

В. Дирненс, И. Скрастия, Ю. Попелис, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ ИЗОКСАЗОЛИНИЛКСАНТИНОВ

Реакцией [2+3]-циклоприсоединения арилнитрилоксидов к аллилтеобромину синтезированы 1-[5-(3-арилизоксазолин-2-ил)метил]-3,7-диметилксантины. Присоединением 2,4-дихлорбензонитрилоксида к аллилтеофиллину получен 7-{5-[3-(2,4-дихлорфенил)-изоксазолин-2-ил]метил}-1,3-диметилксантин. Присоединение арилнитрилоксидов к структурным изомерам метилксантинов протекает региоспецифично с образованием 3,5-ди-замещенных изоксазолинов.

Ключевые слова: аллилтеобромин, аллилтеофиллин, арилнитрилоксиды, изоксазолин.

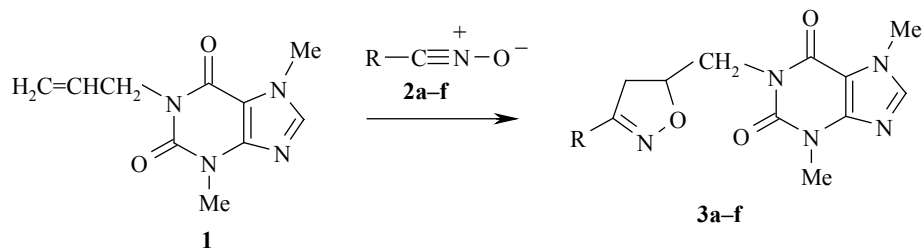
Метилксантины (теобромин, теофиллин, кофеин) являются группой алкалоидов, обладающих бронхорасширяющим и легким стимулирующим действием. Приступы неконтролируемого кашля являются обычным симптомом простуды, аллергических реакций и астмы. До сих пор самым распространенным средством против кашля является кодеин (метилморфин), имеющий из-за своего наркотического воздействия ограниченный спектр применения. Недавнее исследование показало, что 3,7-диметилксантин (3,7-диметил-2,6-диоксо-3,7-дигидро-1Н-пурин, теобромин) является более эффективным средством, не обладающим побочными действиями кодеина (усталость и риск зависимости) [1]. Поэтому 3,7-диметилксантин является перспективным соединением для синтеза новых средств против приступов неконтролируемого кашля.

Изоксазолиновый гетероцикл является также ценным синтоном для получения β -гидроксикетонов [2–7], γ -аминоспиртов [8–10], α,β -ненасыщенных оксимов [11, 12] и β -гидроксиинитрилов [13] и введение его в молекулу диоксопуринов позволяет расширить круг синтетических производных теобромина и кофеина. Соединения, содержащие в молекуле изоксазолиновый фрагмент, также обладают фармакологической активностью [14–22].

Изоксазолиновый цикл синтезируется двумя принципиально различными путями: реакцией циклоприсоединения нитрилоксидов и силиловых эфиров нитроновой кислоты к алкенам или превращением производных кетонов под воздействием гидросиламина. Исходными в последней реакции служат β -хлоркетоны, α,β -непредельные кетоны и четвертичные соли оснований Манниха [23]. Реакция сильно зависит от значения pH, от соотношения кетон : гидросиламин, а также от заместителей, поэтому в ней образуется ряд побочных продуктов: оксимы, дигидроксиаминокетоны, гидросиаминооксимы, двузамещенные гидросиламины, диоксимы и изоксазолы. Вследствие этого выходы желаемого соединения часто намного ниже, чем в реакции циклоприсоединения.

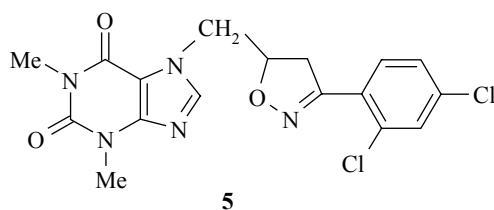
Продолжая исследования по синтезу соединений, в которых между

атомом азота гетероцикла и изоксазолиновым кольцом находится мостик $-\text{CH}_2-$ [24], мы осуществили реакцию [2+3]-циклоприсоединения нитрилоксидов **2a-f**, генерируемых из гидроксамхлоридов в присутствии триэтиламина, к N-аллилтеобромину **1**:



2, 3 a R = Ph, **b** R = 4-BrC₆H₄, **c** R = 2-ClC₆H₄, **d** R = 4-Me₂NC₆H₄, **e** R = 2,4-Cl₂C₆H₃,
f R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃

Присоединением 2,4-дихлорфенилнитрилоксида **4** к аллилтеофиллину получен соответствующий 7-{5-[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазолин-2-ил]-метил}-1,3-диметилксантин **5**:

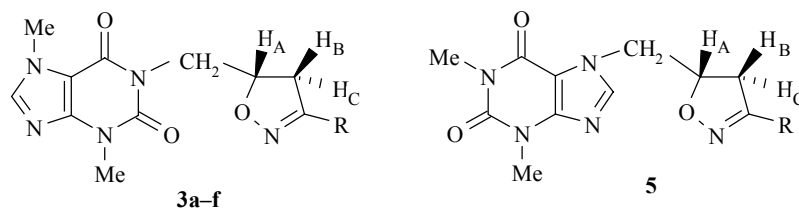


Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.*, °С	Выход, %
		С	Н	Н		
3a	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>60.26</u>	<u>5.01</u>	<u>20.61</u>	186.5	83
		60.17	5.05	20.64		
3b	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₅ O ₃	<u>47.78</u>	<u>3.80</u>	<u>16.80</u>	185	74
		48.82	3.86	16.74		
3c	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	<u>54.80</u>	<u>4.20</u>	<u>18.32</u>	163	74
		54.62	4.31	18.74		
3d	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₃	<u>59.33</u>	<u>5.78</u>	<u>22.06</u>	233	59
		59.67	5.80	21.98		
3e	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃	<u>49.98</u>	<u>3.68</u>	<u>17.12</u>	184	50
		50.02	3.70	17.15		
3f	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₅	<u>57.12</u>	<u>5.26</u>	<u>17.56</u>	217	77
		57.14	5.30	17.53		
5	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃	<u>50.18</u>	<u>3.65</u>	<u>17.18</u>	197	57
		50.02	3.70	17.15		

* Растворитель для кристаллизации этанол.

Спектры ЯМР ^1H изоксазолинсодержащих ксантинов **3a–f** и **5**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
3a	3.25 (1H, д. д., $J = 7.0, J = 15.9$, CH_C); 3.47 (1H, д. д., $J = 9.6, J = 15.9$, CH_B); 3.54 (3H, с, CH_3); 3.96 (3H, с, CH_3); 4.09 (1H, д. д., $J = 5.6, J = 13.1$, CH); 4.47 (1H, д. д., $J = 6.6, J = 13.1$, CH); 5.03–5.38 (1H, м, CH_A); 7.36–7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.52 (1H, с, N=CH); 7.63–7.78 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$)
3b	3.18 (1H, д. д., $J = 6.8, J = 15.4$, CH_C); 3.43 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 15.4$, CH_B); 3.52 (3H, с, CH_3); 3.89 (3H, с, CH_3); 4.03 (1H, д. д., $J = 5.4, J = 13.1$, CH); 4.41 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 13.1$, CH); 4.98–5.32 (1H, м, CH_A); 7.43 (4H, с, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.49 (1H, с, N=CH)
3c	3.34 (1H, д. д., $J = 6.2, J = 16.2$, CH_C); 3.58 (3H, с, CH_3); 3.65 (1H, д. д., $J = 9.2, J = 16.2$, CH_B); 3.98 (3H, с, CH_3); 4.07 (1H, д. д., $J = 5.4, J = 13.1$, CH); 4.52 (1H, д. д., $J = 7.1, J = 13.1$, CH); 5.05–5.33 (1H, м, CH_A); 7.18–7.27 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.29–7.43 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.47 (1H, с, N=CH); 7.56–7.72 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром.}}$)
3d	2.96 (6H, с, 2 CH_3); 3.14 (1H, д. д., $J = 4.6, J = 16.4$, CH_C); 3.41 (1H, д. д., $J = 7.1, J = 16.4$, CH_B); 3.47 (3H, с, CH_3); 3.96 (3H, с, CH_3); 3.98 (1H, д. д., $J = 5.2, J = 12.8$, CH); 4.43 (1H, д. д., $J = 7.4, J = 12.8$, CH); 4.92–5.23 (1H, м, CH_A); 6.67 (2H, д., $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.45 (1H, с, N=CH); 7.47 (2H, д., $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром.}}$)
3e	3.32 (1H, д. д., $J = 6.4, J = 16.8$, CH_C); 3.58 (3H, с, CH_3); 3.61 (1H, д. д., $J = 9.4, J = 16.8$, CH_B); 3.93 (3H, с, CH_3); 4.05 (1H, д. д., $J = 5.4, J = 13.1$, CH); 4.47 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 13.1$, CH); 5.05–5.38 (1H, м, CH_A); 7.25 (1H, д. д., $J = 2.4, J = 8.2$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.43 (1H, д., $J = 2.4$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.47 (1H, с, N=CH); 7.63 (1H, д., $J = 8.2$, $\text{H}_{\text{аром.}}$)
3f	3.18 (1H, д. д., $J = 4.6, J = 14.8$, CH_C); 3.47 (1H, д. д., $J = 8.4, J = 14.8$, CH_B); 3.58 (3H, с, CH_3); 3.92 (6H, с, 2 CH_3); 4.01 (3H, с, CH_3); 4.02 (1H, д. д., $J = 4.8, J = 13.4$, CH); 4.47 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 13.4$, CH); 4.98–5.32 (1H, м, CH_A); 6.81 (1H, д., $J = 8.1$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.01 (1H, д. д., $J = 1.5, J = 8.1$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.41 (1H, д., $J = 1.5$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.52 (1H, с, N=CH)
5	3.32 (1H, д. д., $J = 6.6, J = 17.4$, CH_C); 3.33 (3H, с, CH_3); 3.54 (3H, с, CH_3); 3.67 (1H, д. д., $J = 9.8, J = 17.4$, CH_B); 4.45 (1H, д. д., $J = 6.4, J = 13.4$, CH); 4.67 (1H, д. д., $J = 3.6, J = 13.4$, CH); 5.03–5.34 (1H, м, CH_A); 7.23 (1H, д. д., $J = 2.2, J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.41 (1H, с, N=CH); 7.45 (1H, д., $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.72 (1H, с, $\text{H}_{\text{аром.}}$)

Реакцию проводили в "одной колбе" последовательно: 1) превращение арилальдоксима под действием *N*-хлорсукцинимид в хлороформе в соответствующий гидроксамхлорид; 2) добавление непредельного соединения; 3) добавление триэтиламина как дегидрогалогенирующего средства для генерирования нитрилоксида. Выходы продуктов **3a–f**, **5** составляют 50–83%.

По данным спектров ЯМР ^1H (табл. 2), реакция циклоприсоединения в обоих случаях протекает региоспецифично с образованием 5-гетерил-метилзамещенных изоксазолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений **3a–f**, **5** зарегистрированы на приборе Bruker WR-90 (90 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения изоксазолинов **3a–f**, **5** описана в работе [25], характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. S. Usmani, M. G. Belvisi, H. J. Patel, N. Grispino, M. A. Birrell, M. Korbonits, D. Korbonits, P. J. Barnes, *FASEB J.*, **19**, 231 (2005).
2. A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
3. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983).
4. B. H. Kim, Y. J. Chung, E. J. Ryu, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8465 (1993).
5. S. H. Andersen, K. K. Sharma, K. B. G. Torsell, *Tetrahedron*, **39**, 2241 (1983).
6. P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni, *Synthesis*, 276 (1987).
7. J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **3**, 1587 (2001).
8. A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 5248 (1981).
9. J. Müller, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4777 (1982).
10. V. Jäger, H. Grund, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 50 (1976).
11. S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.*, **65**, 256 (2000).
12. G. W. Moersch, E. L. Wittle, W. A. Neuklis, *J. Org. Chem.*, **32**, 1387 (1967).
13. A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi, M. Ohno, *Synlett*, 361 (2000).
14. M. J. Tronchet, S. Jaccard-Thorndahl, L. Faivre, L. Massard, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1303 (1973).
15. A. A. Hagendern III, B. J. Miller, J. O. Nagy, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 229 (1980).
16. P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. B. Polline, D. Simoni, *Synthesis*, 857 (1987).
17. V. Jäger, D. Schröter, *Synthesis*, 556 (1990).
18. M. De Amici, P. Hagri, C. De Micheli, F. Cateni, R. Bovara, G. Carrea, G. Casalone, *J. Org. Chem.*, **57**, 2825 (1992).
19. J. W. Paterson, P. S. Cheung, M. J. Ernest, *J. Med. Chem.*, **35**, 507 (1992).
20. F. Lepage, F. Tonbret, G. Curier, A. Marivain, J. M. Gillardin, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 581 (1992).
21. Y. Xiang, J. Chen, R. F. Shinazi, K. Zhao, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1051 (1996).
22. H. Gi, Y. Xiang, J. Chen, R. F. Shinazi, K. Zhao, *J. Org. Chem.*, **62**, 88 (1997).
23. A. Quilico, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weissberger (Ed.), Wiley, New York, London, 1962, vol. 17, p. 95..
24. В. Дирненс, С. Беляков, Э. Лукевиц, ХГС, 450 (2005). [*Heterocycl. Chem. Comp.*, **41**, 393 (2005)].
25. В. Дирненс, О. Слядевская, Э. Лукевиц, ХГС, 499 (2002). [*Heterocycl. Chem. Comp.*, **38**, 434 (2002)].

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: dirnens@osi.lv

Поступило 02.12.2006