

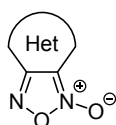
Конденсированные с гетероциклами фуроксаны как перспективные доноры и прекурсоры доноров оксида азота (микрообзор)

Нина Н. Махова¹, Олег А. Ракитин^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: orakitin@ioc.ac.ru

Поступило 21.03.2017

Принято 12.05.2017



В микрообзоре впервые собраны и проанализированы литературные данные за последние годы по синтезу и химическим превращениям конденсированных с гетероциклами (пиридином, пиридазином, пиримидином, пирразином и 1,4-дитианом) *N*-оксидов 1,2,5-оксадиазолов (фуроксанов).

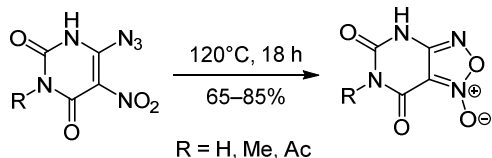
Введение

Известно, что оксид азота (NO) является одним из универсальных регуляторов клеточного метаболизма, оказывающий ключевое воздействие на физиологические процессы.¹ *N*-Оксиды 1,2,5-оксадиазолов (фуроксаны) являются одними из наиболее известных и изучаемых доноров оксида азота.² Синтез, химические превращения и биологическая активность моноциклических фуроксанов³ и бензофуоксанов хорошо известны,⁴ в то же время свойства их конденсиро-

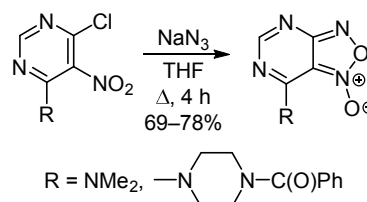
ванных с гетероциклами аналогов не были рассмотрены ранее. Между тем недавно показано, что присоединение гетероцикла (особенно азотсодержащего)⁵ может существенно увеличить биологическую активность соединения. В данном обзоре впервые описан синтез и некоторые химические превращения конденсированных с гетероциклами фуоксанов с точки зрения получения эффективных доноров оксида азота и их прекурсоров.

Методы формирования фуоксанового цикла

Наиболее распространенным методом синтеза фуоксанов, конденсированных с пиридиновым и пиримидиновыми циклами, является термолит *орто*-азидонитропроизводных соответствующих гетероциклов в твердом виде при высокой температуре или в высококипящих растворителях.⁶



Однако часто при образовании фуоксанового цикла можно избежать выделения взрывоопасных азидов путем проведения реакции в одну стадию из соответствующих *о*-хлорнитропроизводных.⁷



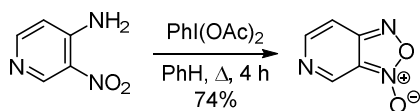
Нина Н. Махова родилась в 1938 г. в Чите, Россия. Доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией азотсодержащих соединений Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Область научных интересов: химия азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений.



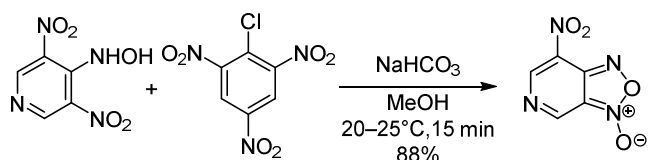
Олег А. Ракитин родился в 1952 г. в Москве, Россия. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией полисераазотистых гетероциклов Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Научные интересы: химия гетероциклических соединений и материалы для органической электроники.

Методы формирования фуроксанового цикла (окончание)

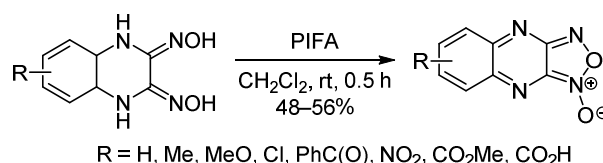
Установлено, что *o*-аминитропиридины и пиримидины также могут быть использованы при получении конденсированных фуроксанов. При этом синтез становится безопасным, а наибольшие выходы конечных продуктов зафиксированы при применении в качестве реагента фенилилодозоацетата.⁸



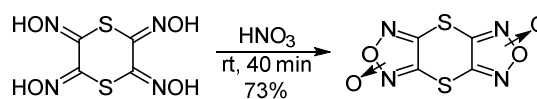
Близким по сути, однако совершенно неожиданным оказалось получение 3-нитропиридофуоксана реакцией *o*-нитрогидроксиламина с пикрилхлоридом в присутствии основания при комнатной температуре.⁹ Авторы предполагают промежуточное образование *O*-пикрил-аминного производного, который нестабилен и легко превращается в конечный продукт.



Фуроксано[3,4-*b*]хиноксаины образуются при реакции легкодоступных 2,3-бис(гидроксиимино)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с рядом различных окислителей: фенилилодозогексафторацетатом (PIFA),⁵ тетраацетатом свинца(IV)^{10a} или азотной кислотой в CH₂Cl₂,^{10b} причем при этом происходит не только образование фуроксанового цикла, но и дегидратация дигидропиразина в ароматический пиразинный цикл. Выходы во всех случаях умеренные, около 50%.

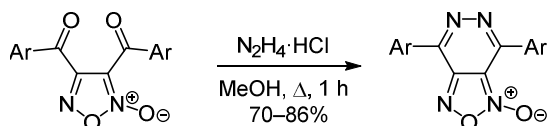


Недавно было показано, что тетраоксимы 1,4-дитианов могут образовывать 1,4-дитианообис(фуоксаны).¹¹ Среди различных исследованных окислителей наибольшие выходы целевого продукта были получены при применении азотной кислоты, причем ее концентрация не оказывала существенного влияния на ход реакции.



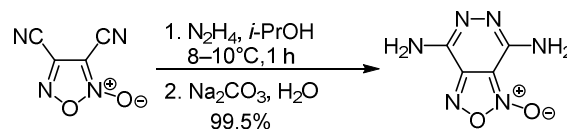
Синтез фуоксанопиридазинов из дизамещенных фуоксанов

Фуоксанопиридазины, а особенно их ди-*N*-оксиды могут являться эффективными донорами оксида азота. В литературе известно несколько способов их синтеза. 3,4-Диацилфуоксаны в реакции с гидроксидом гидразина в метаноле образуют 4,7-диарилфуоксано[3,4-*d*]пиридазины.¹² Хотя выходы фуоксанопиридазинов, особенно содержащих электроакцепторные заместители в бензольном цикле, высокие, не все 3,4-диацилфуоксаны вступают в эту реакцию, которая может осложняться рядом побочных процессов.^{12b}

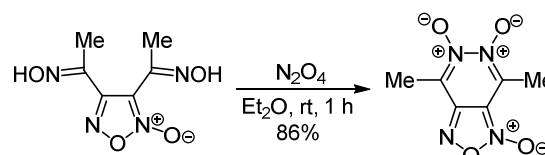


Ar = Ph, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, etc.

4,7-Диаминопроизводное фуоксанопиридазина образуется практически с количественным выходом при взаимодействии 3,4-дицианфуоксана с гидразином в изопропанол, причем продукт реакции удобно выделять в виде его диацетата, который затем переводится в нейтральное соединение обработкой раствором соды.¹³

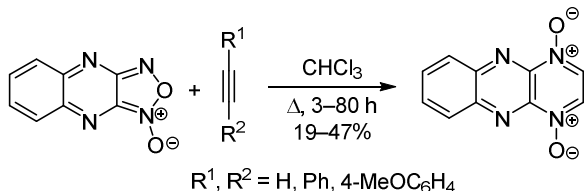


Окисление диоксима диацетилфуоксана различными окислительными агентами: азотной кислотой, перманганатом калия или четырехокисью азота, приводит к ди-*N*-оксиду фуоксанопиридазина, причем наиболее высокий выход был получен при применении последнего реагента.¹⁴ Исследование NO-генерирующей способности 1,5,6-триоксида 4,7-диметил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазина показало, что комбинация двух активных фармакологических фрагментов – фуоксанового и ди-*N*-оксидопиридазинового, привела к синергетическому увеличению биологической активности этого соединения.¹⁵

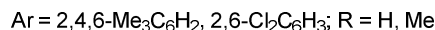
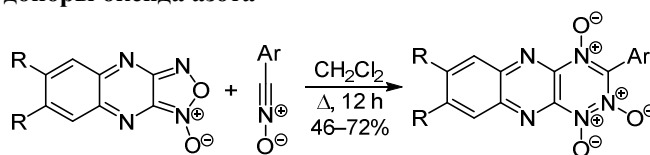


Превращение конденсированных фуруксанов в другие доноры оксида азота

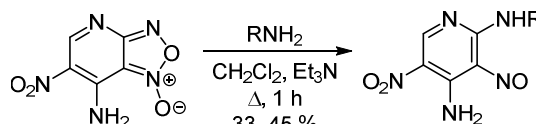
Недавно было установлено, что ди-*N*-оксиды пиразинов обладают широким спектром противопаразитарной активности, особенно против болезни Чагаса.¹⁶ Одним из основных методов синтеза такого рода структур является реакция конденсированных, в том числе и с хиноксалиновым циклом, фуруксанов с алкинами (Бейрутская реакция).¹⁷



Фуруксаны, конденсированные с хиноксалиновым циклом, могут быть превращены и в соединения, содержащие три *N*-оксидных группы, – три-*N*-оксиды 1,2,4-триазины.¹⁸ В реакцию с фуруксанохиноксалином вступают бензонитрилоксида, содержащие заместители в положениях 2 и 6, и поэтому обладающие повышенной устойчивостью, которая позволяет выдерживать многочасовое кипячение в хлористом метиле.



Недавно было показано, что пиридофуруксаны являются не только донорами оксида азота, но и могут обладать свойствами ингибиторов циклинзависимых протеинкиназ, которые являются главными регуляторами, влияющими на смену фаз клеточного цикла. Оказалось, что на основе конденсированных с гетероциклом фуруксанов могут быть синтезированы даже более эффективные биологически активные соединения – 2-аминозамещенные 3-нитрозопиридины.^{7b} Реакции 7-амино-6-нитрофуруксано[3,4-*b*]пиридина с аминами в присутствии триэтиламина приводят к целевым соединениям с умеренными выходами.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект РНФ 14-50-00126).

Список литературы

- (a) Granik, V. G.; Grigoriev, N. B. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 171. [Успехи химии **2011**, *80*, 182.] (b) Gasco, A.; Schoenafinger, K. In *Nitric Oxide Donors*; Wang, P. G.; Cai, T. B.; Taniguchi, N., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2005, p. 131.
- (a) Cerecetto, H.; Porcal, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 57. (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. (c) Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Fedik, N. S.; Kurbatov, S. V. *Nitric Oxide* **2017**, *62*, 44.
- (a) Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 1097. [Успехи химии **2011**, *85*, 1097.] (b) Sheremetev, A. B.; Makhova, N. N.; Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 65.
- (a) Nikonov, G. N.; Bobrov, S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, vol. 5, Ch. 5.05, p. 315. (b) Jovene, C.; Chugunova, E. A.; Goumont, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1089.
- Stoitsis, K. I.; Gkizis, P.; Basgiouraki, E.; Gallos, J. K.; Hadjipavlou-Litina, D. *Lett. Drug Des. Discovery* **2016**, *13*, 418.
- (a) Nutiu, R.; Boulton, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1327. (b) Xu, X.; Wang, J.; Yao, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 241.
- (a) Granik, V. G.; Kaminka, M. É.; Grigor'ev, N. B.; Severina, I. S.; Kalinkina, M. A.; Makarov, V. A.; Levina, V. I. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 523. (b) Xu, X.; Yao, Q. *Arch. Pharm.* **2016**, *349*, 224.
- (a) Chmovzh, T. N.; Konstantinova, L. S.; Struchkova, M. I.; Rakitin, O. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 203.
- (a) Klyuchnikov, O. R.; Khairutdinov, F. G.; Golovin, V. V.; Falyakhov, I. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1003. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 1143.]
- (a) Gallos, J. K.; Lianis, P. S.; Nicolaides, D. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1415. (b) Gallos, J. K.; Lianis, P. S.; Rodios, N. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 481.
- Konstantinova, L. S.; Amelichev, S. A.; Zlotin, S. G.; Struchkova, M. I.; Godovikova, T. I.; Rakitin, O. A. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 339.
- (a) Snyder, H.; Boyer, N. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4233. (b) Shaposhnikov, S. D.; Pirogov, S. V.; Mel'nikova, S. F.; Tselinsky, I. V.; Näther, C.; Graening, T.; Traulsen, T.; Friedrichsen, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1059.
- Khislamutdinov, G. Kh.; Mratkhezina, T. A.; Gabdullin, R. M.; Abdrahmanov, I. Sh.; Smirnov, S. P.; Rakitin, O. A.; Godovikova, T. I.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 1499. [Изв. АН, Сер. хим. **1995**, *44*, 1559.]
- Fruttero, R.; Ferrarotti, B.; Gasco, A.; Calestani, G.; Rizzoli, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1017.
- (a) Kots, A. Ya.; Grafov, M. A.; Khropov, Yu. V.; Betin, V. L.; Belushkina, N. N.; Busygina, O. G.; Yazykova, M. Yu.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Medvedeva, N. A.; Bulargina, T. V.; Severina, I. S. *Br. J. Pharm.* **2000**, *129*, 1163. (b) Göçmen, C.; Büyüknacar, H. S.; Kots, A. Ya.; Murad, F.; Kiroğlu, O.; Kumcu, E. K. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2006**, *316*, 753.
- Pérez-Silanes, S.; Torres, E.; Arbillaga, L.; Varela, J.; Cerecetto, H.; González, M.; Azqueta, A.; Moreno-Viguri, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 903.
- Vrettou, M. S.; Gallos, J. K.; Nicolaides, D. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 813.
- Gallos, J. K.; Argyropoulos, N. G. *Synthesis* **1991**, 83.