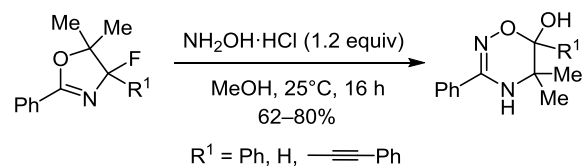
1,2,4-Оксадиазины, благодаря особенностям строения неплоского неароматического ядра в сочетании с термодинамической и биохимической устойчивостью, находят применение в качестве эффективных противораковых,¹ антимикробных,² противовирусных агентов³ и средств для лечения нейродегенеративных расстройств.^{4,5} Большое число публикаций по пестицидной и рострегулирующей активности подчеркивает перспектив-

ность использования оксадиазинов в агрохимии.⁶ Способность оксадиазинов к трансформациям в 1,3-оксазолы,⁷ 4-гидроксиимидазины,⁸ 1,2,4-оксадиазолы,⁹ *N*-гидроксиимидазолы¹⁰ делает их интересными синтонами для органической химии. С момента выхода последнего обзора по химии 1,2,4-оксадиазинов в 2011 г.¹¹ появилось значительное число интересных работ в данной области, что требует, на наш взгляд, систематического освещения.

Реакции рециклизации 1,3-оксазолов

С целью поиска новых инсектицидов научный отдел компании Syngenta разработал оригинальный метод синтеза 5,5-диметилзамещенных 1,2,4-оксадиазин-6-олов,¹² который заключается в рециклизации 4-фтороксазолинов под действием гидрохлорида гидроксил-амина. Вероятно, реакция протекает по механизму ANRORC. Исходные фторпроизводные были получены циклизацией α -ацетиламинокетон под действием *N,N*-диэтиламинотрифторсульфида.

В работе¹³ описано получение 6-трифторметил-1,2,4-оксадиазин-6-олов похожего строения на основе реакции тандемной рециклизации мезоионных 4-трифторацетил-1,3-оксазолов под действием гидроксил-амина. Мезоионные субстраты легко получались дегидратацией *N*-ацилированных α -аминокислот под действием трифторуксусного ангидрида.



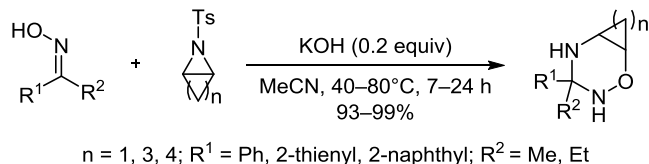
Шетнев Антон Андреевич родился в 1985 г. в Ярославле, Россия. В 2007 г. окончил специалитет по специальности "химия" Ярославского государственного технического университета, к. х. н (2011 г.). В настоящее время работает на кафедре органической химии Российского университета дружбы народов. Область научных интересов: медицинская и процессная химия, азотистые гетероциклы, реакции амидоксимов.



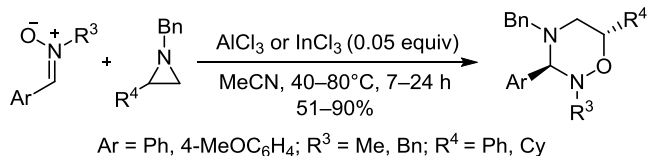
Зубков Федор Иванович родился в 1973 г. в Москве, Россия. В 1996 г. получил диплом магистра химии Российского университета дружбы народов (РУДН). В 2000 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 2001 г. по настоящее время работает доцентом кафедры органической химии РУДН. Научные интересы: азотистые гетероциклы, фуран, реакции циклоприсоединения.

Реакции (3+3)-циклоприсоединения

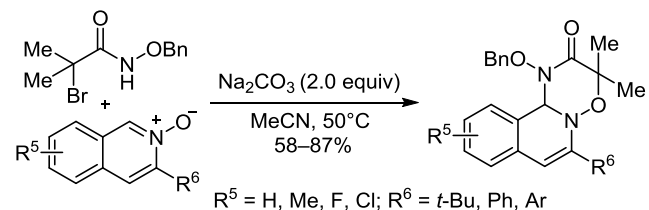
В последние годы для синтеза 1,2,4-оксадиазинов разработаны методы, основанные на реакции (3+3)-циклоприсоединения кетоксимов или нитронов к азиридидам.^{14,15} Согласно патентным данным,¹⁵ 1,2,4-оксадиазины, аннелированные с карбоциклами, образуются в результате расширения трехчленного цикла тозил-азиридин в основной среде.



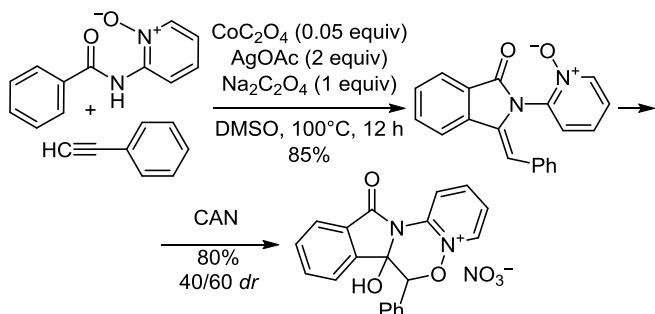
Использование каталитических количеств кислот Льюиса позволяет получать на основе *N*-бензилазиридин диастереомерно чистые 1,2,4-оксадиазины с умеренными выходами.¹⁴



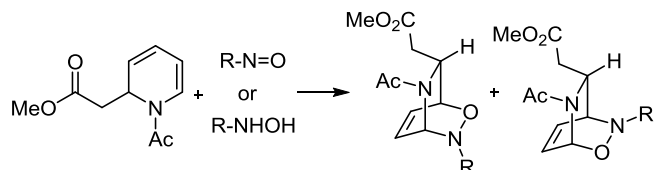
Аннелированные тетрагидро-1,2,4-оксадиазины образуются в результате (3+3)-циклоприсоединения *N*-оксидов изохинолинов к генерируемому *in situ* азоксиаллильным катионом.¹⁶ Диполярофил в последнем случае образуются из *N*-бензилокси- α -бром-2-метилацетамида под действием основания.

**Окислительное сочетание**

В 2015 г. научная группа проф. Женга предложила новый Со-катализируемый метод C–N-алкилирования 2-бензамидопиридин-*N*-оксидов терминальными алкинами,¹⁷ приводящий к получению (*Z*)-3-метиленизоиндолин-1-онов – прекурсоров аннелированных 1,2,4-оксадиазин. Образование 1,2,4-оксадиазинового гетероцикла происходит под действием аммония-церия нитрата (CAN) в нейтральной среде. Конфигурация диастереомеров в работе¹⁷ не уточняется.

**Реакции (4+2)-циклоприсоединения**

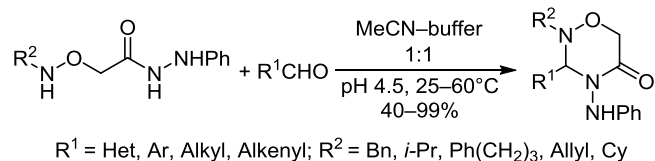
Пример построения бициклических 1,2,4-оксадиазин-содержащих структур на основе реакции (4+2)-циклоприсоединения с участием нитрозосоединений и 1,2-дигидропиридина опубликован итальянскими учеными.¹⁸ Установлено, что, в зависимости от строения исходного диенофила, с высокой степенью региоселективности могут быть получены как 1,2,4-оксадиазины, так и изомерные им 1,2,5-оксадиазины.



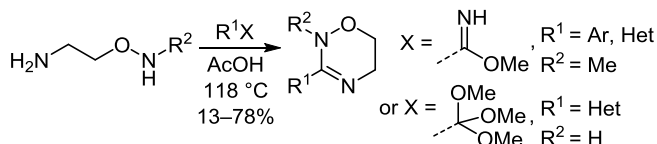
R	Reaction conditions	Isomer ratio (yield, %)
Ph	CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 h	1:99 (70)
BnCO	NaIO ₄ , MeOH, H ₂ O, 0°C, 3 h	99:1 (65)
Boc	NaIO ₄ , MeOH, H ₂ O, 0°C, 3 h	55:45 (45:23)

Реакции нуклеофильного замещения с участием производных 2-(аминоокси)этанамин

Эффективный метод синтеза 1,2,4-оксадиазинан-5-онов, стабильных при физиологических значениях pH, был разработан в 2016 г. на основе реакции присоединения альдегидов к α -аминооксиацетогидразидам.¹⁹

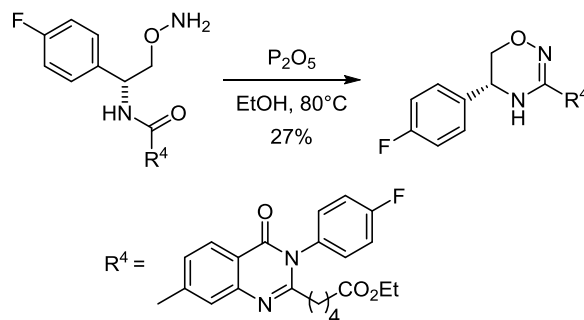


В патенте²⁰ описан метод построения 1,2,4-оксадиазин реакцией циклоконденсации иминоэфиров и ортоэфиров с замещенными 2-(аминоокси)этанаминами, протекающей в уксусной кислоте.



Реакции нуклеофильного замещения с участием производных 2-(аминоокси)этанамин (окончание)

Новый метод стереоселективного синтеза 1,2,4-оксадиазинов разработан компанией Merck на основе реакции циклодегидратации амидов пентаоксидом фосфора.^{21,22} Похожая реакция, но протекающая в условиях микроволновой активации под действием фосфорной кислоты, описана в работе.²³



Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ по программе повышения конкурентоспособности РУДН среди ведущих мировых научно-образовательных центров в 2016–2020 гг. (соглашение № 02.а03.21.0008)

Список литературы

- Matsuno, K.; Sawada, J.; Asai, A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 253.
- Tka, N.; Jegham, N.; Hassine, B. *C. R. Chim.* **2010**, *13*, 1278.
- Maring, C. J.; Pratt, J. K.; Carroll, W. A.; Liu, D.; Betebenner, D. A.; Hutchinson, D. K.; Tufano, M. D.; Rockway, T. W.; Schoen, U.; Pahl, A.; Witte, A. WO Patent 2012087833.
- Sun, Z.-Y.; Asberom, T.; Bara, T.; Bennett, C.; Burnett, D.; Chu, I.; Clader, J.; Cohen-Williams, M.; Cole, D.; Czarniecki, M.; Durkin, J.; Gallo, G.; Greenlee, W.; Josien, H.; Huang, X.; Hyde, L.; Jones, N.; Kazakevich, I.; Li, H.; Liu, X.; Lee, J.; MacCoss, M.; Mandal, M. B.; McCracken, T.; Nomeir, A.; Mazzola, R.; Palani, A.; Parker, E. M.; Pissarnitski, D. A.; Qin, J.; Song, L.; Terracina, G.; Vicarel, M.; Voigt, J.; Xu, R.; Zhang, L.; Zhang, Q.; Zhao, Z.; Zhu, X.; Zhu, Z. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 489.
- Mandal, M.; Lavey, C.; Buevich, A. V.; Zhu, Z.; Stamford, A. W.; Liu, X. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, *53*, 1725.
- Kruger, B. W.; Hense, A.; Alig, B.; Fischer, R.; Funke, C.; Gesing, E. R.; Malsam, O.; Drewes, M. W.; Arnold, C.; Lummen, P.; Sanwald, E. US Patent 20090143228.
- Gilchrist, T. L.; Harris, C. J.; King, F. D.; Peek, M. E.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2169.
- Tabei, K.; Kawashima, E.; Takada, T.; Kato, T. *Heterocycles* **1982**, *19*, 2061.
- Freccero, M.; Gandolfi, R.; Amade, M. S. *Heterocycles* **1998**, *47*, 453.
- Satoh, K.; Miyasaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3811.
- Ke, S.; Cao, X.; Liang, Y.; Wang, K.; Yang, Z. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 642.
- Bigot, A.; Blythe, J.; Pandya, C.; Wagner, T.; Loiseleur, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 192.
- Saijo, R.; Kurihara, K.; Akira, K.; Kawase, M. *Heterocycles* **2013**, *87*, 115.
- Pathipati, S.; Singh, V.; Eriksson, L.; Selander, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4506.
- Li, X.; Zhang, Z.; Wei, W.; Chang, H.; Gao, W. CN Patent 105461651.
- An, Y.; Xia, H.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10415.
- Zhang, L.-B.; Hao, X.-Q.; Liu, Z.-J.; Zheng, X.-X.; Zhang, S.-K.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10012.
- Crotti, S.; Berti, F.; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5152.
- Trindade, A. F.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4210.
- Song, H. Y.; Cho, Y. L.; Lee, D. Y.; Park, H. S.; Baek, S. Y.; Chae, S. E.; Kim, Y. O.; Lee, H. S.; Park, J. H.; Park, T. K.; Woo, S. H.; Kim, Y. Z. US Patent 20110112083.
- Aslanian, R. G.; Boyce, C. W.; Mazzola, R. D.; Mckittrick, B. A.; Mc-Cormick, K. D.; Qin, J.; Tang, H.; Xiao, D.; Yu, Y.; Caldwell, J. P.; Kelley, E. H.; Zhang, H.; Siliphaivanh, P.; Maccoss, R. N.; Methotm, J. L.; Gauuan, J. P.; Jiang, Q.; Leyhane, A. J.; Biju, P. J.; Dong, L.; Huang, X.; Shao, N.; Zhou, W.; Dhondi, P. K. WO Patent 2012051036.
- Huang, X.; Zhou, W.; Liu, X.; Li, H.; Sun, G.; Mandal, M.; Vicarel, M.; Zhu, X.; Bennett, C.; McCracken, T.; Cole, D.; Gallo, G.; Zhu, Z.; Palani, A.; Aslanian, R.; Clader, R.; Czarniecki, M.; Greenlee, W.; Burnett, D.; Cohen-Williams, M.; Hyde, L.; Song, L.; Zhang, L.; Chu, I.; Buevich, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *11*, 931.
- Qin, J.; Dhondi, P.; Huang, X.; Aslanian, R.; Fossetta, J.; Tian, F.; Lundell, D.; Palani, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 100.