

Посвящается профессору В. И. Минкину
в связи с его юбилеем

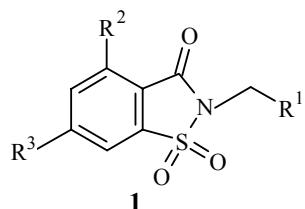
В. Дирненс, С. Беляков, Э. Лукевиц

ПРИСОЕДИНЕНИЕ НИТРИЛОКСИДОВ К N-АЛЛИЛСАХАРИНУ

Исследовано присоединение нитрилоксидов к N-аллилсахарину и показано, что реакция протекает региоспецифично с образованием 5-замещенного изомера. Методом РСА определена молекулярная структура 2-[5-[(3-метил)-изоксазолин-2-ил]метил]-3-оксо-2,3-дигидробенз[*d*]изотиазолдиоксида-1,1. Особенностью строения кристаллов этого соединения является наличие сверхсимметрии кристаллической структуры: две кристаллографически независимые молекулы связаны центром псевдоинверсии.

Ключевые слова: N-аллилсахарин, изоксазолины, нитрилоксиды.

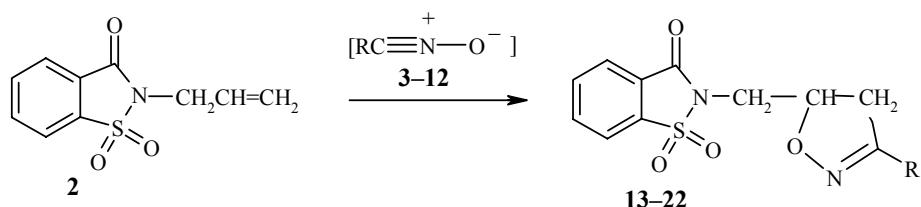
Сахарин (3-оксо-2,3-дигидробенз[*d*]изотиазолдиоксид-1,1) является самым известным соединением класса изоксазол-1,1-диоксидов. Его синтезу, химическим свойствам и превращениям посвящено несколько обзоров [1–7]. Одним из направлений в синтезе фармакологически интересных соединений сахарина является его О- или N-модификация. N-замещенные производные сахарина **1** являются действенными ингибиторами человеческой лейкоцитарной эластазы [8–17] и могут использоваться как активные терапевтические средства для лечения эмфиземы и воспалительных болезней легких [18].



R¹ = арил(гетарил), R² = алкил, R³ = H, алкил

С другой стороны, среди изоксазолинов найдены соединения с противовоспалительной активностью [19], а сам гетероцикл является ценным синтоном в органической химии для получения β-гидроксикетонов [20–25], γ-аминоспиртов [26–28], α,β-ненасыщенных оксимов [29, 30] и β-гидроксинитрилов [31, 32]. Поэтому синтезировались вещества, молекулы которых объединяли бы фрагменты сахарина и изоксазолина.

Для синтеза изоксазолинсодержащих производных сахарина **13–22**, в которых между атомом азота сахарина и гетероциклом имеется –CH₂–мостик, была осуществлена реакция [2+3]-циклоприсоединения нитрилоксидов **3–12**, генерируемых из хлорангидридов гидроксамовых кислот в присутствии триэтиламина, к N-аллилсахарину **2**.



Соединение	R	Соединение	R
13	Me	18	4-ClC ₆ H ₄
14	Ph	19	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
15	2-ClC ₆ H ₄	20	4-MeOC ₆ H ₄
16	2-MeOC ₆ H ₄	21	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃
17	4-BrC ₆ H ₄	22	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃

Реакцию проводили "в одной колбе" последовательно: 1) превращение арилоксима под действием N-хлорсукцинимида в хлороформе в соответствующий хлорангидрид арил(метил)гидроксамовой кислоты; 2) добавление непредельного соединения; 3) добавление триэтиламина как дегидрогалогенирующего средства для генерирования нитрилоксида.

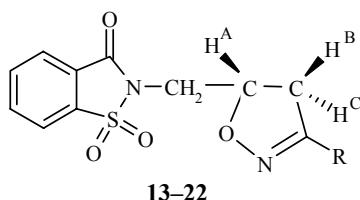
Реакция [2+3]-циклоприсоединения протекает региоспецифично: всегда образуется только один региоизомер – 5-замещенный изоксазолин.

Таблица 1

Характеристики изоксазолинсодержащих сахаринов 13–22

Соединение	Брутто-формула, (мол. масса)	Найдено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		Вычислено, %	C	H		
13	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S (280.31)	51.45 51.42	4.34 4.32	9.95 9.99	121	65
14	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (342.38)	59.52 59.64	4.11 4.12	8.21 8.18	130	63
15	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S (376.82)	54.31 54.19	3.46 3.48	7.45 7.43	131	61
16	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S (372.40)	58.17 58.06	4.31 4.33	7.55 7.52	145	73
17	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₄ S (421.27)	48.63 48.47	3.13 3.11	6.62 6.65	163	71
18	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S (376.82)	54.33 54.19	3.46 3.48	7.40 7.43	129	67
19	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S (385.45)	59.12 59.21	4.92 4.97	10.94 10.90	156	59
20	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S (372.40)	58.01 58.06	4.35 4.33	7.52 7.52	152	64
21	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S (402.43)	56.85 56.71	4.49 4.51	7.00 6.96	199	69
22	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ S (411.27)	49.80 49.65	2.96 2.94	6.82 6.81	171	61

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H изоксазолинсодержащих сахаринов

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КCCB, J , Гц)
13	2.01 (3H, с, CH_3); 2.89 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 16.8$, CH_C); 3.14 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 16.8$, CH_B); 3.78 (1H, д, д, $J = 7.0$, $J = 15.4$, NCH); 3.96 (1H, д, д, $J = 5.2$, $J = 15.4$, NCH); 4.85–5.18 (1H, м, CH_A); 7.74–8.09 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
14	3.27 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 15.2$, CH_C); 3.52 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 15.2$, CH_B); 3.87 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 13.8$, NCH); 4.07 (1H, д, д, $J = 5.4$, $J = 13.8$, NCH); 5.05–5.33 (1H, м, CH_A); 7.32–7.43 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.58–7.72 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.76–7.94 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.95–8.09 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
15	3.45 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 16.1$, CH_C); 3.69 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 16.1$, CH_B); 3.89 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 13.4$, NCH); 4.12 (1H, д, д, $J = 4.8$, $J = 13.4$, NCH); 5.09–5.45 (1H, м, CH_A); 7.25–7.43 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.58–7.69 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.81–8.12 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
16	3.48 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 17.7$, CH_C); 3.59 (1H, д, д, $J = 9.7$, $J = 17.7$, CH_B); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.87 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 14.6$, NCH); 4.03 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 14.6$, NCH); 5.10–5.25 (1H, м, CH_A); 6.95 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.38 (1H, м, $J = 1.6$, $J = 7.3$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.73 (1H, д, д, $J = 1.6$, $J = 7.7$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.83–8.05 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 8.08 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
17	3.29 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 17.8$, CH_C); 3.52 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 17.8$, CH_B); 3.87 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 16.1$, NCH); 4.07 (1H, д, д, $J = 5.5$, $J = 16.1$, NCH); 5.05–5.41 (1H, м, CH_A); 7.42 (4H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.82–8.12 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
18	3.32 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 17.8$, CH_C); 3.49 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 17.8$, CH_B); 3.87 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 15.3$, NCH); 4.07 (1H, д, д, $J = 5.5$, $J = 15.3$, NCH); 5.07–5.43 (1H, м, CH_A); 7.36 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.61 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.81–8.16 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
19	2.92 (6H, с, 2 × CH_3); 3.27 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 17.8$, CH_C); 3.47 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 17.8$, CH_B); 3.85 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 13.6$, NCH); 4.05 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 13.6$, NCH); 4.98–5.32 (1H, м, CH_A); 6.67 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.52 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.76–8.09 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
20	3.29 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 15.4$, CH_C); 3.49 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 15.4$, CH_B); 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.85 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 13.6$, NCH); 4.07 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 13.6$, NCH); 5.03–5.38 (1H, м, CH_A); 6.87 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.61 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.74–7.92 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.96–8.12 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
21	3.32 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 16.2$, CH_C); 3.52 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 16.2$, CH_B); 3.85 (6H, с, 2 × OCH_3); 3.89 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 18.4$, NCH); 4.25 (1H, д, д, $J = 6.1$, $J = 18.4$, NCH); 5.05–5.38 (1H, м, CH_A); 6.83 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.05 (1H, д, д, $J = 1.6$, $J = 8.2$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.41 (1H, д, $J = 1.6$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.81–8.14 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
22	3.45 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 16.6$, CH_C); 3.67 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 16.6$, CH_B); 3.89 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 14.4$, NCH); 4.12 (1H, д, д, $J = 5.2$, $J = 14.4$, NCH); 5.09–5.43 (1H, м, CH_A); 7.25 (1H, д, д, $J = 1.8$, $J = 7.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.43 (1H, д, $J = 1.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.58 (1H, д, $J = 7.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.78–8.12 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)

Для определения пространственной структуры соединения **13** был выполнен PCA его кристалла. На рис. 1 приведена пространственная модель молекулы соединения **13**. Особенностью строения его кристаллов является наличие сверхсимметрии кристаллической структуры: две кристаллически независимые молекулы соединения **13** связаны центром псевдоинверсии. Проекция упаковки молекул дана на рис. 2. Основные длины связей и величины валентных углов приведены в табл. 4, 5. Изоксазолиновый цикл имеет форму конверта. Выходы атомов C(5) из плоскости O(1), N(2), C(3), C(4) составляют 0.257(4) и 0.203(5) Å для двух независимых молекул. Соответствующие двугранные углы между плоскостью сахаринового остатка и средней плоскостью изоксазолинового цикла равны 28.7(4)^o и 35.3(4)^o.

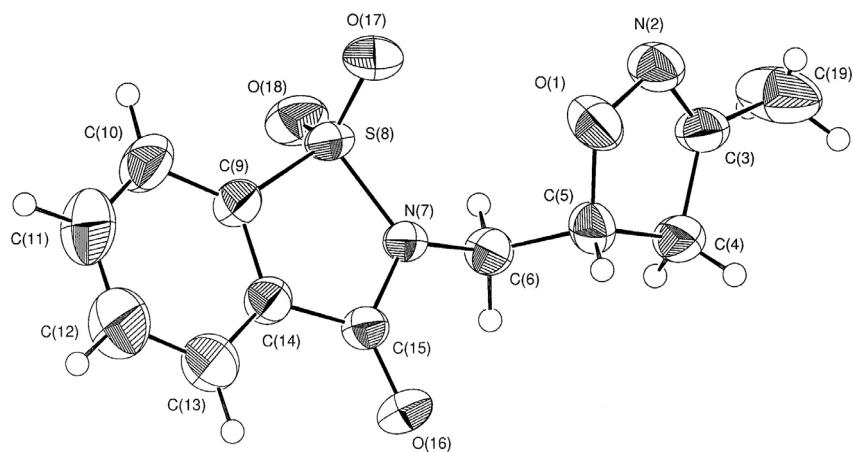


Рис. 1. Пространственная модель молекулы соединения **13** с обозначением атомов

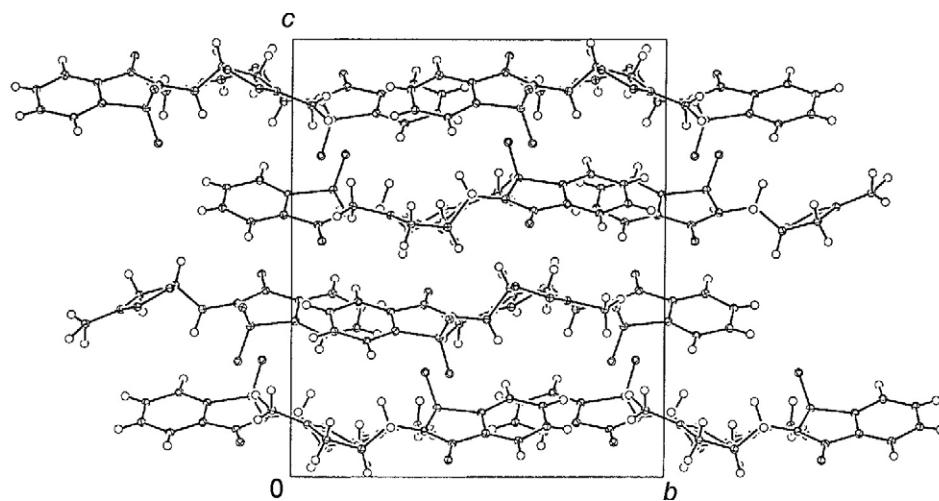


Рис. 2. Проекция кристаллической структуры соединения **13** вдоль оси X

Таблица 3

**Кристаллографические данные и параметры уточнения
кристаллической структуры 13**

Брутто-формула	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S
Цвет кристаллов	Бесцветный
Размер монокристалла, мм	0.12×0.23×0.30
Кристаллическая сингония	Моноклинная
Параметры кристаллической решетки, Å	
a	10.8844(3)
b	14.2738(4)
c	17.2119(4)
$\beta, {}^\circ$	105.304(2)
Объем элементарной ячейки, $V, \text{Å}^3$	2579.3(1)
Пространственная группа	$P\bar{2}_1/n$
Z	8
$F(000)$	1168
Плотность, $D_x, \text{г/см}^3$	1.444
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.26
$2\theta_{\max}, {}^\circ$	55.0
Число рефлексов	
измеренных	10554
независимых	6363
используемых в МНК	3868 ($I > 3\sigma_I$)
Число уточняемых параметров	373
R -фактор	0.072
wR_2	0.185
$\Delta\rho_{\max}, \text{е/}\text{\AA}^3$	1.00
$\Delta\rho_{\min}, \text{е/}\text{\AA}^3$	-0.98

Таблица 4

Длины связей (l) в структуре соединения 13

Связь	$l, \text{\AA}$		Связь	$l, \text{\AA}$	
	молекула А	молекула В		молекула А	молекула В
S(8)-O(17)	1.423(2)	1.419(2)	N(7)-C(15)	1.407(4)	1.398(4)
S(8)-O(18)	1.437(2)	1.428(2)	C(15)-C(14)	1.480(4)	1.479(4)
S(8)-N(7)	1.655(2)	1.677(3)	N(2)-C(3)	1.264(4)	1.278(4)
S(8)-C(9)	1.745(3)	1.755(3)	C(3)-C(4)	1.486(5)	1.477(5)
O(16)-C(15)	1.206(4)	1.201(4)	C(3)-C(19)	1.491(6)	1.463(6)
C(6)-N(7)	1.460(4)	1.491(4)	C(10)-C(11)	1.390(6)	1.383(6)
C(6)-C(5)	1.520(4)	1.466(6)	C(13)-C(12)	1.382(6)	1.396(6)
O(1)-N(2)	1.424(4)	1.440(4)	C(12)-C(11)	1.367(7)	1.364(7)
O(1)-C(5)	1.433(4)	1.450(5)			

Таблица 5

Валентные углы (ω) в структуре 13

Связь	ω , град.	
	молекула А	молекула В
O(17)–S(8)–N(7)	111.92(14)	111.69(14)
O(17)–S(8)–O(18)	117.4(2)	117.7(2)
O(17)–S(8)–C(9)	110.2(2)	109.5(2)
N(7)–S(8)–O(18)	108.48(14)	109.04(14)
N(7)–S(8)–C(9)	93.28(13)	93.20(15)
O(18)–S(8)–C(9)	112.99(14)	113.1(2)
N(7')–S(8')–O(17')	111.69(14)	111.69(14)
S(8)–N(7)–C(6)	122.5(2)	120.8(2)
C(6)–N(7)–C(15)	120.6(2)	121.2(3)
N(2)–O(1)–C(5)	108.8(2)	108.3(3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для рентгеноструктурного анализа использовался автоматический дифрактометр Bruker-Nonius Карра CCD (съемка при комнатной температуре, молибденовое излучение с $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование). Структура расшифрована по методике [33] и уточнена полноматричным МНК по программе [34]. Основные кристаллографические характеристики соединения 13 приведены в табл. 3.

Спектры ЯМР ^1H соединений 13–15, 17–22 зарегистрированы на приборе Bruker WR-90 (90.1 МГц), а для соединения 16 – на приборе Varian Mercury-200BB (200.1 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения изоксазолинов 13–22 приведена в работе [35], характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Экспериментальная часть выполнена при участии Э. Алксниса, В. Муравенко и И. Скрастини.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. L. Bambas, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, Ed. A. Weissberger, New York, Interscience Publ., Vol. 4, 1952, p. 278.
2. H. Hettler, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **15**, 233 (1973).
3. D. L. Pain, B. J. Peart, K. R. H. Wooldridge, in A. Katritzky and C. W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, Vol. 6, Pergamon Press, Oxford, 1984, p. 132.
4. M. Davis, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **38**, 105 (1985).
5. B. Schulze, K. Illgen, *J. Prakt. Chem.*, **339**, 1 (1997).
6. P. B. Кавердин, В. И. Поткин, *Успехи химии*, **71**, 764 (2002).
7. Abdel-Sattar S. Hamad Elgazwy, *Tetrahedron*, **59**, 7445 (2003).
8. W. C. Groutas, M. J. Brubaker, R. Venkatamaran, J. B. Epp, N. Houser-Archield, I. S. Chong, J. J. McClenahan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 175 (1992).
9. W. C. Groutas, M. J. Brubaker, R. Venkatamaran, J. B. Epp, N. Houser-Archield, I. S. Chong, J. J. McClenahan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 273 (1993).
10. W. C. Groutas, N. Houser-Archield, L. S. Chong, R. Venkatamaran, J. B. Epp, He Huang, J. McClenahan, *J. Med. Chem.*, **36**, 3178 (1993).

11. D. J. Hlasta, M. R. Bell, N. W. Booz, J. J. Court, R. C. Desai, C. A. Franke, A. J. Mura, S. Subramanyam, R. P. Dunlap, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1801 (1994).
12. D. J. Hlasta, J. H. Ackerman, *J. Org. Chem.*, **59**, 6184 (1994).
13. C. Subramanyam, M. R. Bell, P. Carabateas, J. J. Court, J. A. Dority, Jr., E. Ferguson, R. Gordon, D. J. Hlasta, V. Kumar, M. Saindane, *J. Med. Chem.*, **37**, 2623 (1994).
14. C. Desai, R. P. Dunlap, R. P. Farrell, E. Ferguson, C. A. Franke, R. Gordon, D. J. Hlasta, T. G. Talmi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 105 (1995).
15. D. J. Hlasta, M. R. Bell, J. J. Court, K. C. Cundy, R. C. Desai, E. Ferguson, R. J. Gordon, V. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 331 (1995).
16. R. C. Desai, R. P. Farrell, J. J. Court, J. D. Weaver, *Synth. Commun.*, **25**, 2099 (1995).
17. R. C. Desai, J. J. Court, E. Ferguson, R. Gordon, D. J. Hlasta, R. P. Dunlap, C. A. Franke, *J. Med. Chem.*, **38**, 1571 (1995).
18. D. J. Hlasta, E. D. Pagani, *Ann. Rep. Med. Chem.*, Chapt. 21, 29 (1994).
19. D. H. Ko, M. F. Maponja, M. A. Khalil, E. T. Oriaku, Z. You, J. Lee, *J. Med. Chem. Res.*, **313**, 8 (1998).
20. A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
21. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983).
22. B. H. Kim, Y. J. Chung, E. J. Ryu, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8465 (1993).
23. S. H. Andersen, K. K. Sharma, K. B. G. Torsell, *Tetrahedron*, **39**, 2241 (1983).
24. P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni, *Synthesis*, 276 (1987).
25. J. W. Bode, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **3**, 1587 (2001).
26. A. P. Kozikowski, M. Adamczyk, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982).
27. A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 5248 (1981).
28. J. Müller, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4777 (1982).
29. V. Jäger, H. Grund, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 50 (1976).
30. S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.*, **65**, 256 (2000).
31. G. W. Moersch, E. L. Wittle, W. A. Neuklis, *J. Org. Chem.*, **32**, 1387 (1967).
32. A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi, M. Ohno, *Synlett*, 361 (2000).
33. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115 (1999).
34. S. Mackay, C. J. Gilmone, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, The Netherlands, Mac Science, Japan & The University of Glasgow (1999).
35. В. Дирненс, О. Слядевская, Э. Лукевич, *XTC*, 499 (2002).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 24.01.2005

e-mail: dirnens@osi.lv