

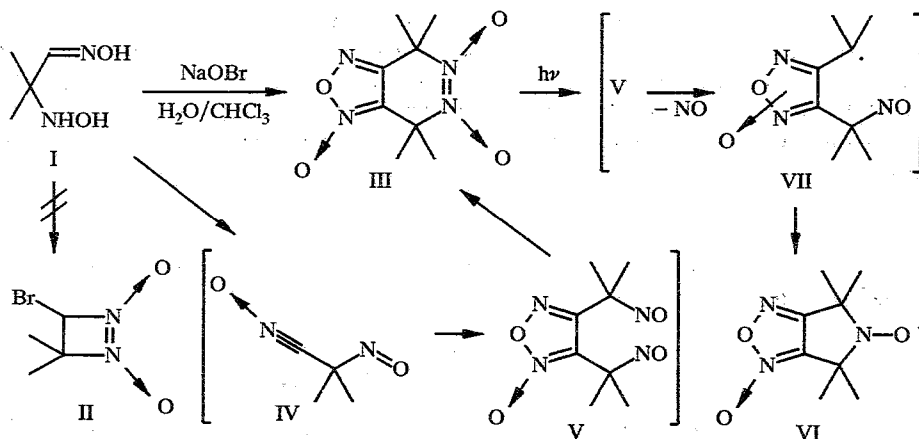
Д. Г. Мажукин, А. Я. Тихонов, О. П. Петренко,  
Л. Б. Володарский

# НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННОГО ФУРАЗАНО[3,4-*d*]ПИРИДАЗИНТРИОКСИДА ИЗ $\alpha$ -ГИДРОКСИЛАМИНОАЛЬДОКСИМА И ЕГО ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ В НИТРОКСИЛЬНЫЙ РАДИКАЛ РЯДА ПИРРОЛИДИНА

Окисление NaOBr 2-гидроксиамино-2-метилпропанальдоксима приводит к 4,4,7,7-тетраметил-4,7-дигидрофурано[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксиду, который при фотолизе превращается в 4,4,6,6-тетраметил-4,6-дигидропирроло-[3,4-*c*]фуразан-1-оксид-5-оксил.

Открытие в последнем десятилетии роли оксида азота (NO) как эндотелиального релаксирующего фактора [1] и клеточного медиатора с разнообразными функциями [2] стимулировало поиск соединений, способных быть донорами NO. Предполагается, что терапевтический эффект большинства известных вазодилаторов — нитроглицерина, нитропруссиды натрия, нитрозотиолов — обусловлен процессами распада этих соединений *in vivo* с выделением NO [3]. В ряду азотистых гетероциклов к соединениям, чью биологическую активность можно связывать с их способностью к выделению NO, в настоящее время известны N-оксиды фуразана [4, 5], пиразола [6] и 3,4-дигидро-1,2-дiazета [7, 8].

Продолжая поиск новых потенциальных доноров оксида азота в ряду N-оксидов 3,4-дигидро-1,2-дiazета, мы исследовали реакцию окисления гипобромитом натрия  $\alpha$ -гидроксиламиноальдоксима (I) с гидроксил-аминогруппой у третичного атома углерода. При этом было обнаружено, что вместо предполагаемого 3-бром-4,4-диметил-3,4-дигидро-1,2-дiazет-1,2-диоксида (II) (ср. [9]) образуется 4,4,7,7-тетраметил-4,7-дигидрофурано[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксид (III). Образование последнего можно представить схемой, согласно которой окисление гидроксил-аминогруппы до нитрозогруппы и превращение альдоксимной группы в нитрилоксидную [10] приводит к нитрозонитрилоксиду (IV). Можно предположить, что



димеризация этого промежуточного реакционноспособного соединения с участием двух нитрилоксидных групп [10] приводит к биснитрозо-алкилфуроксану (V), внутримолекулярное взаимодействие нитрозогрупп в котором дает триоксид III. Нельзя исключить также иной путь превращения нитрозонитрилоксида IV в продукт III через первоначальную димеризацию с участием двух нитрозогрупп [9, 11] и последующее взаимодействие двух нитрилоксидных группировок.

Фотолиз спиртового раствора соединения III приводит к уменьшению интенсивности полосы поглощения в УФ спектре ( $\lambda_{\max}$  272 нм) и образованию, как и в случае циклических азодиоксидов (в том числе N,N'-диоксида тетрагидропиридазина) [12, 13], стабильного нитроксильного радикала — 4,4,6,6-тетраметил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]фуразан-1-оксид-5-оксила (VI), полученного ранее окислением соответствующего диоксида пирролидина [14]. По-видимому, соединение VI образуется из промежуточного радикала (VII). Особенностью этой реакции является образование нитроксильного радикала ряда пирролидина, конденсированного с фуроксановым циклом. Установлено, что фуразано[3,4-*d*]пиридазин-триоксид III при действии УФ света отщепляет оксид азота [15] и, таким образом, благодаря свойствам донора NO, является перспективным в плане биофизических исследований.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 и Specord M-80 в таблетках KBr. УФ спектр получен на спектрометре Specord UV-vis в спирте, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в растворе  $\text{CDCl}_3$  — на приборе Bruker AC-200 (200,2 и 50,3 МГц соответственно). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ.

**4,4,7,7-Тетраметил-4,7-дигидрофуразано[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксид (III).** К энергично перемешиваемой смеси 60 мл хлороформа и водного раствора гипобромита натрия, полученного из 57 мл 10% NaOH (160 ммоль) и 4,09 мл брома (80 ммоль), при 2...4 °C в течение 20 мин по каплям добавляют раствор 2,36 г (20 ммоль) 2-гидроксиамино-2-метилпропанальдоксима I [16] в 20 мл воды. Органическую фазу отделяют, сушат  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток растирают с эфиром, осадок отфильтровывают, получают 0,16 г (7%) соединения III.  $T_{\text{пл}}$  154...156 °C (этанол).  $R_f$  0,13. ИК спектр: 1635 (C=N), 1510  $\text{cm}^{-1}$  (N=N—O). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ): 272 нм (4,023). Спектр ПМР: 1,89 (6H, с,  $\text{C}_4$  + Me<sub>2</sub>); 1,99 м. д. (6H, с,  $\text{C}_7$  + Me<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 23,16, 27,38 (к, 4,4,7,7-(CH<sub>3</sub>)); 71,34, 73,17 (с,  $\text{C}_4$ ), 108,78 (с,  $\text{C}_7$ а); 152,49 м. д. (с,  $\text{C}_3$ а). Найдено, %: C 41,36; H 5,13; N 23,96.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 42,10; H 5,30; N 24,55.

**4,4,6,6-Тетраметил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]фуразан-1-оксид-5-оксид (VI).** Раствор 65 мг (0,29 ммоль) соединения III в 50 мл этанола облучают светом двух ртутных ламп ДРТ-120, снабженных конденсором и светофильтром УФС-2. Температуру раствора поддерживают при 20 °C с помощью водяного охлаждения. После полного исчезновения соединения III (контроль ТСХ) реакционный раствор упаривают, из остатка хроматографией на пластинке с силикагелем (элюент хлороформ) выделяют 43 мг (75%) радикала VI.  $T_{\text{пл}}$  96...99 °C. Лит.:  $T_{\text{пл}}$  98...100 °C [14].  $R_f$  0,63. ИК спектр соединения VI идентичен ИК спектру образца 4,4,6,6-тетраметил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]фуразан-1-оксид-5-оксила [14], любезно предоставленного д-ром В. А. Резниковым.

*Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 96-03-33269а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palmer R. M. J., Ashton D. S., Moncada S. // Nature. — 1988. — Vol. 333. — P. 664.
2. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43. — P. 109.
3. Roy B., d'Hardemare A. M., Fontecave M. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59. — P. 7019.

4. Ferioli R., Folco G. C., Ferretti C., Gasco A. M., Medana C., Fruttero R., Civelli M., Gasco A. // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 114. — P. 816.
5. Bohn H., Brendel J., Martorana P. A., Schoenafinger K. // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 114. — P. 1605.
6. Rehse K., Muller U. // Arch. Pharm. (Weinheim). — 1995. — Bd 328. — S. 765.
7. Severina I. A., Ryaposoova I. K., Volodarsky L. B., Mazhukin D. G., Tikhonov A. Ya., Schwartz G. Ya., Granik V. G., Grigoryev D. A., Grigoryev N. B. // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1993. — Vol. 30. — P. 357.
8. Utepbergenov D. T., Khrantsov V. V., Vlassenko L. P., Markel A. L., Mazhukin D. G., Tikhonov A. Ya., Volodarsky L. B. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 1023.
9. Володарский Л. Б., Тихонова Л. А. // ХГС. — 1975. — № 6. — С. 748.
10. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовцова Т. И. Химия фуранов (строение и синтез). — М.: Наука, 1981. — 328 с.
11. Химия нитро- и нитрозогрупп. /Ред. Г. Фойер. — М.: Мир, 1972. — Т. 1. — 536 с.
12. Rassat A., Rey P. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1971. — N 19. — P. 1161.
13. Greene F. D., Gilbert K. E. // J. Org. Chem. — 1975. — Vol. 40. — P. 1409.
14. Резников В. А., Володарский Л. Б. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 2. — С. 390.
15. Paschenko S. V., Khrantsov V. V., Skatchkov M. P., Plyusnin V. F., Bassenge E. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — (in press).
16. Пуцыкин Ю. Г., Володарский Л. Б. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. — 1968. — Вып. 4, № 9. — С. 101.

Новосибирский институт органической  
химии СО РАН, Новосибирск 630090

Поступило в редакцию 05.08.96