

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Шатохина Нина Сергеевна

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ИЗОКСАЗОЛЫ НА ОСНОВЕ
ХЛОРАЛКЕНОВ И НИТРИЛОКСИДОВ.
СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Иркутск 2022 г

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Список сокращений и условных обозначений	8
Глава 1. Взаимодействие нитрилоксидов с ненасыщенными соединениями как способ получения гетероциклов (литературный обзор)	9
1.1 Реакции нитрилоксидов с карбонильными соединениями и их аналогами	11
1.2 Реакции нитрилоксидов с нитрилами	13
1.3 Реакции нитрилоксидов с ацетиленами	16
1.3.1. Некаталитические методы циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам	16
1.3.2. Металл-катализируемое циклоприсоединение нитрилоксидов к ацетиленам	29
1.3.3. Использование органокатализа в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам	33
1.4 Реакции нитрилоксидов с алкенами, содержащими уходящую группу	34
1.4.1. Реакции с алкенами, содержащими двойную С=C-связь в явном виде	35
1.4.2. Реакции нитрилоксидов с енолизирующимися кетонами и родственными соединениями	42
1.5. Взаимодействие нитрилоксидов с диазоацетатами	46
1.6. Биологическая активность соединений, содержащих изоксазольный или изоксазолиновый циклы	48
Глава 2. Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность (обсуждение результатов)	54
2.1. Взаимодействие нитрилоксидов с неактивированными хлоралкенами	54
2.1.1 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 2,3-дихлорпропену (2,3-ДХП)	55
2.1.1.1 Использование оксона в синтезе 5-(хлорметил)изоксазолов	60
2.1.2 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлорпропену (1,3-ДХП)	63
2.1.3 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлорбутену-2 (1,3-ДХБ)	66
2.1.4 Циклоприсоединение нитрилоксидов к бис(2-хлораллил)сульфиду	69
2.2. Альтернативные способы получения бис(изоксазолилметил)сульфидов	71
2.2.1. Синтез симметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов	72
2.2.2. Синтез несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов	74
2.3. Взаимодействие бис(изоксазолилметил)сульфидов с 1,2-дикарбонильными соединениями	75
2.3.1 Конденсация бис(изоксазолилметил)сульфидов с диэтилоксалатом	75
2.3.2 Изучение возможности конденсации бис(изоксазолилметил)сульфидов с бензилом и глиоксалем	79
2.4. Функционализация 5-(хлорметил)изоксазолов	81
2.4.1. Взаимодействие с S-центрированными нуклеофилами	82
2.4.1.1 Взаимодействие с тиомочевинной	82
2.4.1.2 Реакции с S-аминокислотами и другими S-нуклеофилами	83

2.4.2. Взаимодействие с N-центрированными нуклеофилами.....	85
2.4.2.1. Синтез моно- и бис(изоксазолилметил)замещенных 3-(аминопропил)силатранов.....	87
2.5. Оценка антимикробной активности полученных водорастворимых производных изоксазолов	89
2.6. Оценка токсичности некоторых полученных водорастворимых производных изоксазолов .	96
2.6.1. Цитотоксичность	96
2.6.2. Острая токсичность.....	97
Глава 3. Экспериментальная часть	99
ВЫВОДЫ.....	131
Список литературы	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Изоксазолы представляют собой интересный и весьма перспективный класс 5-членных гетероциклических соединений для синтетической органической химии, а также для медицинской и фармацевтической химии. Изоксазольный цикл является известным фармакофором: среди синтезированных производных изоксазолов найдены и введены в медицинскую практику антибактериальные препараты (сульфафуразол, сульфаметоксазол, оксациллин), нестероидные противовоспалительные средства ряда коксибов (Валдекоксиб, Парекоксиб), базисный противоревматический препарат (Лефлуноמיד), включенный в перечень ЖНВЛП. Известны гербициды, пестициды, потенциальные противовирусные препараты и цитостатики, содержащие изоксазольный цикл. В обзорной работе журнала *Journal of Medicinal Chemistry* отмечается, что изоксазольный цикл занимает 33 место из ста малых циклов по частоте использования в лекарствах.

В настоящее время из природных объектов выделено множество изоксазолов и дигидроизоксазолов, обладающих высокой биологической активностью. Например, циклосерин – антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый актинобактериями *Streptomyces orchidaceus*; нейротоксины (иботеновая кислота и мусцимол) содержатся в грибах семейства *Amanitaceae* (мухомор).

С другой стороны, органическая химия изоксазолов весьма разнообразна. Помимо реакций заместителей в боковой цепи, внимание исследователей привлекают различные способы трансформации изоксазольного цикла: рециклизация в азирины под действием солей железа(II), перегруппировка Боултона-Катрицкого, фотохимические и термические перегруппировки. Каталитическое восстановительное раскрытие изоксазольного цикла приводит к ценным полупродуктам – β -аминоенонам, что используется, например, при получении синтетического витамина B12. Таким образом, разработка новых способов получения изоксазолов и изучение их свойств представляет собой актуальную задачу.

Одним из распространенных способов построения изоксазольного цикла является циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам, содержащим уходящую группу, например, атом галогена. В литературе такие реакции описаны в основном для активированных галогеналкенов, то есть содержащих поляризованную двойную C=C-связь. Циклоприсоединение нитрилоксидов к малополярным хлоралкенам изучено ограниченно. В то же время, такие алкены, как 1,3- и 2,3-дихлорпропены, 1,3-дихлорбутен-2 являются отходами хлорорганических производств эпихлоргидрина и хлоропрена, требующими рационального использования или утилизации.

Исследования проводились в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН (номера государственной регистрации АААА-А16-116112510004-0 и 121021600264-5).

Цель работы заключалась в создании подходов к функционализированным изоксазолам, обладающим практически полезными свойствами, на основе реакций нитрилоксидов с хлорсодержащими алкенами – отходами хлорорганической промышленности. Для достижения поставленных целей требовалось решить следующие задачи:

- 1) Установить регионаправленность циклоприсоединения нитрилоксидов к 1,3- и 2,3-дихлорпропенам, 1,3-дихлорбут-2-ену, бис(2-хлораллил)сульфиду. Определить особенности протекания реакций, найти оптимальные методы синтеза целевых изоксазолов.
- 2) Вовлечь бис(изоксазолилметил)сульфиды в реакции конденсации с 1,2-дикарбонильными соединениями.
- 3) Используя синтетический потенциал полученных 5-(хлорметил)изоксазолов, синтезировать новые водорастворимые производные изоксазолов, содержащих фрагменты силатрана, аминокислот, аминов, оценить их антимикробную активность и токсичность.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Изучено циклоприсоединение нитрилоксидов к хлоралкенам с различной стерической доступностью двойной связи. Установлено, что реакции с терминальными алкенами, таким как 2,3-дихлорпропен, бис(2-хлораллил)сульфид региоспецифично приводят к 3,5-дизамещенным изомерам изоксазолов. В отличие от этого, взаимодействие нитрилоксидов с интернальными алкенами – 1,3-дихлорпропеном и 1,3-дихлорбут-2-еном – протекает с образованием смеси региоизомеров. Найдено, что соотношение изомерных изоксазолинов, образующихся в реакции нитрилоксидов с 1,3-дихлорпропеном, близко к эквимольному и зависит от объёма заместителя в нитрилоксиде. Циклоприсоединение (2,6-дихлорфенил)нитрилоксида к 1,3-дихлорбут-2-ену протекает более селективно и приводит к смеси 4- и 5-(хлорметил)-изоксазолов в соотношении 97:3.

На основе взаимодействия 2,3-дихлорпропена с альдоксимами в присутствии различных окислителей разработан удобный одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изоксазолов – ценных строительных блоков для синтеза биологически активных соединений. Синтетический потенциал 5-(хлорметил)изоксазолов

продемонстрирован на примере их реакций с 3-(аминопропил)силатраном, аминокислотами и другими N- и S-нуклеофилами.

Основно-катализируемой конденсацией бис(изоксазол-5-илметил)сульфидов с диэтилоксалатом получены неизвестные ранее 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокси-тиофены – вещества, характеризующиеся высокими молярными коэффициентами экстинкции (~40 000) в ближней УФ-области (330-350 нм).

Проведена оценка антимикробной активности новых синтезированных производных изоксазолов в отношении непатогенных микроорганизмов различных таксонометрических групп. Определена зависимость бактериостатического действия от природы заместителей в положениях 3 и 5 цикла. Найдены соединения-лидеры, подавляющие размножение микроорганизмов в низких концентрациях (0.06 – 3 мкг/мл). Исследование острой токсичности показало, что полученные соединения-лидеры нетоксичны (относятся к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76), а также обладают низкой цитотоксичностью.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов анализа полученных соединений: методами спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C], в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурным анализом.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в международных изданиях, а также тезисы 5 докладов. Отдельные результаты работы были представлены на XXIX Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), I Всероссийской школе – конференции по медицинской химии (Новосибирск, 2021), Российском микробиологическом конгрессе (Псков, 2021), Международной научно-технической конференции «Современные технологии и научно-технический прогресс» (Ангарск, 2021).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 148 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу имеющейся информации о способах использования нитрилоксидов для синтеза гетероциклических соединений, а также кратко проиллюстрированы примеры биологически активных соединений,

содержащих изоксазольный цикл; результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (162 источника).

Список сокращений и условных обозначений

1. NCS – N-хлорсукцинимид
2. NMO – N-метилморфолин-N-оксид
3. DCE – Дихлорэтан
4. DCM – Дихлорметан
5. PPA – полифосфорная кислота
6. DBU – Диазабициклоундецен
7. DIB – (диацетоксиод)бензол
8. PBI – 2-(пиридин-2-ил)бензимидазол
9. HFIP – Гексафторизопропанол
10. DABCO – 1,4-диазабицикло(2,2,2)октан
11. LG – уходящая группа
12. TBS – третбутилдиметилсилан
13. МИК – минимальная ингибирующая концентрация
14. 2,3-ДХП – 2,3-дихлорпропен
15. 1,3-ДХП – 1,3-Дихлорпропен
16. 1,3-ДХБ-2 – 1,3-Дихлорбутен-2
17. ПС – переходное состояние
18. НЭП – неподеленная электронная пара
19. LD₅₀ – летальная доза
20. Ac – ацетил, CH₃C(O)
21. Bn – бензил, C₆H₅CH₂
22. Bz – бензоил
23. Cy – циклогексил, C₆H₁₁
24. Py – пиридин, C₅H₄N
25. TBN – *трет*-бутилнитрит
26. LDA – Диизопропиламид лития
27. DIPEA – Диизопропилэтиламин
28. ТЭБАХ – Триэтилбензиламмония хлорид
29. Boc – трет-бутилоксикарбонил
30. HetAr – гетарил
31. Ts, Тозил – CH₃C₆H₄SO₂
32. Asc – аскорбат
33. Phen – Фенантролин
34. Tf – трифторметилсульфонил (CF₃SO₂)
35. Hlg или Hal – галоген
36. Sil – силатранил
37. DMA – N,N-диметилацетамид

Глава 1. Взаимодействие нитрилоксидов с ненасыщенными соединениями как способ получения гетероциклов (литературный обзор)

Нитрилоксиды являются высокореакционноспособными соединениями, нашедшими широкое применение в органическом синтезе при получении разнообразных O,N-гетероциклических соединений. С химической точки зрения нитрилоксиды представляют собой активные 1,3-диполи, способные вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к субстратам, содержащим кратные связи углерод-углерод, углерод-гетероатом. На основе таких реакций реализованы одnoreакторные способы получения множества типов гетероциклических соединений как ароматической, так и неароматической природы: изоксазолов и изоксазолинов, оксадиазолов и оксадиазолинов, диоксазолов.

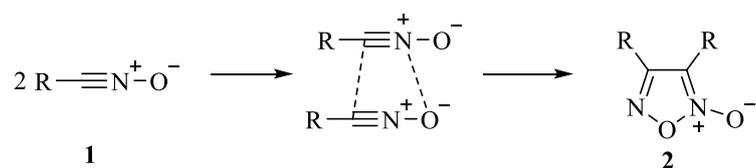
В настоящем обзоре систематизированы основные сведения о типичных реакциях нитрилоксидов с ненасыщенными соединениями, приводящих к образованию гетероциклов, появившиеся в химической литературе за последние два десятилетия.

Охват опубликованных работ не исчерпывающий, поскольку это направление органической химии интенсивно развивается, и объём публикаций слишком велик, чтобы уместиться в рекомендованные рамки диссертационной работы. Тем не менее, приведенного материала достаточно, чтобы составить представление о реакционной способности, синтетических перспективах и современных тенденциях в химии нитрилоксидов применительно к синтезу гетероциклических соединений.

В приведенных ниже обзорах, появившихся в течение последних 20 лет, заинтересованный читатель может подробно ознакомиться с некоторыми аспектами химии нитрилоксидов. Так, получить информацию о реакциях в нестандартных условиях (зелёные растворители, микроволновая и сонохимическая активация, ионные жидкости) можно в недавнем обзоре [1], отдельно прореферированы публикации о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, в том числе и нитрилоксидов, в воде [2]. Современные способы применения органокатализа в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов собраны в миниобзоре [3], катализируемые металлами реакции нитрилоксидов обобщены в обзоре [4]. В работе [5] систематизированы реакции нитрилоксидов с ацетиленами по состоянию на 2012 год. Синтез, свойства и применение низших нитрилоксидов обсуждаются в обзоре [6]. В обзорных работах 2011 и 2010 годов можно получить информацию о реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов, приводящих к изоксазолинам [7] и спироизоксазолинам [8]. Использование нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов обсуждается в обзоре [9].

Прежде чем переходить непосредственно к обзору современных работ, следует сделать некоторые замечания об особенностях работы с нитрилоксидами. Как правило, это высокоактивные вещества, которые получают либо непосредственно перед использованием в синтезе, либо *in situ* в реакционной среде. Основной побочной реакцией, которая практически всегда сопровождает работу с нитрилоксидами **1**, является их димеризация в фуроксаны **2**, схематично изображенная ниже (Схема 1).

Схема 1.



Время «жизни» нитрилоксидов **1** существенно зависит от стерических и электронных свойств заместителя при нитрилоксидной группе. Так, полное сдвигание в фуроксаны **2** низших алкилнитрилоксидов при комнатной температуре составляет менее 1 минуты [10]. Напротив, нитрилоксиды с объёмными ароматическими заместителями, такими как 2,6-(диметил)фенил-, 2,6-дихлорфенил-, 2,6-(диметокси)фенил-, нафтил-, антрацен-9-ил-, достаточно стабильны для того, чтобы их можно было выделить в индивидуальном виде и хранить при комнатной температуре.

Наиболее распространенными в лабораторной практике способами получения нитрилоксидов **1** является окисление альдоксимов **3**, чаще всего до хлороксимов **4**, с последующим дегидрохлорированием, или дегидратация соединений, содержащих нитрометиленовую группу **5**, например, с помощью карбодиимидов, изоцианатов или других водоотнимающих агентов.

Схема 2.

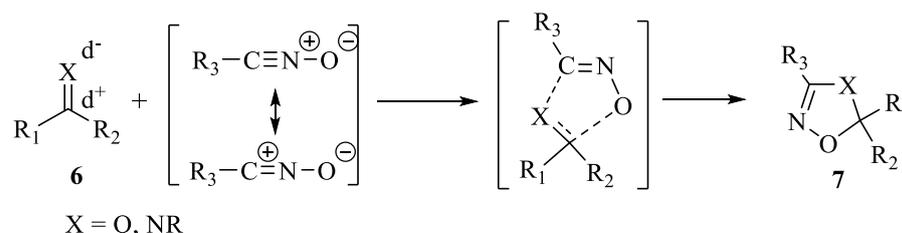


Оба способа, в зависимости от поставленных целей и задач, применяются как для предварительного получения нитрилоксидов, так и для использования *in situ*.

1.1 Реакции нитрилоксидов с карбонильными соединениями и их аналогами

Альдегиды, кетоны и их аналоги (имины) **6**, благодаря наличию поляризованной связи C=X (X = O, NR) способны выступать в роли диполярофилов в реакциях с нитрилоксидами (1,3-диполями). Общую схему таких превращений (Схема 1.1) можно представить следующим образом:

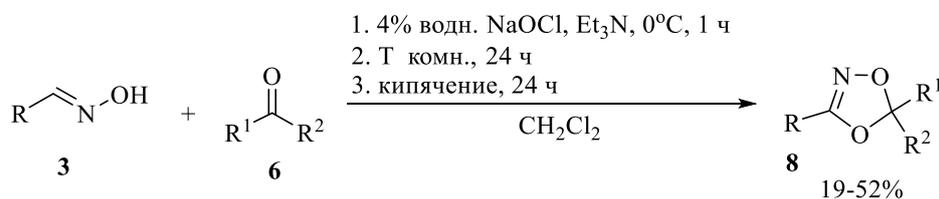
Схема 1.1



Реакции нитрилоксидов с карбонильными соединениями впервые были опубликованы в 1972 году [11], в результате чего были описаны 1,4,2-диоксазолы. В настоящее время метод не потерял своей актуальности, поскольку у образующихся в результате этих реакций гетероциклов была обнаружена интересная биологическая активность.

Так, авторы работ [12, 13] получили ряд 1,4,2-диоксазолов с целым набором разнообразных заместителей в положениях 3 и 5 цикла путем реакции нитрилоксидов с альдегидами и несимметричными кетонами (Схема 1.2). Нитрилоксиды генерировали *in situ* окислением альдоксимов гипохлоритом натрия. Выходы целевых продуктов в этих реакциях весьма умеренные и, как правило, не превышают 50%.

Схема 1.2



R = 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 5-NO₂-тиен-2-ил.

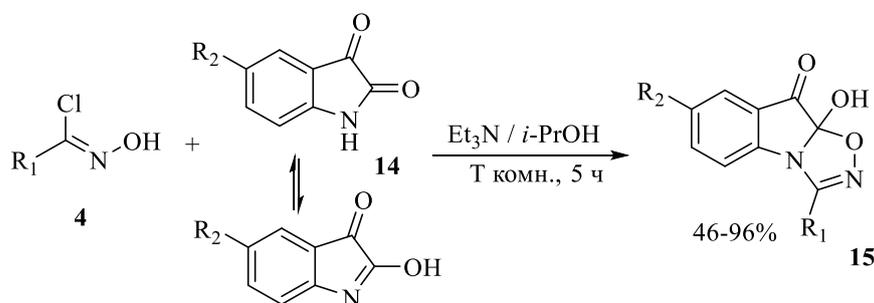
R¹ = H, Me, Et.

R² = Ph, 2-НОС₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃, пиридин-2-ил.

В этом примере интересно отметить необычную хемоселективность реакции: атака происходит исключительно по карбонильной группе. Как правило, 1,3-дикарбонильные соединения реагируют с нитрилоксидами в форме енольного таутомера, давая в итоге продукты циклоприсоединения по связи C=C енола (такие реакции рассмотрены в главе 1.4.2).

Субстраты с двойной связью C=N, аналогично карбонильным соединениям, также способны вступать в реакции гетероциклизации с нитрилоксидами. Так, в работе [16] предложен эффективный метод синтеза 1,2,4-оксадиазолов **15** из индолин-2,3-дионов **14** и нитрилоксидов, генерируемых из хлороксимов **4**. В индолиндионах реализуется таутомерное равновесие амид-гидроксиимин, в результате чего становится возможным [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов по C=N-связи (Схема 1.5).

Схема 1.5



R₁ = Ph, 4-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, *i*-Pr, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-BrC₆H₄, тиен-3-ил

R₂ = H, OMe, F, CH₃, Br

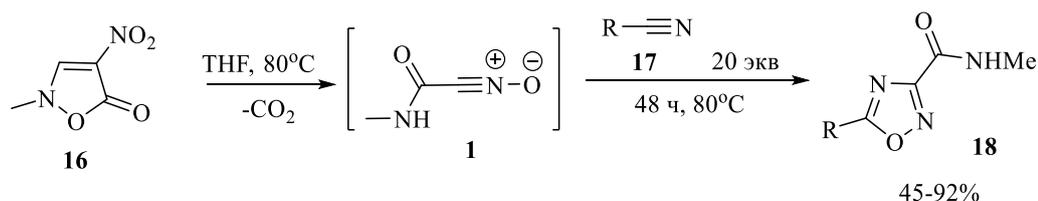
Таким образом, стали легкодоступными ряды 1,2,4-оксадиазол[4,5-а]индолинов с широким набором функциональных групп. Для двух полученных соединений авторы обнаружили цитотоксичность в отношении некоторых линий раковых клеток человека, в том числе устойчивым к действию известного противоракового препарата доксорубина.

1.2 Реакции нитрилоксидов с нитрилами

[2+3]-Циклоприсоединение нитрилоксидов к нитрилам представляется удобным способом конструирования 1,2,4-оксадиазолов в одну препаративную стадию. Однако, в отличие от тройной связи углерод–углерод, тройная связь углерод–азот существенно менее активна в реакциях циклоприсоединения. При этом использование жестких условий, вроде повышенной температуры, не всегда целесообразно из-за возможной побочной реакции димеризации нитрилоксидов в фуроксаны, а также термической перегруппировки нитрилоксидов в изоцианаты. Несмотря на эти трудности, метод всё же получил некоторое развитие в современном органическом синтезе.

Авторы работы [17] предложили оригинальный метод генерирования карбамоил-замещенного нитрилоксида **1** путем термического разложения 4-нитроизоксазолин-5-она **16** в воде, или органических растворителях с добавлением воды, при умеренном нагревании. С целью получения функционализированных 1,2,4-оксадиазолов **18** разложение осуществляют в присутствии 20-кратного мольного избытка нитрила **17** (Схема 1.6). Реакции идут довольно медленно, полная конверсия занимает до 2 суток.

Схема 1.6

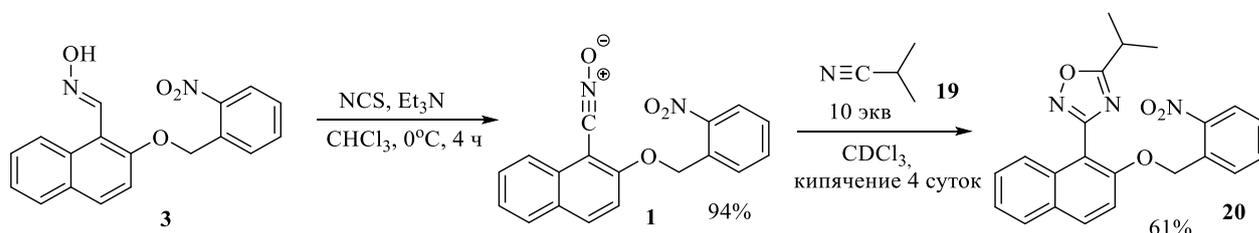


R = Me, C₂H₅, i-Pr, t-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, p-ClC₆H₄, Пиридин-3-ил, Пиридин-4-ил

Реакцию проводят в запаянной ампуле или в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой. Нитрилы с электронодонорными заместителями дают несколько более высокие выходы (73-92%) целевых оксадиазолов в сравнении с электроноакцепторными (45-63%).

В недавно опубликованной работе [18] проведена модельная реакция циклоприсоединения стабильного стерически затрудненного 1-нафтилнитрилоксида **1** к изобутиронитрилу **19** (Схема 1.7). Как и в предыдущем примере, реакция протекает очень медленно: при кипячении в хлороформе в присутствии 10-кратного мольного избытка субстрата процесс завершается лишь за 4 суток.

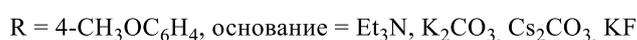
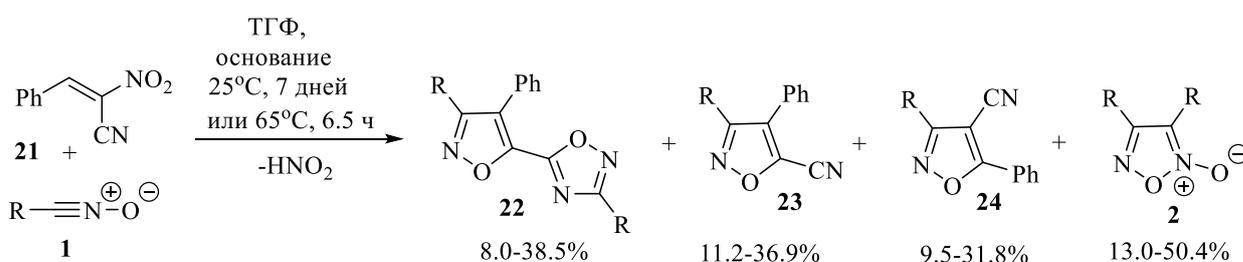
Схема 1.7



В той же работе для сравнения отмечается, что, например, реакция аллилтриметилсилана с таким нитрилоксидом завершается за 1 час в тех же условиях. Производные нитробензилоксинафталина рассматриваются авторами как потенциальные фотоиницируемые сшивающие агенты в полимерных матрицах.

При наличии в молекуле нитрила других ненасыщенных функциональных групп, способных взаимодействовать с нитрилоксидами, реализуется конкурентное циклоприсоединение. Так, в отличие от рассмотренных выше примеров, α,β -ненасыщенные нитрилы **21** реагируют с нитрилоксидами неселективно: образуются продукты циклоприсоединения как по двойной связи **23** и **24**, так и по обоим ненасыщенным функциям **22** [19] (Схема 1.8).

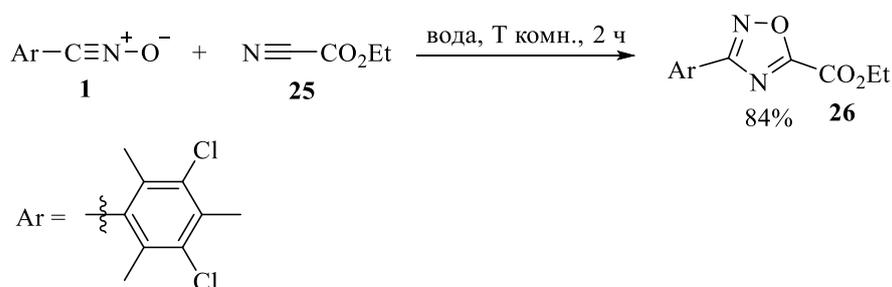
Схема 1.8



В схеме указано мольное содержание продуктов в реакционной смеси по данным ВЭЖХ. Кроме того, каждое соединение было выделено в индивидуальном виде с помощью перекристаллизации, либо полупрепаративного ВЭЖХ и охарактеризовано физико-химическими методами. Соотношение продуктов зависит от природы основания, способа введения реагентов, от температуры проведения реакции и мольного отношения нитрилоксида **1** к субстрату **21**. Помимо продуктов присоединения по кратным связям субстрата также наблюдается побочная реакция димеризации нитрилоксида в фуроксан **2**.

Как видно из проиллюстрированных выше примеров, циклоприсоединение к нитрилам в органических растворителях идёт очень медленно и требует жестких условий. В то же время, использование воды в качестве реакционной среды позволяет в некоторых случаях сделать процесс не только безопасным для окружающей среды, но и существенно упрощает условия его проведения [20] (Схема 1.9).

Схема 1.9

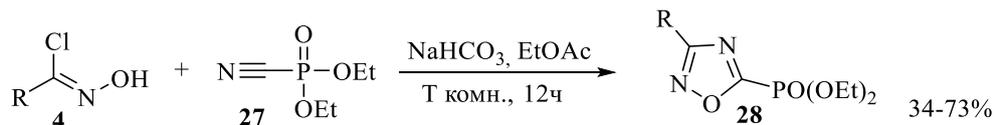


По-видимому, специфическое влияние воды на реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, а также использование весьма устойчивого к димеризации

нитрилоксида **1** приводит к высокому выходу целевого продукта даже несмотря на использование низконуклеофильного нитрила **25** (в сравнении с работой [17]).

Другой пример взаимодействия нитрилоксидов с электронодефицитным нитрилом **27**, содержащим диэтилфосфонатную группу, опубликован в работе [21] (Схема 1.10). В данном случае, как и для других нитрилов с электроноакцепторными заместителями, выходы целевых 1,2,4-оксадиазолов варьируются от низких до умеренных, лишь в двух примерах из 14 превышающих 70%.

Схема 1.10



R = ВосNHCH₂, (R)-ВосNHCH(CH₃), (S)-ВосNHCH(CH₃), ВосNHС(CH₃)₂, (R)-1-Вос-пиродин-2-ил, (S)-1-Вос-пиродин-2-ил, 1-Вос-пиперидин-4-ил, (R)-1-Вос-пирролидин-2-ил, (S)-1-Вос-пирролидин-2-ил, 1-Вос-азетидин-3-ил

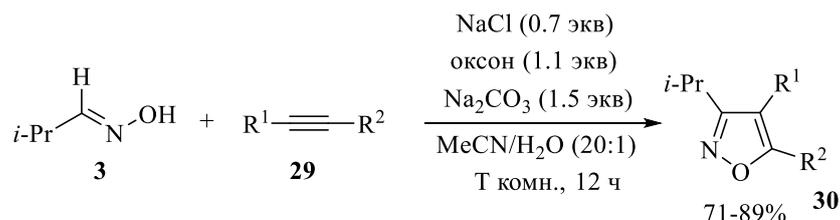
Следует отметить, что при наличии в структуре нитрилоксида сильных электроноакцепторных заместителей (R = CF₃, Br, CO₂Et) авторам не удалось получить целевые продукты циклоприсоединения **28**.

1.3 Реакции нитрилоксидов с ацетиленами

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам являются одним из наиболее удобных и широко распространенных методов создания изоксазольных циклов в одну препаративную стадию. В последние годы такие реакции получили интенсивное развитие. Ограничениями использования этого метода может стать лишь доступность соответствующих ацетиленов и не всегда предсказуемая региоселективность циклоприсоединения, которая определяется электронными и стерическими свойствами заместителей у тройной связи.

1.3.1. Некаталитические методы циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам

Перспективный экологичный способ *in situ*-генерирования нитрилоксида из альдоксима **3**, с последующим его циклоприсоединением к терминальным и интернальным ацетиленам **29**, недавно опубликован в работе [22] (Схема 1.11).



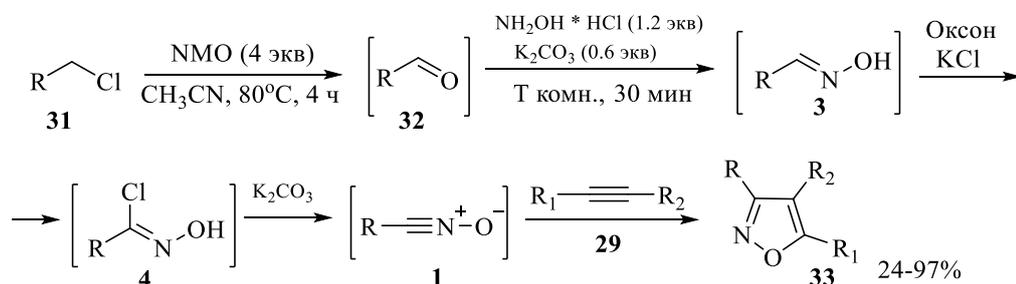
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me};$

$\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) представляет собой относительно стабильный и дешевый мягкий неорганический окислитель, безвредный для окружающей среды. Авторы предполагают, что на первой стадии происходит окисление хлорид-аниона моноперсульфатом калия до атомарного и/или молекулярного хлора, который, в свою очередь, окисляет оксим **3** до хлороксима. Присутствующее в системе основание Na_2CO_3 дегидрохлорирует образующийся хлороксим, давая нитрилоксид, который вступает в реакцию с ацетиленом. В результате был предложен простой однореакторный способ получения изоксазолов из альдоксимов и ацетиленов с высокими выходами.

Интересный однореакторный способ конверсии бензилхлоридов в нитрилоксиды последовательным действием различных окислителей предложен в работе [23]. На первой стадии бензилхлориды **31** окисляют N-метилморфолин-N-оксидом (NMO) до соответствующих альдегидов **32**, которые в том же реакторе превращают в оксимы **3** и далее *in situ* окисляют оксоном до нитрилоксидов (Схема 1.12). Затем происходит циклоприсоединение образующихся нитрилоксидов **1** к присутствующим в реакционной смеси терминальным или интернальным алкинам **29**.

Схема 1.12



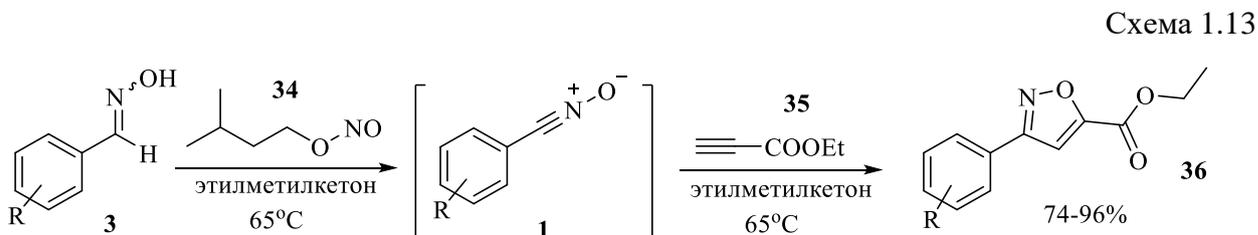
$\text{R} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, 4\text{-BzC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}m\text{-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}, 2\text{-тиенил}, n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{Cy}, \text{PhCH}_2\text{CH}_2, \text{бензфуран-3-ил}, \text{бензтиофен-3-ил}, \text{N-Ts-индол-3-ил}.$

$\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}, 2\text{-тиенил}.$

$\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{H}, \text{Ac}.$

Реакции идут в мягких условиях, с использованием легкодоступных исходных соединений. Выходы полученных изоксазолов **33** варьируются от умеренных до высоких.

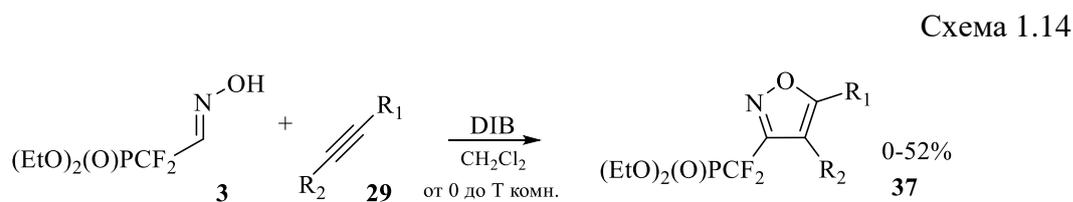
Альтернативными перспективными окислителями оксимов в нитрилоксиды могут являться алкилнитриты. В работе [24] авторы нашли изоамилнитрит наиболее оптимальным окислителем (Схема 1.13).



R = H, 2-NO₂, 3-NO₂, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-CF₃, 3-CF₃, 4-CF₃, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 2-Ph, 3-Ph, 4-Ph, 2-OPh, 3-OPh, 4-OPh

Циклоприсоединение образующихся нитрилоксидов **1** к терминальному ацетилену – этилпропиолату **35** – идет региоселективно, давая лишь 3,5-дизамещенные изоксазолы **36**.

Способ получения изоксазолов, содержащих дифторметилфосфонатную группу, на основе реакций соответствующих нитрилоксидов с терминальными и интернальными алкинами **29** предложен в работе [25] (Схема 1.14). Нитрилоксиды генерировали *in situ* окислением оксимов (диацетоксиид)бензолом (DIB).

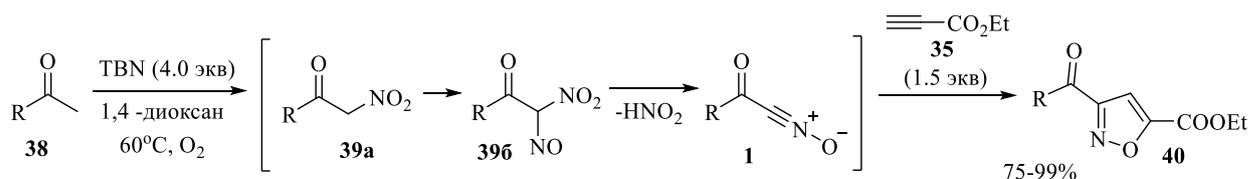


R₁ = 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 3-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, CH₃Si, CH₂Br, CH₂OH, CH₂NMe₂, CH₂NHvoc, CO₂CH₃

R₂ = H, Ph, CO₂CH₃

Авторы отмечают, что низкие выходы продуктов **37** связаны с интенсивным протеканием димеризации нитрилоксидов в фуроксаны. При этом реакции с ацетиленами, содержащими электронодонорный заместитель, приводят к изоксазолам с более высокими выходами (50-52%), в сравнении с электроноакцепторными ацетиленами (0-38%).

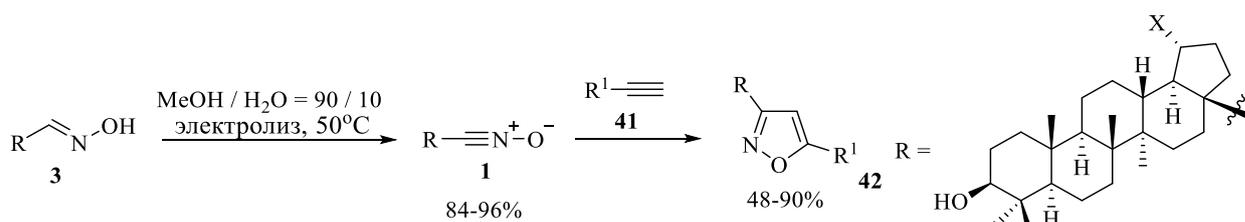
Удобный и экономичный способ трансформации метилкетонов **38** в α-карбонилнитрилоксиды *in situ* под действием *трет*-бутилнитрита (TBN) представлен в работе [26] (Схема 1.15).



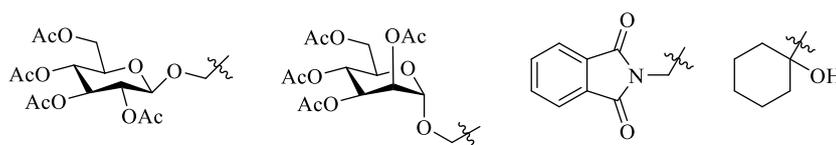
R = CH₃, *t*-Bu, 1-адамантил, бензфуран-2-ил, бензтиофен-2-ил, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-(CO₂CH₃)C₆H₄, 4-PhC₆H₄.

Авторы предполагают, что свободно-радикальное окисление метильной группы кетонов TBN в атмосфере кислорода последовательно приводит к α -(нитро)метилкетонам **39a**, α -(нитро)- α -(нитрозо)метилкетонам **39b** и далее, путём элиминирования азотистой кислоты, завершается образованием нитрилоксидов **1**. Последующее циклоприсоединение нитрилоксидов к находящемуся в реакционной смеси пропиолату **35** приводит к целевым изоксазолам **40** с выходами от высоких до количественных.

В последние годы получил развитие экологически чистый метод синтеза нитрилоксидов путём окисления оксимов электрическим током. Таким способом были получены нитрилоксиды **1** из оксимов **3**, содержащих фрагмент природного тритерпена бетулина [27] (схема 1.16). Сравнивая химические и электрохимические методы окисления оксимов **3** авторы нашли, что окисление электрическим током не только экологически более привлекательно, но и приводит к более высокому выходу нитрилоксидов **1**.



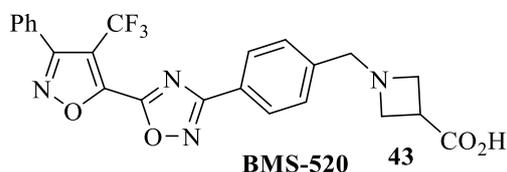
R¹ = CH₂OH, CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂Sac,



X = *i*-Pr, CH₂=C(CH₃).

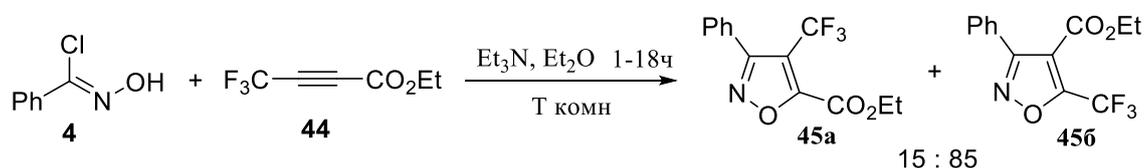
Циклоприсоединение образовавшихся нитрилоксидов **1** к ацетиленам **41** можно проводить как с предварительным их выделением из реакционной смеси, так и одnoreакторным способом (с несколько меньшим выходом изоксазолов **42**). В статье также отмечается, что нитрилоксиды **1** ожидаемо оказались весьма устойчивыми к димеризации, их можно выделить в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Полученные изоксазол-бетулиновые конъюгаты **42** проявили заметную цитостатическую активность в отношении различных типов раковых клеток.

В работе [28] авторы искали новые способы масштабируемого синтеза изоксазол-содержащего соединения BMS-520 (**43**) – мощного и селективного агониста рецепторов сфингозин-фосфата (S1P₁). Агонизм S1P₁ играет важную роль в переносе лимфоцитов и может обеспечить новый механизм лечения аутоиммунных заболеваний.



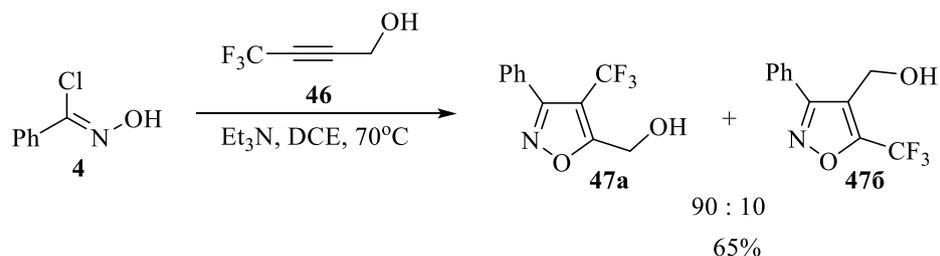
Первый этап многостадийного синтеза BMS-520 включает конструирование изоксазольного цикла при помощи бензонитрилоксида, при этом необходимо, чтобы в продукте группа CF₃ находилась строго в положении 4 цикла. Поэтому очень важно провести циклоприсоединение региоселективно и с хорошим выходом. Авторы нашли, что циклоприсоединение бензонитрилоксида к трифторбутиноату **44**, как и в случае описанной ранее аналогичной реакции 4-трифторметилбензонитрилоксида [29], протекает неселективно, при этом содержание целевого изомера **45a** всего 15% (Схема 1.17).

Схема 1.17



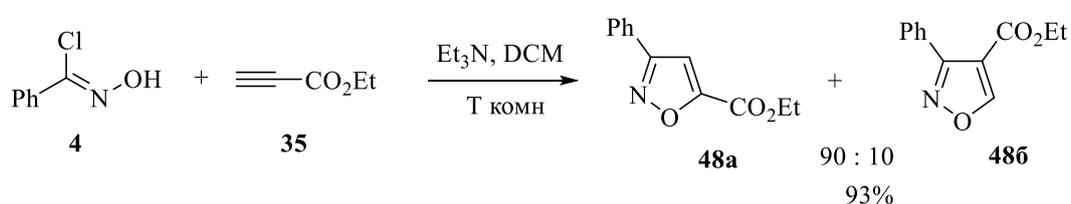
Замена в ацетилене электроноакцепторной сложноэфирной группы на донорную (по эффекту сверхсопряжения) гидроксиметильную **46** меняет направление циклизации, при этом целевой изомер оказался преобладающим **47a** (Схема 1.18).

Схема 1.18



В той же работе отмечается, что циклоприсоединение бензонитрилоксида к терминальному ацетилену – этилпропиоату **35** – также завершается образованием смеси изомерных изоксазолов в соотношении 90:10 (Схема 1.19).

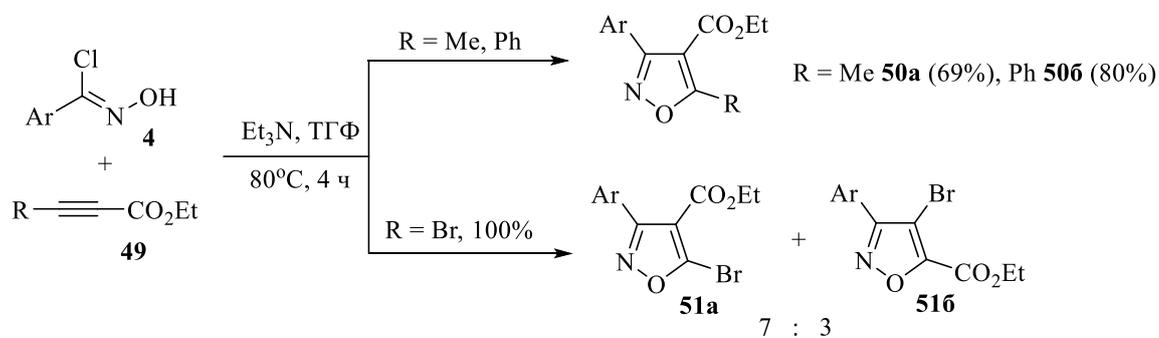
Схема 1.19



Хотя реакция с ацетиленом **46** и давала удовлетворительную региоселективность образования **47a** и выход, авторы всё же остановились на синтетическом эквиваленте ацетилена – соответствующем бромалкене, так как требовался более дешёвый субстрат и технологичный метод.

Циклоприсоединение к интернальным ацетиленкарбонным эфирам **49** идёт региоселективно, приводя исключительно к 4-(этоксикарбонил)-изоксазолам **50** [30] (Схема 1.20).

Схема 1.20

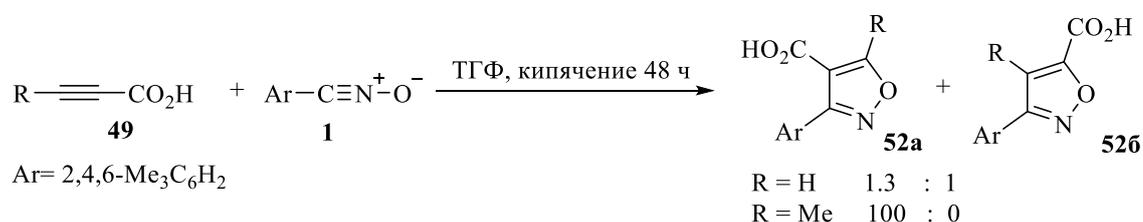


Ar = 2-Cl-6-CF₃C₆H₃

Интересно отметить, что в данном случае наличие атома брома в ацетиленовом фрагменте приводит к улучшению общего выхода изоксазолов **51**, однако, сопровождается существенным ухудшением региоселективности.

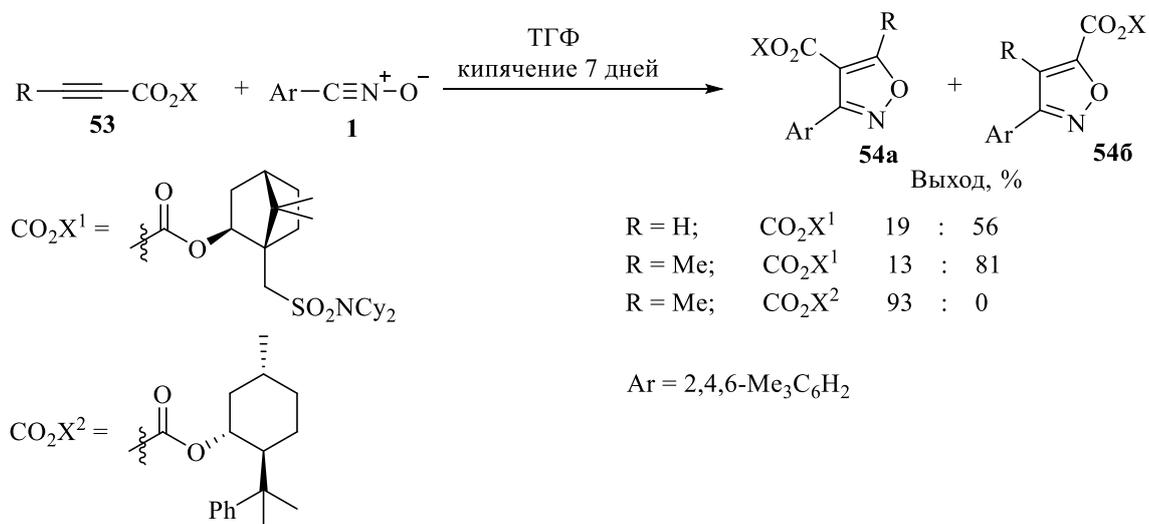
Часто низкая региоселективность циклоприсоединения наблюдается именно для реакций нитрилоксидов с терминальными ацетиленами, содержащими электроноакцепторный заместитель. Так, в работе [31] изучено циклоприсоединение мезитонитрилоксида **1** к пропиновой и 2-бутиновой кислотам (Схема 1.21). Выход изоксазолов **52** количественный.

Схема 1.21



Из-за стерических препятствий у нитрилоксидной группы мезитонитрилоксид **1** малоактивен в реакциях циклоприсоединения к алкиновым кислотам **49**: для полной конверсии требуется кипячение в ТГФ в течение 2 суток. Ещё медленнее идёт циклоприсоединение нитрилоксида **1** к эфирам этих кислот с объёмными хиральными спиртами **53** (так называемыми «chiral auxiliary», часто использующимися для наведения оптической индукции) (Схема 1.22).

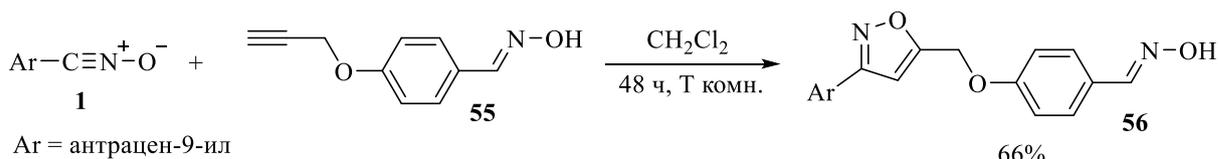
Схема 1.22



Полученные по такой схеме изоксазолы были затем использованы в синтезе изоксазолинов с контролируемой конфигурацией атомов углерода в положениях 4 и 5 цикла, что важно в синтезе хиральных природных объектов.

В работе [32] сообщается о создании флуоресцентных химических зондов на основе производного антрацена. На первом этапе используется циклоприсоединение стабильного (антрацен-9-ил)нитрилоксида **1** к пропаргилловому эфиру **55** (Схема 1.23).

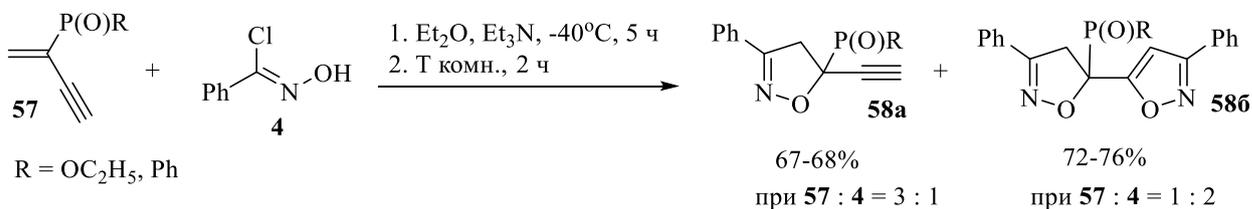
Схема 1.23



Реакцию проводили в темноте при комнатной температуре. На следующих стадиях выделенный изоксазол **56** восстанавливали до β-амино-енон и получали его комплекс с трифторидом бора.

Найдено, что в сопряженных винилацетиленовых соединениях **57** двойная связь C=C оказывается более активной, чем тройная, в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов [33] (Схема 1.24).

Схема 1.24

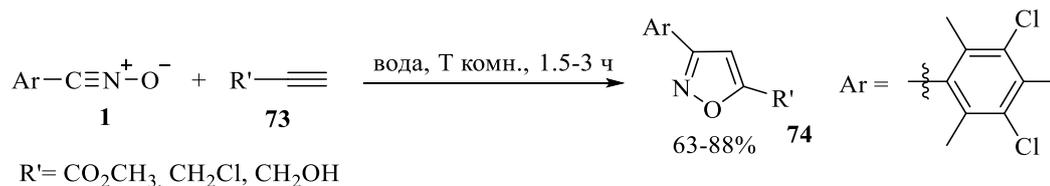


Соотношение продуктов **58a** и **58b** можно регулировать количеством вводимого в реакцию нитрилоксида. Так, при использовании мольного отношения винилацетилен : нитрилоксид = 3:1 образуется смесь продуктов моно- и дидициклоприсоединения в соотношении ~9:1. В условиях двухкратного мольного избытка нитрилоксида реакция преимущественно приводит к диаддуктам **58b**. Продукты моно- и дидициклоприсоединения были выделены препаративной колоночной хроматографией.

Напротив, терминальная ацетиленовая группа оказывается более активной в реакциях циклоприсоединения по сравнению со стерически затрудненной двойной связью той же молекулы (Схема 1.25). Во всех случаях образуются только изоксазолы **60** –

Обычно реакции диполярного циклоприсоединения проводят в органических растворителях, что обусловлено, как правило, хорошей растворимостью в них реагентов. В работе [20] изучена возможность получения изоксазолов из стабильного 2,4,6-триметил-3,5-дихлорфенилнитрилоксида и терминальных ацетиленов **73** в воде (Схема 1.30). Использование воды в качестве растворителя позволяет в некоторых случаях значительно упростить обработку реакционной смеси и выделение продуктов реакции, а также предложить безвредные для окружающей среды процедуры.

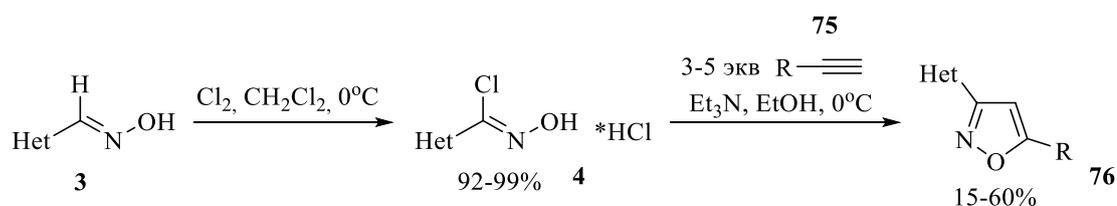
Схема 1.30



Преимуществами воды как растворителя в изучаемых реакциях оказалось малое время реакции и мягкие условия в сравнении с таковыми в органических растворителях. Интересно отметить, что реакция с пропаргиловым спиртом идет только в 4М растворе NaCl, тогда как в чистой воде целевой изоксазол не был обнаружен.

В работах [40, 41] показан синтез широкого ряда 5-замещенных 3-(пиридил)-изоксазолов **76** из генерированных *in situ* пиридилнитрилоксидов и терминальных ацетиленов **75** (Схема 1.31).

Схема 1.31



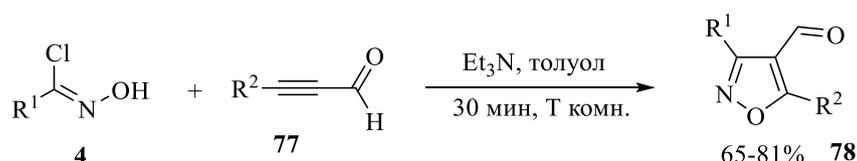
Het = 2-Пу, 3-Пу, 4-Пу.

R = H, Me, Pr, Bu, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅, *n*-C₈H₁₇, Ph, CH₂OH, CH₂Br, CONH₂, CO₂H, CO₂Et, CMe₂OH, OC(O)Me, C(O)NHBn, CH₂OC(O)C₃F₇.

Для увеличения выхода изоксазолов и уменьшения интенсивности побочной димеризации нитрилоксидов в фуроксаны синтез проводили на холоду в присутствии 3-5-кратного мольного избытка алкина. В итоге целевые изоксазолы **76** были получены с выходами от низких до умеренных. Авторы нашли, что соединения **76**, благодаря сочетанию в структуре фармакофорных пиридинового и изоксазольного циклов, являются перспективными средствами для эффективного подавления агрегации тромбоцитов.

Интернальные ацетиленовые альдегиды, подобно рассмотренным выше интернальным ацетиленкарбоновым кислотам и их эфирам, реагируют с нитрилоксидами региоспецифично, с образованием единственного региоизомера – 4-формилизоксазолов **78** [42] (Схема 1.32). Среди широкого ряда протестированных оснований для *in situ* генерирования нитрилоксидов и растворителей наилучшими для протекания реакции оказались, соответственно, триэтиламин и толуол.

Схема 1.32



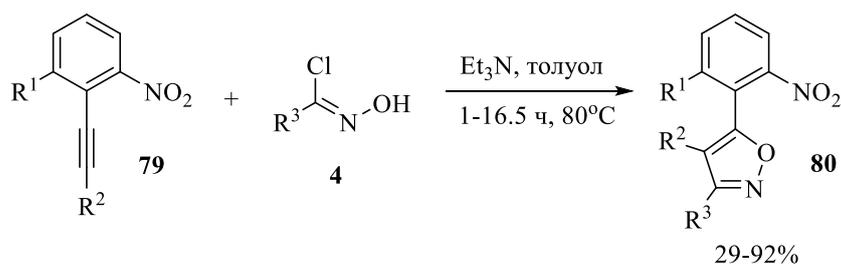
$\text{R}^1 = \text{Et}, i\text{-Bu}, \text{Ph}, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}=\text{CH}, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3,$
фуран-2-ил, нафталин-2-ил

$\text{R}^2 = n\text{-Pr}, n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-AcC}_6\text{H}_4$
2- MeC_6H_4 , тиен-2-ил.

Выходы в таких реакциях, как правило, достаточно высокие даже без использования катализаторов.

Условия, близкие к описанным в примере выше, были предложены авторами работы [43] для осуществления циклоприсоединения нитрилоксидов к *орто*-нитрофенил-замещенным ацетиленам **79**, как терминальным, так и интернальным (Схема 1.33).

Схема 1.33



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CO}_2\text{Me}$

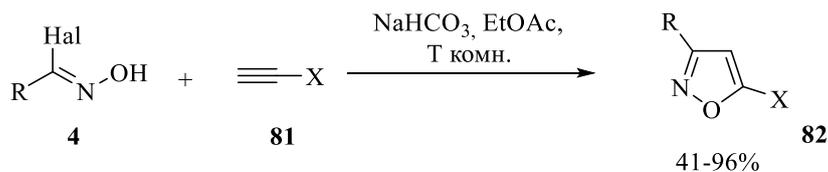
$\text{R}^3 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2, n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, (E)\text{-PhCH}=\text{CH}.$

Во всех случаях реакции идут с высокой региоселективностью (>20:1). Выходы целевых продуктов для большинства комбинаций заместителей превышают 80%. Исключение составляют реакции изопропил- и фенилэтилхлороксимов (29% и 39% соответственно). Авторами отмечается специфическое влияние *орто*-нитрогруппы на реакционную способность исследуемых фенилацетиленов. Так, на двух примерах

показано, что выходы изоксазолов с субстратами, не содержащими нитрогруппу, оказываются существенно более низкими.

Циклоприсоединение разнообразных по структуре нитрилоксидов к терминальным ацетиленам **81**, таким как пропаргилбромид, пропаргилловый спирт и бутин-2-он идут региоселективно, давая только 3,5-дизамещенные изоксазолы **82** [37] (Схема 1.34). Все реакции идут при комнатной температуре и, в основной массе примеров, с хорошими выходами.

Схема 1.34



Hal = Cl, Br; X = CH₂OH, CH₂Br, MeC(O); R = Br, CH₂Cl, CO₂Et,

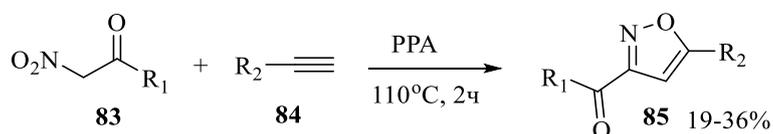


В результате стал доступен набор функционализированных изоксазолов, использованных далее авторами в синтезе фторорганических строительных блоков.

Аналогичным образом, O-пропаргиллированные гликозиды ввели в реакцию с арилнитрилоксидами с образованием O-гликозилметил-изоксазолов с выходами 15-71% [44]

Одним из способов генерирования нитрилоксидов, для последующего проведения реакций циклоприсоединения, является дегидратация соединений, содержащих нитрометиленовую группу. Наибольшее распространение в качестве дегидратирующих агентов получили карбодиимиды и изоцианаты. В работе [45] авторы протестировали в качестве водоотнимающего агента полифосфорную кислоту (PPA) (Схема 1.35).

Схема 1.35



R₁ = Ph, 4-C₂H₅C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

R₂ = Ph, *n*-C₅H₁₁, CH₂Br

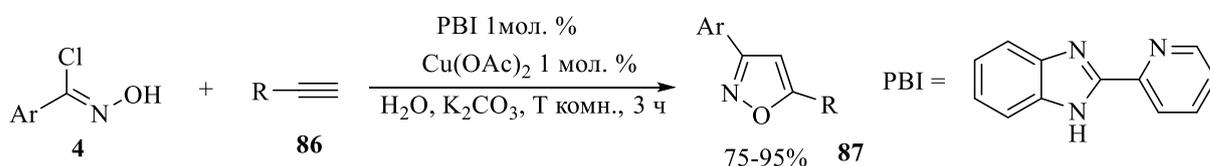
В работе было показано, что в присутствии полифосфорной кислоты нитрилоксиды склоны разлагаться до гидроксамовых кислот, что приводит к существенному падению

выходов целевых изоксазолов **85**. Таким образом, данную систему нельзя рекомендовать как препаративный метод получения нитрилоксидов.

1.3.2. Металл-катализируемое циклоприсоединение нитрилоксидов к ацетиленам

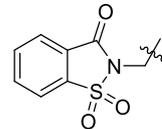
Как видно из приведенных выше примеров, некаталитические методы сборки изоксазольного цикла из нитрилоксидов и ацетиленов не всегда достаточно эффективны. В работе [46] предложен катализируемый ионами меди синтез изоксазолов в реакциях нитрилоксидов с терминальными ацетиленами **86** (Схема 1.36). В качестве лиганда-комплексообразователя использовался 2-(пиридин-2-ил)бензимидазол (PBI).

Схема 1.36



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-*i*-PrC₆H₄, 4-(CH₃)₂NC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-(CO₂C₂H₅)C₆H₄, 3,5-(OCH₃)₂C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃, тиен-2-ил.

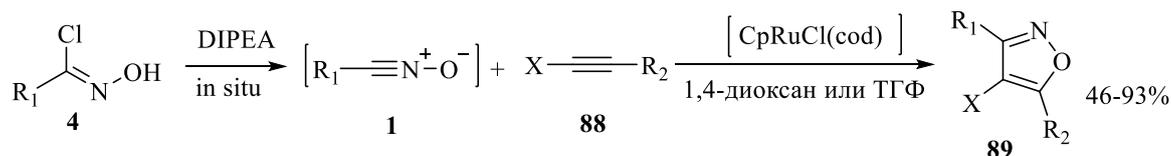
R = Ph, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, 4-MeC₆H₄OCH₂,



Авторы показали, что для успешного завершения реакции достаточно 1 мольного процента катализатора. К преимуществам метода также можно отнести малое время реакции, использование воды в качестве растворителя и комнатную температуру проведения синтеза.

В работе [47] описаны катализируемые комплексными солями рутения реакции региоселективного (соотношение региоизомеров >20:1) циклоприсоединения нитрилоксидов **1** к электронодефицитным галогенацетиленам **88** (Схема 1.37).

Схема 1.37



R₁ = Alk или Ar

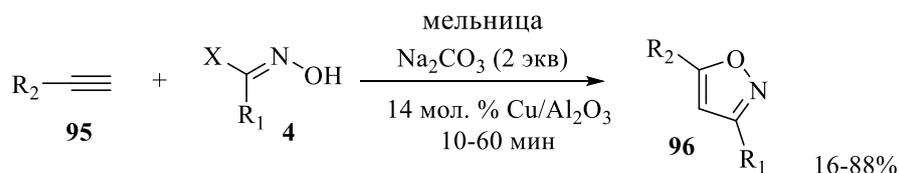
R₂ = амид, сложный эфир, кетон, фосфонат

X = Cl, Br, I

показали, что катализатор может быть повторно использован до 5 раз без существенной потери его активности.

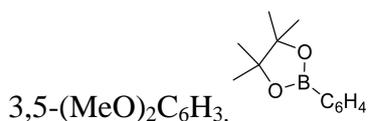
Механохимическая активация химических реакций часто позволяет избежать использования органических растворителей в процессе синтеза, делая его более экологичным. В работе [50] предложен способ получения 3,5-дизамещенных изоксазолов **96** из галогеноксимов и терминальных ацетиленов **95** в условиях механического воздействия в мельнице в присутствии нанесенного на поверхность оксида алюминия медного катализатора (Схема 1.40).

Схема 1.40



$R_1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{Br}, \text{CO}_2\text{Et}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

$R_2 = \text{Me}_3\text{Si}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CH}_2\text{Br}, \text{C}_2\text{H}_4\text{Br}, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-Py},$

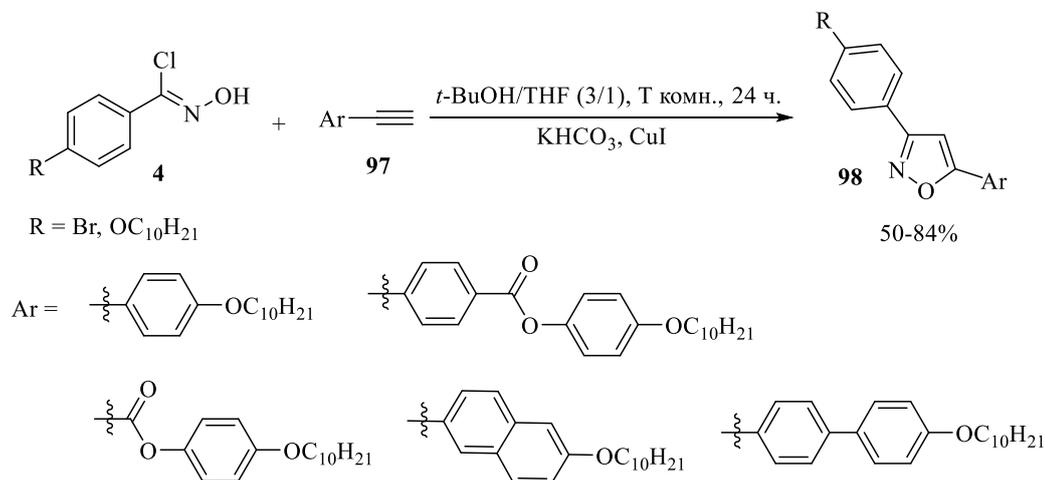


X = Br, Cl

Авторы отмечают, что без катализатора реакция протекает менее эффективно. Используемая методология также позволяет сократить время реакции по сравнению с проведением её в органическом растворителе.

Еще одним примером медь-катализируемого циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным ацетиленам может служить работа [51], в которой обсуждается синтез новых изоксазол-содержащих соединений **98**, обладающих свойствами жидких кристаллов (Схема 1.41).

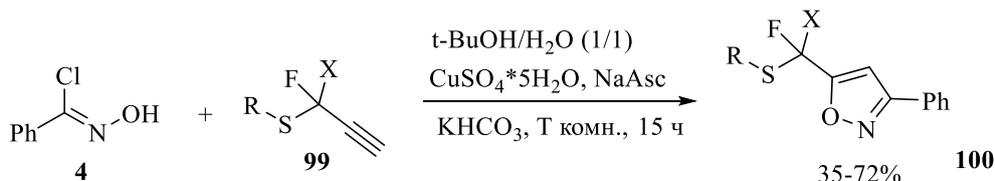
Схема 1.41



Реакции идут при комнатной температуре, медный катализатор (CuI) берется в количестве 7 моль% от количества ацетилена.

Фторсодержащие ацетиленовые сульфиды **99** были использованы в синтезе функционализированных изоксазолов **100** в работе [52] (Схема 1.42). Рассматриваемая реакция также катализируется ионами одновалентной меди, полученными в результате восстановления *in situ* сульфата меди-II аскорбатом натрия, катализатор берется в количестве 0.02 экв.

Схема 1.42



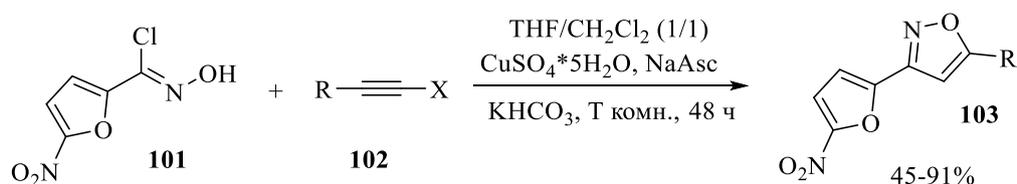
X = H, F; NaAsc – аскорбат натрия;

R = Ph, 4-ClC₆H₄, пиримидин-2-ил, бензтиазол-2-ил, 5-Cl-бензтиазол-2-ил, 5-Me-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-Ph-1,3,4-оксадиазол-2-ил.

Выходы целевых частично фторированных изоксазолов варьируются от умеренных до хороших.

Похожий подход для осуществления циклоприсоединения нитрилоксидов к набору ацетиленов **102** был реализован и в недавно опубликованной работе [53] (Схема 1.43).

Схема 1.43



X = H, SiMe₃; NaAsc – аскорбат натрия

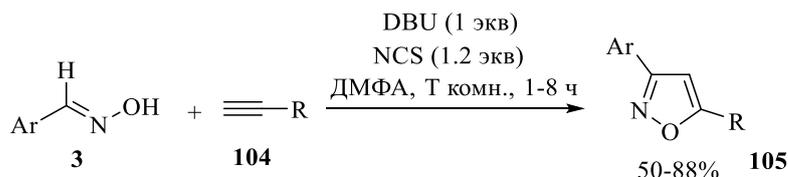
R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,5-(MeO)₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 3,4-(O-CH₂-O)C₆H₃, 4-PhOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, *n*-Bu, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅, *n*-C₈H₁₇, CH₂Cl, (CH₂)₃Cl, (CH₂)₄Cl.

Мягкие условия и хорошие выходы целевых продуктов, как правило, выгодно отличают каталитические методы циклоприсоединения от некаталитических. Производные нитрофурана давно известны как субстанции, обладающие противогрибковым и антибактериальным действием. Среди ряда полученных соединений авторами найдены перспективные кандидаты в лекарственные препараты, действующие на грибки и паразитирующих простейших рода *Leishmania* [53].

1.3.3. Использование органокатализа в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам

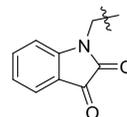
Проводить циклоприсоединение нитрилоксидов к ацетиленам с высоким выходом, региоселективно и в мягких условиях можно и без использования металлических катализаторов. Для этого авторы работы [54] предложили органокатализ сильным органическим основанием диазабициклоундецем (DBU) (Схема 1.44).

Схема 1.44



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-НОС₆H₄, пиридин-2-ил, индол-3-ил

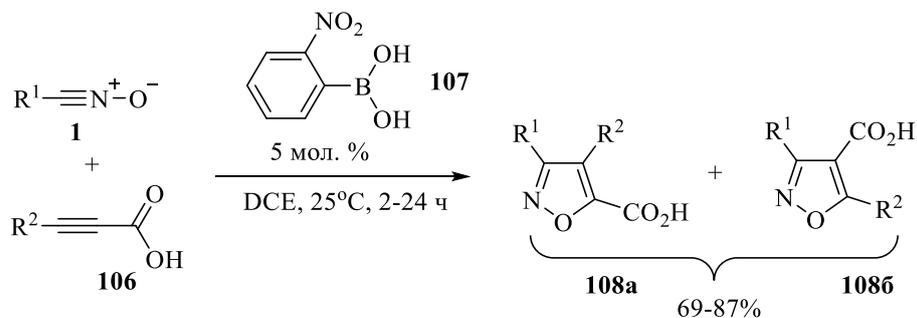
R = Ph, CH₂OH, 4-EtC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 3-НОС₆H₄,



Авторы совместили в одном реакторе хлорирование оксимов **3** NCS, их дегидрохлорирование и циклоприсоединение, что привело к упрощению процедуры синтеза и увеличению выходов целевых изоксазолов **105**.

Упомянутую в главе **1.3.1.** проблему региоселективности, а также, порой, недостаточно высокой активности ацетиленкарбоновых кислот в реакциях с нитрилоксидами оригинальным образом решили авторы работы [55]. Для устранения обозначенных проблем предложено использовать 2-нитрофенилборную кислоту **107** в качестве катализатора таких реакций (Схема 1.45).

Схема 1.45

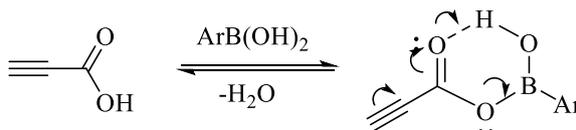


R¹ = Ph, PhCH₂CH₂, PhCH=CH.

R² = H, Me, Ph

Отмечается, что региоселективность в сравнении с некаталитическим процессом в ряде случаев возрастает с 6 : 1 до >49 : 1. Также выходы целевых изоксазолов в указанных условиях возрастают с 4-15% до 69-87%. Авторы предполагают, что на начальном этапе образуется соединение катализатора нитрофенилборной кислоты **107** с ацетиленкарбоновой кислотой **106** (Схема 1.46). В результате происходит электрофильная активация, приводящая к дополнительной поляризации тройной связи субстрата.

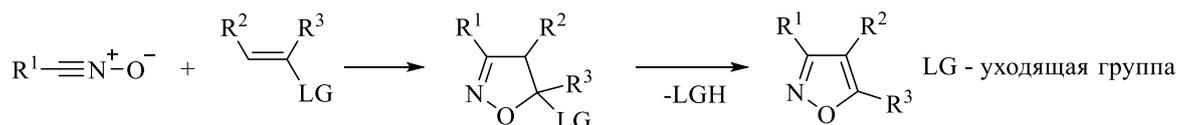
Схема 1.46



1.4 Реакции нитрилоксидов с алкенами, содержащими уходящую группу

Среди всего многообразия алкенов, изученных в последние два десятилетия в реакциях циклоприсоединения с нитрилоксидами, в обзоре будут рассмотрены лишь те, что приводят к изоксазолам. Удовлетворяющие этому условию алкены должны содержать уходящую группу, которая позволила бы ароматизоваться образующемуся на первом этапе изоксазолину (Схема 1.47).

Схема 1.47



Таким образом, данные алкены можно рассматривать как синтетические эквиваленты ацетиленов, которые зачастую лишены недостатков, присущих алкинам. Номенклатура доступных алкенов заметно шире таковой для ацетиленов. Некоторые проблемы региоселективности, характерные для ацетиленов, не существуют для алкенов. Например, циклоприсоединение нитрилоксидов к терминальным алкенам всегда региоселективно, независимо от стерической и электронной природы заместителя у двойной связи, что не всегда справедливо для реакций терминальных ацетиленов.

1.4.1. Реакции с алкенами, содержащими двойную C=C-связь

В ЯВНОМ ВИДЕ

В работе [56] авторы изучили циклоприсоединение нитрилоксидов к терминальным и интернальным капто-дативным алкенам (Схема 1.49). 1,3-Диполи получали *in situ* дегидратацией фенилизотиоцианатом соединений, содержащих нитрометиленовую группу (Схема 1.48).

Схема 1.48

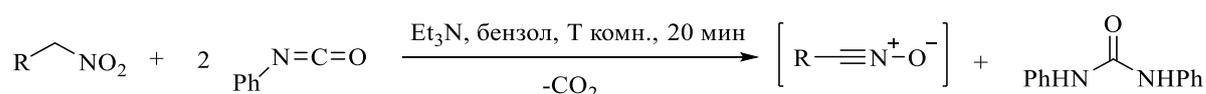


Схема 1.49



R = Me, Et, Ph, 2-ОН-3-СlС₆Н₃;

R¹ = H, Ph;

NR₂ = NH₂, NMePh, NHCO₂Et, морфолил.

В рассматриваемых капто-дативных цианоалкенах **109**, содержащих электронодонорную группу NR₂ у двойной связи, циклоприсоединение идет исключительно по двойной связи. При этом, нитрильная группа в реакции с нитрилоксидами участия не принимает (в противоположность пул-пульным цианоалкенам с группой NO₂ у C=C-связи, глава 1.2, схема 1.8), а выступает в роли уходящей группы. Выходы целевых изоксазолов **110** по методу (2) с использованием микроволновой активации, получаются выше в сравнении с простым термическим (1) проведением реакции.

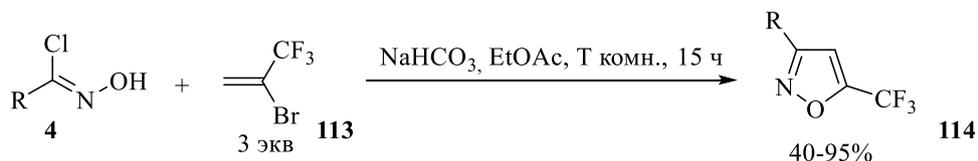
В той же статье отмечается, что если в капто-дативной системе заменить аминогруппу на атом хлора, то региоселективность циклоприсоединения меняется на противоположную (Схема 1.50).



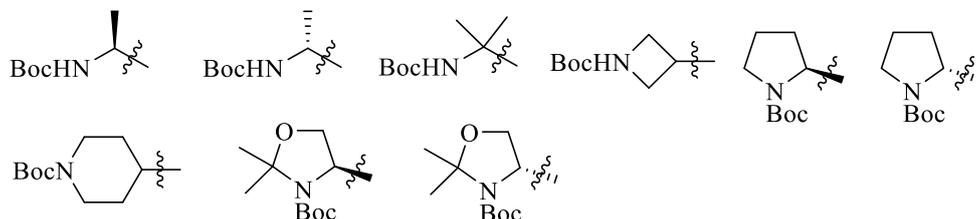
R = Me, Ph, Br.

Наблюдаемое направление реакции объясняется увеличением положительного заряда на β -атоме углерода двойной связи вследствие электроноакцепторного действия атома хлора и отсутствия электронодонорного эффекта аминогруппы.

Региоспецифичный способ синтеза 5-(трифторметил)изоксазолов **114** в качестве фторсодержащих строительных блоков предложен в работе [15] (Схема 1.51).



R = CO₂Et, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-тиенил, BocNHCH₂,

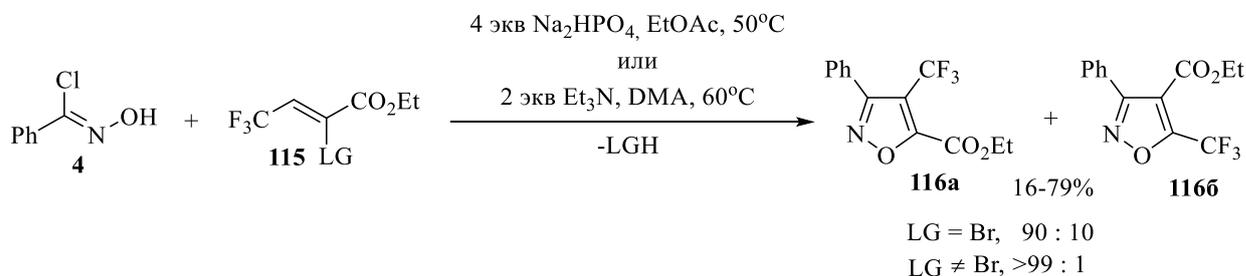


С приемлемыми выходами изоксазолы **114** можно получить только используя трехкратный мольный избыток бромалкена. В иных случаях наблюдается интенсивная димеризация нитрилоксидов в фуроксаны. При этом избыток более 3 эквивалентов не приводит к увеличению выходов. В статье показана легкая масштабируемость предложенного подхода на мультиграммовые количества целевого продукта вплоть до 160 г.

К преимуществам использования бромалкена **113** вместо его синтетического эквивалента – трифторметилацетилен – можно отнести удобство работы с ним (бромалкен при нормальных условиях – жидкость, а трифторметил-ацетилен – газ с температурой кипения -48°C). Отмечается, что использование дихлорметана вместо этилацетата в качестве растворителя сильно замедляет реакцию и на ее завершение требуется 7 суток.

В другой работе [57] предложен способ региоселективного получения изомерных 4-(трифторметил)изоксазолов **116** (Схема 1.52). Нитрилоксид получали *in situ* дегидрохлорированием хлороксима **4** гидрофосфатом натрия либо триэтиламино.

Схема 1.52

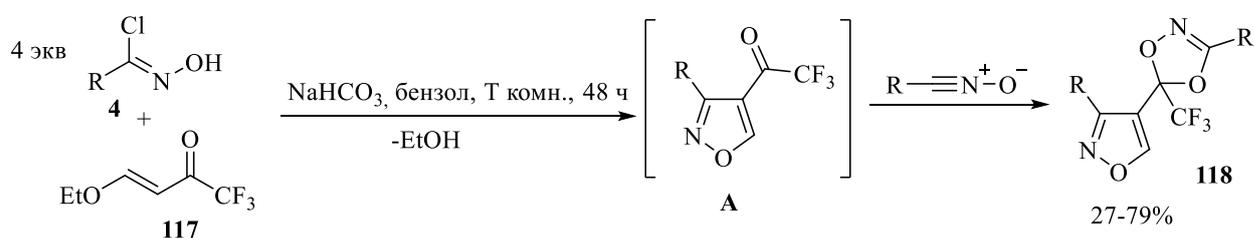


LG = Br, OH, OEt, OAc, OBz, OTs, NHCBz.

Авторами оценено влияние различных по природе уходящих групп у двойной связи алкена. В большинстве случаев реакции идут с очень высокой селективностью (**116a:116b** > 99:1), за исключением LG = Br (соотношение продуктов 90:10). Наименьшие выходы целевых продуктов (менее 30%) отмечаются для тозилной, бензоильной и ацетоксильной уходящих групп.

Авторами работы [58] показано, что реакция β-этоксиенона, содержащего у карбонильной группы сильный электроноакцепторный заместитель, с нитрилоксидами не останавливается на стадии образования 4-(трифторацетил)изоксазолов **A** (Схема 1.53). Как мы уже упоминали в главе 1.1 (схема 1.4), кетоны с высокоэлектрофильной карбонильной группой способны присоединять нитрилоксиды с образованием диоксазолов.

Схема 1.53

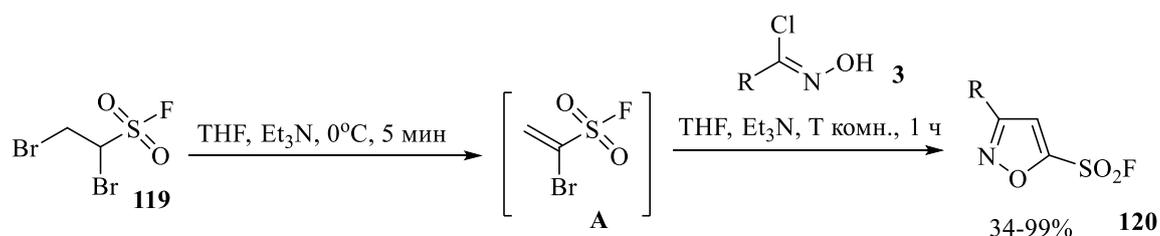


R = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-FC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, PhCH=CH.

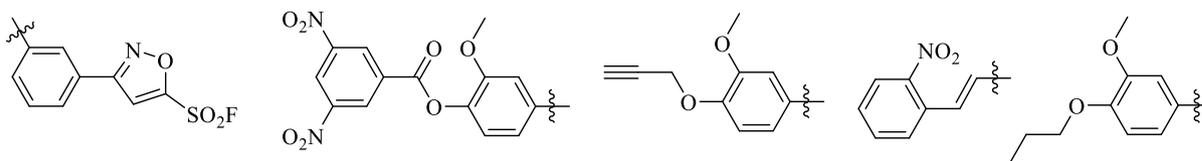
Реакция сопровождается димеризацией нитрилоксидов в фуроксаны, поэтому для повышения выходов целевых продуктов использовался четырёхкратный мольный избыток нитрилоксида.

Как известно, реакции терминальных алкенов с нитрилоксидами, независимо от природы заместителей у двойной связи, всегда региоселективны. Подчиняется общему эмпирическому правилу и реакция 1-фторсульфонил-1-бромэтилена **А** [59] (Схема 1.54). В данном случае и субстрат и реагент неустойчивы при комнатной температуре, поэтому их генерируют *in situ* из стабильных предшественников (соответствующих дибромэтана **119** и хлороксида **3**).

Схема 1.54



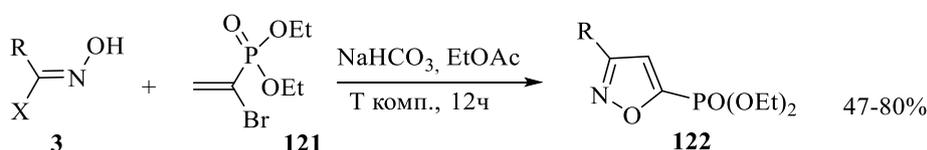
R = Ph, 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 3-(CN)C₆H₄, 4-(CN)C₆H₄, 4-N₃C₆H₄, PhCH=CH, 2-нафтил, 5-Cl-тиен-2-ил,



Реакция имеет общий характер для большого разнообразия нитрилоксидов, в большинстве примеров выходы целевых изоксазолов превышают 70%. В работе авторы также оценили региоселективность циклоприсоединения квантово-химическими методами.

Еще один пример циклоприсоединения широкого ряда нитрилоксидов к винилбромиду **121** с высокополяризованной двойной связью показан в работе [21]. В результате региоселективного [3+2]-циклоприсоединения, были получены 5-(диэтилфосфонил)изоксазолы **122** с выходами от умеренных до высоких (Схема 1.55).

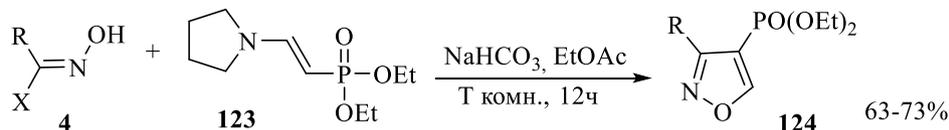
Схема 1.55



R = CHF₂, Br, CO₂Et, CH₂Cl, VocNHCH₂, (R)-VocNHCH(CH₃), (S)-VocNHCH(CH₃), (R)-1-Вос-пирролидин-2-ил, (S)-1-Вос-пирролидин-2-ил, 1-Вос-азетидин-3-ил, (R)-3-Вос-2,2-диметилноксазолидин-4-ил, (S)-3-Вос-2,2-диметилноксазолидин-4-ил, 1-(R)-3-Вос-2,2-диметилноксазолидин-4-мет-1-ил, 1-(S)-3-Вос-2,2-диметилноксазолидин-4-мет-1-ил
Y = H, CO₂Me, CN, COMe; X = Cl, Br

В той же работе показано, что региоселективность циклоприсоединения нитрилоксидов можно изменить, если использовать вместо винилбромида **121** пуш-пульный 2-(пирролидинил)фосфонат **123**. В этом случае пирролидиновый фрагмент выступает в роли уходящей группы. Таким образом был получен ряд изомерных 4-(диэтилфосфонил)изоксазолов **124** (Схема 1.56).

Схема 1.56



R = BocNHCH₂, (R)-BocNHCH(CH₃), (S)-BocNHCH(CH₃), (R)-BocNHCH(CH₃),

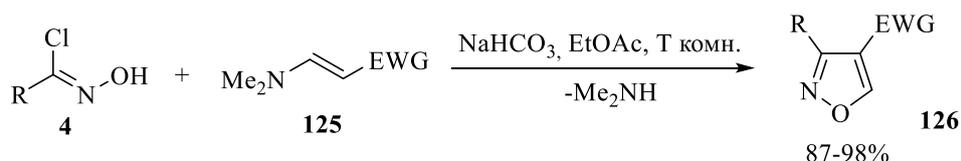
(S)-BocNHCH(CH₃), 1-Boc-пиперидин-4-ил, 1-Boc-пиперидин-3-ил

Y = H, CO₂Me, CN, COMe

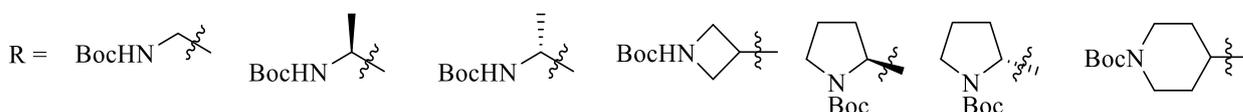
X = Cl, Br

На основе реакции нитрилоксидов с пуш-пульными (диметиламино)-алкенами предложен мультиграммовый (протестировано до 50 г за один синтез) способ получения 3,4-дизамещенных изоксазолов, содержащих в третьем положении хиральный аминокильный фрагмент [60] (Схема 1.57). Диметиламиногруппа алкенов **125** выступает в качестве уходящей, способствуя ароматизации промежуточно образующегося изоксазолина.

Схема 1.57



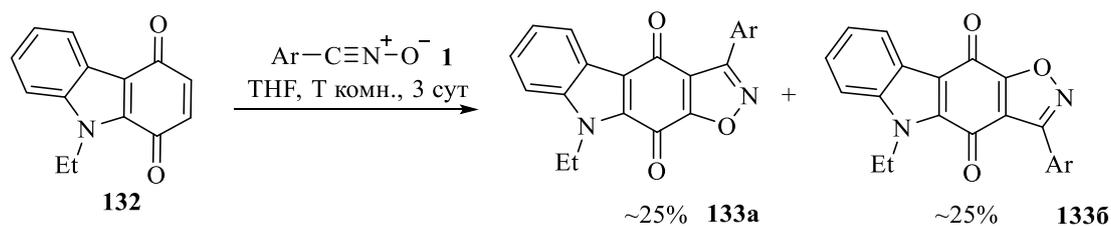
EWG = CN, C(O)Me, CO₂Me;



Реакция протекает при комнатной температуре, региоселективно, давая с очень хорошими выходами только 3,4-дизамещенные изоксазолы **126**. Отмечается, что при использовании в качестве субстрата в данной реакции соответствующих терминальных ацетиленов (синтетическими эквивалентами которых являются используемые аминокильны) региоселективность нарушается и лучшее соотношение продуктов,

В работе [65] изучена региоселективность взаимодействия нитрилоксидов с карбазолхиноном **132** (Схема 1.60). Как и следовало ожидать, карбазолхинон, имеющий двойную связь с практически симметричным окружением, даёт в результате циклоприсоединения эквимольную смесь изомерных изоксазолов **133a** и **133b**. Интересно отметить, что первоначально образующиеся изоксазолины регистрируются в реакционной смеси лишь в следовых количествах, так как немедленно окисляются присутствующим исходным хиноном.

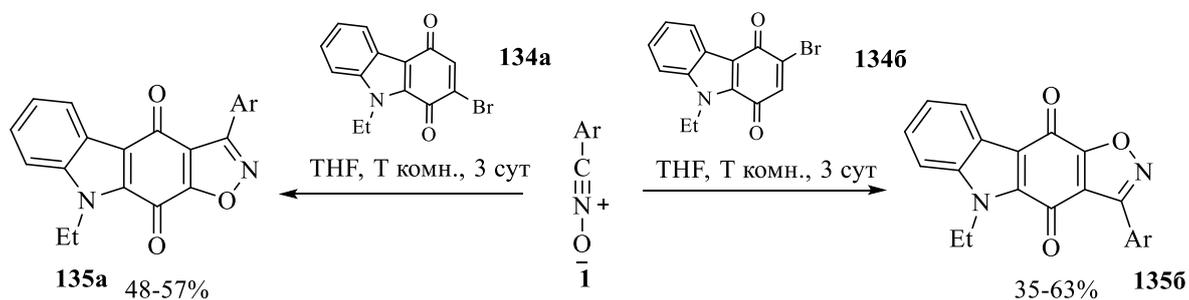
Схема 1.60



Ar = Ph, 6-Ме-пиридин-2-ил.

Для региоселективного проведения реакции авторы вводили атом брома селективно во второе либо третье положение карбазольного цикла **134** (Схема 1.61). Здесь уместно отметить эмпирическое правило, справедливое для большинства реакций нитрилоксидов с алкенами: при атаке на интернальный алкен нитрилоксид преимущественно ориентируется таким образом, чтобы атом углерода нитрилоксидной группы соединялся с наименее стерически нагруженным атомом углерода алкена. Таким образом реализуется ориентирующее действие введенного в структуру карбазола атома брома, и целевые аннелированные гетероциклы **135a** и **135b** образуются региоселективно.

Схема 1.61

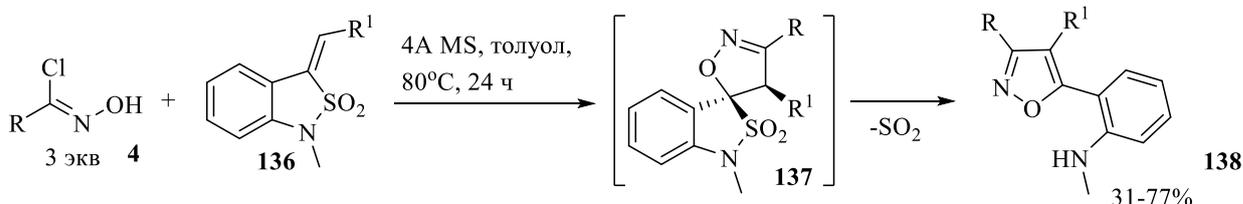


Ar = Ph, 6-Ме-пиридин-2-ил.

В приведенных реакциях бромированных карбазолхинонов авторы отмечают 100%-ную региоселективность.

Интересный пример циклоприсоединения нитрилоксидов к необычному субстрату – бензоизотиазол-1,1-диоксиду **136** – опубликован в работе [66] (Схема 1.62). На первом этапе происходит тривиальное циклоприсоединение нитрилоксида, полученного *in situ* из хлороксима **4**, к интернальной двойной связи субстрата **136** с образованием спироциклического интермедиата **137**.

Схема 1.62



R = CO₂Et, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄.

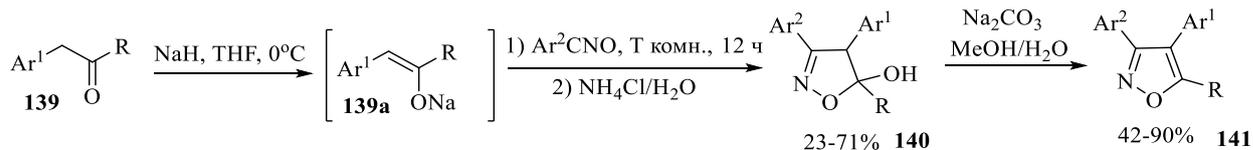
R¹ = Me, Et, *цикло*-C₅H₉, Ph, 2-MeC₆H₄, 4MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

Спироцикл **137** в условиях реакции неустойчив и стабилизируется за счет выброса молекулы сернистого газа, которую в данном случае формально можно рассматривать в качестве уходящей группы. На примере большого ряда нитрилоксидов и изотиазолов показано, что реакция имеет общий характер, выходы изоксазолов варьируются от умеренных до хороших. В реакции наблюдается интенсивное сдвигание нитрилоксидов в фуросаны. Для повышения выхода целевых продуктов используют трехкратный мольный избыток хлороксима, при этом его вводят в реакционную смесь постепенно на протяжении 24 часов.

1.4.2. Реакции нитрилоксидов с енолизирующимися кетонами и родственными соединениями

Еще одним распространенным способом получения изоксазолов является реакция нитрилоксидов с енолами, образующимися *in situ* из енолизирующихся кетонов под действием основания (LG = OH). С помощью такого подхода в работе [67] был получен ряд 3,4-диарилизоксазолов **141** с целью синтеза на их основе селективных ингибиторов циклооксигеназ (COX-1, COX-2), используемых при создании противовоспалительных лекарств (Схема 1.63). Нитрилоксиды получали дегидрохлорированием хлороксимов.

Схема 1.63



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CO}_2\text{H}, \text{CF}_3$;

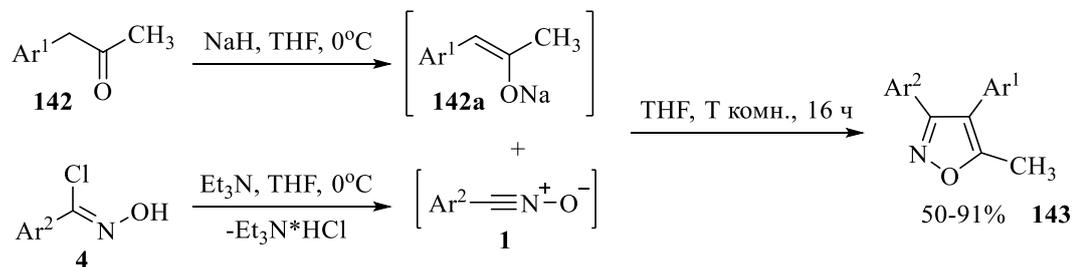
$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;

$\text{Ar}^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 5\text{-Cl-фуран-2-ил}$.

Установлено, что карбоксильная функциональная группа также может присутствовать в структуре субстрата, не мешая протеканию целевой реакции. В этом случае необходимо использовать 2 эквивалента основания, а перед дегидратацией промежуточного 5-гидроксиизоксазолина **140** этерифицировать карбоксильную группу действием BF_3/MeOH .

В продолжение работы по поиску селективных ингибиторов циклооксигеназы на базе изоксазольного фармакофора авторы работы [68] расширили ряды синтезированных 3,4-диарилизоксазолов **143** в реакциях нитрилоксидов с енолятами (Схема 1.64).

Схема 1.64

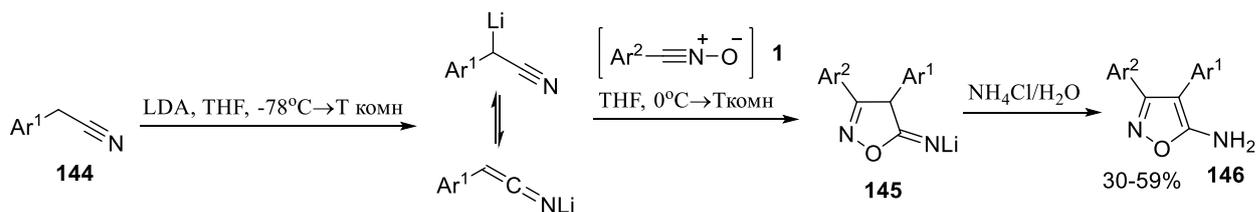


$\text{Ar}^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;

$\text{Ar}^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

В той же статье авторы показали, что нитрилы **144**, содержащие в α -положении атомы водорода, под действием сильных оснований также подвергаются прототропной перегруппировке с образованием *in situ* кетениминов (Схема 1.65). Циклоприсоединение нитрилоксидов к таким субстратам происходит исключительно по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ кетенимина, приводя в конечном итоге к 5-аминоизоксазолам **146**.

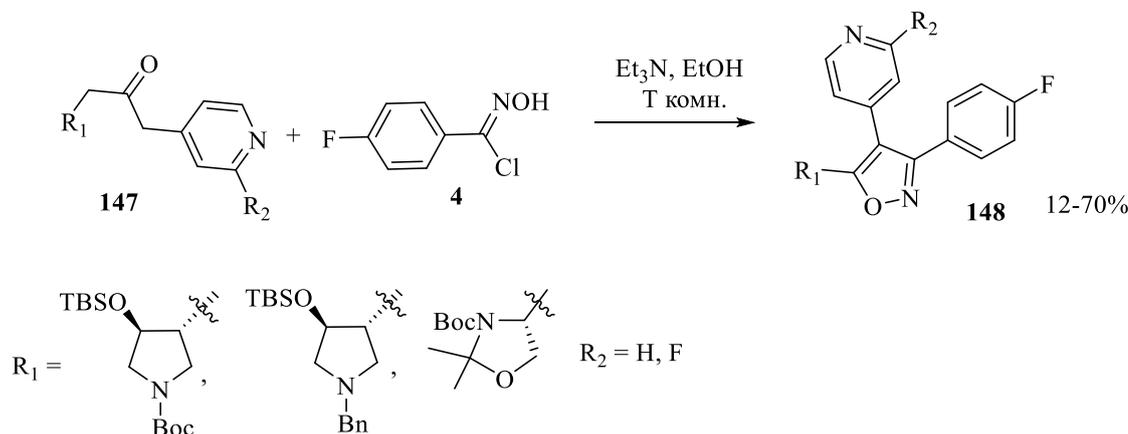
Схема 1.65



$\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeSO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

Аналогично примерам выше, в работе [69] осуществлено циклоприсоединение (4-фторфенил)нитрилоксида к енолам, генерированным из (пиридин-4-ил)кетона **147** действием триэтиламина. В результате были получены 4-(пиридин-4-ил)замещенные изоксазолы **148**, в большинстве случаев с хорошими выходами. Для протекания реакции, как и в приведенных выше работах, достаточно комнатной температуры (Схема 1.66).

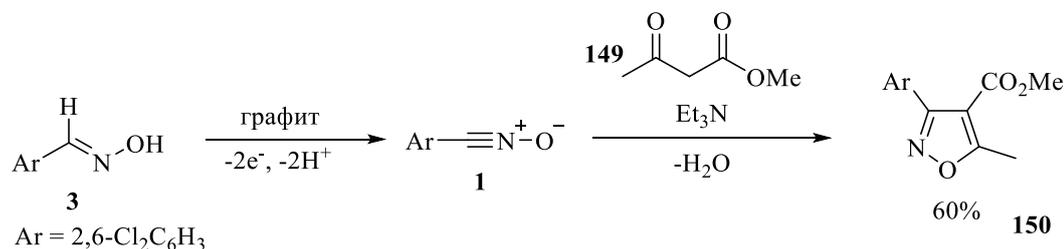
Схема 1.66



Полученные изоксазолы **148** проявили свойства эффективных ингибиторов протеинкиназ.

Пожалуй, самым экологически чистым окислителем из всех, которые могли бы быть использованы для трансформации альдоксимов в нитрилоксиды, следует признать анодное окисление электрическим током. Авторы работы [70] сконструировали модульную проточную электрохимическую ячейку, позволяющую перенести электроорганические превращения из периодических ячеек в проточную систему (Схема 1.67).

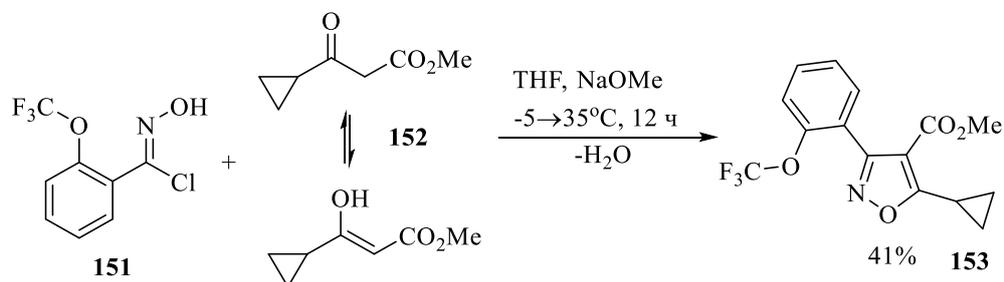
Схема 1.67



На примере окисления 2,6-дихлорфенилальдоксима **3** показано, что тонко настраивая параметры электрохимической ячейки можно добиться хорошей хемоселективности электрохимических превращений: селективно проводить окисление оксима до нитрила, либо нитрилоксида. После прохождения через ячейку к раствору нитрилоксида добавляют субстрат – метилацетоацетат **149** – и триэтиламин для реализации реакции циклоприсоединения.

Еще один пример циклоприсоединения нитрилоксида к енолизирующемуся 1,3-кетоефиру описан в недавно опубликованной работе [71] (Схема 1.68). Реакция идёт региоселективно и в мягких условиях, с образованием 4-(карбоксиметил)изоксазола **153**.

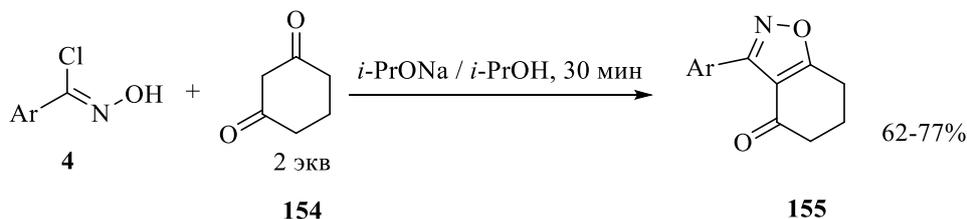
Схема 1.68



Полученный изоксазол **153** был далее использован в многостадийном синтезе с целью конструирования новых агонистов фарнезоидных рецепторов (FXR), которые контролируют многочисленные пути метаболизма, в том числе жиров и глюкозы.

Способ получения полициклических изоксазолов **155** на основе циклоприсоединения нитрилоксидов к циклическим енолам и енолятам, образующимся из 1,3-дикетонов **154**, описан в работе [72] (Схема 1.69).

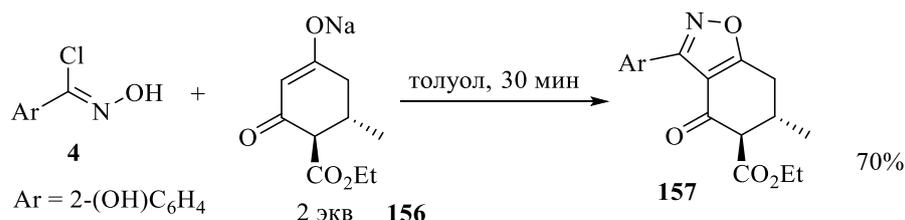
Схема 1.69



Ar = 2-(OH)C₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-BrC₆H₄.

Показано, что реакция толерантна к различным заместителям как в структуре хлороксида, так и в субстрате. Целевые продукты образуются с высокой региоселективностью, с сохранением конфигурации хиральных центров в структуре дикетона (Схема 1.70).

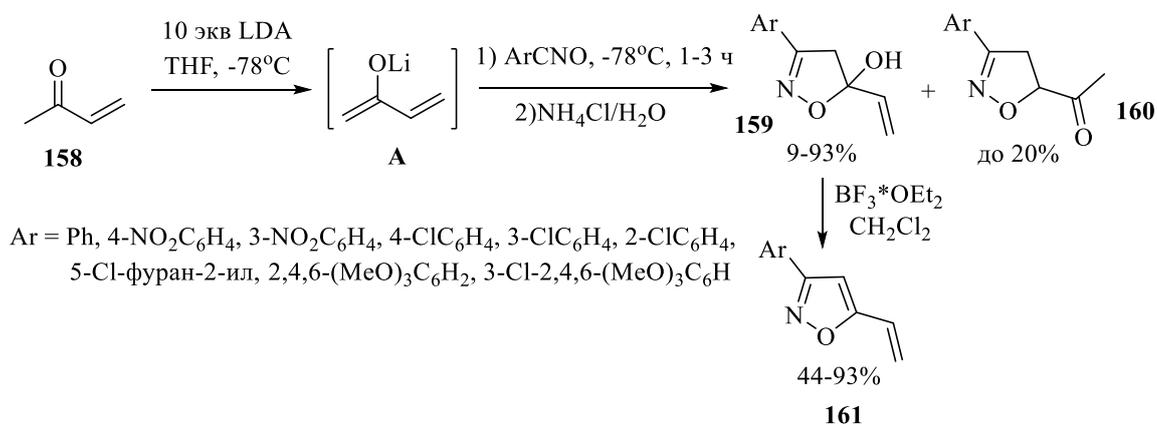
Схема 1.70



При использовании заранее полученного енолята натрия **156** реакцию можно проводить в отсутствие основания: сам енолят выступает в роли основания при генерировании нитрилоксида из хлороксида.

Пример циклоприсоединения к интересному субстрату – енолизируемому α,β -ненасыщенному кетону **158** – опубликован в работе [73] (Схема 1.71). При енолизации метилвинилкетона образуется литиевая соль енола **A**, содержащая две двойные связи C=C. В результате реакции с нитрилоксидом в основном образуется продукт циклоприсоединения по двойной связи енолята **159**.

Схема 1.71



Однако, в реакционной смеси содержится до 20 моль% побочного продукта – 5-ацетилизоксазолина **160**. Авторы предполагают, что он образуется в результате циклоприсоединения нитрилоксида к C=C-связи исходного метилвинилкетона. Учитывая условия проведения реакции, а именно 10-кратный мольный избыток основания LDA, мы предполагаем, что метилвинилкетон количественно перейдет в енолят **A**. Тогда вероятным путём образования изоксазолина **160** могло бы быть циклоприсоединение нитрилоксида по винильной группе, несопряженной с атомом кислорода.

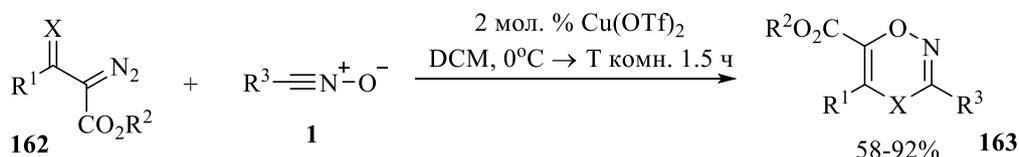
Авторы нашли, что дегидратация изоксазолинов **159** идет лишь в присутствии эквимольного количества BF₃·OEt₂ и с выходом 44-93% приводит к целевым 5-винилизоксазолам **161**.

1.5. Взаимодействие нитрилоксидов с диазоацетатами

Интересным примером использования нитрилоксидов в синтезе гетероциклических соединений, помимо «классического» присоединения к двойным или тройным связям углерод–углерод, являются их реакции с диазоацетатами.

Синтез диоксазин- и оксадиазинкарбоксилатов, в основе которого лежит катализируемая трифлатом меди (II) реакция [3+3]-циклоприсоединения нитрилоксидов к α -дiazоэфирам, содержащим дополнительно оксимную или кето-функцию, описан в работе [74] (Схема 1.72).

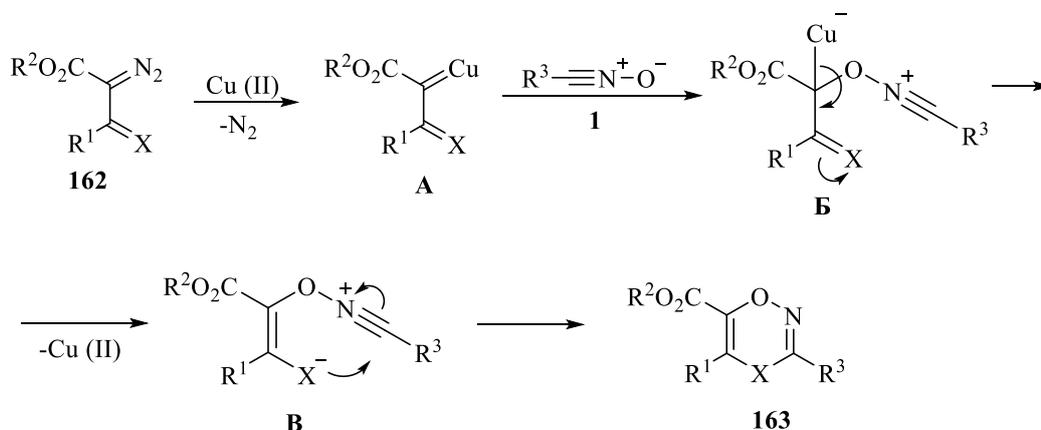
Схема 1.72



X = O, N-OMe; R¹ = Me, Bn, 4-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄CH₂;
R² = Me, Et; R³ = Ph, Me, 4-NO₂C₆H₄.

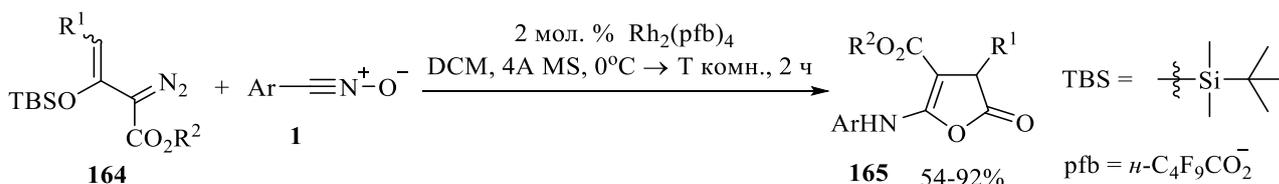
Реакция протекает одинаково эффективно как с кетонами (X = O), так и с O-метилоксимами (X = N-OMe) **162**. Предполагаемый путь реакции (Схема 1.73) включает образование на первой стадии медь-органического соединения **A** с элиминированием молекулы азота. Далее нитрилоксид присоединяется к **A**, давая аддукт **B**, последующее отщепление иона меди от которого приводит к промежуточному цвиттер-иону **B** и замыканию диоксазинового либо оксадиазинового цикла.

Схема 1.73



Авторы другой работы [75] обнаружили неожиданную родий-катализируемую реакцию нитрилоксидов с содержащими diaзогруппу силиловыми эфирами енолов, приводящую к аминофуранонам **165** (Схема 1.74).

Схема 1.74

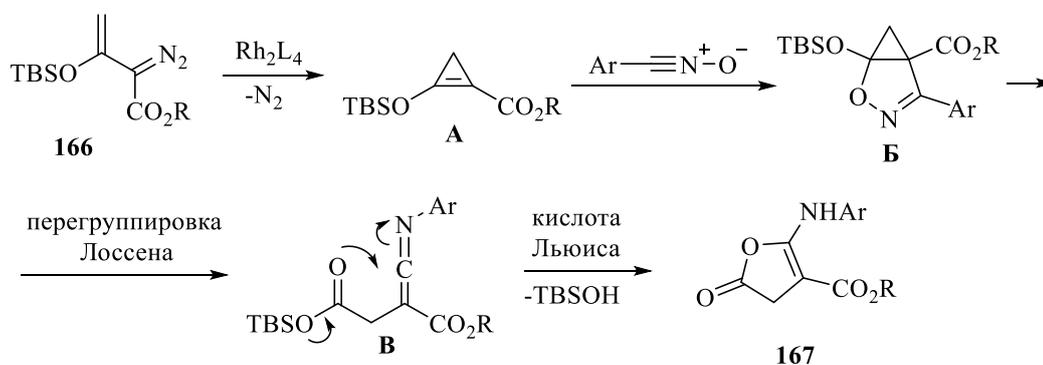


R¹ = H, CH₃, Ph; R² = CH₃, Bn, *t*-Bu;

Ar = 2-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂.

В отсутствие катализа от рассматриваемого субстрата в реакции с нитрилоксидами следовало бы ожидать тривиального циклоприсоединения по двойной C=C-связи силилового эфира енола. Однако, действие родиевого катализатора приводит к перегруппировке субстрата с образованием неустойчивого донорно-акцепторного циклопропена **A** (Схема 1.75).

Схема 1.75



Региоселективное циклоприсоединение нитрилоксида к такому циклопропену приводит к напряженному аннелированному изоксазолину **B**, который перегруппировывается в более стабильный кетенимин **C**. Внутримолекулярная циклизация кетенимина под действием кислоты Льюиса или на силикагеле приводит в конечном итоге к 5-(ариламино)-фуран-2-онкарбоксилатам. Предполагаемый путь реакции был доказан авторами с помощью метода изотопных меток, встречными синтезами и выделением из реакционной смеси кетенимина **C**.

1.6. Биологическая активность соединений, содержащих изоксазольный или изоксазолиновый циклы

Изоксазолы, благодаря проявлению разнообразной биологической активности, представляют собой востребованный в современной медицинской и фармацевтической химии класс пятичленных гетероциклических соединений. Изоксазольный фрагмент является известным фармакофором, входит в структуру многих лекарственных препаратов, получивших собственные торговые марки, среди которых можно отметить антибактериальные Сульфафуразол и Сульфаметоксазол, противоревматоидный Лефлуномид, противовоспалительные Валдекоксиб и Парекоксиб, бронходилатирующий Броксатерол, гормональный препарат Даназол и другие (рисунок 1).

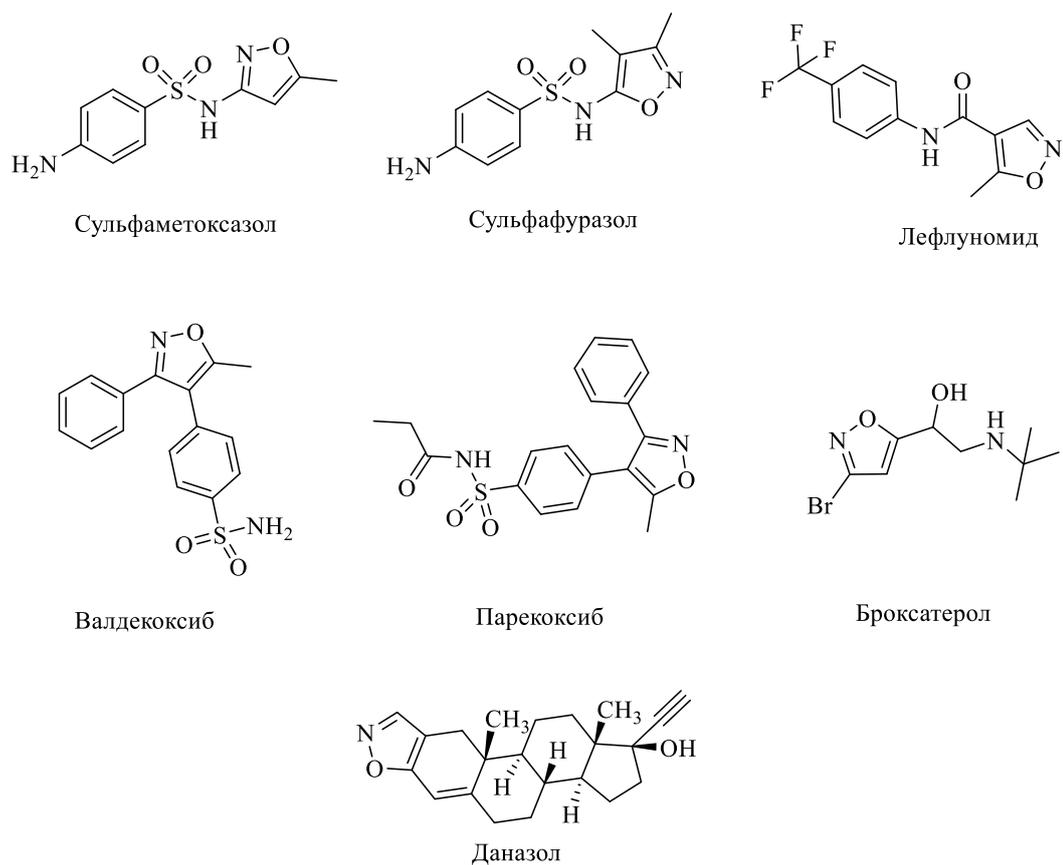


Рисунок 1. Примеры зарегистрированных изоксазолсодержащих лекарственных препаратов

Кроме того, изоксазолы зарекомендовали себя в сельском хозяйстве – они нашли применение в качестве гербицидов (Изоксафлутол, Изоксабен) и пестицидов с дополнительным фунгицидным действием (Гимексазол) (Рисунок 2).

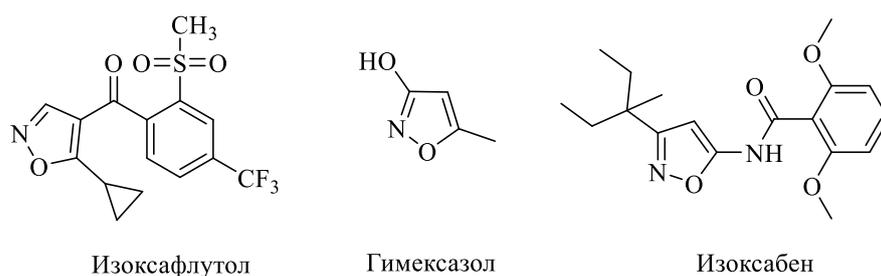


Рисунок 2. Примеры использования изоксазолов в сельском хозяйстве

В обзоре «Rings in Drugs» [76] отмечено, что изоксазол занимает 33-е место из ста малых циклов по частоте использования в лекарствах. Наблюдающийся в настоящее время повышенный интерес исследователей к синтезу изоксазолов с целью поиска новых биологически активных веществ отражен в обзорных работах последних четырёх лет [77-83]. В перечисленных ниже обзорах, вышедших с 2017 года, обобщена информация об

изоксазолах, обладающих антивирусной [84, 85], нейролептической [86] (Рисунок 3), противораковой [87] активностью, а также проявляющих свойства регуляторов иммунных функций [88].

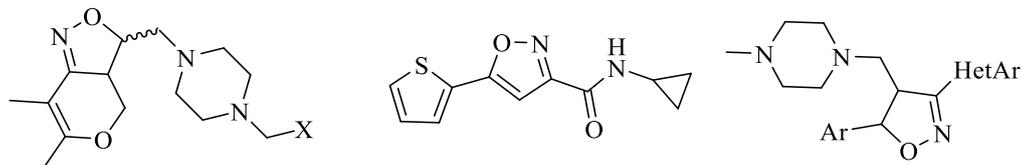


Рисунок 3. Некоторые примеры изоксазолов и изоксазолинов, проявляющих психоактивные свойства из работы [86].

Известны многочисленные природные соединения, содержащие изоксазольное ядро, обладающие разнообразной биологической активностью. Например, в обзоре [89] систематизированы данные о природных алкалоидах, содержащих в своей структуре изоксазолиновый или изоксазольный циклы. В работе [90] сообщается о том, что из грибов семейства *Amanitaceae* (мухомор) выделены иботеновая кислота и мусцимол, ответственные за психоактивное и нейротоксическое действие грибов (Рисунок 4). Из культур актинобактерий *Streptomyces orchidaceus* выделен циклосерин, нашедший применение в качестве антибиотика широкого спектра действия.



Рисунок 4. Изоксазолы и изоксазолины с антибактериальным и нейротоксическим действием из природных объектов

В опубликованной в прошлом году работе сообщается, что из природных миксобактерий *coralloccoccus* были выделены изоксазолы **168-171** [91] (Рисунок 5). Соединение **168** обладает слабой антигрибковой и цитотоксической активностью, в то время как биологическую роль соединений **169-171** еще предстоит установить.

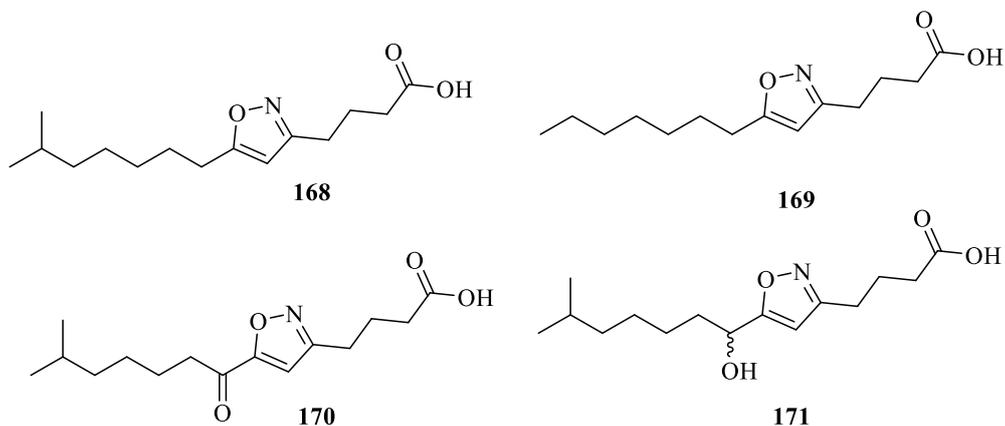


Рисунок 5. Изоксазолы из природных миксобактерий *Coralloccoccus*

Аэротинин [92], содержащийся в морских губках, обладает антимикробным действием и цитотоксической активностью в отношении различных линий раковых клеток. Недавно исследователи получили из мицелия *Trichoderma asperellum* сесквитерпен циклонеризон, содержащий изоксазольный цикл, подавляющий рост морского фитопланктона [93] (Рисунок 6).

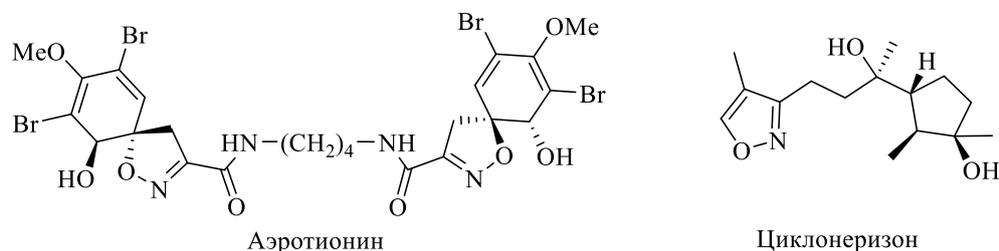


Рисунок 6. Изоксазолы и изоксазолины из природных объектов

Особое место среди производных изоксазолов занимают антибактериальные препараты, прошедшие клинические испытания и используемые в медицинской практике для терапии бактериальных инфекций. Например, пенициллины (Рисунок 7), модифицированные изоксазольным циклом: оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуфлоксациллин, а также упоминавшиеся выше Сульфазурозол и Сульфаметоксазол.

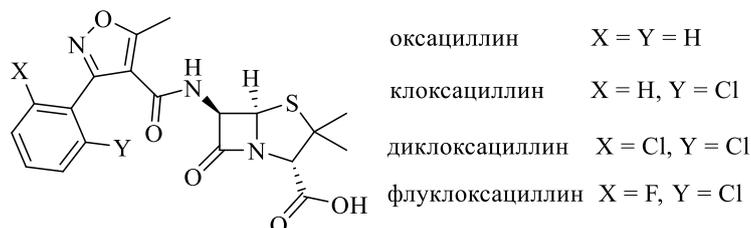


Рисунок 7. Изоксазол-содержащие антибиотики пенициллинового ряда

В настоящее время идет активный поиск новых производных изоксазолов, обладающих антипаразитарным **174** [94], антимикробным, в том числе противотуберкулезным действием [95, 96]. Так, недавно обнаружено, что производные 4-(изоксазол-5-ил)-2-аминотиазола **172**, **173** проявляют хорошую противотуберкулезную активность (МИК₉₀ < 4 мкг/мл). Некоторые примеры таких соединений показаны на Рисунке 8.

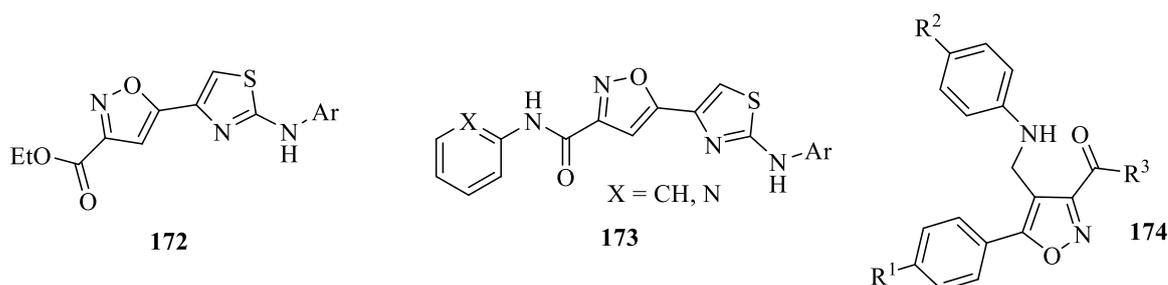


Рисунок 8. Избранные примеры соединений с антитуберкулезной активностью

В работе [97] авторы показали, что производные изоксазола **175** проявили хорошую антимикробную активность в отношении грамположительных (*Bacillus sphaericus*) и грамотрицательных (*Klebsiella aerogenes*) бактерий по сравнению с известным противомикробным препаратом Ципрофлоксацин (Рисунок 9). Также эти соединения показали хорошую противогрибковую активность в сравнении с препаратом Клотримазол.

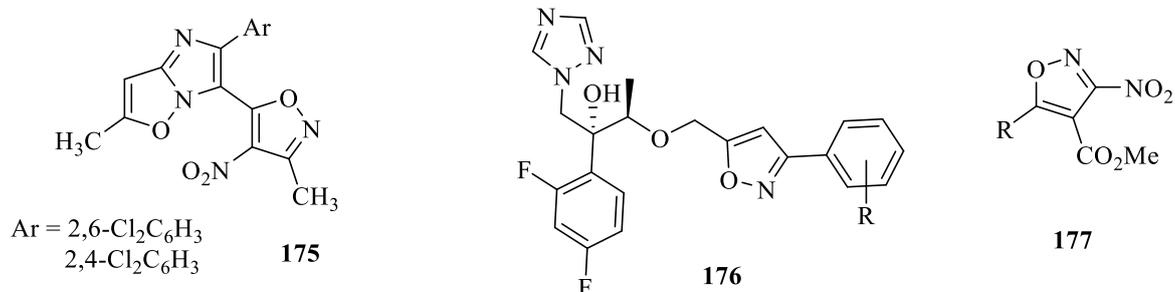


Рисунок 9. Примеры изоксазолов с антибактериальными **175**, антигрибковыми **175**, **176** и антипаразитарными **177** свойствами, опубликованные в работах 2020-2022 гг.

В работе [98] авторы обнаружили у производных изоксазола **176** противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и *Candida parasilosis*, в ряде случаев превосходящую таковую для известного противогрибкового препарата Флуконазол.

Новые производные 3-нитроизоксазолов **177**, обладающие антипаразитарным действием, опубликованы в работе [99]. Обнаружено, что полученные соединения подавляют размножение *Leishmania donovani* в более низких концентрациях, чем существующий препарат сравнения Милтефозин.

Один из перспективных подходов к созданию антибактериальных препаратов заключается в получении «гибридов»: соединений, включающих в свою структуру два или более фрагментов, обладающих разными фармакологическими функциями [100]. Этот способ позволяет преодолеть перекрестную резистентность к лекарствам, расширить биологический спектр действия, снизить токсичность и повысить эффективность по сравнению с исходными компонентами.

Гибридные молекулы с антимикробными свойствами, опубликованные в недавних работах [95, 96, 101-103], сочетающие в одной молекуле изоксазольный цикл и другие фармакофорные фрагменты, представлены на Рисунке 10.

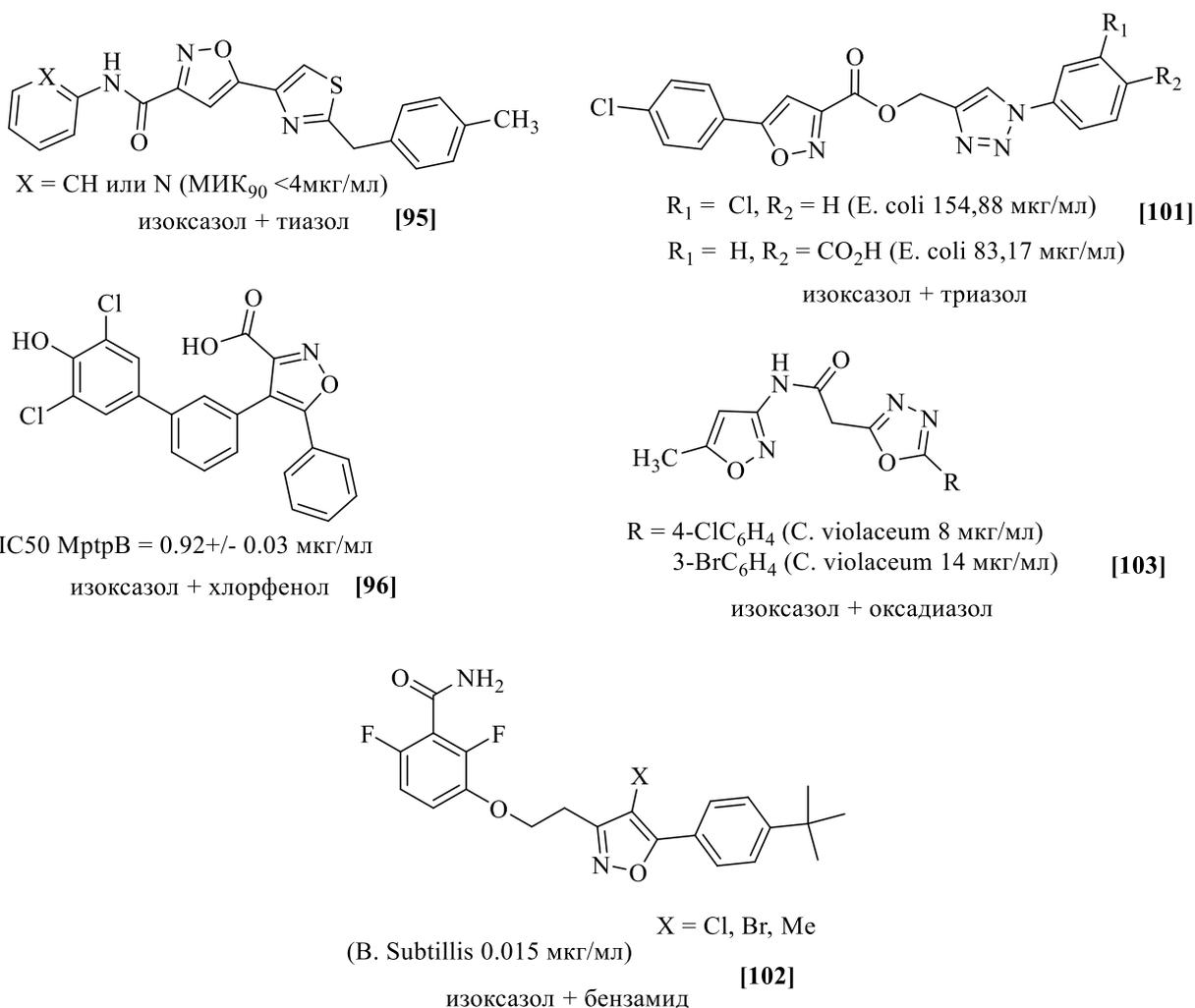


Рисунок 10. Изоксазолсодержащие гибриды с антимикробными свойствами. Для изображенных структур приведена минимальная ингибирующая концентрация.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что производные изоксазолов весьма перспективны для создания антимикробных препаратов и других лекарственных средств. Большой поток публикаций последних лет свидетельствует об актуальности поиска новых антимикробных агентов в ряду производных изоксазола. При этом особенно интересным является создание «гибридных» структур, сочетающих различные синтетические и природные фармакологически активные фрагменты в одной молекуле.

Подводя итог обзору литературы, можно отметить, что высокая реакционная способность нитрилоксидов, по отношению к субстратам с кратными связями, с успехом используется химиками-синтетиками для получения разнообразных гетероциклических соединений. Потребность в синтезе гетероциклов на основе нитрилоксидов, в частности, изоксазолов, обусловлена широким спектром биологической активности, обнаруженной для этих соединений.

Глава 2. Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность (обсуждение результатов)

Из анализа литературных данных, представленного в главе 1, можно сделать вывод о том, что нитрилоксиды представляют собой интересный и важный в синтетическом плане класс высоко реакционноспособных интермедиатов для современной органической химии. Благодаря их способности вступать в реакции циклоприсоединения к субстратам, содержащим не только кратные связи углерод–углерод, но и связи углерод–гетероатом, стал доступен ряд разнообразных азолов.

При этом следует отметить, что среди всего многообразия алкенов, содержащих у двойной связи уходящую группу, в реакциях с нитрилоксидами основное внимание исследователей уделялось алкенам с поляризованной связью $C=C$, то есть активированным субстратам. Циклоприсоединение к галогенэтенам со слабополярной углерод–углеродной связью представлено в литературе единичными работами и систематически не изучено.

2.1. Взаимодействие нитрилоксидов с неактивированными хлоралкенами

При промышленном производстве хлорорганических соединений образуется большое количество отходов, требующих утилизации. Так, например, основными летучими компонентами таких отходов при производстве эпихлоргидрина хлорным способом являются 1,2,3-трихлорпропан и продукты его дегидрохлорирования – 2,3- и 1,3-дихлорпропены. Разные авторы в своих работах предлагали различные варианты рационального использования 2,3-дихлорпропена для получения полезных продуктов. Например, осуществлен синтез бис(хлораллил)сульфидов [104] – строительных блоков для химии сераорганических соединений. Другим способом химической трансформации таких алкенов может быть синтез изоксазолов в результате их реакции с нитрилоксидами. До наших исследований в литературе было опубликовано всего два примера использования 2,3-дихлорпропена (2,3-ДХП) в синтезе 5-(хлорметил)-изоксазолов. Так, описана его реакция с полученным *in situ* бромнитрилоксидом [105] и стабильным 2,6-дихлорфенилнитрилоксидом [106] с выходами целевых изоксазолов 81% и 65%, соответственно.

С другой стороны, (хлорметил)изоксазолы, которые могут быть получены в реакциях 2,3- и 1,3-дихлорпропенов с нитрилоксидами, являются востребованными строительными блоками в медицинской химии, позволяющими ввести изоксазольный

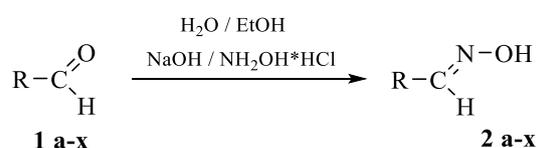
фрагмент в различные молекулы. Используемые в настоящее время методы синтеза (хлорметил)изоксазолов базируются в основном на медь-катализируемых реакциях нитрилоксидов с более дорогим хлористым пропаргилом.

2.1.1 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 2,3-дихлорпропену (2,3-ДХП)

Из данных литературного обзора (глава 1), а также монографии [107] известно, что нитрилоксиды присоединяются к терминальным алкенам региоселективно, с образованием исключительно 3,5-дизамещенных изомеров изоксазолинов. Наличие в молекуле 2,3-дихлорпропена у двойной С=С-связи уходящей группы (атома хлора) позволит легко получить целевые изоксазолы дегидрохлорированием образующихся на первой стадии изоксазолинов. Для генерирования нитрилоксидов мы воспользовались простым и наиболее распространенным способом – дегидрохлорированием соответствующих хлорангидридов гидроксамовых кислот (хлороксимов).

Исходные оксимы **2** получали из альдегидов и гидрохлорида гидроксиламина с использованием условий, опубликованных в работе [108] (Схема 2.1).

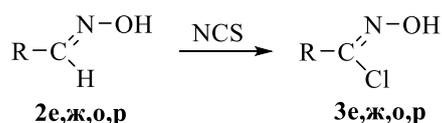
Схема 2.1



R = *n*-C₇H₁₅ (**а**), Cy (**б**), Ph (**в**), PhCH=CH (**г**), 4-FC₆H₄ (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**), 2-ClC₆H₄ (**ж**), 4-BrC₆H₄ (**з**), 4-MeC₆H₄ (**и**), 4-NCC₆H₄ (**к**), 4-MeOC₆H₄ (**л**), 2-MeOC₆H₄ (**м**), 4-НОС₆H₄ (**н**), 2-НОС₆H₄ (**о**), 4-NO₂C₆H₄ (**п**), 2-NO₂C₆H₄ (**р**), 2,6-Cl₂C₆H₃ (**с**), 5-NO₂-фуран-2-ил (**т**), 3-ОМе-4-НОС₆H₃ (**у**), Me (**ф**), 2-ОН-4-МеОС₆H₃ (**х**)

Хлорангидриды гидроксамовых кислот (хлороксимы) **3** получали окислением соответствующих оксимов N-(хлор)сукцинимидом (Схема 2.2) [108]. Хлороксим **3о** получали по методике, описанной в работе [109].

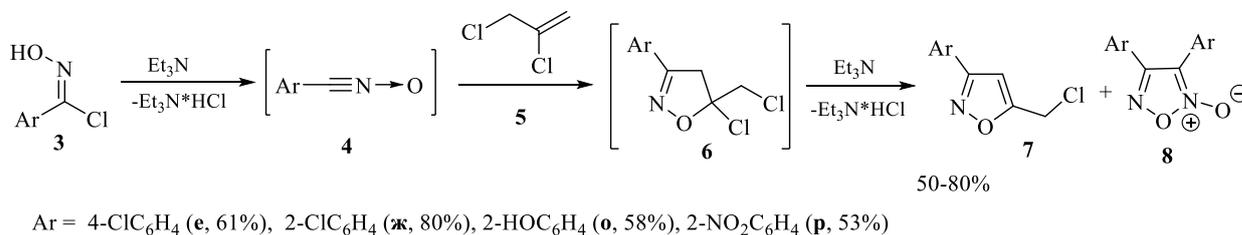
Схема 2.2



Затем на примере упомянутых выше представителей проводили поиск оптимальных условий циклоприсоединения. Для этого сначала хлороксимы **3е,ж,о,р** в растворе

1,4-диоксана дегидрохлорировали триэтиламино с образованием нитрилоксидов (Схема 2.3). Выделяющийся в результате реакции гидрохлорид триэтиламина практически не растворяется в диоксане и удаляется фильтрованием.

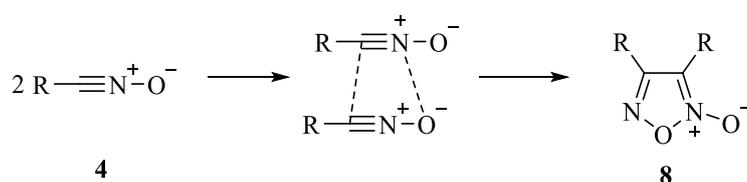
Схема 2.3



Полученный раствор нитрилоксида в диоксане далее немедленно использовали для синтеза изоксазолов (Схема 2.3). Установлено, что при комнатной температуре в растворе диоксана реакция протекает неэффективно: медленно и с низкой конверсией нитрилоксидов в целевые изоксазолы. Изменив условия далее реакцию осуществляли путем прикапывания в течение 1 часа раствора нитрилоксида к нагретому до 90°C 2,3-дихлорпропену (2,3-ДХП) (масляная баня). Хлороксим и триэтиламин брали с 30%-ным мольным избытком. Такая процедура введения нитрилоксида в реакционную смесь использовалась с целью создания в реакторе локального избытка субстрата – 2,3-ДХП – и минимизации, таким образом, побочного процесса сдвигания неустойчивых нитрилоксидов в фуроксаны **8** [110].

Несмотря на предпринятые попытки избежать образования фуроксанов, конверсия нитрилоксидов в димеры **8** в исследуемых реакциях всё же оставалась значительной. Особенно это касалось арилнитрилоксидов, не содержащих заместителей в *орто*-положениях бензольного кольца. Из литературы [10] известно, что склонность нитрилоксидов к сдвиганию в фуроксаны уменьшается с увеличением объёма заместителя (стерических препятствий) у нитрилоксидной группы. Некоторые нитрилоксиды настолько активны, что не могут быть получены не только в чистом виде, но даже и в виде растворов. Так, время полного сдвигания в фуроксаны **8** низших алкилнитрилоксидов при температуре 18°C составляет менее одной минуты [10] (Схема 2.4).

Схема 2.4



Дополнительным осложняющим фактором при разделении реакционной смеси методом препаративной колоночной хроматографии стало то, что факторы удерживания (R_f) целевых изоксазолов и побочно образующихся фуроксанов во многих случаях близки, что усложняет процесс разделения, требует использования большего количества силикагеля и элюента. Таким образом, мы посчитали предложенный метод недостаточно эффективным для синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов.

Совершенствуя далее условия проведения реакции, мы обнаружили, что увеличение мольного соотношения между нитрилоксидом и субстратом до 1:2 и более приводит к уменьшению выхода побочных фуроксанов. Целью дальнейшей оптимизации условий также было упростить процедуру синтеза изоксазолов и, по возможности, избежать использования растворителя и органического основания. В итоге мы предложили простой одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изоксазолов напрямую из альдоксимов и 2,3-ДХП [111] (Схема 2.5).

Схема 2.5

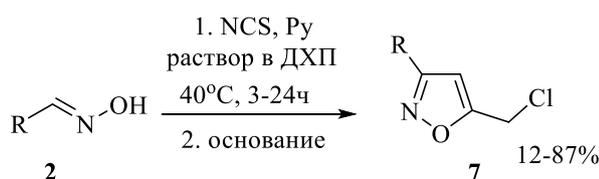


Таблица 2.1.

R	Выход, % (метод) ¹	R	Выход, % (метод) ¹
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ (а)	86 (А) 52 (Б)	4-МеОС ₆ Н ₄ (л)	78 (А)
цикло-C ₆ H ₁₁ (б)	86 (А)	2-МеОС ₆ Н ₄ (м)	74 (А)
Ph (в)	87 (А) 77 (Б)	4-НОС ₆ Н ₄ (н)	18 (А)
PhCH=CH (г)	57 (А) 65 (Б)	2-НОС ₆ Н ₄ (о)	23 (А) 45 (В)
4-FC ₆ Н ₄ (д)	76 (А)	4-O ₂ NC ₆ Н ₄ (п)	52 (А)
4-ClC ₆ Н ₄ (е)	81 (А) 84 (В)	2-O ₂ NC ₆ Н ₄ (р)	73 (А)
2-ClC ₆ Н ₄ (ж)	74 (А)	2,6-Cl ₂ C ₆ Н ₃ (с)	65 (А)
4-BrC ₆ Н ₄ (з)	60 (А)	5-NO ₂ -фуран-2-ил (т)	12 (А)
4-МеС ₆ Н ₄ (и)	89 (А)	Me (ф)	62 (А)
4-NCC ₆ Н ₄ (к)	65 (А)		

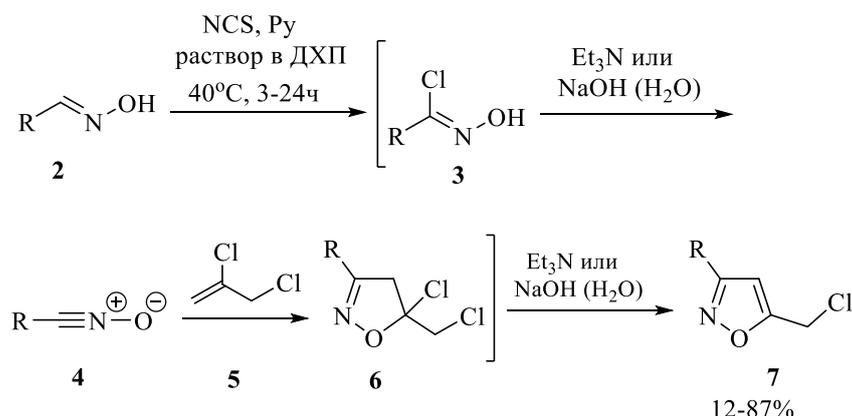
¹Метод А (основание Et₃N), метод Б (основание водный NaOH), метод В (использовали заранее полученный хлороксим 3).

Для осуществления превращений мы предложили использовать 2,3-ДХП в качестве растворителя при хлорировании оксимов **2** N-хлорсукцинимидом и как субстрат в последующей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 2.5). Синтез N-гидроксимидоилхлоридов **3** и далее из них нитрилоксидов проводили последовательно в одном реакторе без выделения промежуточных соединений.

Синтез хлороксимов **3** в растворе 2,3-ДХП аналогичен известным литературным методикам хлорирования альдоксимов в CH_2Cl_2 или CHCl_3 в присутствии каталитических количеств пиридина [109, 112-114]. В выбранных условиях мы не наблюдали каких-либо побочных реакций хлорирования 2,3-ДХП или присоединения N-хлорсукцинимиды по двойной C=C-связи 2,3-ДХП. Хлорирование алифатических альдоксимов протекает, как правило, быстрее, чем ароматических, и завершается за 3-4 часа.

Далее, при добавлении двух эквивалентов основания, происходит каскад превращений, сопровождающийся выделением большого количества теплоты, представленный на Схеме 2.6

Схема 2.6



На первой стадии хлороксимы **3** дегидрохлорируются с образованием нитрилоксидов **4**, которые реагируют с 2,3-ДХП **5**, давая изоксазолины **6**. Действие второго эквивалента основания приводит к ароматизации изоксазолинов **6** в изоксазолы **7**. После проведения реакций избыток 2,3-ДХП отгоняется при пониженном давлении и может быть использован повторно.

В качестве основания мы использовали Et_3N (метод А) или водный раствор NaOH (метод В). Выходы целевых изоксазолов **7в,г** слабо зависят от природы основания (Таблица 2.2). В то же время, смена органического основания на щелочь драматически снижает выход 3-алкилизоксазолов **7а,ф** вероятно, за счет побочных реакций с участием активной метиленовой группы или гидролиза хлороксима **3**.

Выходы изоксазолов **7** в зависимости от природы основания, %.

основание	7a	7b	7г	7ф
Et ₃ N (<i>метод А</i>)	86	87	57	62
NaOH (<i>метод Б</i>)	52	77	64	8

Специальным экспериментом мы определили, что 2,3-ДХП не подвергается дегидрохлорированию до хлористого пропаргила при действии триэтиламина или водного раствора NaOH в условиях реакции. Так, при длительном выдерживании раствора Et₃N в 2,3-ДХП при комнатной температуре не обнаружено никаких изменений (контроль методом ПМР). Следовательно, образующиеся *in situ* нитрилоксиды вступают в реакцию циклоприсоединения именно с 2,3-дихлор-1-пропеном.

Учитывая высокую склонность к димеризации в фуроксаны, генерирование нитрилоксидов **4** в растворе 2,3-ДХП, то есть в условиях многократного мольного избытка субстрата, благоприятно сказывается на конверсии **4** в изоксазолы **7**. Так, в оптимальных условиях мы не наблюдали образования фуроксанов.

На примере изоксазолов **7e** и **7o** мы сравнили эффективность методов синтеза гетероциклов **7** из разных исходных реагентов: оксимов **2** (*метод А*) и хлороксимов **3** (*метод В*). Для 3-(4-хлорфенил)изоксазола **7e** оба метода дают близкие результаты (выходы 81% и 84% для методов А и В соответственно). Однако, выход изоксазола **7o** из заранее полученного хлороксима **3o** оказался существенно выше, по сравнению с методом А (45% против 23%). Это связано, очевидно, с низкой эффективностью получения хлороксима **3o** в растворе ДХП по сравнению с CHCl₃.

К сожалению, нам не удалось распространить этот метод синтеза на оксимы фурфурола и тиофен-2-карбальдегида. Хлорирование оксима фуран-2-карбальдегида NCS в среде ДХП идет преимущественно в положение 5 кольца и затем крайне медленно по альдоксимной группе, сопровождаясь интенсивным осмолением. Похожая проблема описана в литературе [115] при проведении реакции в растворе CH₂Cl₂. Аналогичное хлорирование оксима тиофен-2-карбальдегида в среде ДХП двумя эквивалентами NCS приводит, после добавления основания, к трудноразделимой смеси 3-(тиен-2-ил) и 3-(5-хлортиен-2-ил)-5-хлорметилизоксазолов и неидентифицированных примесей.

Строение полученных соединений **7** доказано методами ЯМР спектроскопии и хромато-масс спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ПМР присутствуют характерные синглеты групп CH₂Cl при 4.56–4.70 м.д. и СН-протона четвертого положения изоксазольного цикла при 6.14–6.16 м.д. для 3-алкил-

изоксазолов **7а,б,ф** и 6.45-6.78 м. д. для 3-арилизоксазолов. Сигналы атомов углерода C-4 изоксазольного цикла соединений **7б,г,д,п,р,о** наблюдаются при 101-105 м. д., а углеродов C-3,5 – в области 160-168 м. д. Спектры ЯМР ^1H известных изоксазолов **7б,в,л,д,е,ф** соответствуют литературным [116, 117].

Таким образом, в настоящей работе развит альтернативный однореакторный способ получения 3-замещенных 5-хлорметилизоксазолов из простых доступных исходных соединений – альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена [118].

2.1.1.1 Использование оксона в синтезе 5-(хлорметил)изоксазолов

Несмотря на все преимущества, описанные в методе выше, выход некоторых хлорметилизоксазолов оказался весьма умеренным, это соединения **7п** (52%), **7о** (45%). Кроме того, важно отметить, что используемые реагенты NCS и Et_3N нельзя отнести к дешевым и экологически безопасным. В связи с этими, мы решили рассмотреть альтернативные варианты окисления оксимов до нитрилоксидов.

В литературе описаны способы трансформации альдоксимов в нитрилоксиды, которые включают использование различных органических и неорганических окислителей, например N-хлорсукцинимид [54], *трет*-бутилгипоиодита [119], бромита натрия [120], соединений гипервалентного иода [121] и других, а также электрического тока [70].

В современном органическом синтезе всё чаще находит применение доступный и экологичный окислитель оксон [122], в том числе и в синтезе гетероциклических соединений [123]. Как уже было показано в литературном обзоре (Глава 1.3.1., схема 1.10), недавно был опубликован перспективный способ получения изоксазолинов и изоксазолов из нитрилоксидов, полученных *in situ* окислением альдоксимов системой оксон– NaCl – Na_2CO_3 в водном ацетонитриле [22]. К достоинствам метода можно отнести дешевизну, низкую токсичность и высокую стабильность этого неорганического окислителя.

В настоящей работе с целью оптимизации метода синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов мы попытались применить систему оксон– NaCl – Na_2CO_3 для превращения оксимов в нитрилоксиды с последующим их циклоприсоединением к 2,3-ДХП (Схема 2.7). Оказалось, что использование предложенных в работе [122] условий приводит к сложной смеси продуктов с содержанием целевого изоксазола **7л** всего 15% (по ЯМР ^1H) (Таблица 2.3, строка 1).

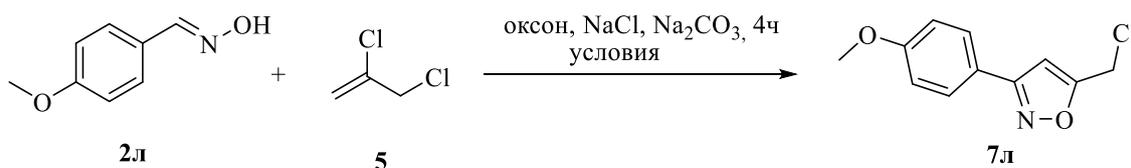


Таблица 2.3

Оптимизация условий синтеза на примере соединения **7л**^a

№	Мольное отношение 2л : ДХП	Растворитель, v/v	Способ добавления Na ₂ CO ₃	Выход 7л, %
1	1:2	MeCN : H ₂ O = 20 : 1	сразу всё количество	15 ^б
2	1:25	ДХП : H ₂ O = 1 : 1	сразу всё количество	51 ^б
3	1:25	ДХП : H ₂ O = 1 : 1	10 порций по 1/10 от расчетного количества в течение 2 часов	92 ^б

^aРеагенты и условия: к раствору 2 ммоль оксима **2л** в 10 мл растворителя добавляли 0.1 ммоль ТЭБАХ (только для опытов 2 и 3), 1.4 ммоль NaCl, 2 ммоль оксона, 5 ммоль Na₂CO₃, перемешивание при комнатной температуре

^бвыход по ЯМР ¹H

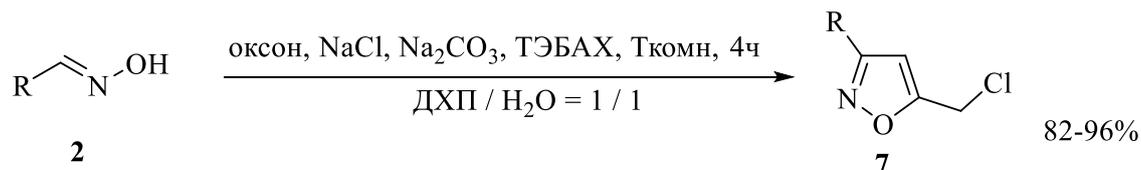
^ввыход после колоночной хроматографии

Варьируя условия проведения реакции, мы попробовали исключить присутствие органического растворителя ацетонитрила, используя избыток 2,3-ДХП в качестве реагента и растворителя (таблица 2, строка 2). Так, мы нашли, что реакция протекает весьма эффективно в двухфазной системе 2,3-ДХП – вода в присутствии ТЭБАХ в качестве катализатора межфазного переноса. Выход **7л** увеличился до 51%, однако всё еще оставался неприемлемо низким по сравнению с методом, предложенным нами ранее (78%) [108]. Оксон представляет собой тройную кислую соль моноперсульфата калия состава 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄, относительно устойчивую в кислой среде и разлагающуюся с выделением кислорода при pH 9. В связи с этим, добавление сразу всего расчетного количества основания в реакционную смесь (как было предложено в оригинальной работе [22]) приводит к интенсивному разложению оксона и снижению выхода целевых соединений. Мы экспериментально определили, что наиболее оптимальным способом введения соды является добавление её порциями, с интервалом в 10-15 минут, в течение 2 часов (таблица 2, строка 3).

Использование избытка субстрата (2,3-ДХП) в качестве реагента и растворителя положительно сказывается на хемоселективности реакции. В условиях многократного мольного избытка субстрата мы не обнаружили образования фуроксанов даже в следовых количествах. После завершения реакции избыток 2,3-ДХП регенерируется отгонкой и может быть использован повторно.

С целью определения границ применимости метода мы протестировали ряд альдоксимов в найденных оптимальных условиях проведения реакции (Схема 2.8).

Схема 2.8

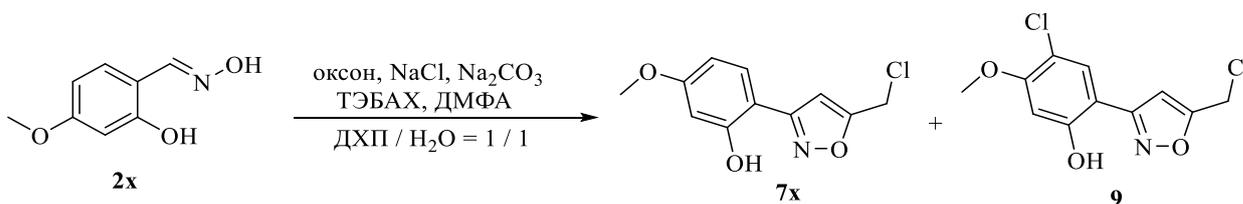


R	Выход, %	R	Выход, %
цикло-C ₆ H ₁₁ (б)	96	4-(ОН)C ₆ H ₄ (н)	40
C ₆ H ₅ (в)	96	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (п)	82
4-BrC ₆ H ₄ (з)	72	5-NO ₂ -фуран-2-ил (т)	31
4-CNC ₆ H ₄ (к)	65	3-МеО-4-(ОН)C ₆ H ₃ (у)	55
4-МеОС ₆ H ₄ (л)	92		

Реакции начинаются при комнатной температуре и идут с выделением тепла. Для оксимов, малорастворимых в ДХП, допустимо добавление небольшого количества ДМФА для гомогенизации реакционной смеси. Следует отметить, что для бензальдоксимов, содержащих электронодонорные заместители, возможна побочная реакция электрофильного хлорирования бензольного кольца, усиливающаяся при повышении температуры реакционной среды. Так, реакцию оксима **2** следует проводить при охлаждении на водяной бане с T=10-15°C, иначе целевой продукт **7** оказывается загрязнен 3-(4-метокси-3-хлорфенил)-5-(хлорметил)изоксазолом – продуктом хлорирования бензольного кольца (до 5 мол.%). Если оксим содержит два электронодонорных заместителя, избежать реакции хлорирования не удаётся даже при охлаждении. Например, оксим 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида **2x** в исследуемой реакции даёт смесь целевого 5-метокси-2-(5-(хлорметил)изоксазол-3-ил)фенола **7x** и его хлорированного производного

– 5-метокси-4-хлор-2-(5-(хлорметил)-изоксазол-3-ил)фенола **9** в соотношении **7x** : **9** = 3 : 1, с общим выходом 55% (Схема 2.9).

Схема 2.9



Индивидуальные продукты **7x** и **9** удалось выделить в чистом виде с помощью колоночной хроматографии (силикагель, эфир/гексан = 1/2).

Предложенный метод выгодно отличается от опубликованного нами ранее [108]: время реакции сокращается с 24 до 4 часов, не требуется использования органического окислителя NCS и основания триэтиламина. Выходы целевых 5-(хлорметил)изоксазолов и их чистота также оказываются выше. Например, выход 3-(4-нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазола **7п** возрастает с 52% до 82%. Проверена масштабируемость метода на загрузках оксима до 30 ммоль без потери выхода [124].

2.1.2 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлорпропену (1,3-ДХП)

1,3-ДХП, наряду с 2,3-ДХП является отходом хлорорганической промышленности и также требует утилизации. Так, при дегидрохлорировании 1,2,3-трихлорпропана неизбежно образуется смесь 2,3-ДХП и 1,3-ДХП с преобладанием первого, однако, соотношение компонентов в смеси зависит от условий проведения реакции и типа использованного катализатора межфазного переноса [125].

С другой стороны, нам хотелось экспериментально оценить влияние стерических и электронных эффектов на регионаправленность циклоприсоединения нитрилоксидов к неактивированным интернальным хлоралкенам на примере 1,3-ДХП.

Проанализируем стерические и электронные эффекты заместителей в 1,3-ДХП. По сравнению с 2,3-ДХП этот алкен должен быть менее активным в реакциях циклоприсоединения, так как оба атома углерода двойной связи содержат заместители, что создает стерические препятствия (Рисунок 11). Если хлорметильная группа обладает бóльшим стерическим эффектом, чем атом хлора, то предпочтительно должен образовываться 5-хлорметил-изоксазолин (ПС-Б).

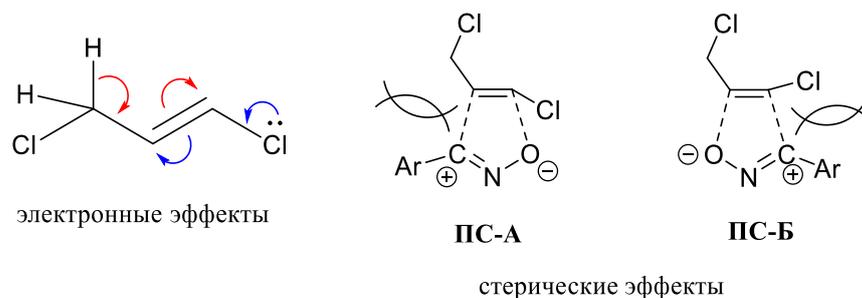
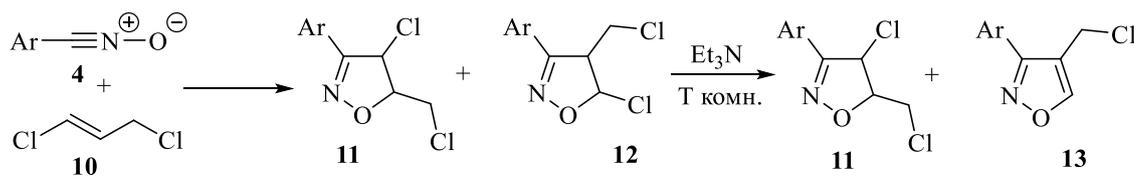


Рисунок 11. Стерические и электронные эффекты в молекуле 1,3-дихлорпропена-2. (ПС - переходное состояние).

Анализ электронных эффектов в субстрате говорит о наличии мезомерного эффекта атома хлора, который явно сильнее поляризует двойную C=C-связь, чем эффект сверхсопряжения хлорметильной группы. Вследствие этого, на центральном атоме углерода 1,3-ДХП будет частичный отрицательный заряд, что должно привести к его атаке положительно заряженным атомом углерода нитрилоксидной группы (ПС-А). Таким образом, можно сделать вывод, что в 1,3-ДХП стерический и электронный эффекты оказывают разнонаправленное действие. До постановки эксперимента затруднительно однозначно сказать, какой из двух эффектов (стерический или электронный) окажется преобладающим, а значит, невозможно ответить на вопрос, какой изомер изоксазолина будет образовываться.

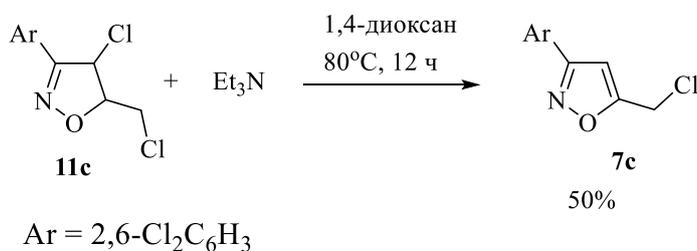
Для проведения эксперимента предварительно были получены нитрилоксиды (4е, ж, с) в индивидуальном виде. Для этого реакционную колбу с раствором хлороксима в диэтиловом эфире помещали в водяную баню с $T=5-10^{\circ}\text{C}$, к охлажденному раствору добавляли эквимольное количество триэтиламина, перемешивали 5 минут, выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали на воронке Шотта, фильтрат упаривали в вакууме без нагревания (во избежание димеризации нитрилоксида). Остаток немедленно заливали избытком (20-30 экв) 1,3-ДХП и оставляли при комнатной температуре на 48 часов, или нагревали 90°C 1 час (Схема 2.10). После проведения реакции избыток 1,3-ДХП регенерировали отгонкой при пониженном давлении (может быть использован повторно, аналогично описанному выше 2,3-ДХП).



Ar	Отношение 11:12	Выход, %	
		11	13
4-ClC ₆ H ₄ (e)	48 : 52	27	30
2-ClC ₆ H ₄ (ж)	47 : 53	24	40
2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (с)	35 : 65	29	53

Эксперимент показал, что реакция приводит к смеси 4-хлорметил- и 5-хлорметил-изоксазолинов (**12** и **11**) в соотношении от 65:35 до 52:48 в зависимости от заместителя в структуре нитрилоксида (определено по реперным сигналам в спектрах ЯМР ¹H), а также сопровождается образованием побочного продукта димеризации нитрилоксидов.

Далее мы попытались превратить полученные изоксазолины в изоксазолы. Для этого к раствору смеси изоксазолинов в ДХП добавили избыток триэтиламина. Оказалось, что 4-хлорметилизоксазолин **12** дегидрохлорируется полностью при комнатной температуре, тогда как 5-хлорметилизоксазолин **11** в этих условиях остаётся неизменным. Оба типа продуктов (**11** и **13**) выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией и охарактеризованы физико-химическими методами. На примере **11с** показано, что дегидрохлорирование изоксазолинов **11** идёт только при длительном нагревании в 1,4-диоксане в присутствии избытка Et_3N и с выходом 50% приводит к 5-(хлорметил)-изоксазолу **7с** (Схема 2.11).



Низкий выход можно объяснить тем, что реакцию приходится вести в достаточно жестких условиях в присутствии избытка Et_3N . В таких условиях возможна кватернизация

триэтиламина образующимся хлорметил-изоксазолом **7с** (похожие реакции 5-(хлорметил)-изоксазолов с аминами рассмотрены нами далее в главах **2.4.2**).

Разную склонность изоксазолинов **11** и **12** к дегидрохлорированию можно объяснить сильно отличающейся кислотностью СН-групп в положении 5 изоксазолина **11** и в положении 4 изоксазолина **12**. Так, в последнем случае у карбаниона, образующегося после отрыва протона из положения 4, возможно сопряжение с иминной группой изоксазолина, что приводит к выигрышу энергии и, следовательно, повышению СН-кислотности.

Выход образующихся соединений **11** и **13** зависит от устойчивости нитрилоксидов к сдвиганию в фуроксаны и увеличивается в ряду **4е**, **4ж**, **4с**, то есть возрастает с увеличением объёма заместителя у нитрилоксидной группы.

В специальном эксперименте мы сравнили реакционную способность 1,3- и 2,3-дихлорпропенов в реакциях циклоприсоединения нитрилоксидов на примере стабильного нитрилоксида **4с**. Для этого 1 ммоль индивидуального нитрилоксида **4с** растворяли при комнатной температуре в 2.5 мл соответствующего дихлорпропена (~27-кратный мольный избыток) и через указанные в Таблице 2.4 промежутки времени отбирали аликвоту. Взятые пробы немедленно вакуумировали (1 мм рт. ст.) для удаления субстрата и прекращения реакции, остаток анализировали методом ПМР.

Таблица 2.4

Конверсия нитрилоксида **4с** в продукты циклоприсоединения*

Время, мин	5	15	30	60
1,3-ДХП	4	10	16	33
2,3-ДХП	30	60	71	91

*конверсию **4с** оценивали по спектрам ПМР из отношения интегральной интенсивности алифатических протонов реперных групп продуктов реакции к суммарной интегральной интенсивности ароматических протонов.

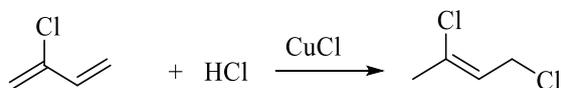
Из данных таблицы видно, что 2,3-ДХП вступает в реакцию с нитрилоксидом **4с** заметно быстрее, в сравнении с 1,3-ДХП.

2.1.3 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлорбутену-2 (1,3-ДХБ)

При производстве хлоропрена возможно протекание побочной реакции 1,4-присоединения хлороводорода к молекуле хлоропрена, катализируемое хлоридом

меди, что приводит к 1,3-ДХБ – еще одному отходу хлорорганической промышленности (Схема 2.12). Разработка путей создания полезных продуктов на базе таких отходов представляет собой актуальную задачу.

Схема 2.12



К тому же нам было интересно определить региоселективность циклоприсоединения нитрилоксидов к аналогу 1,3-дихлорпропена, содержащему стерически более нагруженную двойную связь (Рисунок 12).

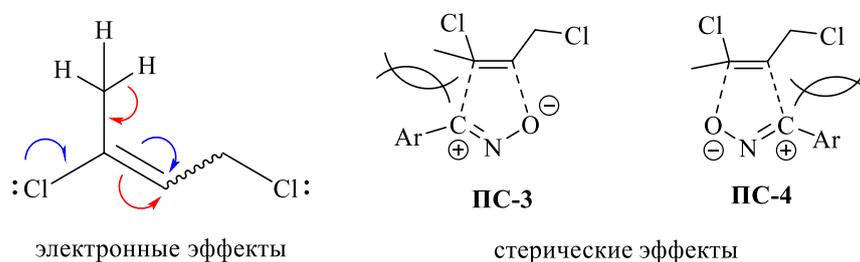
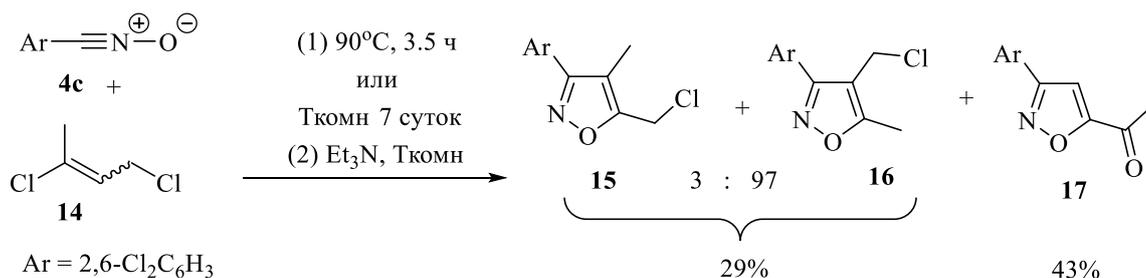


Рисунок 12. Стерические и электронные эффекты в молекуле 1,3-ДХБ. (ПС – переходное состояние).

Из анализа структуры (рисунок 12) можно сделать вывод, что электронные эффекты (мезомерный атома хлора и сверхсопряжения метильной группы) действуют согласованно, приводя к наведению частичного отрицательного заряда на наиболее стерически доступном атоме углерода двойной связи (С-2). Ориентацию атома углерода нитрилоксидной группы по стерически более доступному атому углерода двойной связи (ПС-4) также следует признать более вероятной. Таким образом, в структуре 1,3-ДХБ стерический и электронный факторы способствуют образованию 4-(хлорметил)-изоксазолина. Из-за низкой стерической доступности двойной связи такой алкен будет хуже вступать в реакцию циклоприсоединения, в сравнении с дихлорпропенами.

Реакцию проводили в растворе 1,3-ДХБ при 20-кратном мольном избытке субстрата, с предварительным выделением нитрилоксида в индивидуальном виде (Схема 2.13). При нагревании реакция завершается за 3.5 часа, тогда как при комнатной температуре на это требуется 7 суток.

Схема 2.13

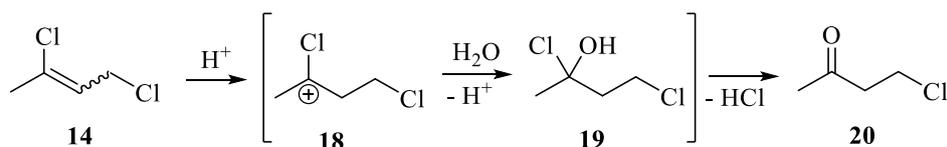


Как и ожидалось, реакция нитрилоксида **4c** с бутеном **14** оказалась значительно более региоселективной в сравнении с 1,3-ДХП, минорный изомер **15** был обнаружен лишь в следовых количествах. Соотношение продуктов **15** и **16** не зависит от условий проведения реакции.

Наряду с целевыми продуктами **15**, **16** происходит неожиданное образование 5-ацетилизоксазола **17**, который в количественном выражении оказался основным продуктом реакции. Изоксазол **17** был выделен в чистом виде колоночной хроматографией, его строение доказано данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. К тому же, спектральные характеристики этого соединения, ранее опубликованные в литературе [126], совпадают с полученными нами для соединения **17**.

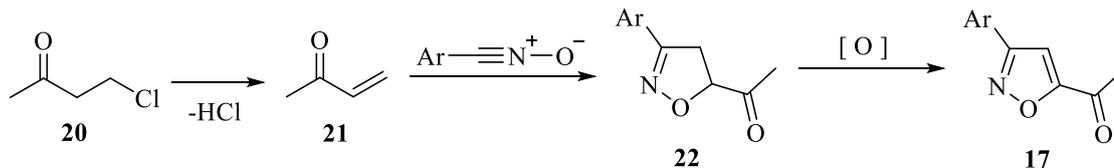
Мы предположили следующую схему образования продукта **17**. При хранении или в процессе перегонки в присутствии следов воды и хлороводорода возможен гидролиз 1,3-ДХБ по Схеме 2.14.

Схема 2.14



При тщательном анализе спектра ЯМР ^1H исходного бутена была обнаружена примесь в количестве ~ 3 мол%, характеризующаяся сигналами с химсдвигами 2.20 (с), 2.93 (т), 3.73 (т) м.д., что соответствует опубликованному спектру 4-хлорбутан-2-она **20** [127]. Оказалось, что температура кипения кетона **20** совпадает с температурой кипения 1,3-ДХБ, таким образом, перегонкой их разделить невозможно.

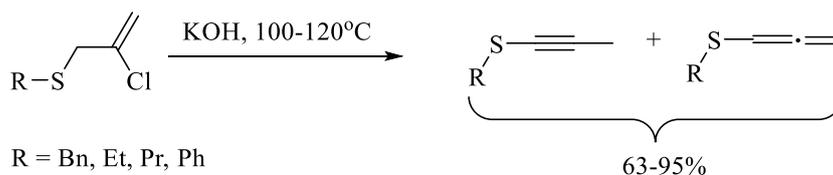
Дегидрохлорирование кетона **20** может привести к метилвинилкетону **21**, который, являясь терминальным алкеном, легко и региоселективно взаимодействует с нитрилоксидом, давая 5-(ацетил)изоксазолин **22** (Схема 2.15).



Далее изоксазолин **22** окисляется кислородом воздуха, приводя к изоксазолу **17**. В литературе есть прецеденты необычно лёгкого самопроизвольного окисления ацетилизоксазолинов в изоксазолы, особенно если в положении 3 содержится именно 2,6-дихлорфенильный заместитель [128]. Таким образом, примесь, находящаяся в исходном 1,3-ДХБ, более активная в реакции циклоприсоединения, даёт основной продукт исследуемой реакции.

2.1.4 Циклоприсоединение нитрилоксидов к бис(2-хлораллил)сульфиду

Бис(2-хлораллил)сульфид является первичным полупродуктом переработки хлорорганических отходов в полезные продукты, получающийся путем замещения аллильного атома хлора на атом серы. Хлораллилсульфиды могут быть источниками ацетиленовых сульфидов [129], которые зарекомендовали себя как ценные реагенты на пути получения разнообразных органических и элементоорганических соединений.



Другим возможным способом использования (хлораллил)сульфидов является их функционализация по двойной C=C-связи. Благодаря наличию уходящей группы у двойной связи такие сульфиды можно рассматривать как дешевые и доступные синтетические эквиваленты ацетиленовых сульфидов. Метод синтеза бис(2-хлораллил)сульфида **23** разработан ранее сотрудниками нашей лаборатории [104] на основе реакции 2,3-ДХП и элементарной серы в системе $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{KOH}$. Образцы были нам предоставлены к.х.н. В.С. Никоновой.

Бис(2-хлораллил)сульфид **23** можно рассматривать как бифункциональный представитель типичных терминальных алкенов, от которых в реакциях с нитрилоксидами следует ожидать высокой региоселективности циклоприсоединения. С целью получения

бис(изоксазолиметил)сульфидов в одну препаративную стадию, мы изучили реакции нитрилоксидов **4е,ж,о** с сульфидом **23** (Схема 2.16, Таблица 2.5).

Схема 2.16

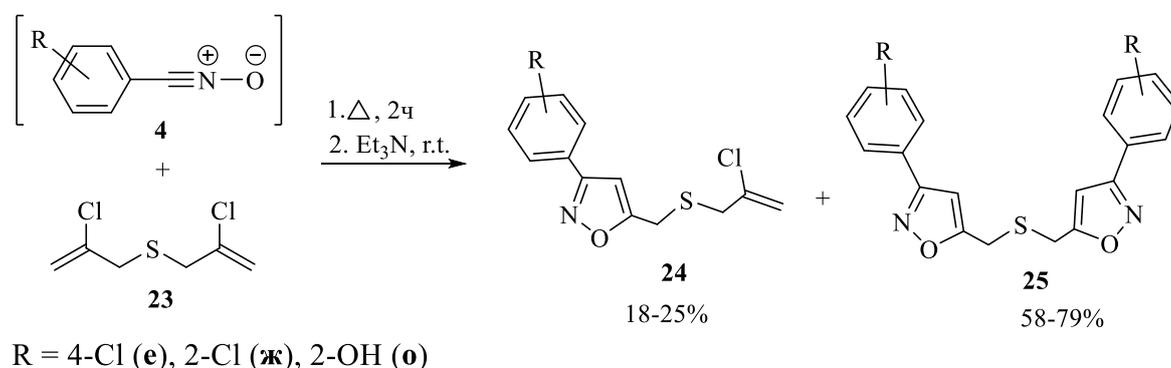


Таблица 2.5

№	R	Растворитель	T, °C	Мольное отношение 23 : 4	Мольное соотношение продуктов в реакционной смеси, % (ЯМР ¹ H)			Выход, %
					23	24	25	
1	4-Cl	ТГФ	25 (48ч)	1 : 4	18	47	35	-
2	4-Cl	ТГФ	66	1 : 4	6	36	58	-
3	4-Cl	1,4-диоксан	100	1 : 4	5	32	63	59
4	4-Cl	<i>орто</i> -ксилол	140	1 : 4	55	32	13	-
5	2-Cl	1,4-диоксан	100	1 : 4	0	10	90	79
6	2-OH	1,4-диоксан	100	1 : 4	7	37	56	-
7	2-OH	1,4-диоксан	100	1 : 6	0	30	70	58

Реакции проводили со свежеполученными растворами нитрилоксидов в органических растворителях. Для этого к раствору соответствующего хлороксима **3** в указанном в таблице растворителе добавляли эквимольное количество Et₃N. Раствор отфильтровывали от выпавшего осадка гидрохлорида триэтиламина.

Мы установили, что при комнатной температуре взаимодействие избытка нитрилоксида **4е** с сульфидом **23** протекает медленно (48ч) (таблица 2.5 строка 1), неселективно, с образованием смеси продуктов циклоприсоединения как по одной **24е**, так и по обеим **25е** двойным связям субстрата, а также фуросана. При этом остается большое количество (18%) непрореагировавшего сульфида **23**, несмотря на 4-кратный мольный избыток нитрилоксида.

Увеличение температуры положительно сказывается на протекании реакции (строки 2, 3). Однако, при температуре выше 100°C (строка 4) интенсивно идут процессы деструкции нитрилоксида, что приводит к осмолению и существенному падению выходов. Используя найденные оптимальные условия (строка 3), мы вовлекали в эту реакцию другие нитрилоксиды **4ж,о**. Лучший выход показал наиболее устойчивый к димеризации нитрилоксид **4ж** (строка 5), для которого наблюдается полная конверсия сульфида и наилучшее мольное соотношение моно- и ди-замещенных аддуктов **24ж : 25ж** = 10 : 90, при этом препаративный выход целевого продукта **25ж** после выделения методом колоночной хроматографии составил 79%.

Введение в структуру нитрилоксида в *орто*-положение гидроксильной группы приводит к снижению выхода целевого сульфида **25о** и хемоселективности реакции. Удовлетворительное соотношение **24о : 25о** удается получить только при 6-кратном мольном избытке нитрилоксида (строка 7) (препаративный выход **25о** 58%). Такие данные находятся в согласии с полученными нами выше результатами о реакционной способности гидроксифенилсодержащих нитрилоксидов **4о,н,х,у**.

Полученные смеси продуктов моно- и дидиплоприсоединения **24** и **25** могут быть легко разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле благодаря большой разнице в факторах удерживания.

Синтезированные соединения могут быть перспективны для проведения фармакологических исследований. Например, известна работа, в которой в ряду линейно-связанных бис(изоксазолилметил)сульфидов обнаружены соединения с гепатопротекторными свойствами (рисунок 14) [130]

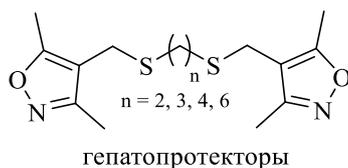


Рисунок 13. Производные изоксазолилсульфидов, проявляющие гепатопротекторные свойства.

2.2. Альтернативные способы получения бис(изоксазолилметил)сульфидов

Анализируя результаты исследования реакционной способности нитрилоксидов в отношении бис(хлораллил)сульфидов можно прийти к выводу, что предложенный метод недостаточно эффективен для получения целевых сульфидов **25**. Стерические

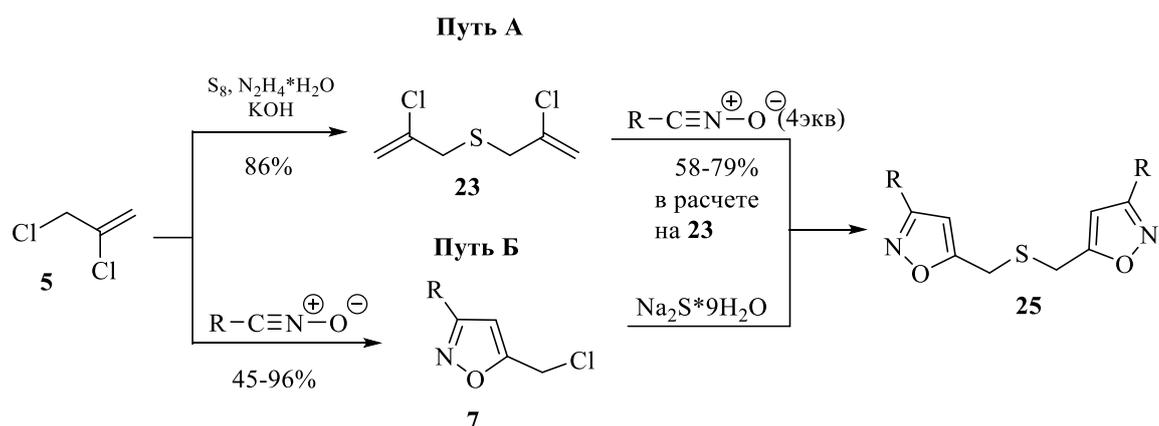
препятствия, создаваемые (хлорпропенил)сульфанильным и (изоксазолилметил)-сульфанильным заместителями затрудняют реализацию циклоприсоединения нитрилоксидов по обеим двойным С=C-связям субстрата. Приемлемые результаты удаётся получить только при использовании устойчивых к сдвиганию нитрилоксидов и только в условиях как минимум двукратного мольного избытка таких нитрилоксидов в расчете на одну двойную связь, а разделение смесей продуктов требует обязательного использования колоночной хроматографии. Эти обстоятельства усложняют методику и существенно ограничивают ряд бис(изоксазолилметил)сульфидов, которые могут быть получены в результате предложенного метода.

К тому же, при использовании этого метода будет невозможно или весьма затруднительно получить несимметричные бис(изоксазолилметил)сульфиды. Поэтому мы решили рассмотреть альтернативные варианты получения целевых соединений.

2.2.1. Синтез симметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов

Из одного и того же исходного субстрата – 2,3-ДХП – целевые симметричные сульфиды **25** можно получить двумя разными способами: по *пути А* с предварительным получением сульфида **23** и последующим циклоприсоединением к нему нитрилоксида, и по *пути Б* с первоначальным синтезом изоксазолов **7** и далее взаимодействием их с сульфидом натрия (Схема 2.17).

Схема 2.17



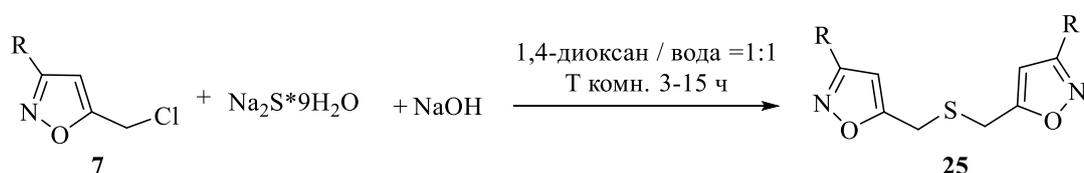
Как следует из предыдущей главы, синтез сульфидов **25** циклоприсоединением нитрилоксидов **4** к бис(2-хлораллил)сульфиду **23** недостаточно эффективен, так как для создания одного изоксазольного цикла расходуется до трёх эквивалентов нитрилоксида. В этой главе оценим эффективность пути Б для получения изоксазолов **25**.

В главе **2.1.1.** мы предложили простой одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изоксазолов из 2,3-дихлорпропена и широкого ряда доступных

альдоксимов. Метод характеризуется отличными выходами целевых изоксазолов, применимостью для разнообразных альдоксимов, технологичностью процесса и (при использовании оксона для окисления альдоксимов) отсутствием вреда для окружающей среды. Таким образом, первую стадию *пути Б* можно признать высокоэффективной.

Далее мы изучили взаимодействие 5-(хлорметил)изоксазолов с сульфидом натрия. Для гомогенизации реакционной среды с органическим субстратом и неорганическим реагентом реакции проводили в системе 1,4-диоксан : вода или ТГФ : вода при комнатной температуре. В результате целевые сульфиды **25** были получены в мягких условиях с хорошими выходами (схема 2.18).

Схема 2.18

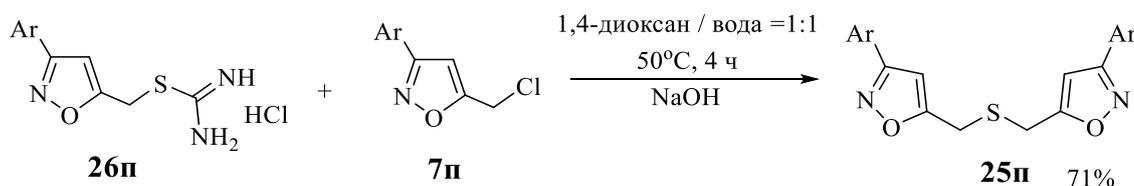


R = *n*-C₇H₁₅ (**a**, 61%), Ph (**b**, 80%), 4-ClC₆H₄ (**e**, 90%), 4-MeOC₆H₄ (**л**, 78%)

Реакции проводили при мольном соотношении **7** : Na₂S : NaOH = 2 : 1.13 : 0.9.

При реакции с сульфида натрия с 4-(нитрофенил)изоксазолом **7п** возникают трудности: образование целевого сульфида сопровождается появлением трудноотделимой примеси в количестве 10-15 мол.%, однозначно сказать о структуре которой мы пока не можем. Предположительно, это продукт, содержащий частично восстановленную нитрогруппу. В литературе известны прецеденты восстановления нитроаренов до анилинов растворами сульфида натрия [131, 132]. Образующиеся соединения обладают близкой и очень низкой растворимостью в органических растворителях, разделить ее перекристаллизацией нам не удалось. Использование колоночной хроматографии для таких малорастворимых соединений проблематично. Поэтому, мы решили использовать альтернативный подход к получению сульфида **25п**. Он заключается в предварительном синтезе изотиуруниевой соли **26п** (синтез изотиуруниевых солей описан далее в главе **2.4.1.1**) и ее последующей реакции с хлорметилизоксазолом **7п**. (Схема 2.19).

Схема 2.19



Ar = 4-NO₂C₆H₄

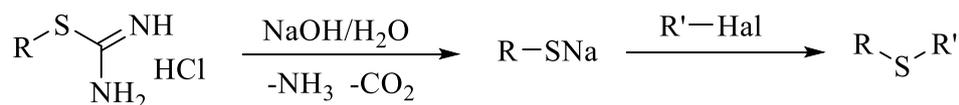
Эксперимент показал, что при таком способе получения сульфида **25п** загрязнения образца не происходит. В результате был получен чистый симметричный сульфид **25п** с выходом 71%.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что синтез симметричных сульфидов – вторая стадия *пути Б* на схеме 2.17 – также идёт достаточно эффективно. В целом, получение целевых сульфидов **25** по *пути Б* оказывается менее трудоёмким, а выходы в расчёте на исходный альдоксим по меньшей мере в 2 раза более высокие по сравнению с проведением реакции по *пути А*.

2.2.2. Синтез несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов

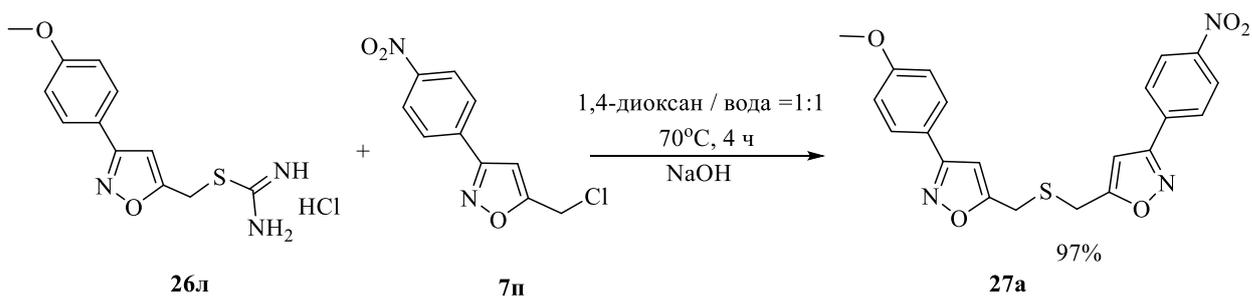
Для синтеза несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов мы применили известный подход, часто использующийся в органической химии для получения несимметричных сульфидов (Схема 2.20). Он основан на разложении изотиуруниевых солей в водно-щелочных средах в присутствии органилгалогенидов. В результате щелочного гидролиза изотиуруниевых солей происходит генерирование *in situ* органических тиолятов, которые немедленно вступают в реакцию с находящимися в той же смеси органилгалогенидами.

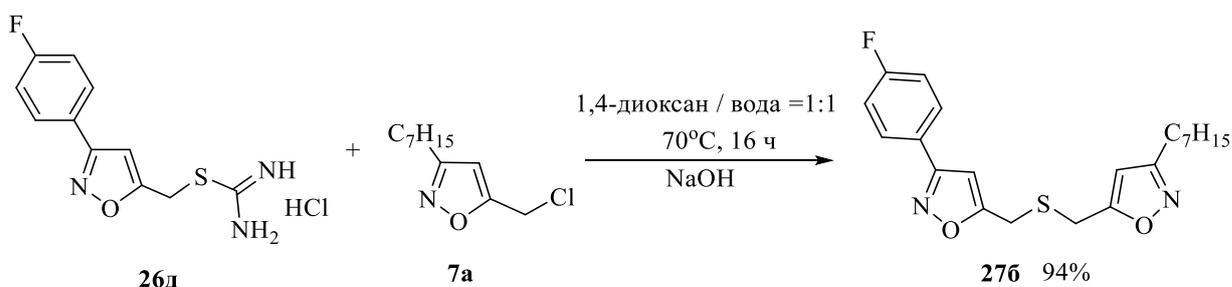
Схема 2.20



Взаимодействие изоксазолсодержащих изотиуруниевых солей **26л,д** с изоксазолами **7п,а** проводили в системе диоксан : вода при 70°C в течение 4-16 часов (синтез изотиуруниевых солей описан в главе 2.4.1.1) (Схема 2.21).

Схема 2.21





Благодаря выбранному подходу мы получили несимметричные бис(изоксазолилметил)сульфиды **27а,б** с очень хорошими выходами 97% и 94%. Интересно отметить, что нуклеофильное замещение тиолят-анионом атома хлора в CH_2Cl -группе изоксазола **7а** идёт гораздо медленнее (16 ч), чем для изоксазола **7п** (4 ч). Объяснить это можно, по-видимому, меньшей электрофильностью атома углерода CH_2Cl -группы изоксазола **7а**, так как он содержит электронодонорный алкильный заместитель в положении 3 цикла, в отличие от изоксазола **7п** с электроноакцепторным нитрофенильным заместителем.

К преимуществам метода, помимо высоких выходов целевых сульфидов **27**, также можно отнести чистое протекание реакции, позволяющее в итоге выделить конечные продукты в индивидуальном виде без использования колоночной хроматографии.

2.3. Взаимодействие бис(изоксазолилметил)сульфидов с 1,2-дикарбонильными соединениями

Синтезированные в настоящей работе симметричные и несимметричные бис(изоксазолилметил)сульфиды далее были изучены в реакциях конденсации с 1,2-дикарбонильными соединениями с целью получения ранее неизвестных тиофен-содержащих полигетероциклических ансамблей.

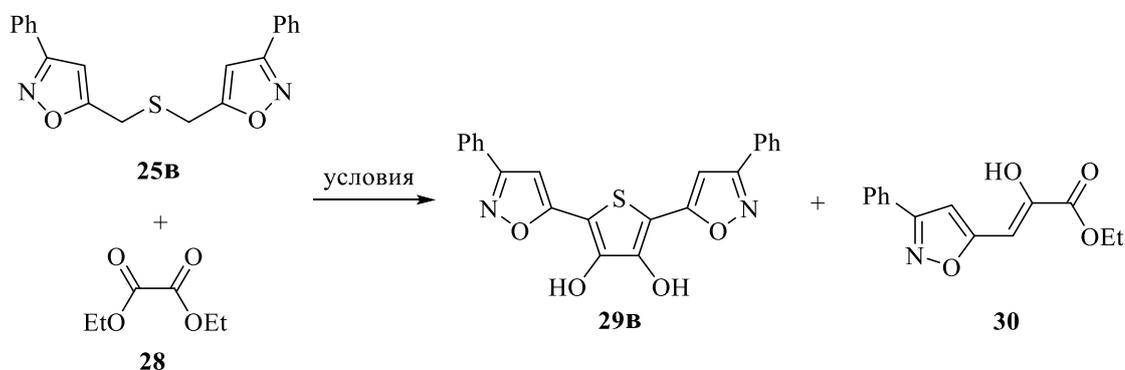
2.3.1 Конденсация бис(изоксазолилметил)сульфидов с диэтилоксалатом

В литературе известны реакции конденсации диэтилоксалата с бис(органилметил)-сульфидами, содержащими электроноакцепторные нитрильные [133], сложноэфирные [134, 135], карбоксильный [136] и бензоксазол-2-ильный [137] заместители при группе SCH_2 , приводящие к 2,5-дизамещенным-3,4-дигидрокситиофенам. Реакции катализируются основаниями, как правило, метилатом или этилатом натрия для

генерирования карбаниона из активных метиленовых групп сульфида. Полученные 3,4-дигидрокситиофены рассматриваются авторами как перспективные флуоресцентные красители для живых клеток, потенциальные материалы для фотовыравнивания жидких кристаллов при создании LCD-дисплеев высокого качества. До настоящей работы в литературе отсутствовали сведения о синтезе и свойствах 2,5-бис(изоксазолил)-3,4-дигидрокситиофенах.

В работе мы исследовали полученные нами неизвестные ранее симметричные **25** и несимметричные **27** сульфиды в реакции конденсации с диэтилоксалатом. Подбор оптимальных условий проводили на примере симметричного сульфида **25в** (Схема 2.22, Таблица 2.6).

Схема 2.22



Вначале мы попытались использовать литературные условия конденсации: основание – метилат натрия в метаноле, кипячение 5-6 часов. Было обнаружено, что в данных условиях конденсация не идёт и из реакционной смеси был количественно выделен исходный сульфид **25в** (Таблица 2.6, строка 1). Очевидно, причина в низкой CH кислотности SCH_2 групп сульфидов **27**, так как изоксазольный цикл не является электроноакцепторным заместителем.

Далее мы решили увеличить основность используемой системы основание/растворитель для создания условий депротонирования слабокислой SCH_2 -группы сульфида **25в**. Переход к суперосновной системе KOH/DMF (строки 2–5) не дал желаемого результата: при комнатной температуре конденсация не происходила, а использование нагревания приводило к сильному осмолению, даже при понижении основности системы путем разбавления реакционной смеси на 1/3 часть изопропанолом (строки 4, 5). Интересные результаты получены при использовании *трет*-бутилата калия в качестве основания (строки 6, 7). В разных растворителях (ТГФ, ДМСО) наблюдалась примерно одинаковая картина: помимо осмоления присутствовали сигналы целевого тиофена **29в** наряду с сигналами исходного сульфида **25в** и продукта деструкции **30**.

Подбор условий для получения 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофенов **29**

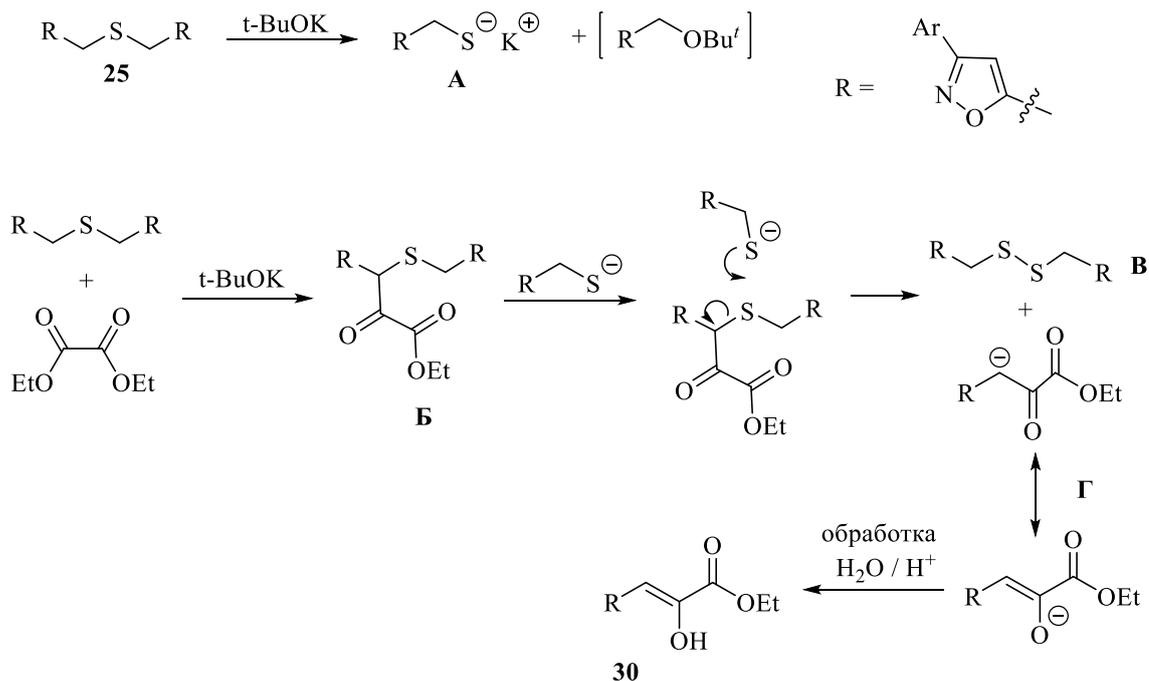
№	Темп, °С	Основание	Растворитель	Время, ч	результат
1	65	MeONa	MeOH	6	Нет реакции
2	Т комн	KOH	DMCO	2	Нет реакции
3	80	KOH	DMCO	2	Сильное осмоление
4	Т комн	KOH	DMCO: <i>i</i> -PrOH 2:1	12	Нет реакции, небольшое осмоление
5	110	KOH	DMCO: <i>i</i> -PrOH 2:1	12	Следы 25в , сильное осмоление
6	Т комн	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	3.5	Осмоление, 29в* + 30
7	Т комн	<i>t</i> -BuOK	DMCO	3	Нет реакции
8	70	<i>t</i> -BuOK	DMCO	3	25в (26%)** + 30 (31%)**
9	85	<i>i</i> -PrONa	<i>i</i> -PrOH	1.5	29в : 25в = 1 : 2.3
10	85	<i>i</i> -PrONa	<i>i</i> -PrOH	20	29в (77%)**

*целевой продукт **29в** выделен с выходом 4%.

**препаративный выход после колоночной хроматографии

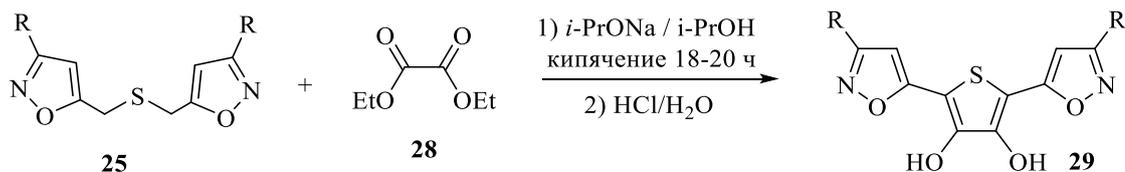
Поскольку во всех примерах наблюдалось значительное осмоление и образование продукта деструкции **30**, мы вернулись к системе алкоголят/спирт, при этом решили увеличить её основность и использовать более высокую температуру. Так, замена кипячения в системе метилат натрия/метанол (строка 1) на изопропилат натрия/изопропанол (строка 9) позволила увеличить основность среды и поднять температуру проведения реакции на 20°C. Мольное соотношение *i*-PrONa : **25в** составляло 3 : 1. В таких условиях не наблюдалось даже следов образования продукта деструкции **30**, практически не было осмоления, а реакционная смесь состояла лишь из исходного сульфида **25в** и целевого тиофена **29в**. Далее мы определили, что оптимальное время проведения реакции составляет 18-20 часов (строка 10).

В работе мы предложили возможную схему образования продукта деструкции типа **30** (Схема 2.23)



Предположительно, в сильноосновной среде возможен алкоголиз исходного дисульфида с образованием тиолята **A**. Конденсация сульфида **25** с оксалатом представляет собой стадийный процесс, на первой стадии которого образуется аддукт **B**, который далее может вступать в реакцию «галогенофильного», или «X-фильного» типа с тиолятом **A**, приводя к дисульфиду **B** и карбаниону **Г**, «гашение» которого кислой водой при обработке приводит к продукту **30**. В литературе известны примеры восстановления α -тиокетонов до кетонов под действием тиолятов [138]. При разделении смеси продуктов методом колоночной хроматографии мы не обнаружили присутствия дисульфида **B**. Возможно, это связано с тем, что для дисульфидов характерно диспропорционирование в сильноосновных средах, с образованием тиолятов и солей сульфеновой [139] или сульффиновой [140] кислоты.

Используя найденные оптимальные условия, мы ввели в реакцию с диэтилоксалатом ряд полученных симметричных и несимметричных сульфидов (Схема 2.24).



25, 29: R = *n*-C₇H₁₅ (**a**, 61%), Ph (**b**, 77%), 4-ClC₆H₄ (**e**, 80%), 4-MeOC₆H₄ (**л**, 85%)

Обработку реакционной смеси проводили подкислением концентрированной HCl и

промывкой водой. Полученные тиофены **29** представляют собой труднорастворимые в органических растворителях порошки с высокими температурами плавления.

К сожалению, нам не удалось распространить метод на сульфид **25п**, содержащий электроноакцепторную нитрофенильную группу. Образующиеся в результате реакции продукты обладают чрезвычайно низкой растворимостью, даже при сильном нагревании в ДМСО-d₆. По спектрам ЯМР ¹H того, что удалось растворить в ДМСО-d₆ (в очень низкой концентрации) можно сделать вывод об отсутствии в образце исходного сульфида **25п** и продукта деструкции типа **30**. Однако, структура сигналов в ароматической области не позволяет отнести их и к целевому продукту **29п**. Возможно, в основных условиях произошел частичный гидролиз нитрогруппы бензольного кольца с образованием фенольного фрагмента (часть ароматических протонов смещена в область сильного поля). Элементный анализ также не подтверждает брутто-формулу целевого продукта.

Также нам не удалось распространить метод на несимметричные сульфиды **27**. Во всех случаях образовывались трудноразделимые смеси, среди которых по реперным сигналам в спектрах ЯМР ¹H были идентифицированы продукты деструкции типа **30**. Таким образом, можно сделать вывод, что исходные несимметричные сульфиды **27**, либо полупродукты из них на пути к тиофенам, оказываются неустойчивыми в основных средах и претерпевают фрагментацию, не позволяя получить целевые несимметричные дигидрокситиофены.

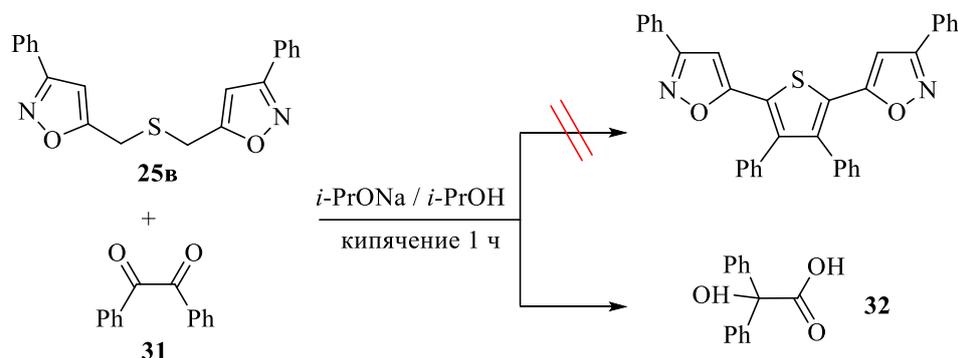
Полученные соединения **29** интенсивно поглощают ультрафиолетовое излучение в области 330-350 нм с высоким коэффициентом молярной экстинкции в диапазоне 33000 – 40000 единиц. Таким образом, полученные бис(изоксазолил)тиофены могут найти применение для создания новых материалов, например, использоваться как флуоресцентные красители или электрохромные материалы.

2.3.2 Изучение возможности конденсации бис(изоксазолилметил)сульфидов с бензилом и глиоксалем

Из литературных данных известно, что реакции конденсации 1,2-дикетонов, в частности, бензила, с органическими сульфидами, содержащими сильные электроноакцепторные заместители при группе SCH₂, идут достаточно легко в условиях катализа водным гидроксидом калия. Учитывая, что СН-кислотность сульфидов **25** весьма низкая, мы использовали более сильное основание в неводной среде: изопропилат натрия в изопропанол. Однако, вместо ожидаемой конденсации количественно произошла

описанная в литературе бензиловая перегруппировка субстрата, а сульфид **25в** был выделен из реакционной смеси в неизменном виде (Схема 2.25).

Схема 2.25



Очевидно, из-за неустойчивости 1,2-дикетон в сильноосновных средах, а также невозможности получить карбанионы в слабоосновных условиях из таких слабых СН-кислот как сульфиды **25**, получение желаемых продуктов конденсации невозможно.

Далее мы попытались осуществить конденсацию сульфида **25в** с глиоксалем. Коммерческий глиоксаль представляет собой 40%-ный раствор альдегида в воде. Безусловно, использование сильных оснований для генерирования карбаниона из сульфида **25в** бессмысленно в водной среде, поэтому мы решили воспользоваться такими синтетическими эквивалентами глиоксаля как 2,3-дигидрокси-1,4-диоксан [141] и промышленно доступный дигидрат тримера глиоксаля (рисунок 15).

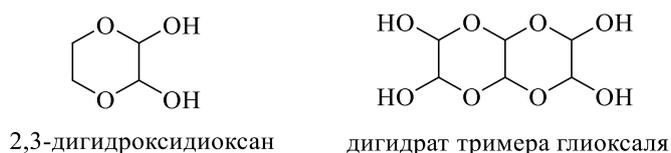


Рисунок 14. Безводные синтетические эквиваленты глиоксаля.

При проведении реакции мы варьировали растворитель (абсолютированные изопропанол и ДМФА), основание (*i*-PrONa, *t*-BuOK), температуру реакционной среды (Таблица 2.7.)

Таблица 2.7

Темп, °С	Основание	Растворитель	Время
85	<i>i</i> -PrONa	<i>i</i> -PrOH	21ч
60	<i>t</i> -BuOK	ДМФА (абс)	16ч

Однако, во всех случаях из реакционной массы был выделен только исходный

сульфид **25в**. Вероятно, присутствующие в структуре синтетических эквивалентов глиоксаля довольно кислые полуацетальные гидроксильные группы выигрывают у сульфида **25в** конкуренцию за связывание с основанием. Таким образом, в данном случае можно сделать заключение о невозможности осуществления синтеза целевых соединений на основе сульфидов **25**.

2.4. Функционализация 5-(хлорметил)изоксазолов

Как следует из главы 1.6 литературного обзора, изоксазольный цикл входит в структуру активных субстанций многих лекарственных препаратов, кандидатов в лекарственные препараты и других практически полезных веществ. В связи с этим, в настоящее время активно развиваются новые способы получения и функционализации изоксазолов [78-80, 142, 143]. Анализ литературы показывает, что для синтеза производных изоксазола часто используются готовые изоксазол-содержащие строительные блоки – 5-(галогенметил)изоксазолы (рисунок 15).

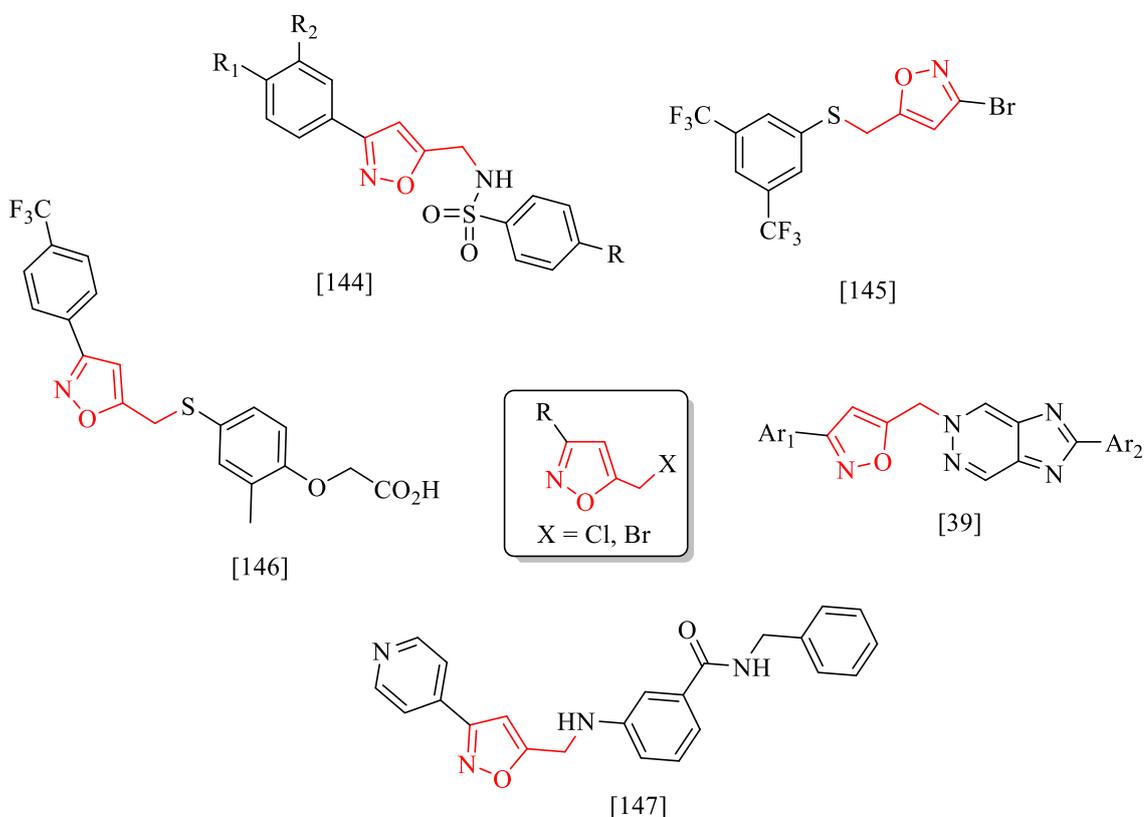


Рисунок 15. Кандидаты в лекарственные препараты, полученные с использованием строительных блоков – 5-(галогенметил)изоксазолов.

Благодаря наличию в структуре хлорметильной группы бензильного типа,

5-(хлорметил)изоксазолы рассматриваются как удобные строительные блоки, позволяющие ввести изоксазолилметиленовый фрагмент в различные молекулы в реакциях с разнообразными N-, S-, O-нуклеофилами.

В главе **2.1.1** мы предложили простые одnoreакторные способы получения широкого ряда 5-(хлорметил)изоксазолов. Далее будут рассмотрены вопросы синтеза изоксазол-содержащих соединений с использованием синтетического потенциала этих строительных блоков. Конечной целью этих исследований является проверка биологической активности, в частности, антимикробного потенциала полученных новых водорастворимых производных изоксазолов.

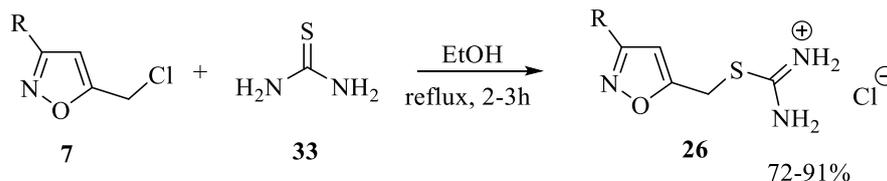
2.4.1. Взаимодействие с S-центрированными нуклеофилами

В настоящей работе мы изучили взаимодействие хлорметилизоксазолов с такими S-нуклеофилами, которые, по нашему мнению, были бы интересны с точки зрения проявления биологической активности. Преимущество отдавалось реагентам, которые бы привели к образованию водорастворимых продуктов с целью изучения их биологической активности. Например, с тиомочевинной, серосодержащими аминокислотами цистеином и N-ацетилцистеином, а также с производными тиогликолевой кислоты и тиосульфатом натрия.

2.4.1.1 Взаимодействие с тиомочевинной

В структуре тиомочевины присутствует три гетероатома с НЭП, однако, вследствие мезомерных эффектов наиболее нуклеофильным часто оказывается именно атом серы. Изотиурониевые соли являются удобными синтонами при получении несимметричных сульфидов, к тому же они водорастворимы.

Взаимодействие изоксазолов **7** с тиомочевинной **33** проводили при эквимольном соотношении реагентов в условиях кипячения в этиловом спирте (Схема 2.26). Для более полного протекания реакции по тиомочевине, изоксазол брали с небольшим избытком (2-3 мол%).



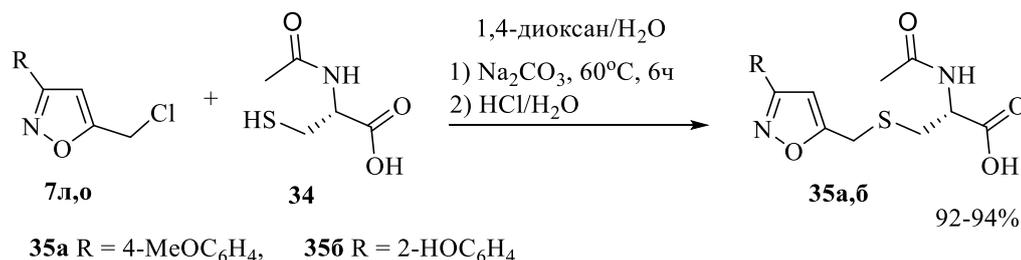
7, 26: R = *n*-C₇H₁₅ (**a**, 75%), Ph (**b**, 93%), 4-FC₆H₄ (**д**, 83%), 4-ClC₆H₄ (**e**, 86%), 4-BrC₆H₄ (**з**, 67%), 4-CH₃C₆H₄ (**и**, 64%), 4-NCC₆H₄ (**к**, 83%), 4-MeOC₆H₄ (**л**, 92%), 2-MeOC₆H₄ (**м**, 82%), 4-HOC₆H₄ (**н**, 85%), 2-HOC₆H₄ (**о**, 81%), 4-NO₂C₆H₄ (**п**, 90%), 2-NO₂C₆H₄ (**р**, 76%), 2,6-Cl₂C₆H₃ (**с**, 77%), 5-(NO₂)фуран-2-ил (**т**, 84%), 3-MeO-4-HOC₆H₃ (**у**, 72%), 2-OH-4-MeOC₆H₃ (**х**, 91%), 2-OH-4-MeO-5-ClC₆H₂ (**ц**, 84%)

Полученные изотиуруниевые соли представляют собой кристаллические порошки, частично растворимые в воде и спирте, практически не растворимые в большинстве органических растворителей (эфир, ацетон, хлороформ). Последнее обстоятельство может быть использовано для дополнительной очистки этих соединений от возможных примесей, что важно при проведении биологических исследований.

Важно отметить, что одним из способов применения изотиуруниевых солей является использование их в качестве блескообразующей добавки в электролит для придания блестящих свойств никелевым покрытиям. Так, нами в соавторстве с сотрудниками АНГТУ в работе [148] показано, что использование соединений **26в,е,л** позволяет получить блестящие покрытия в электролите Уоттса при концентрации добавки 10-20 мг/л, плотности тока 4-8 А/см² и pH 4-5.

2.4.1.2 Реакции с S-аминокислотами и другими S-нуклеофилами

Изоксазолсодержащие производные N-ацетил-L-цистеина **34** получали путем нуклеофильного замещения атома хлора CH₂Cl-группы в изоксазолах **7л,о** на остаток аминокислоты. Реакции проводили в системе растворителей 1,4-диоксан/вода в присутствии соды (Схема 2.27).

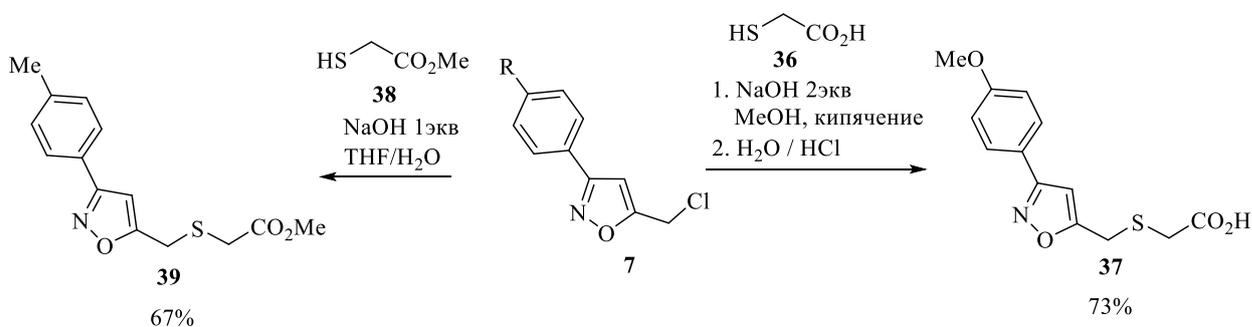


Данная система растворителей использовалась для гомогенизации реакционной смеси, так как аминокислоты являются водорастворимыми соединениями, а изоксазолы растворяются в органических растворителях. Реакции протекают с высокими выходами, хемоселективно с участием только SH-группы аминокислоты, что связано с более высокой нуклеофильностью атома серы в сравнении с атомом азота аминогруппы и атомом кислорода карбоксильного фрагмента.

Полученные S-(изоксазолилметил)аминокислоты **35** представляют собой порошки, малорастворимые в воде, однако их натриевые соли в воде растворяются хорошо.

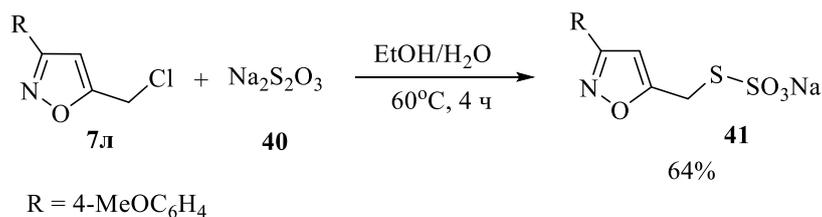
Аналогичным образом идет реакция изоксазолов **7** с тиогликолевой кислотой **36** и ее эфиром **38** (Схема 2.28).

Схема 2.28



Взаимодействие избытка тиосульфата натрия **40** с изоксазолом **7л** проводили в водно-спиртовой среде, конверсию изоксазола в продукт **41** контролировали методом ТСХ (Схема 2.29).

Схема 2.29

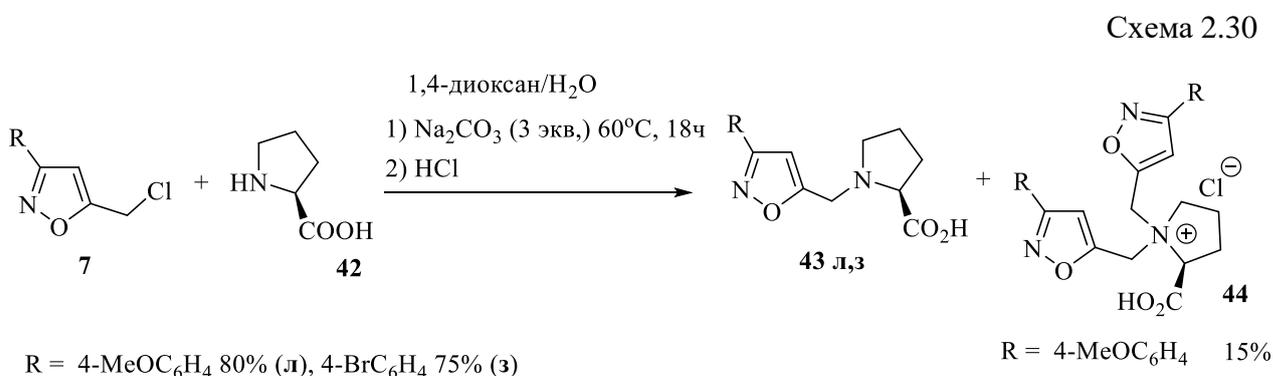


В связи с тем, что исходный реагент, взятый в избытке, и целевой продукт **41** представляют собой натриевые соли, они имеют хорошую и довольно близкую растворимость в воде. В то же время, соль **41** растворяется в кипящем абсолютном изопропанол, тогда как тиосульфат натрия в изопропанол не растворим, что и было использовано для разделения этих солей.

2.4.2. Взаимодействие с N-центрированными нуклеофилами

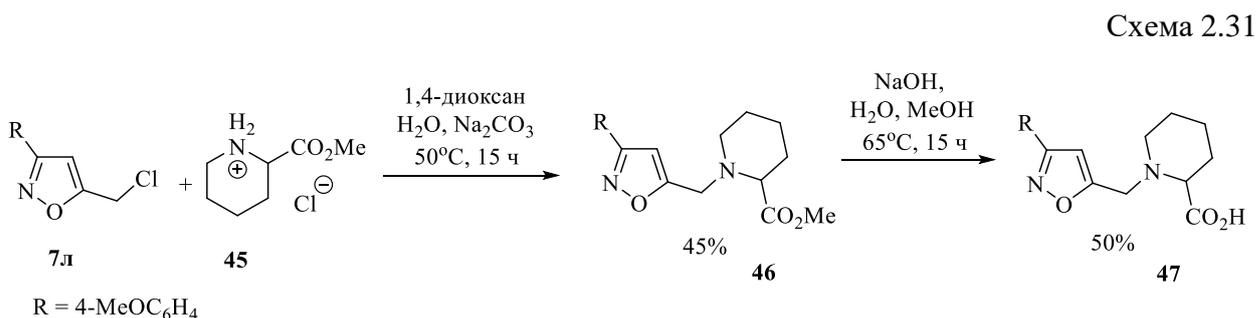
Изоксазолы **7** содержат в своей структуре хлорметильную группу бензильного типа, что позволяет вовлекать их в реакции с широким рядом N-нуклеофилов в относительно мягких условиях. Ниже приведены реакции изоксазолов с N-нуклеофилами, представляющими, по нашему мнению, интерес с точки зрения проявления биологической активности. В главе **2.5** можно ознакомиться с результатами тестирования антимикробной активности полученных соединений.

N-Алкилирование L-пролина проводили в водно-диоксановой среде в присутствии соды при нагревании. При эквимольном соотношении реагентов целевой N-(изоксазолилметил)пролин **43** оказывается загрязнен примесью продукта двойного алкилирования – четвертичной аммониевой солью **44** в количестве до 15% мольных (Схема 2.30).



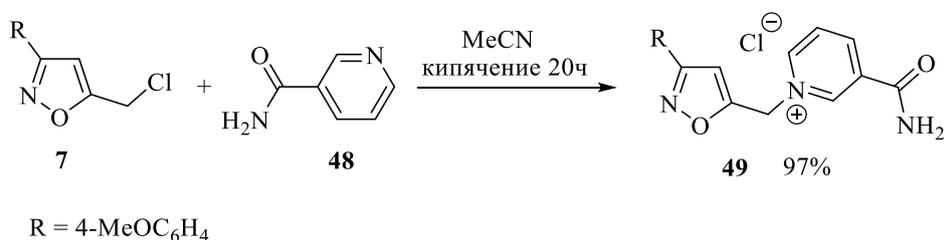
Использование двукратного мольного избытка L-пролина позволяет значительно уменьшить количество соли **44**, однако полностью избежать её образования не удаётся. Разделить смесь продуктов довольно легко: соль **44** оказалась хорошо растворима в хлороформе, а целевые продукты **43** в нём почти не растворяются. Четвертичная аммониевая соль **44** была выделена в чистом виде и охарактеризована.

Похожим образом получали N-(изоксазолилметил)пиперидин-2-карбоновую кислоту **47**. Цепочку превращений начинали с N-алкилирования коммерчески доступного гидрохлорида метилпипеколината **45**. Далее полученный эфир **46** очищали колоночной хроматографией с последующим гидролизом сложноэфирной группы (Схема 2.31).



Взаимодействие изоксазола **7л** с амидом никотиновой кислоты **48** проводили при длительном кипячении в ацетонитриле (Схема 2.32). Выход соответствующей четвертичной пиридиновой соли **49** почти количественный.

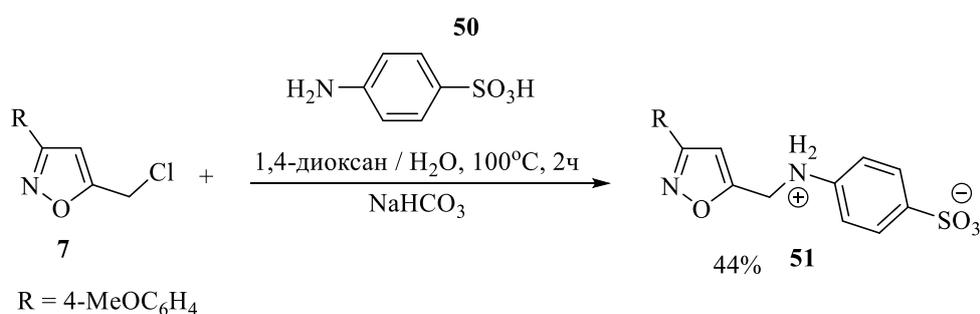
Схема 2.32



Из двух присутствующих в структуре никотинамида атомов азота реакция идёт по наиболее основному пиридиновому атому азота.

Сульфаниловая кислота **50** в обычных условиях представляет собой цвиттер-ион с протонированной аминогруппой, но в щелочной среде она может выступать в роли N-нуклеофила. Реакцию изоксазола **7л** с трехкратным мольным избытком сульфаниловой кислоты **51** (Схема 2.33) проводили в водно-диоксановой смеси при нагревании в присутствии NaHCO₃. Избыток **50** брался с целью минимизировать процесс двойного алкилирования аминогруппы. Целевой продукт **51** выделяли перекристаллизацией из воды (сульфаниловая кислота растворяется в воде значительно лучше, чем продукт **51**).

Схема 2.33



N-Алкилирование этаноламинов **51** и **53** изоксазолом **7л** осуществляли при кипячении в ацетонитриле и эквимольном соотношении реагентов, в случае диэтаноламина в присутствии поташа для связывания выделяющегося хлороводорода (Схема 2.34). Целевое соединение **54** очищали колоночной хроматографией, четвертичную аммониевую соль **52** для очистки промывали кипящим ацетоном.

Оптимизация условий реакции.

Номер	Соотношение 55 : 7e	Растворитель	Основание	Температура, °C	Время (ч)	Выход 56/57 (%) *
1	1/1	CHCl ₃	–	60	1	20/10
2	1/1	CHCl ₃	–	60	2	25/15
3	1/1	HFIP	–	60	3	30/20
4	1/1	MeOH	–	65	3	35/25
5	1/1	THF	NaN	66	3	10/5
6	1/1	THF	K ₂ CO ₃	66	4	40/35
7	1/2	THF	Na ₂ CO ₃	66	5	5/85
8	1/3	Dioxane	DABCO	100	6	50/35
9	1/1	Dioxane	Na ₂ CO ₃	100	5	85/5

*индивидуальные продукты выделены методом колоночной хроматографии.

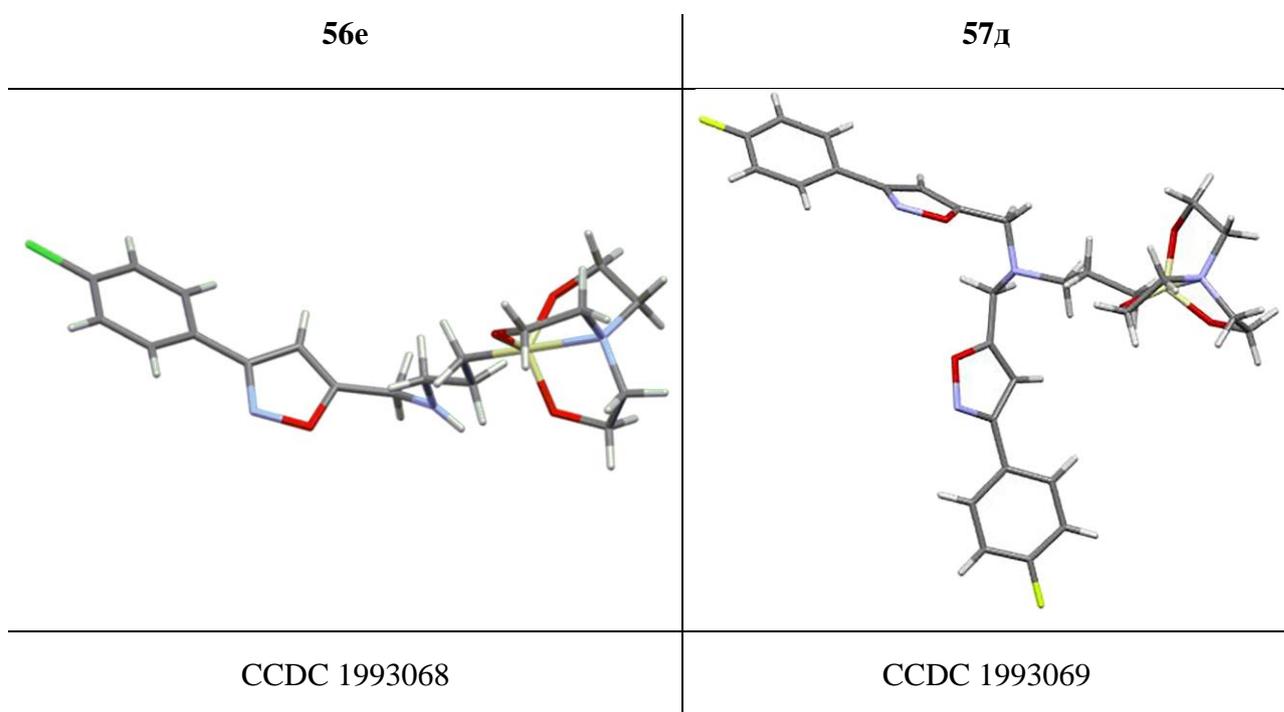
Как видно из Таблицы 2.8, разные растворители (в том числе специфический растворитель гексафторизопропанол HFIP) незначительно влияют на выходы и соотношение продуктов. Добавление основания для связывания выделяющегося хлороводорода, за исключением NaN, значительно увеличивает выход. Оптимальные температура и время реакции приведены в строках 7, 9 таблицы. Низкий выход дизамещенного продукта **57** при использовании DABCO в качестве основания (строка 8) можно объяснить тем, что в условиях реакции возможно образование четвертичной аммониевой соли DABCO с изоксазолом **7**, что приводит к снижению содержания изоксазола в реакционной смеси.

Вследствие большого объёма (3-(арил)изоксазол-5-ил)метильного и силатранильного заместителей возникают стерические препятствия, которые затрудняют синтез третичных аминов **57**. Благодаря этому удаётся контролировать селективность реакции варьированием мольного соотношения реагентов **7** и **55**. Так, для получения преимущественно моноалкилированных производных **56** следует использовать эквимольное количество реагентов, тогда как для диалкилирования требуется двукратный мольный избыток изоксазола **7**. Несмотря на то, что в реакциях не достигается 100%-ная

селективность, аддукты **56** и **57** могут быть легко отделены друг от друга колоночной хроматографией на силикагеле вследствие большой разницы факторов удерживания. Так, R_f диаддуктов **57** при элюировании смесью хлороформ/метанол = 99/1 составляет 0.5-0.7, тогда как моноаддукты **56**, из-за водородного связывания NH-группы с поверхностью силикагеля, на таком элюенте имеют R_f менее 0.1 (R_f для **56** на гораздо более полярном элюенте $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 85/15$ находится в диапазоне 0.3-0.5).

Структура полученных соединений была подтверждена, в том числе, данными рентгеноструктурного анализа (Таблица 2.9)

Таблица 2.9. Структуры соединений **27e** и **28d** по данным PCA и номера CCDC



Таким образом, нами был разработан эффективный способ получения рядов моно- и диалкилированных (аминопропил)силатранов, содержащих в своей структуре один или два изоксазольных фрагмента.

2.5. Оценка антимикробной активности полученных водорастворимых производных изоксазолов¹

В последние десятилетия в мире происходит быстрое появление антибиотико-резистентных форм патогенных микроорганизмов [152, 153], связанное как с их

¹ Работа выполнена д.б.н. Л.А. Беловежец

естественными механизмами приспособляемости, так и с бесконтрольным использованием антибиотиков. В связи с этим актуальным становится поиск новых антибактериальных средств из новых классов соединений.

Как следует из Главы 1.6 литературного обзора, изоксазольный цикл часто встречается в структурах как синтетических, так и природных антибиотиков. Мы решили оценить антимикробный потенциал полученных в настоящей работе неизвестных ранее водорастворимых производных изоксазолов.

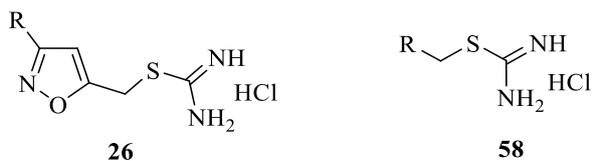
Для скрининга антимикробной активности мы использовали экспрессный диск-диффузионный метод, широко распространенный для проверки новых соединений. Он основан на способности антибактериальных препаратов диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов на поверхности агара. После посева бактерий в чашку Петри на поверхность агара помещают стандартные диски, на которые нанесены растворы исследуемого вещества разной концентрации. Затем чашки инкубируют при температуре 37 °С в течение 24 ч, после чего измеряют диаметр зон задержки роста с точностью до 1 мм.

В качестве тестовых микроорганизмов были взяты штаммы грамположительных бактерий *Enterococcus durans* В-603, *Bacillus subtilis* В-407 и грамотрицательной *Escherichia coli* В-1238.

В процессе дизайна потенциальных антимикробных соединений мы варьировали заместители в положениях 3 и 5 изоксазольного цикла. На первом этапе мы оценили влияние на антимикробную активность ряда заместителей в положении 3 изоксазольного цикла. Выбрав заместитель, дающий лучший результат, мы оставили его в структуре и на втором этапе работы продолжили варьировать заместитель в положении 5 цикла.

В качестве базовой структуры для первого этапа исследований мы выбрали водорастворимые изотиурониевые соли **26**, синтезированные из полученных 5-(хлорметил)изоксазолов **7**. К положительным сторонам этого подхода можно отнести его простоту и экспрессность: соли **26** могут быть быстро получены и легко выделены в высокочистом виде, можно варьировать в широких пределах заместитель в положении 3 цикла. Зависимость минимальной ингибирующей концентрации (МИК) изотиурониевых солей от природы заместителя в положении 3 изоксазольного цикла показана в Таблице 2.10.

Таблица 2.10. Бактериостатическая активность изотиурониевых солей в сравнении с изоксазол-содержащим антибиотиком оксациллином. Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл.



№	R	<i>E. durans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
26а	n-C ₇ H ₁₅	25	250	>1000
26в	Ph	125	6.2	>1000
26д	4-FC ₆ H ₄	250	500	>1000
26е	4-ClC ₆ H ₄	125	25	>1000
26з	4-BrC₆H₄	62.5	31.2	31.2
26и	4-MeC ₆ H ₄	62.5	250	250
26к	4-NCC ₆ H ₄	31.2	62.5	125
26л	4-MeOC₆H₄	0.15	3.1	>1000
26м	2-MeOC ₆ H ₄	62.5	31.2	500
26н	4-HOC ₆ H ₄	250	125	500
26о	2-HOC₆H₄	1.6	25	>1000
26п	4-NO ₂ C ₆ H ₄	62.5	>1000	>1000
26р	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>1000	500	250
26с	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	31.2	62.5	125
26г	5-(NO₂)фуран-2-ил	25	25	6.2
26у	3-OMe-4-HOC ₆ H ₃	250	>1000	62.5
26х	2-ОН-4-МеОС₆Н₃	6.2	25	50
26ц	2-ОН-4-МеО-5-ClC ₆ H ₂	62.5	250	125
58а	Ph	>1000	500	>1000
58б	4-MeOC ₆ H ₄	250	1000	>1000
Оксациллин		25	12.5	6.2

Специальным опытом (Таблица 2.10) мы показали, что изотиуруниевый фрагмент не приносит антимикробных свойств. Так, МИК S-(бензил)изотиуруний хлорида **58a** и S-(4-метоксибензил)изотиуруний хлорида **58b**, не содержащих в своей структуре изоксазольный цикл, оказалась >250 мкг/мл, что позволяет сделать вывод о том, что они практически не обладают бактериостатической активностью. Полученные нами результаты находятся в согласии с данными, опубликованными в работе [154], где авторы показали, что соединения **58a,b** не оказывают бактериостатического действия на лабораторный штамм *B. subtilis* 168 (МИК>256 мкг/мл), а для штамма *E. coli* MG1655 было обнаружено лишь слабое бактериостатическое действие соединения **58a** с МИК 64 мкг/мл (для определения МИК в статье [154] был использован метод разбавления бульона).

Как видно из таблицы, природа заместителя в положении 3 изоксазольного цикла играет существенную роль на возникновение и силу антимикробного действия. Так, введение алифатического заместителя **26a** приводит лишь к слабому подавлению *E. Durans*. В ряду 4-галогенфенилзамещенных солей **26d**, **26e** и **26z** наблюдается усиление действия на Грам+ микроорганизмы с ростом массы атома галогена, при этом **26z** начинает подавлять и Грам-. Весьма слабый эффект оказывают нитрофенильные производные изоксазолов **26п,р**, независимо от положения нитрогруппы в бензольном кольце. Напротив, производное 5-нитрофурана **26т** показывает широкий спектр антимикробного действия, показывая МИК на уровне оксациллина для всех типов тестовых микроорганизмов. ИзотиуруНИЕВЫЕ соли **26в,и,к,с**, содержащие фенильный, 4-толилльный, 4-цианофенильный и 2,6-дихлорфенильный заместители, показали несколько лучший эффект по сравнению с соединениями, упомянутыми выше, однако, существенно меньший, чем для оксациллина.

Интересно отметить, что активность гидрокси- и метоксифенилзамещенных изотиуруНИЕВЫХ солей сильно зависит от положения функциональной группы в бензольном цикле. Так, **26o** с орто-расположением ОН-группы (производное салицилальдоксима **2o**), показывает высокую активность в отношении Грам+ микроорганизмов, тогда как **26н** с ОН-группой в пара-положении практически не обладает бактериостатической активностью. Обратная зависимость наблюдается для метоксифенилзамещенных изотиуруНИЕВЫХ солей **26л** и **26м**: высокую активность проявляет 4-метоксифенильное производное **26л**, а 2-метоксифенильное производное **26м** оказывает весьма слабое действие на Грам+ микроорганизмы. Все 4 соединения **26л-о** не оказывают бактериостатического действия на Грам- микроорганизмы.

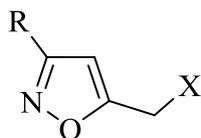
Мы также проверили действие некоторых комбинаций заместителей в бензольном кольце. Принимая во внимание то, что наилучшим эффектом обладают 2-гидрокси и 4-метокси-производные **26о** и **26л**, мы синтезировали соль **26х**, ожидая синергетического усиления активности. Однако, усиления активности не произошло, МИК **26х** в отношении Грам+ оказалась выше, чем для **26о** и **26л**, однако появилось действие на Грам- *E.Coli* (МИК 50 мкг/мл), чего не наблюдалось для структурных аналогов **26л** и **26о**. Введение атома хлора в положение 5 соединения **26х** приводит к существенному снижению бактериостатической активности для соединения **26ц**. Сочетание метокси-группы в положении 3 и гидрокси в положении 4 (как в ванилиновом альдегиде) в соединении **26у** не показало высокой активности, хотя и оказало слабое (МИК 62.5 мкг/мл) действие на Грам- *E. Coli*.

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее перспективными заместителями для дальнейшего поиска антибактериальных агентов изоксазольного ряда являются 4-метоксифенильный, приводящий к низким МИК в отношении Грам+, а также 4-бромфенильный и 5-нитрофурильный, хорошо подавляющие размножение Грам-бактерий на примере *E. coli*. Определив оптимальные заместители в третьем положении цикла, мы зафиксировали их в структуре и синтезировали новые производные изоксазолов, содержащие в положении 5 остатки аминокислот, амины, четвертичные аммонийные соли, органилтиогруппы (Таблица 2.11).

Как видно из таблицы 2.11, МИК многих полученных производных изоксазолов оказывается значительно более низким в сравнении с взятым в качестве стандарта оксациллином. Особенно хорошо подавляют рост микроорганизмов замещенные аминокислоты **35а,б** и **43з,л**. При этом производные цистеина **35а,б** оказывают более сильное действие на грам-положительные бактерии, тогда как у N-(изоксазолилметил)-пролинов **43з,л** более широкий спектр действия [155, 156].

Для перспективного N-(изоксазолилметил)пролина **43л** также была найдена минимальная бактерицидная концентрация в отношении грам-отрицательных бактерий *E.coli* и *Rhodococcus erythropolis*, составившая 62.5 и 25 мкг/мл, соответственно. Известно, что аминокислота пролин играет важную роль в жизнедеятельности бактерий. Богатые пролином пептиды обладают антимикробными свойствами и рассматриваются в качестве возможных терапевтических агентов против антибиотикоустойчивых бактерий [157-159]. Недавно появились доказательства активного использования пролина бактериальными биоплёнками для их роста и жизнедеятельности [160].

Таблица 2.11. Бактериостатическая активность некоторых водорастворимых производных изоксазолов в сравнении с изоксазол-содержащим антибиотиком оксациллином. Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл.



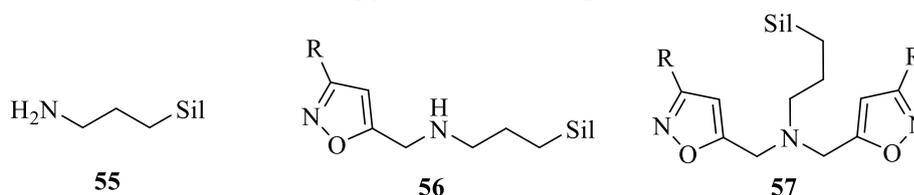
№	R	X	<i>Enterococcus durans</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>
35a	4-MeOC ₆ H ₄		0.06	6.2	>1000
35b	4-HOC ₆ H ₄		2.5	2.5	125
43л	4-MeOC ₆ H ₄		0.6	2.5	1.6
43з	4-BrC ₆ H ₄		1.25	0.6	0.6
47	4-MeOC ₆ H ₄		62.5	500	>1000
41	4-MeOC ₆ H ₄	$\text{-}\frac{\xi}{\xi}\text{-S-SO}_3\text{Na}$	125	125	>1000
36	4-MeOC ₆ H ₄	$\text{-}\frac{\xi}{\xi}\text{-S-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	25	12.5	500
49	4-MeOC ₆ H ₄		6.2	25	50
51	4-MeOC ₆ H ₄	$\text{-}\frac{\xi}{\xi}\text{-N(H)-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$	1.25	12.5	12.5
54	4-MeOC ₆ H ₄		50	12.5	>1000
52	4-MeOC ₆ H ₄		0.6	250	12.5
оксациллин			25	12.5	6.2

Интересно отметить, что очень близкая по структуре к **43л** альфа-аминокислота **47**, содержащая 6-членный цикл вместо 5-членного, практически не обладает антимикробной активностью. Сильное подавляющее действие в отношении всех типов исследованных микроорганизмов показал изоксазол **51**, содержащий фрагмент сульфаниловой кислоты, которая структурно моделирует *para*-аминобензойную кислоту, играющую исключительно важную роль в жизнедеятельности бактерий. Так же довольно высокую активность показали четвертичные аммониевая **52** и пиридиниевая **49** соли.

Также была протестирована антимикробная активность исходного 3-аминопропил-силатрана **55**, его моноалкилированных **56** и диалкилированных **57** производных представлена в Таблице 2.12.

Таблица 2.12

Антибактериальная активность силатранов **55**, **56**, **57** в сравнении с антибиотиком гентамицином. Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл.



№	R	<i>Enterococcus durans</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>
55		125	500	>1000
56e	4-ClC ₆ H ₄	250	125	>1000
56п	4-NO ₂ C ₆ H ₄	62.5	62.5	>1000
56л	4-MeOC₆H₄	12.5	6.2	>1000
57e	4-ClC ₆ H ₄	250	125	>1000
57п	4-NO ₂ C ₆ H ₄	500	125	>1000
57л	4-MeOC ₆ H ₄	500	125	>1000
Гентамицин		25	50	100

Найдено, что на грам-отрицательные микроорганизмы соединения **55-57** не оказывают бактериостатического действия. Моно-алкилированные силатраны **56e,п,л** оказались в 2-4 раза более активными бактериостатиками, чем дизамещенные **57e,п,л**.

Лучшую активность в отношении грам-положительных бактерий показал аддукт **56л**, содержащий в изоксазольном цикле 4-метоксифенильный заместитель. Полученные

значения МИК для **56л** оказались от 2 до 8 раз более низкими, чем МИК стандартного аминогликозидного антибиотика гентамицина. Важно заметить, что рост споровых микроорганизмов *B.subtilis* подавляется в большей степени, чем неспоровых *E.durans*.

Подводя итог оценке бактериостатической активности синтезированных соединений, можно сделать следующий вывод: наилучшие результаты в отношении грам-отрицательное *E.coli* из всех синтезированных показало соединение **43з**, содержащее остаток пролина и 4-бромфенильный фрагмент. Учитывая, что (4-бромфенил)замещенная изотиурониевая соль **26з** оказывала умеренный подавляющий эффект на *E.coli*, в **43з** мы видим серьёзное его усиление. Таким образом, в соединении **43з** наблюдается синергетическое действие заместителей на подавление роста споровых *B.subtilis* и грам-отрицательной *E.coli*. В рекордно низких концентрациях подавляет рост грам-положительных *E.durans* изоксазол **35а**, найденная для него минимальная ингибирующая концентрация составила всего 0.06 мкг/мл, что эквивалентно раствору 60 мг **35а** в 1 тонне воды.

2.6. Оценка токсичности некоторых полученных водорастворимых производных изоксазолов

При оценке перспектив использования молекул-кандидатов в качестве терапевтических агентов важным становится вопрос токсичности исследуемых соединений, так как при высокой токсичности фармакологическое применение таких препаратов затруднительно или невозможно. Ниже для некоторых синтезированных соединений-лидеров мы провели оценку острой токсичности на мышах и цитотоксичности на клетках кожи человека.

2.6.1. Цитотоксичность²

Для некоторых соединений-лидеров, показавших наилучшую бактериостатическую активность, **26л**, **35а**, **43л**, **51**, **52** была проведена оценка их цитотоксичности на клетках нормальных фибробластов кожи человека (NAF1nor – первичные фибробласты кожи здорового донора, получены в ИЦиГ СО РАН) в сравнении с оксациллином.

Исследование проводили на стадии монослоя клеток, близком к 100% конfluence. Оценивалось количество жизнеспособных клеток спустя 1, 3 и 5 суток после добавления исследуемых веществ в инкубируемую среду (Таблица 2.13).

² работа выполнена в СИФиБР СО РАН д.б.н. Г. Б. Боровским

Приведены данные для концентрации 500 мкг/мл, что многократно перекрывает «сверху» минимальную ингибирующую концентрацию, которая была определена для антимикробной активности.

Таблица 2.13

Доля живых клеток (в %), определенная через заданное время культивирования при концентрации исследуемых веществ 500 мкг/мл.

	26л	35а	43л	51	52	оксациллин
1 сутки	3	78	54	75	70	56
3 сутки	3	63	37	62	48	40
5 сутки	3	50	30	48	32	36

Поскольку вещества оказались малотоксичными для клеток, концентрации, вызывающие гибель 50% клеток (LD_{50}), определить было невозможно (то есть $LD_{50} > 500$ мкг/мл). Расчетный путь (аппроксимация), в данном случае даст большую погрешность. Все вещества, за исключением **26л**, оказались менее токсичны для клеток, чем оксациллин. Выраженный токсический эффект наблюдали спустя 5 суток инкубации, однако и в этом случае он не превышал токсичность оксациллина.

В целом, эксперимент показал высокие перспективы исследованных веществ в качестве антибактериальных агентов, если их антибактериальная активность существенно превышает активность оксациллина.

2.6.2. Острая токсичность³

Для водорастворимых соединений-лидеров **35а**, **43л**, **52** была определена острая токсичность на мышах при пероральном и внутрибрюшинном способах введения веществ. Для определения показателей острой токсичности исследуемые вещества в виде водных растворов вводили мышам-самцам и мышам-самкам (по 5 животных в каждой группе) внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд и внутрибрюшинно в возрастающих дозах. Расчеты средних летальных доз проводили по методу Кербера [161] (Таблица 2.14).

³ совместно с к.фарм.н. с.н.с. Я. А. Костыро

Период наблюдения составлял 14 дней. Регистрируемые показатели: летальность, время гибели, симптоматика отравления, ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание до введения, на 7 и 14 дни наблюдения, объемы потребления корма и воды.

Таблица 2.14

Острая токсичность LD₅₀, мг/кг (по ГОСТ 12.1.007-76).

вещество	пероральное введение		внутрибрюшинное введение	
	самцы	самки	самцы	самки
35a	>6000	>6000	1900	1900
43л	>6000	>6000	1500	1500
52	>6000	>6000	165	160

LD₅₀ оксациллина также превышает 6000 мг/кг при пероральном введении.

Гибель животных при внутрибрюшинном введении смертельных доз **35a** (3 г/кг) наблюдалась в течение первых 2-4 суток, **43л** (2 г/кг) – в течение первых 3 часов, а **52** (0.25 г/кг) – в течение первых 15 минут от момента введения. При пероральном введении всех исследованных доз гибели животных не происходило вообще.

Таким образом, по итогам глав **2.5** и **2.6** можно сделать вывод о том, что синтезированные водорастворимые производные изоксазолов являются перспективным рабочим материалом для создания антибактериальных агентов нового поколения. Они показывают высокую бактериостатическую активность в отношении стандартных непатогенных штаммов микроорганизмов различных таксонометрических групп и в то же время низкую токсичность.

Следующими этапами работы может быть определение активности в отношении патогенных микроорганизмов, в том числе антибиотико-резистентных, и, при положительных результатах – проведение расширенных испытаний острой и хронической токсичности.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Методы анализа

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si , ^{15}N получены на приборе Bruker DPX-400 (400.61, 100.13, 79.5, 40.6 МГц, соответственно), в растворах CDCl_3 , DMSO, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записывали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Масс-спектры получены на хромато-масс спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (электронный удар, 70 eV). Элементный анализ проводили на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112. Рентгеноструктурный анализ выполнен на приборе Bruker D8 Venture Photon 100 CMOS diffractometer. УФ-спектры получены на спектрофотометре Lambda 35 PerkinElmer в диапазоне 190–400 нм.

Для колоночной хроматографии использовался силикагель пористости 215-400 Меш. Триэтиламин, 2,3-ДХП, 1,3-ДХП, 1,3-ДХБ-2 перед использованием перегонялись.

Использовался коммерчески доступный оксим **2ф**, оксимы **2а-ц** и хлороксимы **3е, ж, р, с** синтезированы по литературной методике [108] хлороксим **3о** получали по методу [109].

3.2 Синтез 5-(хлорметил)изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлорпропена с использованием NCS (Метод I)

Метод I А.

К раствору или суспензии оксима **2** (2 ммоль) в 5 мл 2,3-ДХП добавляют 1 каплю пиридина и затем при перемешивании N-хлорсукцинимид (294 мг, 2.2 ммоль). Происходит растворение NCS с последующим выпадением осадка сукцинимида. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин и затем при нагревании до 40°C в течение 3-24 часов (контроль по ТСХ). К реакционной массе при комнатной температуре и интенсивном перемешивании приливают раствор триэтиламина (455 мг, 4.5 ммоль) в 1 мл 2,3-ДХП. Происходит разогрев и образование осадка. Реакционную смесь перемешивают 1 час, растворитель отгоняют в вакууме, из получившегося остатка целевое соединение выделяют флэш-хроматографией (силикагель, элюент – CH_2Cl_2 или CHCl_3 , R_f 0.6-0.8).

Метод I Б

К раствору приготовленного *in situ* хлороксима **3** в ДХП (*метод А*) добавляют ТЭБАХ (22 мг, 0.1 ммоль) и далее при интенсивном перемешивании приливают раствор 200 мг NaOH в 3 мл воды. Реакционную массу перемешивают 2 часа, добавляют 20 мл воды и 25 мл CH_2Cl_2 , органическую часть отделяют, сушат MgSO_4 , растворители отгоняют в вакууме. С целью выделения ДХП для повторного использования отогнанную

смесь растворителей фракционируют. Аналитически чистый образец получают флэш-хроматографией (аналогично *методу А*).

Метод I В.

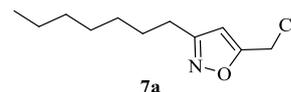
В 5 мл ДХП растворяют заранее полученный по литературным методикам хлороксим **3** (2 ммоль). При комнатной температуре и интенсивном перемешивании приливают раствор триэтиламина (455 мг, 4.5 ммоль) в 1 мл ДХП. Наблюдается разогрев и образование осадка. Реакционную смесь перемешивают 1 час, ДХП отгоняют в вакууме. Из получившегося остатка целевое соединение выделяют флэш-хроматографией аналогично *методу I А*.

3.3 Синтез 5-(хлорметил)изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлорпропена с использованием оксона (Метод II)

Общая методика. К раствору 2 ммоль оксима **2** и 23 мг (0.1 ммоль) ТЭБАХ в 5 мл 2,3-ДХП приливают раствор 82 мг (1.4 ммоль) NaCl в 5 мл воды. Реакционный сосуд помещают в водяную баню с T=10-15°C. Затем при интенсивном перемешивании присыпают 1230 мг (2 ммоль) оксона. Через 20 мин при интенсивном перемешивании добавляют порциями 530 мг (5 ммоль) Na₂CO₃ с интервалом ~10 мин (всего 10 порций по 53 мг). После добавления последней порции соды реакционную массу перемешивают 2 часа, разбавляют водой (5 мл), органический (нижний) слой отделяют, ДХП упаривают (регенерируют) на роторном испарителе. Остаток после упаривания очищают флэш-хроматографией (силикагель, элюент хлороформ).

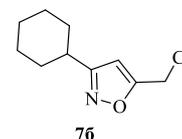
3-Гептил-5-(Хлорметил)изоксазол (7a)

Выход по *методу I А* 370 мг (86%), по *методу Б* 228 мг (52%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 734 (C-Cl), 1005, 1139, 1271, 1427, 1460, 1608 (C=C, C=N), 2858 (CH_{Alk}), 2927 (CH_{Alk}), 3131 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86-0.89 (3H, м, CH₃); 1.28-1.33 (8H, м, 4CH₂); 1.62-1.69 (2H, м, CH₂); 2.65 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂); 4.58 (2H, с, CH₂Cl); 6.16 (1H, с, H-4). ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 22.6; 26.0; 28.2; 29.0; 29.2; 31.7; 34.6; 103.4; 164.4; 167.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 215 [M]⁺ (1), 186 [M-C₂H₅]⁺ (6), 172 [M-C₃H₇]⁺ (9), 166 [M-CH₂Cl]⁺ (28), 144 [M-C₅H₁₁]⁺ (35), 131 [M-C₆H₁₂]⁺ (100), 96 (19), 41 (56). Найдено: % С 61.17; Н 8.71; N 6.72. C₁₁H₁₈ClNO. Вычислено: % С 61.25; Н 8.41; N 6.49.



5-(Хлорметил)-3-циклогексизоксазол (7б)

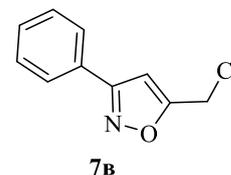
Выход по *методу I А* 343 мг (86%), бесцветное масло. Выход по *методу II* 383 мг (96%). Получен из 2 ммоль оксима. Элюент для колоночной хроматографии эфир : гексан = 1:5, R_f = 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц):



1.25-1.49 (5H, м); 1.72-1.98 (5H, м); 2.69-2.75 (1H, м, CH); 4.56 (2H, с, CH₂Cl); 6.14 (1H, с, H-4). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162].

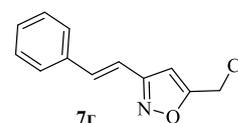
3-Фенил-5-(хлорметил)изоксазол (7в)

Выход по методу I A 337 мг (87%), по методу I B выход 298 мг (77%), выход по методу II 372 мг (96%). Получен из 2 ммоль оксима **3**, без охлаждающей бани. Белый кристаллический порошок. Т пл. 68-69 °С (63-65 °С)¹⁶². Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.67 (2H, с, CH₂Cl); 6.65 (1H, с, H-4); 7.47-7.49 (3H, м, Ph); 7.80-7.83 (2H, м, Ph). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162].



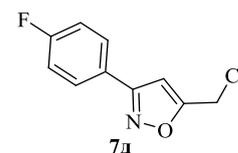
3-(E-2-Фенилэтенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7г)

Получен по методу I A, выход 245 мг (57%), по методу I B выход 279 мг (64%), белый порошок, Т. пл. 77-78 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 696, 731, 809, 967, 1288, 1438, 1605 (C=C, C=N), 1644, 3037 (CH_{Ph}), 3123 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.63 (2H, с, CH₂Cl); 6.57 (1H, с, H-4); 7.12 (1H, д, J = 16.5, CH); 7.19 (H, д, J = 16.5, CH); 7.34-7.43 (3H, м, Ph); 7.52-7.55 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 34.5 (CH₂Cl); 100.9; 115.6; 127.1 (2C); 128.9 (2C); 129.1; 135.6; 136.5; 162.0; 167.4. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 221 [M+2]⁺ (10), 220 [M-H+2]⁺ (27), 219 [M]⁺ (30), 218 [M-H]⁺ (65), 190 (59), 170 [M-CH₂Cl] (41), 142 (76), 128 (25), 115 (71), 103 (55), 77 (100). Найдено %: C 65.40; H 4.43; N 6.29. C₁₂H₁₀ClNO. Вычислено, %: C 65.61; H 4.59; N 6.38.



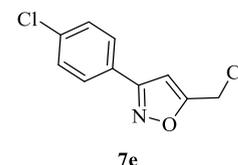
3-(4-Фторфенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7д)

Выход по методу I A 322 мг (76%), белый порошок, Т пл. 63-64 °С (62-63 °С). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.66 (2H, с, CH₂Cl); 6.61 (1H, с, H-4); 7.13-7.18 (2H, м, C₆H₄); 7.77-7.81 (2H, м, C₆H₄). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162].



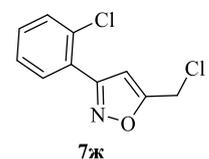
5-(Хлорметил)-3-(4-хлорфенил)изоксазол (7е)

Выход по методу I A 370 мг (81%), по методу I B 383 мг (84%), белый порошок, Т пл. 104 °С (105 °С), (96-98 °С). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.67 (2H, с, CH₂Cl); 6.62 (1H, с, H-4); 7.44-7.46 (2H, м, C₆H₄); 7.73-7.75 (2H, м, C₆H₄). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162]



5-(Хлорметил)-3-(2-хлорфенил)изоксазол (7ж)

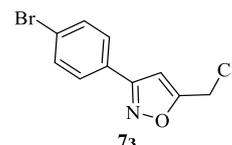
Получен по методу I A с изменениями: элюент для хроматографии эфир : гексан = 1 : 5, выход 339 мг (74%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 737 (C-Cl), 945, 1048, 1265, 1401, 1447, 1605 (C=C,



C=N), 2966-3063 (CH_{Ar}), 3141 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.66 (2H, с, CH₂Cl); 6.80 (1H, с, H-4); 7.33-7.38 (2H, м, C₆H₄); 7.46-7.48 (1H, м, C₆H₄); 7.70-7.73 (1H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 34.5 (CH₂Cl); 105.2; 127.3; 128.0; 130.6; 131.1; 131.2; 133.0; 161.4; 167.3. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 229 [M+2]⁺ (14), 227 [M]⁺ (21), 192 [M-Cl]⁺ (6), 178 [M-CH₂Cl]⁺ (100), 150 (30), 75 (29). Найдено: % С 52.78; Н 3.07; N 5.99. C₁₀H₇Cl₂NO. Вычислено: % С 52.66; Н 3.09; N 6.14.

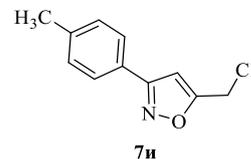
3-(4-Бромфенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7з)

Выход 328 мг (60%) получен *методом I A*, Выход 786 мг (72%), получен *методом II* из 4 ммоль оксима, Т пл. 115°C, бесцветное масло. ИК (KBr), ν см⁻¹: 722, 819, 945, 1007, 1071, 1266, 1425, 1604 (C=C, C=N), 2974-3027 (CH_{Ar}), 3143 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 4.66 (с, 2H, CH₂Cl), 6.61 (с, 1H, C⁴H), 7.59 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.67 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м. д.: 34.49, 101.72, 124.64, 127.55, 128.33, 132.27, 161.80, 168.40. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 273 [M+2]⁺ (24.4), 271 [M]⁺ (20.6), 224 (88.5), 222 (100), 196 (34.8), 194 (40.1), 157 (17.5), 155 (18.9), 127 (11.8), 115 (21.1), 102 (17.9), 88 (22.4), 75 (74.6), 63 (47.8), 50 (74.5). C₁₀H₇BrClNO. Найдено: % С 44.07; Н 2.59; N 5.14. Вычислено: % С 50.40; Н 5.00; N 5.34.



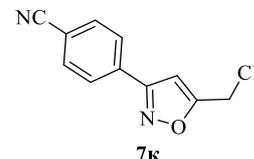
3-(4-Метилфенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7и)

Выход 920 мг (89%) по *методу I A* из 5 ммоль оксима **2и**, бесцветное масло. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.41 (с, 3H, CH₃), 4.66 (с, 2H, CH₂Cl), 6.62 (с, 1H, C⁴H), 7.28 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.70 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162]



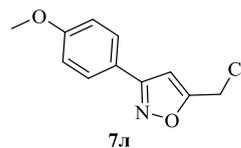
4-(5-(Хлорметил)изоксазол-3-ил)бензонитрил (7к)

Выход 570 мг (65%) *метод I A*, по *методу II* выход 787 мг (90%) Т пл. 108-109°C, бесцветное масло. ИК (тонкий слой), ν см⁻¹: 726, 811, 846, 946, 1071, 1275, 1388, 1432, 1606 (C=C, C=N), 2228 (CN), 2974-3098 (CH_{Ar}), 3130 (CH_{Het}). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 4.68 (с, 2H, CH₂Cl), 6.68 (с, 1H, C⁴H), 7.76 (д, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.91 (д, J = 8.1 Hz, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 34.38, 101.86, 113.86, 118.26, 127.42, 132.82, 132.88, 161.22, 169.05. Масс-спектр, m/z (Iотн, %) 218 (11.5) [M]⁺, 169 (100) [M-CH₂Cl], 141 (40.4), 114 (23.8), 102 (42.3), 75 (39.5), 63 (33.9), 51 (41.6). C₁₁H₇ClN₂O. Найдено: % С 60.43; Н 3.23; N 12.81. Вычислено: % С 60.43; Н 3.23; N 12.81.



3-(4-Метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7л)

Выход по методу I A 349 мг (78%), выход по методу II 411 мг (92%), белый порошок, Т пл. 78-79 °С (75-77 °С). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.87 (3H, с, CH_3O); 4.65 (2H, с, CH_2Cl); 6.59 (1H, с, H-4); 6.97-7.00 (2H, м, C_6H_4); 7.73-7.76 (2H, м, C_6H_4). Спектральные данные соответствуют опубликованным [162].



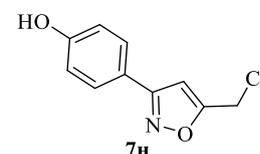
3-(2-Метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7м)

Выход по методу I A (2 ммоль оксима) 1098 мг (74%), бесцветное масло. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 758, 941, 1024, 1166, 1263, 1289, 1438, 1468, 1507, 1605, 2841, 2942-3077 (CH_{Ar}), 3153 (CH_{Het}). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.87 (с, 3H, OMe), 4.64 (с, 2H, CH_2Cl), 6.83 (с, 1H, C^4H), 6.97-7.04 (м, 2H, Ar), 7.39-7.43 (м, 1H, Ar), 7.87-7.91 (м, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 34.59, 55.55, 105.38, 111.52, 117.48, 120.94, 129.36, 131.48, 157.23, 160.32, 166.55. Масс-спектр, m/z (Iотн, %) 225 (8.0) $[\text{M}+2]^+$, 223 (25.2) $[\text{M}]^+$, 188 (3.6) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 174 (100) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$, 146 (74.0), 132 (16.6), 118 (11.7), 103 (20.9), 91 (21.5), 77 (36.3), 65 (27.0). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Найдено: % С 59.07; Н 4.51; N 6.26. Вычислено: % С 59.10; Н 4.54; N 6.29



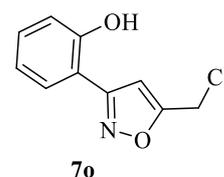
4-[5-(Хлорметил)изоксазол-3-ил]фенол (7н)

Выход по методу I A 113мг (18%) из 3 ммоль оксима, бесцветное масло. Выход по методу II выход 333 мг (32%) из 4 ммоль оксима, Т пл. 142-143°С. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 775, 800, 933, 1236, 1280, 1402, 1431, 1448, 1536, 1589, 1615, 3117. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.95 (с, 2H, CH_2Cl), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.00 (с, 1H, C^4H), 7.70 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 9.94 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 34.47, 102.00, 115.87, 118.91, 128.19, 159.37, 161.98, 167.80. Масс-спектр, m/z (Iотн, %) 211 (7.6) $[\text{M}+2]^+$, 209 (25.8) $[\text{M}]^+$, 174 (4.2), 160 (100), 132 (84.1), 115 (10.4), 105 (8.2), 87 (8.2), 77 (15.8), 65 (35.3), 51 (28.3). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2$. Найдено: % С 57.30; Н 3.85; N 6.68. Вычислено: % С 50.40; Н 5.00; N 5.34.



2-[5-(Хлорметил)изоксазол-3-ил]фенол (7о)

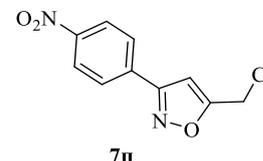
Выход по методу I A 96 мг (23%), по методу I B 190 мг (45%), светло-желтый порошок, Т пл. 59-60 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 736 (C-Cl), 827, 961, 1166, 1243, 1286, 1405, 1462, 1582, 1616, 3032 (CH_{Ar}), 3130 (CH_{Het}), 3216 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.67 (2H, с, CH_2Cl); 6.72 (1H, с, H-4); 6.92-6.95 (1H, м, C_6H_4); 7.05-7.07 (1H, м, C_6H_4); 7.32 – 7.36 (1H, м, C_6H_4); 7.43-7.45 (1H, м, C_6H_4); 9.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2



(CH₂Cl); 101.5; 112.8; 117.6; 119.9; 128.0; 132.0; 156.6; 162.7; 167.2. Масс-спектр, *m/z* (Иотн, %): 211 (18) [M+2]⁺, 209 (55) [M]⁺, 174 [M-Cl]⁺ (18), 160 [M-CH₂Cl]⁺ (100), 132 (45), 104 (26), 91 (21), 77 (32). C₁₀H₈ClNO₂. Найдено: % С 57.16; Н 3.87; N 6.40. Вычислено: % С 57.30; Н 3.85; N 6.68.

3-(4-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7п)

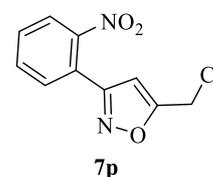
Получен по методу I A с изменениями: в реакционную массу перед внесением NCS добавляли 0.3 мл ДМФА для гомогенизации. Элюент для выделения целевого продукта: EtOAc : гексан = 1 : 3.



Выход по методу I A - 248 мг (52%), выход по методу II 391 мг (82%). белый порошок. Для гомогенизации суспензии оксима к 5 мл ДХП добавили 0.4 мл ДМФА. Т пл. 120-122 °С (204-206 °С) [163]. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 698, 731 (C-Cl), 855, 945, 1344 (NO₂), 1432, 1512 (NO₂), 1600 (C=C, C=N), 3034 (CH_{Ar}), 3082 (CH_{Ar}), 3124 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.70 (2H, с, CH₂Cl); 6.73 (1H, с, H-4); 7.99 (2H, д, *J* = 9, C₆H₄); 8.33 (2H, д, *J* = 9, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.4 (CH₂Cl); 102.0; 124.3 (2C); 127.8 (2C); 134.7; 148.9; 161.0; 169.3. Найдено %: С 50.38; Н 2.92; N 11.64. C₁₀H₇ClN₂O₃. Вычислено %: С 50.33; Н 2.96; N 11.74.

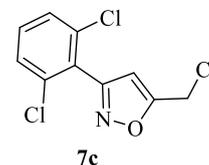
3-(2-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7р)

Выход по методу I A 320 мг (73%), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 743 (C-Cl), 948, 1354 (NO₂), 1405, 1531 (NO₂), 1606 (C=C, C=N), 2924, 3136 (CH_{Het}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.66 (2H, с, CH₂Cl); 6.45 (1H, с, H-4); 7.61-7.72 (3H, м, C₆H₄); 7.98-8.00 (1H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м. д.): 34.4 (CH₂Cl); 104.2; 124.0; 124.8; 131.0; 131.8; 133.2; 148.6; 160.3; 168.0. Масс-спектр, *m/z* (Иотн, %): 238 [M]⁺ (1), 203 [M-Cl]⁺ (2), 159 (4), 132 (100), 121 (13), 102 (25), 76 (35), 69 (50). Найдено: % С 50.32; Н 3.27; N 11.92. C₁₀H₇ClN₂O₃. Вычислено: % С 50.33; Н 2.96; N 11.74.



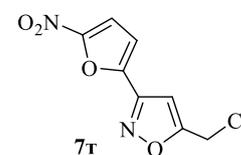
3-(2,6-Дихлорфенил)-5-(хлорметил)изоксазол (7с)

Выход 1113 мг (65%) по методу I A из 2 ммоль оксима, желтые кристаллы. NMR ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.73 (2H, с, CH₂Cl), 6.45 (1H, с, C⁴H), 7.33-7.45 (3H, м, Ar). Спектральные данные соответствуют опубликованным ранее [106].



3-(5-Нитрофуран-2-ил)-5-(хлорметил)изоксазол (7т)

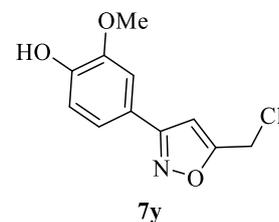
Выход по методу I A 52 мг (12%) получен из 2 ммоль оксима 2т. Выход по методу II 348 мг (38%) из 4 ммоль оксима, бесцветное масло. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.69 (с, 2H, CH₂Cl), 6.81 (с, 1H, C⁴H_{изокс.}), 7.16



(д, 1H, J=3,8 Гц, C³H_{фур.}), 7.44 (д, 1H, J=3,8 Гц, C⁴H_{фур.}) Спектральные данные соответствуют опубликованным ранее [44].

4-[5-(Хлорметил)изоксазол-3-ил]-2-метоксифенол (7y)

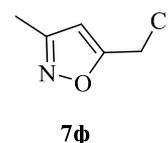
Выход по методу II 104 мг (55%) из 2 ммоль оксима с добавлением 1 мл ДМФА для гомогенизации раствора оксима, бесцветное масло. Т пл. 110-111°C. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1031, 1203, 1281, 1367, 1435, 1472, 1534, 1609, 3277 (br). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.96 (с, 3H, OMe), 4.66 (с, 2H, CH₂Cl), 5.95 (уш.с., 1H, OH),



6.59 (с, 1H, C⁴H), 6.99 (д, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.23 (дд, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.43 (д, J = 1.8 Hz, 1H, Ar). ¹³C ЯМО (CDCl₃), δ , м.д.: 34.62, 56.18, 101.76, 108.87, 114.77, 120.79, 120.81, 147.10, 147.80, 162.59, 167.86. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 241 (15.1) [M+2]⁺, 239 (46.4) [M]⁺, 204 (4.8) [M-Cl]⁺, 190 (100) [M-CH₂Cl]⁺, 162 (57.4), 147 (6.3), 102 (8.8), 77 (8.7), 51 (10.9). C₁₁H₁₀ClNO₃. Найдено: % С 55.13; Н 4.21; N 5.84. Вычислено: % С 55.18; Н 4.26; N 5.89

3-Метил-5-(хлорметил)изоксазол (7ф)

К суспензии 560 мг (4.2 ммоль) NCS в 5 мл ДХП добавляют 1 каплю пиридина и затем при перемешивании прикапывают раствор 237 мг (4 ммоль) ацетальдоксима в 2 мл ДХП. Наблюдается небольшой разогрев,



растворение и выпадение осадка. Через 3 часа при интенсивном перемешивании приливают раствор 910 мг (9 ммоль) Et₃N в 2 мл ДХП, в результате происходит саморазогрев и образование большого количества осадка. Перемешивают при комнатной температуре 1 час, разбавляют реакционную смесь 20 мл пентана, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток очищают флэш хроматографией (силикагель, элюент CH₂Cl₂). Выход 327 мг (62%) по методу I А, выход 42 мг по методу I Б (8%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 4.58 (2H, с, CH₂Cl); 6.16 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР согласуется с описанным ранее [97].

5-Метокси-2-(5-(хлорметил)изоксазол-3-ил)фенол (7x)

Получен методом II из 2 ммоль оксима с добавлением 1 мл ДМФА для гомогенизации раствора оксима. После упаривания ДХП и вакуумирования (1 мм рт.ст.) получают 490 мг смеси, в

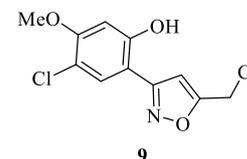


которой соотношение продуктов 7x : 9 по данным ПМР составляет 3 : 1. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией (силикагель, эфир : гексан = 1:2), R_f = 0.38. Выход 118 мг (25%), белый кристаллический порошок, Т пл. 81-82°C (эфир:гексан = 1:2). ИК спектр (плёнка), ν , см⁻¹: 3262 (OH), 1629, 1580, 1524, 1461, 1363, 1283, 1260, 1202. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 3.83 с (3H, OMe), 4.65 с (2H, CH₂Cl), 6.53-6.60 м (2H_{аром.}),

6.64 с (1H, H⁴), 7.36 д (1H_{аром}, J 8.6 Гц), 9.45 уш.с. (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.3, 55.5, 101.3, 101.9, 106.0, 107.5, 129.0, 158.4, 162.6, 162.8, 166.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 239 (54.7) [M]⁺, 204 (12.4) [M-Cl]⁺, 190 (100), 176 (11.4), 162 (51.1), 134 (14.9), 119 (9.2), 106 (15.7), 91 (11.6), 77 (18.8). Найдено, %: С 54.88; Н 4.19; N 5.80. C₁₁H₁₀ClNO₃. Вычислено, %: С 55.13; Н 4.21; N 5.84.

5-Метокси-4-хлор-2-(5-(хлорметил)изоксазол-3-ил)фенол (9)

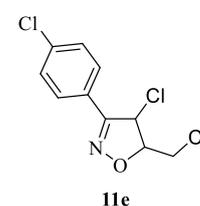
Получен *методом II* выход 49 мг (9%), белый кристаллический порошок. Индивидуальные продукты **7x** и **9** удалось выделить в чистом виде с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент эфир:гексан = 1:2). Т пл. 171-172 С (эфир:гексан = 1:2). R_f = 0.14. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3435 (OH), 1621, 1589, 1524, 1450, 1372, 1276, 1211. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ, м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 4.67 с (2H, CH₂Cl), 6.65 с (2H, H_{аром}+H⁴), 7.44 с (1H, H_{аром}), 9.45 уш.с. (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, ацетон-d₆, δ, м.д.: 34.7, 56.5, 102.0, 103.0, 107.5, 114.1, 129.6, 157.4, 158.2, 162.1, 168.5. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 273 (87.4) [M]⁺, 238 (94.5) [M-Cl]⁺, 224 (100), 210 (42.6), 196 (99.7), 181 (29.9), 253 (15.2), 102 (19.8), 77 (37.0), 63 (46.1). Найдено, %: С 47.95; Н 3.28; N 5.05. C₁₁H₉Cl₂NO₃. Вычислено, %: С 48.20; Н 3.31; N 5.11.



3.4 Циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлорпропену (1,3-ДХП)

Нитрилоксиды (**4e, ж, с**) были предварительно получены в индивидуальном виде. Для этого раствор хлороксима в диэтиловом эфире помещают в водяную баню с T = 5–10°C, к охлажденному раствору добавляют эквимольное количество триэтиламина, перемешивают 5 минут, выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают на воронке Шотта, фильтрат упаривают в вакууме без нагревания (во избежание димеризации нитрилоксида). Остаток немедленно заливают избытком (20-30 экв) 1,3-ДХП и оставляют при комнатной температуре на 48 часов, или нагревали 90°C 1 час. После проведения реакции избыток 1,3-ДХП регенерируют отгонкой при пониженном давлении (может быть использован повторно, аналогично описанному выше 2,3-ДХП). Выделение продуктов реакции проводят с помощью препаративной колоночной хроматографии, элюент хлороформ : гексан = 1 : 1.

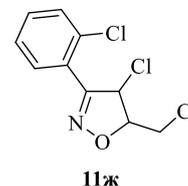
4-Хлор-5-(хлорметил)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол (11e) Выход 143 мг (27%), ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹ 509, 699, 744, 834, 1013, 1095, 1275, 1417, 1603, 1912, 2970, 3114. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.47 (1H, дд, ³J = 11.7, ³J = 8.6 CH₂Cl), 3.77 (1H, дд, 1H, дд,



$^3J = 11.7$, $^3J = 4.6$ CH₂Cl), 5.07 -5.11 (1H, м, H-5), 5.47 (2H, д, $^3J = 2.4$ Гц, H-4), 7.43 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц C₆H₄) 7.75 (2H, д $^3J = 8.7$ Гц C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41.9, 60.9, 88.8, 124.9, 128.6, 129.3, 137.1, 154.7. Найдено: % С 52.20; Н 3.94; N 6.09. С₁₀H₉Cl₃NO. Вычислено: % С 52.25; Н 3.98; N 6.12.

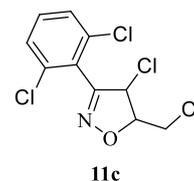
4-Хлор-5-(хлорметил)-3-(2-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол

(11ж) Выход 109 мг (24%). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹ 559, 647, 758, 886, 1039, 1206, 1345, 1436, 1585, 2957, 3068. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.59 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^3J = 11.6$ CH₂Cl), 3.80 (1H, дд, $^3J = 11.6$, $^3J = 4.8$ Гц CH₂Cl), 5.09 -5.13 (1H, м, H-5), 5.85 (1H, д, $^3J = 2.6$ H-4), 7.35-7.49 (3H, м, C₆H₄), 7.64-7.66 (1H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41.7, 63.0, 88.6, 125.7, 127.2, 130.2, 131.8, 132.1, 132.9, 155.9. Найдено: %С 52.20; Н 3.94; N 6.09. С₁₀H₉Cl₃NO. Вычислено: %С 52.25; Н 3.98; N 6.12.



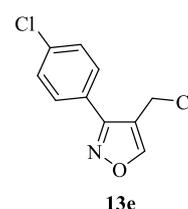
4-Хлор-5-(хлорметил)-3-(2,6-дихлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол (11с). Выход

172мг (29%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹ 785, 890, 1194, 1317, 1430, 1560, 1579, 1604Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.60 (1H, дд, $^3J = 11.5$, $^3J = 9.3$, CH₂Cl), 3.83 (1H, дд, $^3J = 11.5$, $^3J = 4.9$ Гц, CH₂Cl), 5.10 -5.15 (1H, м, H-5), 5.66 (1H, д, $^3J = 2.9$ Гц, H-4), 7.35-7.45 (3H, м, C₆H₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41.5, 63.6, 88.8, 125.4, 128.6, 132.0, 136.0, 152.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 (38) [M]⁺, 250 (39) [M-CH₂Cl], 220 (65), 187 (100), 172 (20), 162 (23), 124 (44), 109 (33), 75 (76), 49 (52). С₁₀H₇Cl₄NO. Вычислено: % С 40.17; Н 2.36; N 4.68. Найдено: % С 40.21; Н 2.39; N 4.73.



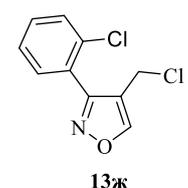
4-(Хлорметил)-3-(4-хлорфенил)изоксазол (13е)

Выход 137 мг (30%), желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹ 507, 748, 834, 911, 1095, 1352, 1494, 1597, 1908, 2957, 3397. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.55 (2H, с, CH₂Cl); 7.49 (2H, д, C₆H₄), 7.71 (2H, д, C₆H₄), 8.57 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.9 (CH₂Cl); 115.8; 126.4; 129.4; 129.6; 136.4; 159.0, 159.9. Найдено, %: С 52.66; Н 3.09; N 6.14. С₁₀H₇Cl₂NO. Вычислено, %: С 52.49; Н 3.12; N 6.19.

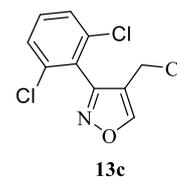


4-(Хлорметил)-3-(2-хлорфенил)изоксазол (13ж) Выход 182 мг (40%), желтое

масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹ 592, 703, 764, 880, 1037, 1117, 1389, 1444, 1603, 2967, 3118. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.43 (2H, с, CH₂Cl); 7.36 (2H, д, C₆H₄); 7.49 (2H, д, C₆H₄) 8.58 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.7 (CH₂Cl); 117.6; 127.1; 129.8; 131.3; 131.6; 133.2, 157.8, 159.7. Найдено, %: С 52.66; Н 3.09; N 6.14. С₁₀H₇Cl₂NO. Вычислено, %: С 52.69; Н 3.14; N 6.20.



4-(Хлорметил)-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (13с) Выход 279 мг (53%), ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} 738, 788, 880, 1112, 1195, 1386, 1433, 1560, 1602. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.35 (2H, с, CH_2Cl), 7.38-7.47 (3H, м, C_6H_3), 8.64 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.3, 117.6, 126.6, 128.4, 131.8, 135.8, 157.9, 159.9 Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 (14) $[\text{M}]^+$, 226 (100) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}]$, 198 (53), 172 (21), 145 (19), 136 (25), 109 (31), 75 (45). Найдено: % С 45.75; Н 2.30; N 4.34. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено: % С 45.76; Н 2.31; N 4.36.

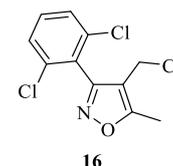


3.5 Циклоприсоединение нитрилоксида 4с к 1,3-дихлорбутену-2 (1,3-ДХБ)

4-(Хлорметил)-3-(2,6-дихлорфенил)-5-метилизоксазол (16)

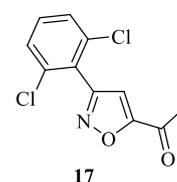
Нитрилоксид (4с) был предварительно получен в индивидуальном виде. Для этого реакционную колбу с раствором хлороксима 3с (2 ммоль) в диэтиловом эфире помещают на водяную баню с $T=5-10^\circ\text{C}$, к охлажденному раствору добавляют эквимольное количество триэтиламина, перемешивают 5 минут, выпавший осадок гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают на воронке Шотта, фильтрат упаривают в вакууме без нагревания (во избежание димеризации нитрилоксида). Остаток заливают избытком (20-30 экв) 1,3-ДХБ, далее выдерживают реакционную смесь при нагревании в течение 3.5 часа, или при комнатной температуре 7 суток. После проведения реакции избыток 1,3-ДХБ регенерируют отгонкой при пониженном давлении. Остаток разделяют с помощью препаративной колоночной хроматографии, элюент хлороформ : гексан = 3 : 1.

Выход 160 мг (29%) желтое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} 684 (C-Cl), 738, 789, 901, 1090, 1129, 1196, 1288, 1432, 1628, 2853, 2928, 2965, 3082 Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.57 (3H, с, CH_3). 4.28 (2H, с, CH_2Cl); 7.27-7.38 (2H, м, C_6H_3); 7.40-7.46 (1H, м, C_6H_3); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4, 33.8 (CH_2Cl); 112.4; 127.1; 128.2; 131.6; 135.7; 158.8; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 $[\text{M}+2]^+$ (77), 196 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (4), 198 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}]^+$ (9), 1171 (9), 145 (7), 136 (10), 136 (25), 109 (15), 75 (21). Найдено: % С 47.77; Н 2.92; N 5.06. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено: % С 47.78; Н 2.96; N 5.08 .



1-[3-(2,6-Дихлорфенил)изоксазол-5-ил]этанон (17)

Выход 221 мг (43%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (3H, с, CH_3); 7.01 (1H, с, H⁴); 7.27-7.45 (3H, м, C_6H_3) Спектр ЯМР согласуется с описанным ранее [126].

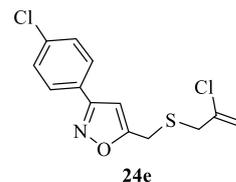


3.6 Синтез симметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов 25

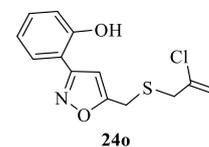
Метод А: хлорксим **3** (4 ммоль) растворяют в 15 мл 1,4-диоксана, помещают в баню с температурой 12-15°C, добавляют 4 экв Et₃N, перемешивают 5 минут, осадок отфильтровывают. Фильтрат переносят в капельную воронку и прикапывают в течение 30-40 минут через обратный холодильник к сульфиду **23**, который помещен в глицериновую баню температурой 100°C. Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, приливают 2 ммоль Et₃N, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток разделяют методом колоночной хроматографии.

Метод Б: изоксазол **7а,в,е,л** (2 ммоль) растворяют в 5 мл 1,4-диоксана, добавляют раствор NaOH (36 мг 0.9 ммоль) и Na₂S*9H₂O (264 мг, 1.1 ммоль) в 5 мл воды при комнатной температуре, смесь перемешивают на магнитной мешалке в течение 18 ч при 60 °С. Затем растворители удаляют отгонкой на роторном испарителе, остаток промывают водой, сушат на воздухе. Аналитически чистые образцы получают дополнительной очисткой флэш-хроматографией

3-(4-Хлорфенил)-5-[[2-хлорпроп-2-ен-1-ил]сульфанил]метил}-изоксазол (24е) Получен по *методу А* выход 71 мг (25%) коричневый порошок, Т пл. 35-38°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 509, 630, 802, 834, 895, 1094, 1428, 1603, 2923, 3125. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.45 (2H, с S-CH₂), 3.81 (2H, с S-CH₂), 5.40 (2H, д J= 1.3 Гц, CH₂), 6.48 (2H, с C⁴H), 7.41-7.73 (4H, м CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 25.45, 39.97, 100.52, 115.86, 127.48, 128.15, 129.34, 136.25, 137.34, 161.76, 170.65. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 299 (3) [M]⁺, 254 (1) [M-Cl], 192 (18), 178 (23), 150 (3), 139 (18), 123 (6), 111 (3), 85 (35), 75 (1). C₁₃H₁₁Cl₂NOS. Вычислено, %: C 52.01; H 3.69; N 4.67. Найдено: % C 52.09; H 3.72; N 4.69.

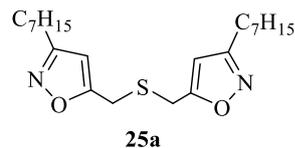


2-(5-[[2-Хлорпроп-2-ен-1-ил]сульфанил]метил}изоксазол-3-ил)фенол (24о) Получен по *методу А* выход 51 мг (18%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.46 с (2H, S-CH₂), 3.84 с (2H, S-CH₂), 5.41 д (2H, J 1.3 Гц, CH₂), 6.61 с (2H, C⁴H), 7.96-7.50 м (4H, CH_{Ar}), 9.42 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 25.27, 39.97, 100.35, 113.15, 115.88, 117.66, 119.90, 128.05, 131.87, 137.31, 156.70, 162.82, 169.44. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 628, 759, 896, 1243, 1410, 1621, 2923, 3250. MS (ED): m/z (%) = 281 (62) [M]⁺, 236 (9) [M-Cl], 172 (9), 160 (100), 132 (51), 120 (22), 104 (18), 77 (26), 45 (29), 39 (46). C₁₃H₁₂ClNO₂S. Вычислено: % C 55.42; H 4.29; N 4.97. Найдено: % C 55.48; H 4.32; N 4.99.



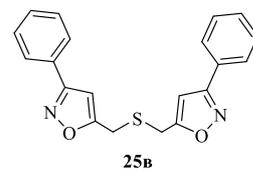
5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис(3-гептилизоксазол)

(25a) Выход по методу Б 406 мг (61%), Т пл.142°C, коричневое масло. Спектр ИК (плёнка), ν см⁻¹: 514, 806, 929, 1005, 1155, 1285, 1433, 1736, 2362, 2922, 2952, 3127. ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 0.84-0.87 т (3H, CH₃), 1.26-1.31 м (8H, 4CH₂), 1.59-1.66 м (2H, CH₂), 3.37с (2H, SCH₂), 6.02 с (2H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 14.11, 22.65, 26.09, 26.22, 28.25, 28.98, 29.22, 31.73, 102.48, 164.43, 168.42. Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 392 (7) [M]⁺, 321 (21) [M-Cl]⁺, 279 (2), 265 (4), 237 (18), 212 (23), 181 (20), 166 (100), 138 (12), 96 (19). C₂₂H₃₆N₂O₂S. Вычислено: % С 67.30; Н 9.24; N 7.14. Найдено: % 67.35; Н 9.31; N 7.18.



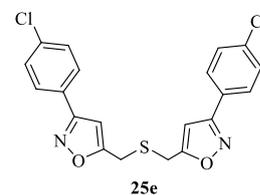
5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис(3-фенилизоксазол) (25в)

Выход по методу Б 278 мг (80%) светло-коричневый порошок. Тпл.142°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 693, 769, 929, 1405, 1467, 161, 2923, 3116. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.90 с (4H, 2CH₂), 6.51 с (2H, C⁴H), 7.42-7.44 м (4H, CH_{Ar}), 7.75-7.78 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 26.49, 100.02, 126.87, 128.84, 129.00, 130.18, 162.75, 169.47. Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 348 (3) [M]⁺, 190 (5), 159 (52), 144 (66), 130 (10), 117 (28), 104 (18), 89 (20), 77 (100), 51 (46). C₂₀H₁₆N₂O₂S. Вычислено: % С 68.94; Н 4.63; N 8.04. Найдено: % С 68.99; Н 4.69; N 8.08.



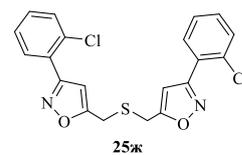
5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис[3-(4-

хлорфенил)изоксазол] (25е) Выход по методу А 264 мг (63% в расчете на исходный сульфид **23**, выход по методу Б 375 мг (90%) светло-коричневый порошок. Т пл. 143°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 652, 732, 914, 1151, 1336, 1604, 2931, 2986, 3513, 684, 726, 832, 1100, 1427, 1605, 2920, 3107. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.90 с (4H, 2CH₂), 6.46 с (2H, C⁴H), 7.26-7.37 м (4H, CH_{Ar}), 6.40-7.67 (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 26.69, 100.87, 127.29, 128.12, 129.30, 136.31, 161.79, 169.87. Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 416 (3) [M]⁺, 193 (86) [M-Cl], 178 (100), 151 (52), 138 (17), 111 (35), 75 (3). C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₂S. Вычислено: % С 57.56.22; Н 3.38; N 6.71. Найдено: % С 57.59.22; Н 3.42; N 6.77.



5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис[3-(2-

хлорфенил)изоксазол] (25ж) Выход по методу А 330 мг (79%) желтый порошок, Т пл. 70°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 759, 936, 1047, 1130, 1402, 1448, 1599, 2928, 3064, 3134. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.93 с (4H, 2CH₂), 6.70 с (2H, C⁴H), 7.26-7.48 м (6H, CH_{Ar}), 7.70-7.72 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 26.37, 104.31, 127.20, 128.13, 130.51, 131.01, 131.03, 132.96, 161.30, 168.60. Масс-спектр, m/z (Иотн, %): 381 (28) [M]⁺, 369 (6), 224 (10), 205 (11), 193 (100), 178 (93),



164 (14), 151 (44), 138 (23), 111 (29), 75 (32). $C_{20}H_{14}Cl_2N_2O_2S$. Вычислено: % С 57.56; Н 3.38; N 6.71. Найдено: % С 57.65; Н 3.41; N 6.79.

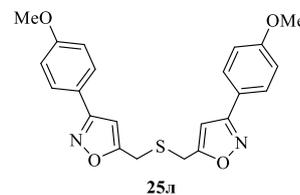
5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис[3-(4-

метоксифенил)изоксазол] (25л) Выход по методу Б 319 мг (78%) желтый порошок, Т.пл.142°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 531, 732,

802, 837, 1029, 1178,1254, 1432, 1612, 2838, 2931,3127. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.85 с (6H, 2OCH₃), 2.88 с (4H, 2CH₂), 6.46 с

(2H, C⁴H), 6.69-7.71 д (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 26.46, 88.42, 100.78, 114.39,

121.34, 128.26, 161.15, 162.33, 169.19. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 408 (8) [M]⁺, 189 (35) [M-Cl]⁺, 174 (100), 160 (15), 145 (74), 134 (30), 115 (21), 103 (13), 92 (30), 77 (64). $C_{22}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено: % С 64.69; Н 4.94; N 6.86. Найдено: % С 64.72; Н 4.98; N 6.89.



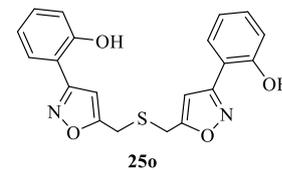
2,2'-[Сульфандиилбис(метандилизоксазол-5,3-диил)]дифенол (25о)

Выход по методу А 270 мг (71%) желтый порошок, Т.пл.106°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 608, 757, 945, 1155, 1243, 1409, 1613, 3245. Спектр

ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 3.91 с (4H, 2CH₂), 6.60 с (2H, C⁴H), 6.64-7.07 м (4H, CH_{Ar}), 7.32-7.46 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 26.23,

100.64, 112.92, 117.58, 119.92, 128.03, 131.91, 156.59, 162.84, 168.57. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 380 (100) [M]⁺, 206 (17), 175 (71), 160 (83), 146 (21), 132 (50), 120 (21), 104 (23),

91 (20), 77 (26), 65 (29), 51 (22), 39 (22). $C_{20}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено: % С 63.14; Н 4.28; N 7.36. Найдено: % 63.19; Н 4.32; N 7.41.

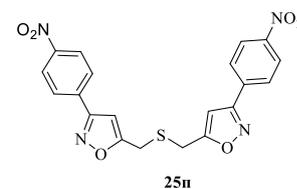


5,5'-(Сульфандиилдиметандиил)бис[3-(4-нитрофенил)изоксазол] (25п)

Получен по методу, аналогичному 27а (пункт 3.10) 377 мг (71%) желтый порошок, Т.пл.207°C. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 495, 697, 855,

944, 1111, 1351, 1518, 1593, 1932, 2444, 2840, 3092, 3128. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 4.14 (4H, с, S-CH₂), 7.04 (2H, с, C⁴H), 8.01 (4H, д,

CH_{Ar}), 8.26 (4H, д, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 25.94, 101.55, 124.07, 127.69, 134.35, 148.18, 160.35, 170.99 $C_{20}H_{14}N_4O_6S$. Вычислено: % С 54.79; Н 3.22; N 12.78. Найдено: % С 54.98; Н 3.35; N 12.89.

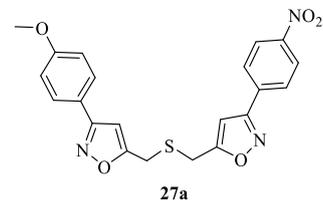


3.10 Синтез несимметричных сульфидов

3-(4-Метоксифенил)-5-[[3-(4-нитрофенил)изоксазол-5-ил]метил]сульфанил)-метил]изоксазол (27а). К смеси изоксазола 7п (358 мг, 1.5 ммоль) и изотиуроневого соли 26л (450 мг, 1.5ммоль) приливают 7 мл 1,4-диоксана и раствор NaOH (181 мг, 4.5 ммоль) в

7 мл воды. Смесь перемешивают 4 ч при температуре 70°C. Далее растворители упаривают на роторном испарителе, остаток промывают водой, фильтруют, сушат на воздухе. В CDCl₃ продукт при комнатной температуре малорастворим. Спектр ЯМР ¹H получен в ацетоне-d₆.

Выход 616 мг (97%) бежевый порошок. ИК (плёнка), ν см⁻¹: 755, 834, 1024, 1176, 1253, 1348, 1436, 1526, 1613, 2925, 3119, 3436. Спектр ЯМР ¹H, δ, (м.д.): 3.88 (3H, с, O-CH₃), 4.11-4.16 (4H, м, 2CH₂), 6.76 (2H, с, C⁴H), 6.99-7.03 (4H, м CH_{Ar}), 7.76-7.78 д (2H, CH₂), 8.11-8.36 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, 26.65,

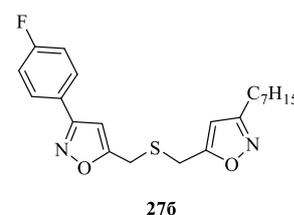


101.10, 101.78, 114.75, 121.97, 124.57, 128.30, 128.55, 135.66, 149.26, 161.33, 161.74, 162.40, 170.25, 171.78. C₂₁H₁₇N₂O₅S. Вычислено %: С 59.60; Н 4.05; N 9.92. Найдено: % С 59.64; Н 4.08; N 9.96.

3-(4-Фторфенил)-5-(((3-гептилизоксазол-5-ил)метил)тио)метил)изоксазол. (276)

К смеси изоксазола 7д (133мг, 0,623ммоль) и изотиурониевой соли 26а (204 мг 0,699 ммоль) приливают 3 мл 1,4-диоксана и раствор 85 мг (2.13 ммоль) NaOH в 3 мл воды. Реакционную смесь перемешивают 16 ч при температуре 70°C, далее смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3*15 мл), экстракт промывают рассолом и сушат MgSO₄. Остаток после отфильтровывания осушителя и удаления растворителя очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃.

Выход 220 мг (91%), светло-коричневый порошок Т пл. 71°C. ИК (пленка), ν см⁻¹: 809, 842, 1001, 1158, 1233, 1434, 1527, 1607, 2856, 2927. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, (м.д.): 0.86 т (3H, CH₃), 1.25-1.28 м (8H, 4CH₂), 1.56-1.63 м (2H, CH₂), 2.58 т (2H, CH₂), 3.80 с (2H, SCH₂), 3.85 с (2H, SCH₂), 6.04 с (1H, C⁴H), 6.46 с (1H, C⁴H), 7.12-7.16 м (2H, Ar), 7.76-7.79 м (2H, Ar). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, (м.д.): 14.13, 22.68, 26.11, 26.45, 28.23, 28.99,



29.25, 31.75, 100.82, 102.55, 116.14 d (²J_{CF} = 21.9 Гц, Ar), 125.14 d (⁴J_{CF} = 3.2 Гц, Ar), 128.82 (³J_{CF} = 8.5 Гц, Ar), 161.76, 163.85 (¹J_{CF} = 250.1 Hz, Ar), 164.54, 168.43, 169.75. C₂₁H₂₅FN₂O₂S. Вычислено: С: % 64.92; Н 6.49; N 7.21. Найдено: %С 64.95; Н 6.51; N 7.23.

3.11 Конденсация бис(изоксазолилметил)сульфидов с диэтилоксалатом

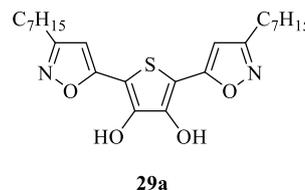
Синтез 2,5-бис(изоксазолил)-3,4-дигидроксиитофенов 29

Металлический натрий (3 ммоль) растворяют в 15 мл абсолютированного *i*-PrOH, к полученному раствору присыпают сульфид 25 (1 ммоль) и добавляют диэтилоксалат 28 (1.5 ммоль). Кипячение проводят при перемешивании в течение 20 часов. Затем

растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды – происходит растворение, раствор подкисляют концентрированной HCl до pH 3 – выпадает белый осадок, который отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе. Аналитически чистый образец был получен дополнительной очисткой методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl₃:MeOH = 96:4

2,5-Бис(3-гептилизоксазол-5-ил)тиофен-3,4-диол (29a)

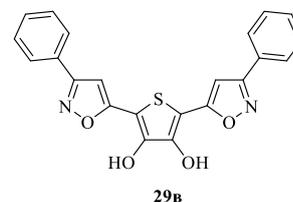
Выход 266 мг (59%) на 1 ммоль сульфида **25a** и 1.5 ммоль диэтилоксалата **28**, Т.пл. 140 °С. Серые пластинчатые кристаллы. ИК (KBr), ν см⁻¹: 798, 995, 1408, 1468, 1525, 1578, 1612, 2855-2952 (CH), 3393 (OH). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , (м.д.): 0.88-0.91 (м, 3H), 1.26-1.31 (м, 8H), 1.71 (уш.м., 2H), 2.70



(уш.м, 2H), 6.34 (с, 1H, C⁴H), 7.20 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-d₆, δ , (м.д.): 13.84, 22.03, 25.22, 27.66, 28.32, 28.50, 31.14, 99.90, 104.32, 144.86, 162.12, 164.15 C₂₄H₃₄N₂O₄S. Вычислено, %: C 64.54; H 7.67; N 6.27. Найдено: C 64.57; H 7.71 N 6.32.

2,5-Бис(3-фенилизоксазол-5-ил)тиофен-3,4-диол (29b)

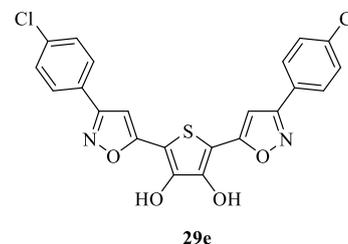
Выход 619 мг (77%) на 2 ммоль сульфида **25b** и 4 ммоль диэтилоксалата **28**, Т.пл. 270 °С (разл.), серый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 765, 1403, 1611, 3268, 3433. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 7.26 с (1H, CH), 7.53-7.54 м (6H, C⁴H), 7.93-7.95 д (4H, C⁴H), 10.58 с (OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 104.53, 126.72, 128.39, 129.10,



130.29, 145.20, 162.42, 163.31. Масс-спектр, m/z (Iон, %): 348 (2.7) [M]⁺, 190 (4.7), 159 (51.5), 144 (66.0), 130 (10.3), 117 (27.6), 104 (17.2), 89 (20.3), 77 (100), 51 (46.2). C₂₂H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: C 65.66; H 3.51; N 6.96. Найдено: % C 65.69; H 3.56; N 6.99.

2,5-Бис(3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил)тиофен-3,4-диол (29e)

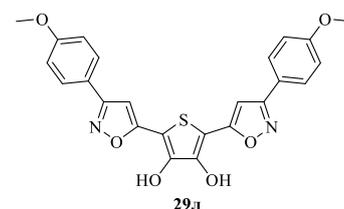
Выход 464 мг (80%) на 1.2 ммоль сульфида **25e** и 2.5 ммоль диэтилоксалата **28**, Т.пл. 305 °С (разл), желтый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 724, 793, 1096, 1377, 1461, 1604, 2855, 2924, 3536. Спектр ЯМР ¹H, δ , (м.д.): 7.25 с (1H, CH), 7.56-7.58 д (2H, J=7.9 Гц C⁴H), 7.93-7.95 д (2H, J=7.9 Гц C⁴H),



10.58 с (OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 98.19, 104.22, 127.05, 128.14, 128.80, 134.71, 144.90, 161.18, 163.25. C₂₂H₁₂Cl₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 56.05; H 2.57; N 5.94. Найдено: C 56.08; H 2.59; N 5.96. Продукт растворяется в DMSO только при нагревании.

2,5-Бис(3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)тиофен-3,4-диол (29л)

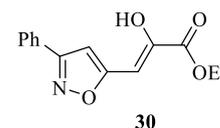
Выход 550 мг (85%), Т.пл. 281 °С (разл). ИК (KBr), ν см⁻¹: 789, 1030, 1176, 1257, 1390, 1429, 1528, 1570, 1610, 3378. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ , (м.д.): 3.83 (с, 3H, OMe), 7.08 (д, J = 7.07 Гц, 2H, Ar), 7.19 (с, 1H, C⁴H), 7.88 (д, J = 7.87 Гц, 2H, Ar), 10.55 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , (м.д.): 55.25, 98.18, 104.50, 114.47, 120.74, 128.19, 145.02, 160.80, 161.99, 162.98. C₂₄H₁₈N₂O₆S. Вычислено: % С 62.33; Н 3.92; N 6.06. Найдено: % С 62.17; Н 3.84; N 6.10.



2-Гидрокси-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)этилакрилат (30)

К раствору сульфида **25в** 347 мг (1 ммоль) и диэтилоксалата **28** 192 мг (1.2 ммоль) в 4 мл ДМСО добавляют 224 мг (2 ммоль) *t*-BuOK. Смесь выдерживают в течение двух часов при 70°C. Обработка: реакционную смесь выливают в воду (30 мл), подкисляют раствором HCl, образующуюся эмульсию белого цвета отделяют центрифугированием. Очистку проводят методом колоночной хроматографии, элюент гексан : ТГФ (9:1).

Выход 80 мг (31%), бежевый порошок, Т. пл. 84°C. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 766, 1022, 1130, 1230, 1248, 1385, 1402, 1437, 1572, 1591, 1669, 1706, 3383 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J, Гц): 1.41 (3H, т, J = 7.2, CH₃), 4.41 (2H, к, J = 7.2, CH₂), 6.67 (1H, с, CH=C), 6.96 (1H, с, OH), 7.06 (1H, с, C⁴H), 7.45-7.50 (3H, м, Ph), 7.80-7.90 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.2 (CH₃), 63.3 (CH₂), 96.7 (CH=C), 103.3 (C⁴H), 126.9, 128.9, 129.2, 130.0, 142.4, 162.9, 164.6, 165.8. Масс-спектр, *m/z* (Iотн, %) (DI): 259 [M]⁺ (61), 185 [M-CO₂Et-H]⁺ (75), 158 (44), 144 (100), 129 (44), 116 (18), 104 (21), 89 (17), 77 (77), 69 (31), 51 (35). Найдено: % С 64.93; Н 5.11; N 5.17. C₁₂H₁₀ClNO. Вычислено: % С 64.86; Н 5.05; N 5.40.



Взаимодействие с S-центрированными нуклеофилами.

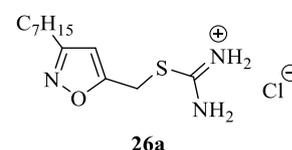
3.12 Реакции с тиомочевинной

Синтез изотиуруниевых солей 5-хлорметилизоксазолов. Общая методика.

2 ммоль изоксазола **7** и 1.9 ммоль тиомочевины **33** растворяют в 6 мл этанола и кипятят с обратным холодильником при перемешивании на магнитной мешалке 2-4 часа. Реакционную массу охлаждают, смешивают с 30 мл диэтилового эфира, тщательно перемешивают, фильтруют, промывают на фильтре 10 мл эфира, сушат в вакууме.

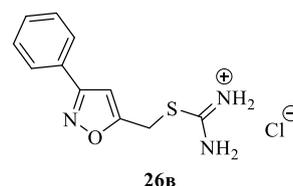
2-((3-Гептилизоксазол-5-ил)метил)изотиуруния хлорид (26а)

Выход 438 мг (75%), Т.пл. 179°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1134, 1357, 1436, 1604, 1656, 3041 (уш.с.), 3204 (уш.с.). ЯМР ¹H

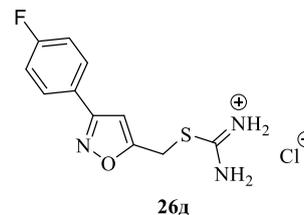


(DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 0.80-0.86 (м, 3H), 1.21-1.28 (м, 8H), 1.54-1.58 (м, 2H), 2.57 (т, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 4.82 (с, 2H, SCH₂), 6.41 (с, 1H, C⁴H), 9.53 (уш.д, 4H, J = 60.7 Гц, NH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 13.95, 22.08, 24.90, 25.24, 27.56, 28.32, 28.50, 31.17, 103.47, 163.97, 166.40, 168.36. C₁₂H₂₂ClN₃OS. Вычислено %: С 49.39; Н 7.60; N 14.40. Найдено %: С 49.42; Н 7.63; N 14.45.

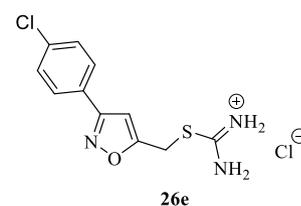
2-((3-Фенилизоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26в) Выход 502 мг (93%), Т пл. 228°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 691, 932, 1129, 1434, 1658, 3042, 3212, 3434. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д. (J, Гц): 4.92 (с, 2H, SCH₂), 7.06 (с, 1H, C⁴H), 7.50-7.53 (м, 3H, Ph), 7.84-7.87 (м, 2H, Ph), 9.56 (с, 4H, NH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 25.15, 101.91, 126.62, 128.13, 129.16, 130.41, 162.10, 167.86, 168.35. C₁₁H₁₂ClN₃OS. Вычислено: % С 48.98; Н 4.48; N 15.58. Найдено: % С 48.99; Н 4.53; N 15.61.



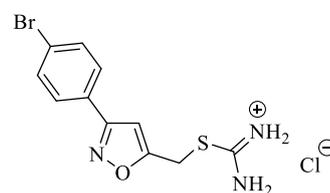
2-((3-(4-Фторфенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26д) Выход 454 мг (83%), Т пл. 224°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 714, 833, 1229, 1433, 1661, 3044, 3209. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 4.93 (с, 2H, SCH₂), 7.07 (с, 1H, C⁴H), 7.33-7.37 (м, 2H, Ar), 7.90-7.94 (м, 2H, Ar), 9.56 (уш.д, 4H, J = 61.5 Гц, NH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 25.11, 101.89, 116.19 (д, ²J_{CF} = 21.9 Hz), 124.70 (д, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz), 129.00 (д, ³J_{CF} = 8.8 Гц), 161.22, 163.23 (д, ¹J_{CF} = 248.0 Гц), 167.96, 168.32. C₁₁H₁₁ClFN₃OS. Вычислено % С 45.92; Н 3.85; N 14.60. Найдено % С 45.96; Н 3.86; N 14.61.



2-((3-(4-Хлорфенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26е) Выход 497 мг (86%), Т пл. 210°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1090, 1126, 1431, 1530, 1609, 1655, 3052, 3204, 3438 (br). ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 4.91 (с, 2H, SCH₂), 7.10 (с, 1H, C⁴H), 7.59 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Ar), 7.89 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Ar), 9.53 (с, 4H, NH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 25.13, 101.93, 126.98, 128.40, 129.23, 135.10, 161.18, 168.15, 168.33. C₁₁H₁₁Cl₂N₃OS. Вычислено: С 43.43; Н 3.65; N 13.81. Найдено: 43.45; Н 3.67; N 13.89

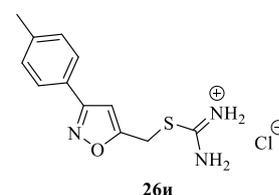


2-((3-(4-Бромфенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26з). Выход 239 мг (67%) на 2 ммоль 419мг, Т пл. 225°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 817, 1429, 1655, 3050, 3199, 3441. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 4.91 (с, 2H, SCH₂), 7.09 (с, 1H, C⁴H), 7.72 (д, 2H, J = 8.5 Гц, Ar), 7.82 (д, 2H, J = 8.5 Гц, Ar), 9.53 (уш.д, J = 58.8 Hz, 4H, NH). ЯМР

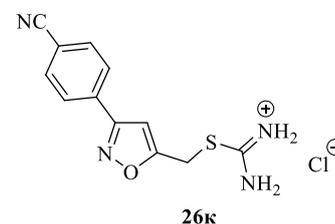


^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.10, 101.89, 123.86, 127.32, 128.61, 132.16, 161.26, 168.17, 168.30. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{OS}$. Вычислено % С 37.89; Н 3.18; N 12.05. Найдено % 37.92; Н 3.21; N 12.09

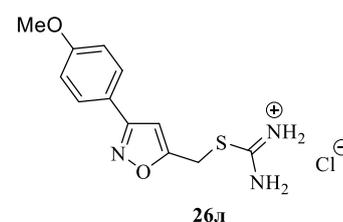
2-((3-(4-Толлил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26и). Выход 102 мг (64%), Т пл. 224°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 714, 814, 922, 1125, 1434, 1656, 3051, 3198. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 2.35 (с, 3H, Me), 4.90 (с, 2H, SCH_2), 7.02 (с, 1H, C^4H), 7.31 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц, Ar), 7.74 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц, Ar), 9.46 и 9.60 (уш.с, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 20.97, 25.13, 101.80, 125.34, 126.53, 129.71, 140.16, 162.02, 167.63, 168.36. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$. Вычислено % С 50.79; Н 4.97; N 14.81. Найдено % С 50.81; Н 4.99; N 14.84.



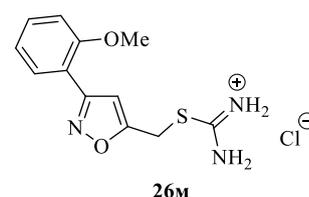
2-((3-(4-Цианофенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26к). Выход 464 мг (83%), Т пл. 208°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 716, 829, 1432, 1659, 2234, 3041, 3207, 3433. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.94 (с, 2H, SCH_2), 7.20 (с, 1H, C^4H), 8.00 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, Ar), 8.07 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, Ar), 9.54 (уш.д, $J = 58.8$ Гц, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.09, 102.19, 112.82, 118.34, 127.46, 132.40, 133.11, 160.98, 168.25, 168.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено: % С 48.90; Н 3.76; N 19.01. Найдено: % 48.93; Н 3.75; N 19.09.



2-((3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26л). Выход 620 мг (92%), Т пл. 236°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 691, 932, 1129, 1434, 1658, 3042, 3212, 3434. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 3.81 (с, 3H, OCH_3), 4.90 (с, 2H, SCH_2), 6.99 (с, 1H, C^4H), 7.05 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar), 7.79 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar), 9.55 (с, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.15, 55.33, 101.65, 114.55, 120.50, 128.14, 160.85, 161.71, 167.45, 168.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено %: С 48.08; Н 4.71; N 14.02. Найдено % С 48.10; Н 4.73; N 14.05

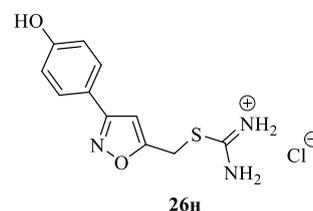


2-((3-(2-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26м). Выходы 466 мг (82%), Т пл. 163°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 705, 930, 1019, 1249, 1436, 1655, 3058, 3205. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 3.87 (с, 3H, OMe), 4.90 (с, 2H, SCH_2), 6.90 (с, 1H, C^4H), 7.03-7.07 (м, 1H, Ar), 7.17-7.21 (м, 1H, Ar), 7.47-7.51 (м, 1H, Ar),

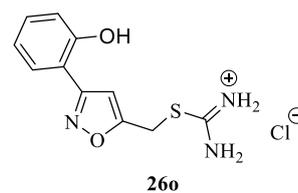


7.72-7.74 (м, 1H, Ar), 9.55 (уш.д, $J = 58.2$ Гц, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.08, 55.79, 104.98, 112.29, 116.74, 120.80, 128.77, 131.83, 156.93, 159.72, 166.56, 168.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено % С 48.08; Н 4.71; N 14.02. Найдено % 48.10; Н 4.78; N 14.05.

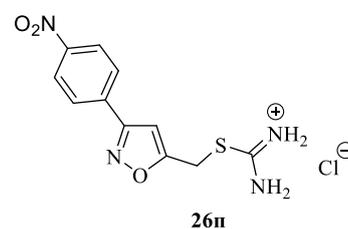
2-((3-(4-Гидроксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-изотиурония хлорид (26н) Выход 486 мг (81%), белый порошок Т пл. 181-182°C. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 1034, 1134, 1210, 1244, 1278, 1409, 1433, 1481, 1530, 1630, 1657, 3095 (br), 3313, 3374. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 3.83 (с, 3H, OMe), 4.85 (с, 2H, SCH_2), 6.91 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.97 (с, 1H, C^4H), 7.27 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (с, 1H, Ar), 9.51 (уш.с., 5H, NH, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.15, 55.75, 101.69, 110.23, 115.86, 119.16, 120.06, 148.01, 148.85, 162.10, 167.17, 168.25. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено % С 45.64; Н 4.47; N 13.31. Найдено: С 45.69; Н 4.51 N 13.36.



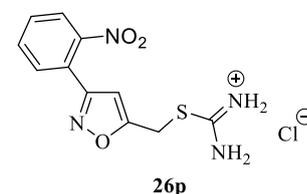
2-((3-(2-Гидроксифенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26о) Выход 463 мг (81%), Т пл. 213°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 1231, 1288, 1436, 1483, 1578, 1621, 1657, 3050 (br.s.), 3198 (br.s.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.89 (с, 2H, SCH_2), 6.86-6.91 (м, 1H, Ar), 7.01 (с, 1H, C^4H), 7.06-7.10 (м, 1H, Ar), 7.27-7.32 (м, 1H, Ar), 7.69-7.73 (м, 1H, Ar), 9.52 (уш.с, 4H, NH), 10.34 (уш.с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.03, 104.67, 114.67, 116.79, 119.37, 128.37, 131.42, 155.69, 160.15, 166.39, 168.36. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено % С 46.24; Н 4.23; N 14.71. Найдено % С 46.29; Н 4.26; N 14.79.



2-((3-(4-Нитрофенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26п). Выход 177 мг (80%), Т пл. 219°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 835, 922, 1027, 1179, 1255, 1432, 1530, 1614, 1736, 2853, 2928. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.96 (с, 2H, SCH_2), 7.23 (с, 1H, C^4H), 8.15 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 8.35 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 9.47 и 9.62 (уш.с, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.08, 102.35, 124.32, 127.99, 134.15, 148.43, 160.70, 168.25, 168.83. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено % С 41.98; Н 3.52; N 17.80. Найдено % С 41.99; Н 3.56; N 17.81

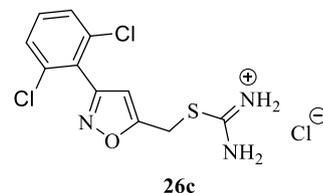


2-((3-(2-Нитрофенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26р) Выход 478 мг (76%), Т пл. 179°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 1133, 1354, 1404, 1436, 1534, 1600, 1657, 3042 (уш.с.), 3198 (уш.с.). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.95 (с, 2H, SCH_2), 6.87 (с, 1H, C^4H), 7.75-

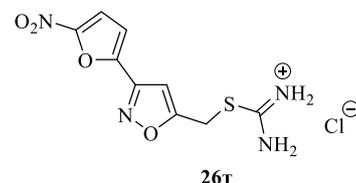


7.89 (м, 3H, Ar), 8.08-8.12 (м, 1H, Ar), 9.56 (уш.д, 4H, $J = 55.7$ Гц, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 24.86, 103.88, 122.26, 124.49, 131.34, 131.54, 133.41, 148.28, 159.68, 167.74, 168.26. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено %: С 41.98; Н 3.52; N 17.80. . Найдено % С 41.99; Н 3.56; N 17.81.

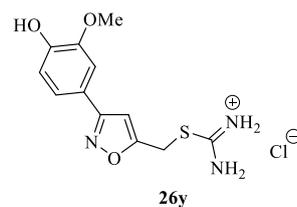
2-((3-(2,6-Дихлорфенил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26с) Выход 391мг (77%), 495 мг на 2 ммоль, Т пл. 196°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 783, 927, 1430, 1652, 3061, 3239, 3428. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.96 (с, 2H, SCH_2), 6.77 (с, 1H, C^4H), 7.56-7.67 (м, 3H, Ar), 9.53 (уш.д, $J = 62.2$ Гц, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 24.97, 105.41, 127.35, 128.63, 132.47, 134.31, 158.73, 167.70, 168.16. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено % С 39.01; Н 2.98; N 12.41. Найдено% 39.07; Н 2.99; N 12.42.



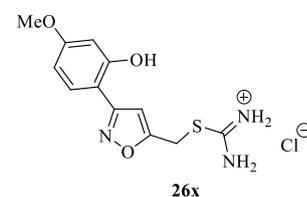
2-((3-(5-Нитрофуран-2-ил)изоксазол-5-ил)метил)изотиурония хлорид (26г) Выход 486 мг(84%), Т пл. 215°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 719, 824, 1026, 1369, 1516, 1659, 3044, 3207, 3431. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 4.99 (с, 2H, SCH_2), 7.13 (с, 1H, C^4H), 7.58 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 9.56 (уш.д, $J = 80.6$ Гц, 4H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 24.87, 102.10, 114.18, 114.94, 145.13, 152.19, 153.15, 168.10, 169.08. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено % С 35.48; Н 2.98; N 18.39. Найдено % С 35.52; Н 2.99; N 18.42.



Амино({3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)изоксазол-5-ил}метил)-сульфанил)метанимин хлорид (26у) Выход 102 мг (72%), Т пл. 182°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 636, 660, 785, 1034, 1134, 1244, 1433, 1630, 1657, 2939, 3095, 3313, 3374. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 3.83 (с, 3H, OCH_3), 4.85 (с, 2H, SCH_2), 6.90 с (1H, C^4H), 6.92-6.97 (м, 2H, Ar), 7.26-7.35 (м, 2H, Ar), 9.51 (уш.с, 4H, NH_2 , OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ м. д.: 25.15, 55.15, 101.69, 110.23, 115.86, 119.16, 120.06, 148.01, 148.85, 162.10, 167.17, 168.25. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено % С 45.64; Н 4.47; N 13.31. Найдено % С С 45.69; Н 4.51; N 13.35



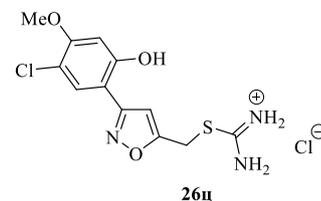
Амино({3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)изоксазол-5-ил}метил)-сульфанил)метанимин хлорид (26х). Выход 252 мг (91%), Т пл. 172°C, белый порошок. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 716, 941, 1047, 1204, 1263, 658, 1433, 1658, 3046, 3208. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ м. д.: 3.74 (с, 3H, OCH_3), 4.84 (с, 2H, SCH_2), 6.49-6.52 (д, 2H, Ar), 6.63 (с, 1H, Ar), 6.95



(с, 1H, C⁴H), 7.64-7.66 (д, 1H Ar), 9.47 (уш.с, 4H, NH₂), 10.36 (уш.с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 25.03, 55.15, 101.69, 1104.22, 105.97, 107.52, 129.25, 157.07, 159.94, 161.78, 166.08, 168.37. C₁₂H₁₄ClN₃O₃S. Вычислено % С 45.64; Н 4.49; N 13.31. Найдено % С 45.63; Н 4.51; N 13.35.

Амино(3-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-изоксазол-5-ил)метил}сульфанил)метанимина хлорид (26ц).

Выход 94 мг (84%), Т пл. 218°C, белый порошок. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.85 (с, 2H, SCH₂), 6.86 (с, 1H, Ar), 6.98 (с, 1H, Ar), 7.71 (с, 1H, C⁴H), 9.51 (уш.с, 5H, NH₂, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 24.99, 56.02, 101.12, 104.19, 107.80, 111.68, 128.28, 156.09, 156.38, 158.94, 166.54, 168.26. ИК (KBr), ν см⁻¹: 718, 834, 956, 1030, 1208, 1450, 1659, 2360, 3040, 3184. C₁₂H₁₃Cl₂N₃O₃S. Вычислено % С 41.15; Н 3.74; N 12.00. Найдено % С 41.16; Н 3.82; N 12.03.

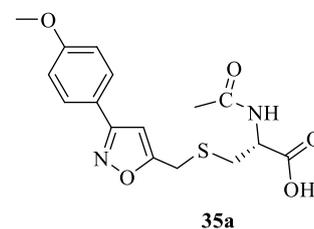


3.13 Реакции с N-ацетил-L-цистеином и другими S нуклеофилами

К раствору 1.96 г (12 ммоль) N-Ацетил-L-Цистеина в 30 мл воды приливают раствор 2.24 г (10 ммоль) изоксазола **7** в 30 мл THF, затем при перемешивании добавляют 2.65 г (25 ммоль) Na₂CO₃. Далее реакционную смесь перемешивают 3 часа при температуре 60-65°C. После завершения реакции (ТСХ контроль на отсутствие исходного изоксазола (элюент: хлороформ, Rf~0.5)) растворитель упаривают на роторном испарителе, остаток растворяют в 100 мл воды, подкисляли 10% HCl до pH=3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе.

N-Ацетил-S-((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-L-цистеин (35а)

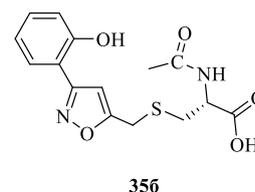
Выход 3.22 г (92%), Т пл. 106°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1030, 1182, 1216, 1252, 1306, 1435, 1530, 1613, 1726, 2940, 3351, 3378. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 1.86 (с, 3H, MeCO), 2.79-2.84 (м, 1H, SCH₂), 2.95-2.99 (м, 1H, SCH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.96-4.00 (м, 2H, SCH₂), 4.43-4.48 (м 1H, CH), 6.85 (с, 1H, C⁴H), 7.05 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar), 7.78 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar),



8.30 (д, 1H, J = 8.0 Hz, NH), 12.88 (с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 22.33, 25.70, 33.07, 51.62, 55.26, 100.59, 114.47, 120.91, 128.03, 160.70, 161.51, 169.38, 170.11, 171.99. C₁₆H₁₈N₂O₅S. Вычислено: % С 54.85; Н 5.18; N 7.99. Найдено: % С 54.88; Н 5.21; N 7.99.

N-Ацетил-S-((3-(2-гидроксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-L-цистеин (35б)

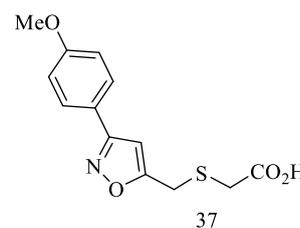
Выход 103 мг (32%), Т пл. 200°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1142, 1231, 1250, 1418, 1528, 1606, 1719, 3237, 3345. ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 1.87 (с, 3H, Ac), 2.79-2.84 (м, 1H, SCH₂), 2.94-2.99 (м, 1H, SCH₂), 3.97-4.05 (м, 2H, SCH₂), 4.43-4.49 (м, 1H, CH), 6.88 (с, 1H, C⁴H), 6.88-6.92 (м, 1H, Ar), 6.98-7.02 (м, 1H, Ar), 7.28-7.32 (м, 1H, Ar), 7.70-7.74 (м, 1H, Ar), 8.32 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц, NH), 10.08 (уш.с, 1H, OH), 12.90 (с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 22.36, 25.63, 33.03, 51.73, 103.43, 114.99, 116.66, 119.44, 128.53, 131.28, 155.54, 160.15, 169.12, 169.45, 172.04. C₁₅H₁₆N₂O₅S. Вычислено %: C 53.56; H 4.79; N 8.33. Найдено %: C 53.59; H 4.82; N 8.34.



2-(((3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)тио)уксусная кислота (37).

Изоксазол **7л** 200 мг (0,893 ммоль) растворяют в 2 мл метанола, добавляют 86 мг (0,935 ммоль) тиоуксусной кислоты **36**, приливают раствор 80 мг NaOH в метаноле. Смесь кипятят 30 мин, затем растворитель упаривают в вакууме, остаток заливают водой, подкисляют HCl до pH 3. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе.

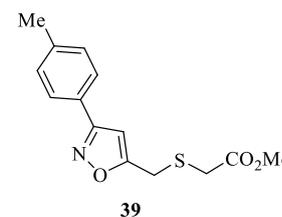
Выход 199 мг (73%), Т пл. 111°C. ИК(KBr), ν см⁻¹: 1178, 1257, 1434, 1530, 1610, 1691, 2975, 3445 (br). ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 3.36 (2H, с, SCH₂), 3.81 (3H, с, OCH₃), 4.03 (2H, с, SCH₂), 6.87 (1H, с, C⁴H), 7.05 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, Ar), 7.80 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, Ar), 12.74 (1H, с, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 25.75, 33.33, 55.26, 100.70, 114.45, 120.89, 128.06, 160.70, 161.54, 169.70, 170.87. C₁₃H₁₃NO₄S. Вычислено %: 55.90; H 4.69; N 5.01. Найдено %: C 55.94; H 4.72; N 5.05.



Метил({3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил}метил)сульфанил)ацетат (39)

Изоксазол **7и** 534 мг (2,577 ммоль) растворяют 5 мл ТГФ, добавляют 276 мг (2.706 ммоль) эфира тиоуксусной кислоты **38** (5%изб), приливают раствор гидроксида натрия 100 мг (2.5 ммоль) в 10 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной Т 2 ч. Экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом, сушат сульфатом магния. После фильтрации и упаривания растворителя, упаривают. Остаток очищают флэш-хроматографией (бензол/ EtOAc = 19/1).

Выход 476 мг (67%). Бесцветное масло. ИК (KBr), ν см⁻¹: 514, 806, 1005, 1155, 1285, 1433, 1604, 1736, 2952, 3127 (br). ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д.: 2.40 (с, 3H, OCH₃), 3.30 (с, 2H, SCH₂), 3.75 (с, 3H, CH₃), 3.98 (с, 2H, SCH₂), 6.51 (с, 1H, C⁴H), 7.26 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 7.67 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ar). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ м. д.: 21.40, 26.61, 32.88, 52.52,

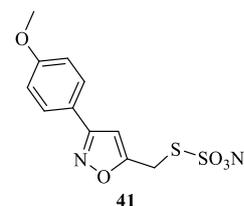


100.92, 126.03, 126.66, 129.62, 140.21, 162.47, 169.05, 170.20 . C₁₄H₁₅NO₃S. Вычислено: % С 60.63; Н 5.45; N 5.05. Найдено: % С 60.66; Н 5.47; N 5.09

S-((3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)сульфотиоат натрия (41)

Смешивают водный раствор тиосульфата натрия **40** (347 мг 1.4 ммоль) и спиртовой раствор изоксазола **7л** (224 мг 1 ммоль) в 3 мл этилового спирта. Реакционную смесь перемешивают 4 часа при нагревании до 50°C. Затем растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают этилацетатом, фильтруют. Осадок экстрагировали кипящим изопропанолом (50 мл), фильтруют, фильтрат упаривают.

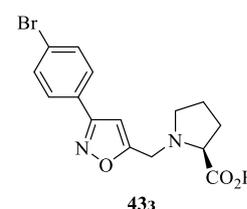
Выход 206 мг (64%), Т.пл. 201°C. ИК (KBr), ν см⁻¹: 1047, 1192, 1225, 1254, 1434, 1529, 1612, 2936, 3126, 3439 (br). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ м. д.: 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.23 (с, 2H, SCH₂), 6.84 (с, 1H, C⁴H), 7.05 (д, 2H, *J* = 8.8 Гц, Ar), 7.77 (д, 2H, *J* = 8.8 Гц, Ar). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ м. д.: 28.60, 55.28, 100.68, 114.47, 121.06, 127.98, 160.62, 161.47, 170.59. C₁₁H₁₀NNaO₅S₂. Вычислено, % С 40.86; Н 3.12; N 4.33. Найдено, %: С 40.88; Н 3.15; N 4.36.



3.14 Взаимодействие с N-центрированными нуклеофилами

В приемник помещают 1.5г пролина **42** (13 ммоль), растворяют в 43 мл воды, присыпают 3,5г (33 ммоль) Na₂CO₃, ставят на баню. Изоксазол растворяют в 64 мл диоксана, растворы перемешивают при температуре 60°C 15ч, охлаждают до комнатной температуры. Растворители (вода/диоксан) упаривают на роторном испарителе, сушат в вакууме. Остаток растворяют в воде, подкисляют раствором HCl до pH =4, выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Смесь промывают хлороформом, фильтрат упаривают – получают соединение **44**. Осадок с фильтра представляет собой чистое вещество **43**.

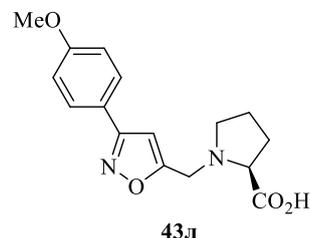
((3-(4-Бромфенил)изоксазол-5-ил)метил)пролин (43з) Выход 158 мг (75%), Т.пл. 209-211°C, белый порошок. ИК (KBr), ν см⁻¹: 823, 920, 1012, 1072, 1177, 1378, 1428, 1611, 1683, 1723, 2599, 2787, 2955, 3121, 33435. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ м. д.: 1.84-1.93 (м, 3H), 2.22-2.26 (м, 1H), 2.94-2.98 (м, 1H), 3.30-3.35 (м, 1H), 3.87-3.93 (м, 1H), 4.33 (д, 1H, *J* = 14.7 Гц, NCH₂), 4.49 (д, 1H, *J* = 14.7 Гц, NCH₂), 7.20 (с, 1H, C⁴H), 7.72 (д, 2H, *J* = 8.1 Гц, Ar), 7.83 (д, 2H, *J* = 8.1 Гц, Ar). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ м. д.: 22.21(CH₂), 28.23 (CH₂), 47.15 (NCH₂), 53.52 (NCH₂), 64.78 (NCH), 103.71 (C-4), 123.77, 127.48, 128.60, 132.13,



161.13, 167.03, 171.54. C₁₅H₁₅BrN₂O₃. Вычислено: % С 51.30; Н 4.31; N 7.98. Найдено: % С 51.35; Н 4.33; N 7.99.

((3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)пролин (43л) Выход 146 мг (80%), Т пл.

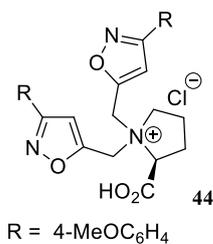
194°С. ИК (KBr), ν см⁻¹: 825, 919, 1026, 1180, 1255, 1295, 1382, 1436, 1528, 1613, 1678, 1719, 2606, 2979, 3280. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ м. д.: 1.82-1.93 (м, 3H), 2.22-2.26 (м, 1H), 2.92-2.99 (м, 1H), 3.31-3.35 (м, 1H), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.83-3.88 (м, 1H), 4.31 (д, 1H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 4.46 (д, 1H, $J = 14.6$ Гц, NCH₂), 7.06 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, Ar), 7.10 (с, 1H, C⁴H), 7.81 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, Ar).



ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ м. д.: 22.25(CH₂), 28.24 (CH₂), 47.24 (NCH₂), 53.52 (NCH₂), 55.29 (OCH₃), 64.72 (NCH), 103.36 (C-4), 114.51, 120.62, 128.11, 160.79, 161.55, 166.40, 171.67. C₁₃H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 55.90; Н 4.69; N 5.01. Найдено, %: С 55.92; Н 4.74; N 5.02

2-Карбокси-1,1-бис((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)пирролидиний хлорид (44) Выход 120 мг (17%). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹ 733,

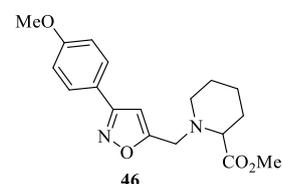
836, 913, 1029, 1116, 1180, 1256, 1301, 1363, 1391, 1433, 1460, 1530, 1614, 1634, 2246, 2840, 2938, 2964, 3007, 3083, 3119. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.20-2.55 (4H, м, 4CH), 3.64-3.85 (7H, м, CH+2OMe), 4.41 (1H, м), 4.90-4.98 (2H, м, CH₂), 5.53-5.63 (2H, м, CH₂), 6.88-6.92 (4H, м,



C₆H₄), 7.21 (1H, с, H-4), 7.28 (1H, с, H-4), 7.66-7.72 (4H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.1, 25.3, 50.7, 54.3, 55.3, 61.0, 75.0, 109.0, 114.5, 119.96, 120.02, 128.37, 128.43, 160.38, 160.65, 161.46, 162.80, 162.88, 167.50. C₂₇H₂₈Cl₂N₃O₆. Вычислено: % С 61.65; Н 5.37; N 7.99. Найдено: % С 61.69; Н 5.40; N 7.96.

Метил 1-{{3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил}метил}пиперидин-2-карбоксилат (46) К раствору изоксазола **7л** и 196 мг (1,089ммоль) в 4 мл диоксана присыпали гидрохлорид пипеколината **45** 244 мг (1,089ммоль) и прилили раствор Na₂CO₃ 230 мг (2.178ммоль) в 2мл воды. Перемешивали при 50°С 15ч. Обработка: смесь подкисляют до рН = 4, экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают рассолом и сушат сульфатом магния. После фильтрации и удаления растворителя получают остаток массой 324мг. Очищают колоночной хроматографией, элюент эфир:гексан = 2:1. Масса чистого продукта 162мг.

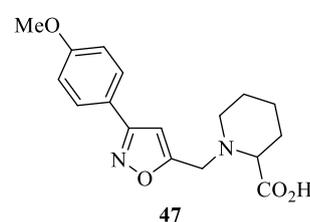
Выход 162мг (45%). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃) δ , м. д. (J , Гц): 1.32-1.40 (м, 1H), 1.56-1.68 (м, 3H), 1.75-1.92 (м, 2H), 2.38-2.45 (м, 1H), 3.04-3.07 (м, 1H), 3.22-3.25 (м, 1H), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.84 (с,



3H, OMe), 3.84-3.93 (м, 2H, CH₂N), 6.44 (с, C⁴H), 6.94-6.97 (м, 2H, Ar), 7.71-7.45 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃) δ, м. д.: 22.14, 25.14, 29.52, 50.66, 50.72, 51.66, 55.17, 63.21, 101.27, 114.13, 121.45, 128.03, 160.81, 161.76, 169.40, 173.47. C₁₈H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 65.44; H 6.71; N 8.48. Найдено, %: C 65.48; H 6.76; N 8.51

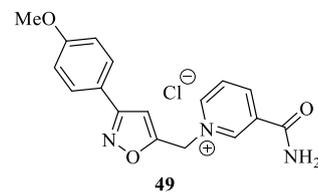
1-[[3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил]метил]пиперидин-2-карбоновая кислота (47) Стадия 2. Гидролиз: 162 мг продукта реакции растворяют в 5 мл метанола, приливают раствор щелочи (60 мг NaOH в 1,5 мл воды). Смесь нагревают до 65°C 15ч, далее раствор упаривают, добавляют 2 мл воды, подкисляют раствором HCl до pH= 4, осадок фильтруют. Масса осадка 34 мг по спектру ЯМР это целевой продукт **47**. Т. К. он растворим в воде, смесь упаривают всухую, растворяют в изопропанол, фильтруют и упаривают.

Выход 165 мг (50%) Т пл. 200-202°C. ИК (KBr), ν см⁻¹: 697, 716, 855, 1351, 1435, 1531, 1657, 3050, 3203. Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 1.50-1.64 (м, 2H), 1.65-1.80 (м, 3H), 2.15-2.18 (м, 1H), 3.05-3.10 (м, 1H), 3.35-3.45 (м, 1H), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.95-4.00 (м, 1H), 4.60 (с, 2H, CH₂N), 7.08 (д, 2H, J = 8.7 Гц, Ar), 7.25 (с, C⁴H), 7.82 (д, 2H, J = 8.7 Гц, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃) δ, м. д.: 22.14, 25.14, 29.52, 50.66, 50.72, 51.66, 55.17, 63.21, 101.27, 114.13, 121.45, 128.03, 160.81, 161.76, 169.40, 173.47. C₁₇H₂₀N₂O₄. Вычислено: % C 64.54; H 6.37; N 8.86. Найдено: % 64.55; H 6.39; N 8.87



3-Карбамоил-1-((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)пиперидин-1-ий хлорид (49) К смеси 246 мг (1.1 ммоль) изоксазола **7л** и 122 мг (1 ммоль) никотинамида **55** приливают 3 мл ацетонитрила и кипятят с обратным холодильником при перемешивании на магнитной мешалке 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют в вакууме, остаток тщательно промывают 30 мл диэтилового эфира, фильтруют, промывают на фильтре еще 10 мл эфира, сушат в вакууме.

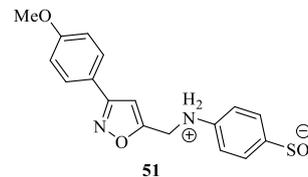
Выход 337 мг(97%), Т пл. 251°C. ИК (KBr), ν см⁻¹: 777, 830, 1030, 1178, 1253, 1393, 1435, 1702, 2925, 3122, 3436. Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 3.80 (с, 3H, OMe), 6.32 (с, 2H, NCH₂), 7.06 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar), 7.29 (с, 1H, C⁴H), 7.78 (д, 2H, J = 8.6 Гц, Ar), 8.23 (уш.с, 1H, NH), 8.35-8.38 (м, 1H, C⁵H_{py}), 8.95 (уш.с, 1H, NH), 9.19 (д, J = 7.9 Гц, 1H, C⁴H_{py}), 9.45 (д, J = 5.8 Гц, 1H, C⁶H_{py}), 9.88 (с, 1H, C²H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃) δ, м. д.: 54.65, 55.31, 103.74, 114.58, 120.10, 128.16, 128.35, 134.11, 144.79, 145.68, 146.91, 160.95, 161.89, 162.48, 164.78. C₁₇H₁₆ClN₃O₃. Вычислено: % C 59.05; H 4.66; N 12.15 Найдено: % C 59.08; H 4.68; N 12.19.



4-(((3-(4-Метоксифенил)изоксазол5ил)метил)амино)бензолсульфокислота (51)

К водному раствору сульфаниловой кислоты **50** (240мг – 2.069 ммоль) добавляют NaHCO_3 до нейтрального pH, приливают раствор изоксазола **7л** (154мг 0,688 ммоль) в 1,5мл 1,4-диоксана. Смесь кипятят 2 часа, растворитель упаривают, промывают 8 мл горячей воды, сушат на воздухе.

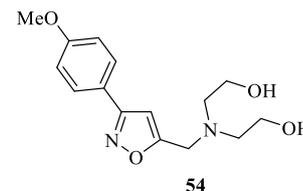
Выход 110 мг (44%), Т.пл. 249°C. ИК (KBr), $\nu \text{ см}^{-1}$: 1005, 1037, 1128, 1183, 1206, 1253, 1432, 1522, 1609, 3416 (br). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3.79 с (3H, OCH_3), 4.47 (с, 2H, NCH_2), 5.14 (уш. с, 2H, NH, OH), 6.61 (д, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, Ar), 6.80 (с, 1H, C^4H), 7.02 (д, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.37 (д, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, Ar), 7.76 (д, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3) δ , м. д.: 39.50, 55.28, 100.06, 111.37, 114.48, 120.94, 126.85, 128.06, 135.67, 148.18, 160.66, 161.36, 171.43 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено: % C 54.76; H 6.76; N 7.51. Найдено: % C 54.78; H 6.79; N 7.56.



2,2'-(((3-(4-Метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)азандиил)бис(этан-1-ол) (54)

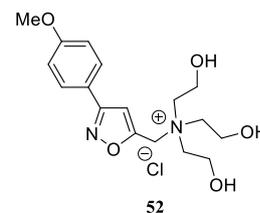
В приемник помещают диэтаноламин **53** и изоксазол **7л**, добавляют 3 мл CH_3CN , присыпают 202 мг (1,462 ммоль) K_2CO_3 . Ставят на баню ($T=80^\circ\text{C}$), спустя 18 часов, добавляют 20 мг аминспирта и продолжают кипение еще 20 минут. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток разделяют колоночной хроматографией элюент $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$ (95:5).

Выход 113 мг (56%), Т.пл. 46°C. ИК(пленка), $\nu \text{ см}^{-1}$: 1033, 1071, 1179, 1254, 1434, 1529, 1612, 2937, 3385 (br). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.77 (т, 4H, $J = 5.1 \text{ Гц}$, 2NCH_2), 3.36 (уш.с, 3H, OCH_3), 3.67 (т, 4H, $J = 5.1 \text{ Гц}$, 2OCH_2), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.93 (с, 2H, NCH_2), 6.44 (с, 1H, C^4H), 6.94 (д, 2H, $J = 8.8 \text{ Гц}$, Ar), 7.71 (д, 2H, $J = 8.8 \text{ Гц}$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3) δ , м. д.: 49.38, 55.44, 55.94, 59.67, 101.32, 114.43, 121.50, 128.29, 161.15, 162.05, 170.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: %C 61.63; H 6.90; N 9.58. Найдено: % C 61.68; H 6.92; N 9.61.



2-Гидрокси-N,N-бис(2-гидроксиэтил)-N-(((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)этан-1-аминия хлорид (52) Триэтаноламин **51** и изоксазол **7л** растворяют в ацетонитриле, смесь кипятят 36 часов. Растворитель упаривают, фильтруют. Осадок промывают диэтиловым эфиром и ацетоном.

Выход 234мг (95%), Т пл. 133°С. ИК (KBr), ν cm^{-1} : 1032, 1062, 1181, 1247, 1303, 1438, 1529, 1616, 2936, 3320, 3358 (br). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3.57-3.62 (м, 6H, 3NCH₂), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.94-3.99 (м, 6H, 3OCH₂), 5.15 (с, 2H, NCH₂), 5.58 (с, 3H, 3OH), 7.09 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar), 7.55 (с, 1H, C⁴H), 7.88 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3) δ , м. д.: 54.21, 54.68, 55.34, 61.76, 108.62, 114.57, 120.13, 128.31, 160.95, 160.99, 161.97. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено: % С 54.76; Н 6.76; N 7.51. Найдено: % С 54.78; Н 6.79; N 7.53.

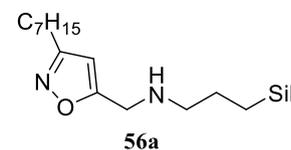


3.15 Синтез моно- и бис(изоксазолилметил)замещенных производных 3-(аминопропил)силатрана

Смесь силатрана **63** (1 ммоль) и соответствующего изоксазола **7** (1 ммоль) растворяют в 15 мл диоксана в присутствии 3 ммоль карбоната натрия, перемешивают при 100°С в течение 5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Соединения **56** и **57** легко отделялись друг от друга методом флэш-хроматографии на силикагеле из-за значительной разницы их коэффициентов удерживания (для 60: элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ в соотношении от 90/10 до 85/15, R_f 0,2–0,3; для 61: элюент CHCl_3 , R_f 0,4–0,5).

N - [(3-Гептил-5-изоксазолил) метил] - 3- (силатранил)

пропил] амин (**56a**). Выход 199мг (84%); Т пл. 102–104°С ИК (cm^{-1}): 585 (N → Si), 763, 1,055 (Si-O), 1,279 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N),

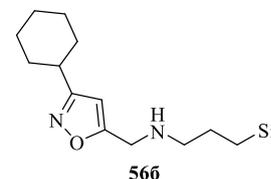


1,455 (C=C), 1,605 (C=N), 3,319 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м.

д. (J , Гц): 0.33 (м, 2H, SiCH₂), 0.80 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 1.20–1.24 (м, 8H, Hept), 1.56 (м, 4H, Hept, SiCH₂CH₂), 2.05 (уш.с, 1H, NH), 2.54 (м, 2H, Hept), 2.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.73 (т, $J = 5.8$ Гц 6H, NCH₂), 3.67 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.78 (с, 2H, CCH₂), 5.93 (с, 1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3) δ , м. д.: 13.4 (SiCH₂), 14.1 (Me), 22.7 (CH₂), 24.9 (SiCH₂CH₂), 26.0, 28.3, 28.9, 29.1, 31.6 (Hept), 44.8 (CCH₂), 51.0 (NCH₂), 52.5 (NHCH₂), 57.7 (OCH₂), 101.1 (=CH), 163.9 (C³), 171.6 (C⁵). ЯМР ^{15}N (41 МГц, CDCl_3): -360.0 (N^{Si}), -347.1 (NH), -13.1 (N²). HR-MS: $m/z = 412,26, 308$ [(M + H), 100]. $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ Вычислено (%): С, 58.35; Н, 9.06; N, 10.20. Найдено (%): С, 58.47; Н, 8.89; N, 10.31.

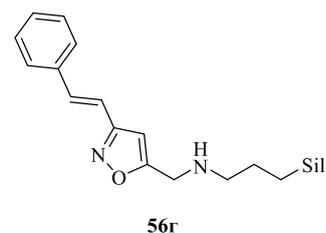
N - [(3-Циклогексил-5-изоксазолил) метил] -3- (силатранил)

пропил] амин (**56b**) Выход 186 мг (84%); Т пл. 96–97 °С. ИК (cm^{-1}): 585 (N → Si), 763, 1,055 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,352 (CH₂-N), 1,451 (C=C), 1,604 (C=N), 3,316 (NH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 0.29 (м,



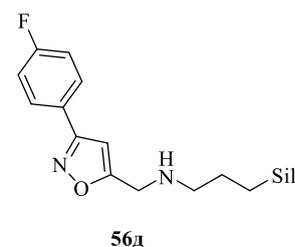
2H, SiCH₂), 1.13–1.34 (м, 6H, Hex), 1.52 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 1.55–1.75 (м, 4H, Cy), 2.29 (уш.с, 1H, NH), 2.54 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.60 (м, 1H, Cy), 2.70 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.64 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.75 (с, 2H, CCH₂), 5.93 (с, 1H, =CH). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 24.8 (SiCH₂CH₂), 25.8, 25.9, 32.0, 35.8 (Cy), 44.8 (CCH₂), 50.9 (NCH₂), 52.5 (NHCH₂), 57.6 (OCH₂), 99.7 (=CH), 168.2 (C³), 171.3 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -360.5 (N^{Siil}), -347.0 (NH), -13.9 (N²). C₁₉H₃₃N₃O₄Si Вычислено (%): C, 57.68; H, 8.40; N, 10.62. Найдено(%): C, 57.86; H, 8.17; N, 10.78.

N- [3 - [(E) -2-Фенилэтенил] - 5-изоксазолил] метил -N-[3- (силатранил) пропил] амин (56г) Выход 198 мг (82%); Т пл. 102–103°C. ИК (см⁻¹): 584 (N → Si), 1,054 (Si-O), 1,279 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,436, 1,457 (C=C), 1,600 (C=N), 3,316 (NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.41 (м, 2H, SiCH₂), 1.63 (м, 2H, SiCH₂CH₂),



2.10 (уш.с, 1H, NH), 2.65 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.77 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.72 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.89 (с, 2H, CCH₂), 6.39 (с, 1H, =CH), 7.08 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H, CH=CH), 7.12 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H, CH=CH), 7.29 (м, 1H, Ar), 7.36 (м, 2H, Ar), 7.49 (м, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 44.9 (CCH₂), 51.1 (NCH₂), 52.6 (NHCH₂), 57.8 (OCH₂), 98.7 (=CH), 116.4 (CH=CH), 127.0 (Co), 128.8 (Cm), 128.8 (Cp), 135.6 (CH=CH), 136.0 (Ci), 161.6 (C³), 172.3 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -360.0 (N^{Siil}), -346.3 (NH), -8.9 (N²). C₂₁H₂₉N₃O₄Si Вычислено(%): C, 60.69; H, 7.03; N, 10.11. Найдено (%): C, 60.83; H, 6.89; N, 10.28

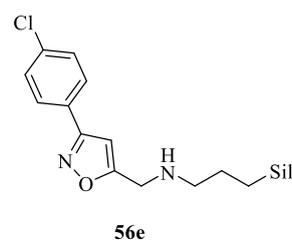
N- [3- (4-Фторфенил) -5-изоксазолил] метил-N-[3- (силатранил) пропил] амин (56д) Выход 193 мг (83%); Т пл. 110–111°C. ИК (см⁻¹): 585 (N → Si), 763, 1,054 (Si-O), 1,279 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,455 (C=C), 1,610 (C=N), 3,317 (NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.36 (м, 2H, SiCH₂), 1.58 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 1.85 (уш.с, 1H, NH), 2.62 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.72 (т, $J = 5.8$ Гц,



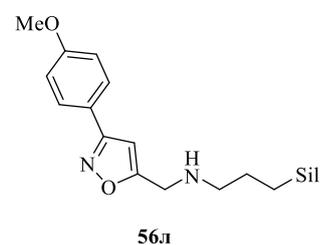
6H, NCH₂), 3.67 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.88 (с, 2H, CH₂), 6.39 (с, 1H, =CH), 7.06 (м, 2H, Ar), 7.71 (м, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, δ, ppm): 13.4 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 44.9 (CCH₂), 51.0 (NCH₂), 52.6 (NHCH₂), 57.7 (OCH₂), 99.5 (=CH), 115.9 (д, $J = 21.8$ Гц, Cm), 125.6 (д, $J = 3.3$ Hz, Ci), 128.7 (д, $J = 8.4$ Гц, Co), 161.8 (д, $J = 249.6$ Гц, Cp), 164.9 (C³), 173.2 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -358.8 (N^{Siil}), -345.6 (NH), -12.7 (N²). C₁₉H₂₆FN₃O₄Si. Вычислено(%): C, 55.99; H, 6.43; N, 10.31. Найдено (%): C, 56.68; H, 6.17; N, 10.48.

N- [3- (4-Хлорфенил) -5-изоксазолил] метил-N-[3- (силатранил) пропил] амин (56е). Выход 213 мг (85%); Т пл. 139–140°C. ИК (см⁻¹): 585 (N → Si), 763, 1,054 (Si-O),

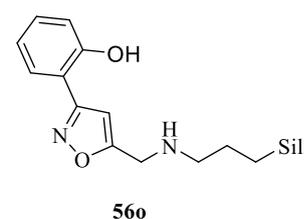
1,278 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,455 (C=C), 1,605 (C=N), 3,313 (NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.36 (м, 2H, SiCH₂), 1.59 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 1.90 (уш.с, 1H, NH), 2.62 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, NHCH₂), 2.73 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.68 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.89 (с, 2H, CCH₂), 6.41 (с, 1H, =CH), 7.35 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.67 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 44.9 (CCH₂), 51.1 (NCH₂), 52.6 (NHCH₂), 57.7 (OCH₂), 99.5 (=CH), 127.9 (Ci), 128.0 (Cm), 129.1 (Co), 135.7 (Cp), 161.2 (C³), 173.3 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -359.6 (N^{Siil}), -346.7 (NH), -13.8 (N²). C₁₉H₂₆ClN₃O₄Si Вычислено(%): C, 53.82; H, 6.18; N, 9.91. Найдено (%): C, 54.08; H, 6.10; N, 9.89. CCDC 1993068



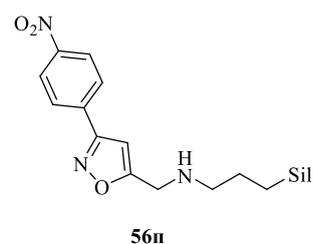
N- [3- (4-Метоксифенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3- (силатранил) пропил] амин (56л). Выход 203мг (83%); Т пл. 95–96 °С. ИК (см⁻¹): 585 (N → Si), 1,054 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,457 (C=C), 1,613 (C=N), 3,316 (NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.37 (м, 2H, SiCH₂), 1.60 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.20 (уш.с, 1H, NH), 2.63 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, NHCH₂), 2.72 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.62 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.88 (с, 2H, CCH₂), 6.39 (с, 1H, =CH), 6.90 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.67 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 24.9 (SiCH₂CH₂), 44.9 (CCH₂), 51.0 (NCH₂), 52.5 (NHCH₂), 55.3 (OMe), 57.7 (OCH₂), 99.5 (=CH), 114.2 (Cm), 121.8 (Ci), 128.1 (Co), 160.9 (Cp), 161.8 (C³), 172.5 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -359.8 (N^{Siil}), -346.2 (NH), -14.1 (N²). C₂₀H₂₉N₃O₅Si Вычислено (%): C, 57.25; H, 6.96; N, 10.01. Найдено (%): C, 57.43; H, 6.76; N, 10.17



N- [3- (2-Гидроксифенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3- (силатранил) пропил] амин (56о). Выход 246мг (61%). ИК (см⁻¹): 584 (N → Si), 1,054 (Si-O), 1,280 (OCH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,457 (C=C), 1,606 (C=N), 3,246–3,320 (OH, NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.43 (м, 2H, SiCH₂), 1.65 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.10 (уш.с, 1H, NH), 2.69 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, NHCH₂), 2.78 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.74 (т, *J* = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.98 (с, 2H, CCH₂), 6.60 (с, 1H, =CH), 6.95 (м, 1H, Ar), 7.05 (м, 1H, Ar), 7.27 (м, 1H, Ar), 7.50 (м, 1H, Ar), 9.35 (уш.г, 1H, OH). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 44.7 (CCH₂), 51.2 (NCH₂), 52.6 (NHCH₂), 57.9 (OCH₂), 99.6 (=CH), 113.6 (Ar), 117.5 (Ar), 119.8 (Ar), 121.1 (Ar), 131.6 (Ar), 156.7 (Ar), 162.5 (C³), 172.1 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -360.0 (N^{Siil}), -347.9 (NH), -31.2 (N²). C₁₉H₂₇N₃O₅Si Вычислено (%): C, 56.27; H, 6.71; N, 10.36. Найдено (%): C, 56.42; H, 6.55; N, 10.48

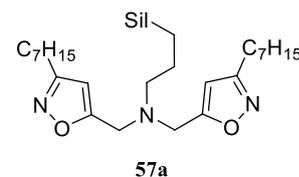


N- [3- (4-Нитрофенил) -5-изоксазолил] метил-N- [3-(силатранил) пропил] амин (56п). Выход 221 мг (85%); Т пл. 132–133 °С. ИК (cm^{-1}): 585 (N \rightarrow Si), 759, 1,054 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,349 (CH₂-N), 1,455 (C=C), 1,608 (C=N), 3,319 (NH). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.33 (м, 2H, SiCH₂), 1.56 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 1.89 (уш.с, 1H, NH), 2.60 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.73 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.67 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.89 (с, 2H, CCH₂), 6.51 (с, 1H, =CH), 7.88 (м, 2H, Ar), 8.21 (м, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 44.8 (CCH₂), 51.0 (NCH₂), 52.6 (NHCH₂), 57.6 (OCH₂), 99.8 (=CH), 124.0 (Co), 127.6 (Cm), 135.4 (Ci), 148.4 (Cp), 160.4 (C³), 174.1 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -357.9 (N^{Sil}), -348.1 (NH), -9.1 (N²), -12.2 (NO₂). C₁₉H₂₆N₄O₆Si Вычислено:(%): C, 52.51; H, 6.03; N, 12.89. Найдено (%): C, 52.62; H, 5.97; N, 12.71



Смесь силатрана **55** (1 ммоль) и соответствующего изоксазола **7** (2 ммоль) растворяют в 15 мл диоксана в присутствии 3 ммоль карбоната натрия, перемешивают при 100°C в течение 5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Соединения **56** и **57** легко отделялись друг от друга методом флэш-хроматографии на силикагеле из-за значительной разницы их коэффициентов удерживания (для 60: элюент CHCl₃/MeOH в соотношении от 99/1, R_f 0,2–0,3; для 61: элюент CHCl₃, R_f 0,4–0,5).

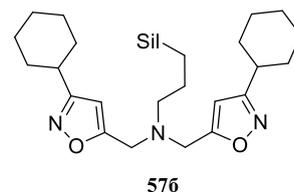
N, N-бис [(3-Гептил-5-изоксазолил)] метил-N- [3-(силатранил) пропил] амин (57а) Выход 338мг (81%); Т пл. 103–105°C. ИК (cm^{-1}): 585 (N \rightarrow Si), 763, 1,056 (Si-O), 1,279 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,457 (C=C), 1,604 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):



0.34 (м, 2H, SiCH₂), 0.85 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, CH₃), 1.20–1.24 (м, 16H, Hept), 1.61 (м, 6H, Hept, SiCH₂CH₂), 2.48 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, NCH₂), 2.59 (м, 4H, Hept), 2.78 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.72 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.72 (с, 4H, CCH₂), 6.01 (с, 2H, =CH). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.3 (SiCH₂), 14.0 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.7 (SiCH₂CH₂), 26.2, 28.4, 29.0, 29.3, 31.8 (Hept), 48.9 (CCH₂), 51.2 (NCH₂), 57.6 (NHCH₂), 57.9 (OCH₂), 102.8 (=CH), 164.1 (C³), 170.1 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -360.3 (N^{Sil}), -344.3 (N), -11.4 (N²). HR-MS: $m/z = 591, 394, 174$ [(M + H), 100]. C₃₁H₅₄N₄O₅Si Вычислено (%): C, 63.01; H, 9.21; N, 9.48. Найдено (%): C, 63.38; H, 9.17; N, 9.78.

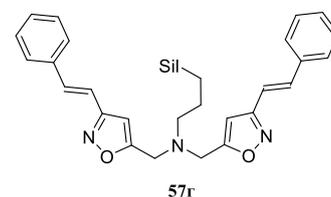
N, N-Бис [(3-циклогексил- 5-изоксазолил) метил-N- [3-(силатранил) пропил] амин (57б). Выход 312мг (81%); Т пл.

104–105 °С. ИК (см⁻¹): 586 (N → Si), 762, 1,055 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,353 (CH₂-N), 1,450 (C=C), 1,602 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 0.32 (м, 2H, SiCH₂), 1.13–1.34 (м, 12H, Cy), 1.58 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 1.59–1.75 (м, 8H, Cy), 2.46 (т, J = 7.6 Гц, 2H, NCH₂), 2.65 (м, 2H, Cy), 2.76 (т, J = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.70 (т, J = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.71 (с, 4H, CCH₂), 5.99 (с, 2H, =CH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 22.6 (SiCH₂CH₂), 25.9, 26.0, 32.1, 35.9 (Cy), 48.9 (CCH₂), 51.1 (NCH₂), 57.7 (NCH₂), 57.8 (OCH₂), 101.4 (=CH), 168.3 (C³), 169.8 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 МГц, CDCl₃): -360.6 (N^{Sil}), -343.1 (N), -11.6 (N²). C₂₉H₄₆N₄O₅Si Вычислено (%): C, 62.33; H, 8.29; N, 10.02. Найдено (%): C, 62.48; H, 8.11; N, 10.20.



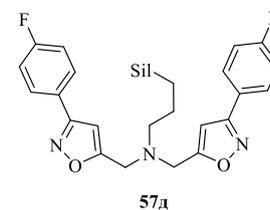
N, N-Бис (3 - [(E) -2-фенилэтенил] - 5-изоксазолилметил) -N- [3-(силатранил) пропил] амин (57г). Выход 327мг (77%); Т пл. 114–116 °С. ИК (см⁻¹): 582 (N → Si),

758, 1,054 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,354 (CH₂-N), 1,455 (C=C), 1,600 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 0.43 (м, 2H, SiCH₂), 1.70 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.60 (т, J = 7.6 Гц, 2H, NHCH₂), 2.78 (т, J = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.75 (т, J = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.85 (с, 4H, CCH₂), 6.47 (с, 2H, =CH), 7.11 (д, J = 15.2 Гц, 2H, CH=CH), 7.18 (д, J = 15.2 Гц, 2H, CH=CH), 7.32 (м, 2H, Ar), 7.38 (м, 4H, Ar), 7.52 (м, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 22.8 (SiCH₂CH₂), 49.1 (CCH₂), 51.3 (NCH₂), 57.6 (NCH₂), 57.9 (OCH₂), 100.3 (=CH), 116.4 (CH=CH), 127.1 (Co), 128.9 (Cm), 128.9 (Cp), 135.9 (Ci), 136.1 (CH=CH), 161.8 (C³), 170.5 (C⁵). ¹⁵N NMR (41 МГц, CDCl₃): -360.1 (N^{Sil}), -343.0 (N), -7.3 (N²). C₃₃H₃₈N₄O₅Si Вычислено (%): C, 66.19; H, 6.39; N, 9.35. Найдено (%): C, 66.28; H, 6.17; N, 9.28.



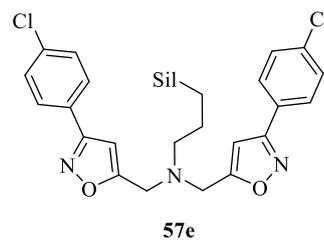
N, N-бис [3- (4-фторфенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3-(силатранил) пропил] амин (57д). Выход 330мг (81%); Т пл. 121–

122 °С. ИК (см⁻¹): 585 (N → Si), 762, 1,058 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,355 (CH₂-N), 1,456 (C=C), 1,609 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 0.40 (м, 2H, SiCH₂), 1.68 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.60 (т, J = 7.5 Гц, 2H, NCH₂), 2.76 (т, J = 5.8 Гц, 6H, NCH₂), 3.72 (т, J = 5.8 Гц, 6H, OCH₂), 3.88 (с, 4H, CCH₂), 6.48 (с, 2H, =CH), 7.10 (м, 4H, Ar), 7.75 (м, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 22.8 (SiCH₂CH₂), 49.2 (CCH₂), 51.2 (NCH₂), 57.8 (NCH₂), 57.8 (OCH₂), 101.2 (=CH), 115.9 (д, J = 21.8 Гц, Cm), 125.5 (д, J = 3.1 Гц, Ci), 128.8 (д, J = 8.4 Гц, Co), 161.9 (д, J = 249.5 Hz, Cp), 165.1 (C³), 171.4 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 МГц, CDCl₃): -359.3 (N^{Sil}), -341.3



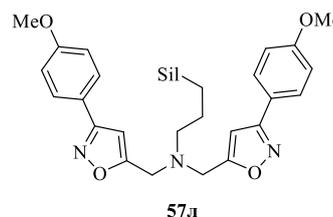
(N), -10.1 (N^2). $C_{29}H_{32}F_2N_4O_5Si$ Вычислено (%): C, 59.77; H, 5.53; N, 9.61. Найдено (%): C, 59.98; H, 5.41; N, 9.78.

N, N-бис [3- (4-хлорфенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3- (силатранил) пропил] амин (57e). Выход 375 мг (85%); Т пл. 154–156 °С. ИК (cm^{-1}): 585 (N \rightarrow Si), 762, 1,055 (Si-O), 1,277 (O-CH₂), 1,355 (CH₂-N), 1,455 (C=C), 1,605 (C=N). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.41 (м, 2H, SiCH₂), 1.68 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.61



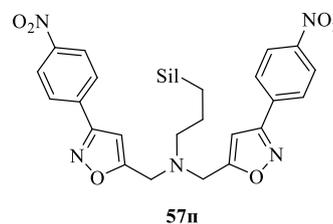
(т, $J = 7.5$ Гц, 2H, NCH₂), 2.77 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.72 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.88 (с, 4H, CCH₂), 6.49 (с, 2H, =CH), 7.39 (д, $J = 8.8$ Hz, 4H, Ar), 7.71 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 22.8 (SiCH₂CH₂), 49.2 (CCH₂), 51.2 (NCH₂), 57.8 (NCH₂), 57.8 (OCH₂), 101.2 (=CH), 127.8 (Ci), 128.2 (Cm), 129.2 (Co), 136.0 (Cp), 161.3 (C³), 171.5 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -359.4 (N^{Si}), -341.9 (N), -11.1 (N^2). $C_{29}H_{32}Cl_2 N_4O_5Si$ Вычислено (%): C, 56.58; H, 5.23; N, 9.10. Найдено (%): C, 56.68; H, 5.17; N, 9.23.

N, N-бис [3- (4-метоксифенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3- (силатранил) пропил] амин (57л). Выход 359мг (83%); Т пл. 120–122 °С. ИК (cm^{-1}): 585 (N \rightarrow Si), 762, 1,055 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,367 (CH₂-N), 1,458 (C=C), 1,612 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.39 (м, 2H, SiCH₂), 1.68 (м, 2H, SiCH₂CH₂),



2.59 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, NCH₂), 2.74 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.70 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.82 (с, 6H, OMe), 3.86 (с, 4H, CCH₂), 6.47 (с, 2H, =CH), 6.94 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.4 (SiCH₂), 22.7 (SiCH₂CH₂), 49.0 (CCH₂), 51.1 (NCH₂), 55.3 (OMe), 57.6 (NCH₂), 57.8 (OCH₂), 101.0 (=CH), 114.3 (Cm), 121.8 (Ci), 128.3 (Co), 160.9 (Cp), 161.9 (C³), 170.8 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -359.7 (N^{Si}), -341.2 (N), -11.5 (N^2). ²⁹Si NMR (79.46 MHz, CDCl₃): -66.6 . $C_{31}H_{38}N_4O_7Si$ Вычислено (%): C, 61.36; H, 6.31; N, 9.23. Найдено (%): C, 61.55; H, 6.24; N, 9.31.

N, N-бис [3- (4-нитрофенил) - 5-изоксазолил] метил-N- [3- (силатранил) пропил] амин (57п). Выход 379мг (82%); Т пл. 124–126 °С. ИК (cm^{-1}): 585 (N \rightarrow Si), 758, 1,054 (Si-O), 1,278 (O-CH₂), 1,348 (CH₂-N), 1,456 (C=C), 1,606 (C=N). ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.41 (м, 2H, SiCH₂), 1.69 (м, 2H, SiCH₂CH₂), 2.62



(т, $J = 7.6$ Гц, 2H, NHCH₂), 2.80 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, NCH₂), 3.74 (т, $J = 5.8$ Гц, 6H, OCH₂), 3.94 (с, 4H, CCH₂), 6.61 (с, 2H, =CH), 7.96 (м, 4H, Ar), 8.29 (м, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.5 (SiCH₂), 22.8 (SiCH₂CH₂), 49.3 (CCH₂), 51.2 (NCH₂), 57.8 (NCH₂), 57.9 (OCH₂), 101.4 (=CH), 124.3 (Co), 127.8 (Cm), 135.4 (Ci), 148.8 (Cp), 160.7 (C³), 172.3 (C⁵). ЯМР ¹⁵N (41 MHz, CDCl₃): -357.5 (N^{Si}), -343.2 (N), -7.1 (N^2), -12.6 (NO₂). HR-MS: $m/z =$

637,207,832 [(M + H), 100].C₂₉H₃₂N₆O₉Si Вычислено (%): C, 54.70; H, 5.06; N, 13.19. Найдено (%): C, 54.81; H, 4.93; N, 13.32.

ВЫВОДЫ

1. Циклоприсоединение нитрилоксидов к терминальным хлоралкенам – 2,3-дихлорпроп-1-ену, бис(2-хлораллил)сульфиду – региоспецифично приводит к 3,5-дизамещенным изоксазолам. В результате реакции нитрилоксидов с интернальными хлоралкенами – 1,3-дихлорпроп-1-еном и 1,3-дихлорбут-2-еном – образуется смесь региоизомеров, соотношение которых определяется структурой субстрата и нитрилоксида.

2. Разработан простой однореакторный способ получения широкого ряда 3-органил-5-(хлорметил)изоксазолов с высокими выходами на основе взаимодействия 2,3-дихлорпропена с альдоксидами при использовании в качестве окислителя N-хлорсукцинимиды или системы оксон–NaCl–Na₂CO₃.

3. Предложен оптимальный способ синтеза симметричных бис(изоксазолилметил)-сульфидов, конденсацией которых с диэтилоксалатом в основно-каталитических условиях получены 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидроксиитофены с хорошими выходами.

4. Взаимодействием 5-(хлорметил)изоксазолов с (3-аминопропил)силатраном получены изоксазол-силатрановые гибриды, в структуру которых входит один или два изоксазольных цикла. Показано, что селективность реакции можно контролировать варьированием мольного соотношения реагентов.

5. Алкилированием аминокислот, тиомочевины, триэаноламина, сульфаниловой кислоты 5-(хлорметил)изоксазолами получены неизвестные ранее водорастворимые производные изоксазолов.

6. Для изоксазол-силатрановых гибридов и других водорастворимых производных изоксазолов обнаружена высокая бактериостатическая активность в отношении тестовых непатогенных штаммов микроорганизмов (*E. Durans*, *B. Subtilis*, *E. Coli*). Первичная оценка токсичности некоторых найденных соединений-лидеров показала отсутствие острой токсичности (LD₅₀>6000 мг/кг, мыши, перорально), а их цитотоксичность не превышает таковую для известного изоксазол-содержащего антибиотика оксациллина.

Список литературы

1. Plumet J. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides under "Non-Conventional" Conditions: Green Solvents, Irradiation, and Continuous Flow / J. Plumet // ChemPlusChem - 2020 – № 85 P. 2252-2271. DOI: [10.1002/cplu.202000448](https://doi.org/10.1002/cplu.202000448)
2. Molteni G. 1,3-Dipolar Cycloadditions in Aqueous Media / G. Molteni // Heterocycles 2006 № 68 P. 2177–2202. Doi [10.3987/REV-06-608](https://doi.org/10.3987/REV-06-608)
3. Roscales S. Mini-review: organic catalysts in the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides / S. Roscales, J. Plumet // Heterocycles – 2019 № 99 P. 725-741 Doi [10.3987/REV-18-SR\(F\)4](https://doi.org/10.3987/REV-18-SR(F)4)
4. Roscales S. Metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides / S. Roscales, J. Plumet // Org. Biomol. Chem. – 2018 № 16, 8446. Doi [10.1039/c8ob02072h](https://doi.org/10.1039/c8ob02072h)
5. Heaney F. Nitrile Oxide/Alkyne Cycloadditions – A Credible Platform for Synthesis of Bioinspired Molecules by Metal-Free Molecular Clicking / F. Heaney // Eur. J. Org. Chem. – 2012 P. 3043–3058 Doi [10.1002/ejoc.201101823](https://doi.org/10.1002/ejoc.201101823)
6. Pasinszki T. Synthesis, Spectroscopy, and Applications of Small Nitrile Oxides / T. Pasinszki, N.P.C. Westwood // Curr. Org. Chem. – 2011 -№15 P. 15 P. 1720-1733 Doi [10.2174/138527211795656615](https://doi.org/10.2174/138527211795656615)
7. Rane D. Recent Advances in Nitrile Oxide Cycloadditions. Synthesis of Isoxazolines / T. Pasinszki, M. Sibi // Curr. Org. Synth. – 2011- №8 P. 616-627 [10.2174/157017911796957320](https://doi.org/10.2174/157017911796957320)
8. Savage G. P. Spiro Isoxazolines via Nitrile Oxide 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / G. P. Savage // Curr. Org. Chem., 2010 № 14 P. 1478-1499 [10.2174/138527210791616812](https://doi.org/10.2174/138527210791616812)
9. Котяткина А.И. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов / А.И. Котяткина, В.Н. Жабинский, В.А. Хрипач // Успехи химии – 2001 – № 70(8) P. 730-743 Doi [10.1070/RC2001v070n08ABEH000630](https://doi.org/10.1070/RC2001v070n08ABEH000630)
10. Хмельницкий Л.И. Химия фуроксанов: строение и синтез / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова // Ред. Л.И. Беленький. Наука: Москва – 1996, С. 149.
11. Huisgen R. 1,3,4-Dioxazole aus Nitriloxiden und Carbonylverbindungen / R. Huisgen, W. Mack // Chem. Ber – 1972 -№ 105 P. 2805-2814. Doi [10.1002/cber.19721050906](https://doi.org/10.1002/cber.19721050906)

12. Bhat A.R. New derivatives of 3,5-substituted-1,4,2-dioxazoles: Synthesis and activity against *Entamoeba histolytica* / A.R. Bhat, F. Athar, A. Aza // *J. Med. Chem.* – 2009 - №44 P. 926-936. DOI: [10.1016/j.ejmech.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.001)
13. Irfan I. New dioxazole derivatives: Synthesis and effects on the growth of *Entamoeba histolytica* and *Giardia intestinalis* / I. Irfan, N. Sawangjaroen, R. B. Abdul, A. Azam // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. - №45 – P. 1648–1653.
Doi [10.1016/j.ejmech.2009.12.051](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.051)
14. Pekka K. P. Discovery of 5-Benzyl-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoles and 5-Benzyl-3-phenyl-1,4,2-dioxazoles as Potent Firefly Luciferase Inhibitors / K. P. Pekka, A.E. Hinkkanen, A.Valkonen // *J. Med. Chem.*- 2013. - № 56 - P. 1064–1073.Doi [10.1021/jm301516q](https://doi.org/10.1021/jm301516q)
15. Chalyk B.A. Synthesis of 5-(Fluoroalkyl)isoxazole Building Blocks by Regioselective Reactions of Functionalized Halogenoximes / B.A. Chalyk, K.V. Hrebenuk, Y.V. Fil, K.S. Gavrilenko, A.B. Rozhenko, B.V. Vashchenko // *J. Org. Chem.* – 2019 № 84 P. 15877–15899 Doi [10.1021/acs.joc.9b02264](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02264)
16. Kun-Ming J. Tautomeric-Dependent Lactam Cycloaddition with Nitrile Oxide: Facile Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole[4,5-a]indolone Derivatives / J. Kun-Ming, U. Luesakul, S. Y. Zhao, K. An, N.Muangsin // *ACS Omega* – 2017 – №2 P. 3123–3134.Doi [10.1021/acsomega.7b00490](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00490)
17. Nishiwaki N. Inverse electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with common nitriles leading to 3-functionalized 1,2,4-oxadiazoles / N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama // *Org. Biomol. Chem.* – 2011 – № 9. P. 6750–6754. Doi [10.1039/C1OB05682D](https://doi.org/10.1039/C1OB05682D)
18. Cheawchan S. Phototriggered Crosslinking and Surface Modification via Catalyst-Free Functionalization of a New Orthogonal Agent Containing Nitrile N-Oxide and o-Nitrobenzyl Ether Moieties / S. Cheawchan, H.Sogawa, T.Takata // *Macromol Chem. Phys.* – 2021 – № 222, 2000459. Doi [10.1002/macp.202000459](https://doi.org/10.1002/macp.202000459)
19. Woli P. Clean and molecularly programmable protocol for preparation of bisheterobiaryl systems via a domino pseudocyclic reaction as a valuable alternative for TM-catalyzed cross-couplings / P. Woli, A. Kacka-Zych, O. M. Demchuk, A. Łapczuk-Krygier, B. Mirosław // *J. Clean. Prod.* – 2020 -№ 275, 122086 DOI: [10.1016/j.jclepro.2020.122086](https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.122086)
20. Molteni G. Stable nitrile oxide dipolar cycloadditions in pure water / G. Molteni, P. D. Buttero // *Tetrahedron* - 2011 - № 67 7343-7347 DOI: [10.1016/j.tet.2011.07.037](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.037)

21. Chalyk B. A. Regioselective synthesis of isoxazole and 1,2,4-oxadiazole-derived phosphonates via [3 + 2] cycloaddition / B. A. Chalyk, A. S. Sosedko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, K.S. Gavrilenko, O.S. Liashuk, O.O. Grygorenko // *Org. Biomol. Chem.* - 2018, № 16. P. 9152–9164 Doi [10.1039/C8OB02257G](https://doi.org/10.1039/C8OB02257G)
22. Zhao G. In Situ Generation of Nitrile Oxides from NaCl–Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1,3-Dipolar Cycloaddition / G. Zhao, L. Liang, C.H.E. Wen., R. Tong // *Org. Lett.* – 2019 - № 21. P. 315–319.
Doi [10.1021/acs.orglett.8b03829](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03829)
23. Imai T. One-Pot Preparation of 3-Arylisoxazole-4,5-dicarboxylates from Benzylic Chlorides and Acetylenedicarboxylates / T. Imai, H.Togo // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. P. 1377–1383. DOI: [10.1002/ejoc.201701726](https://doi.org/10.1002/ejoc.201701726)
24. Kadam K. S. Alkyl Nitrites: Novel Reagents for One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles from Aldoximes and Alkynes / K. S. Kadam, T.Gandhi, A.Gupte, A. K. Gangopadhyay, R. Sharma // *Synthesis* – 2016 № 48. P. 3996–4008 [10.1055/s-0035-1561464](https://doi.org/10.1055/s-0035-1561464)
25. Pajkert R. Hypervalent-iodine mediated one-pot synthesis of isoxazolines and isoxazoles bearing a difluoromethyl phosphonate moiety / R. Pajkert, H. Koroniak, P. Kafarski, G.-V.Rösenthaller // *Org. Biomol. Chem.* - 2021 №19. P. 4871–4876 DOI: [10.1039/d1ob00685a](https://doi.org/10.1039/d1ob00685a)
26. Guo X. Synthesis and application of α -carbonyl nitrileoxides / X. Guo, G. Xu, L. Zhou, H. Yan, Xin-Qi Hao, Q. Wang // *Org. Chem. Front.* – 2020 № 7. P. 2467–2473.
[10.1039/d0qo00780c](https://doi.org/10.1039/d0qo00780c)
27. Lugiņina J. Electrosynthesis of Stable Betulin-Derived Nitrile Oxides and their Application in Synthesis of Cytostatic Lupane Type Triterpenoid-Isoxazole Conjugates / J. Lugiņina, M. Linden, M. Bazulis, V. Kumpiņš, A. Mishnev, S. A. Popov, T. S. Golubeva, S. R. Waldvogel, E. E. Shults, M. Turks // *Eur. J. Org. Chem.* - 2021 P. 2557 – 2577. [10.1002/ejoc.202100293](https://doi.org/10.1002/ejoc.202100293)
28. Hou X. An Efficient Scale-up Synthesis of BMS-520, a Potent and Selective Isoxazole-containing S1P1 Receptor Agonist / X. Hou, J. Zhu, B. C. Chen, S. H. Watterson // *Org. Process Res. Dev.* – 2016 - № 10. P. 989-995.
Doi [10.1021/acs.oprd.6b00112](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00112)
29. Hamper B. C. Reaction of benzohydroximinoyl chlorides and β -trifluoromethyl)-acetylenic esters: Synthesis of regioisomeric (trifluoromethyl)-isoxazolecarboxylate esters and oxime addition products / B. C. Hamper, K. L. Leschinshy // *J. Heterocycl. Chem.* – 2003 -№ 40 P. 575-583. Doi [10.1002/jhet.5570400404](https://doi.org/10.1002/jhet.5570400404)

30. Femke A. M. Ligand-Based Design of Allosteric Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor γ t (ROR γ t) Inverse Agonists / A. M. Femke, R. G. Doveston, Rens M.J.M. de Vries, G.M. Vos, A.A. Vos // *J. Med. Chem.* – 2020 - №63. P. 241–259. Doi [10.1021/acs.jmedchem.9b01372](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01372)
31. Lee C. K. Y. 4-Alkoxy carbonyl- and Aminocarbonyl-Substituted Isoxazoles as Masked Acrylates and Acrylamides in the Asymmetric Synthesis of 2-Isoxazolines / C. K. Y. Lee, A. J. Herlt, G.W. Simpson, A.C. Willis, C.J. Easton // *J. Org. Chem.* – 2006 - №71. P. 3221–3231. Doi [10.1021/jo0602569](https://doi.org/10.1021/jo0602569)
32. Moiola M. Scope and Limitations of Boron Fluorescent Complexes from Stable Nitrile Oxides in ABPP Assays / M. Moiola, S. Crespi, M.Memeo, S. Collina, H. Overkleeft, B. Florea, P. Quadrelli // *ACS Omega* – 2019 - № 4. P. 7766–7774. Doi [10.1021/acsomega.9b00672](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00672)
33. Brel V. K. 1,4- Unsubstituted 2-phosphorylated vinylacetylenes as valuable phosphorus-containing dipolarophiles / V. K. Brel, *Mendeleev Commun.* – 2018 - №28. P. 653–654. Doi [10.1016/j.mencom.2018.11.031](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.11.031)
34. Adardour M. Synthesis, characterization and X-ray structure of heterocyclic systems prepared via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with benzimidazolone / M. Adardour, E. Zaballos-García, M. Loughzail, S. Dahaoui // *J. Mol. Struct.* – 2018 - № 1165. 153e161 Doi [10.1016/j.molstruc.2018.03.128](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.128)
35. Raghavulu K. Synthesis of novel unnatural α -amino acids (UAAs) containing 7-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman using isoxazole as a linker / K. Raghavulu, R. Gudipati, K. Basavaiah, C. S. Rumalla, S. Yennam, M. Behera // *New J. Chem.* – 2021 - № 45 P. 17143–17148 DOI: [10.1039/d1nj01985f](https://doi.org/10.1039/d1nj01985f)
36. Takikawa H. Oxidative Ring Opening of Benzocyclobutenone Oximes: Novel Access to Stable Nitrile Oxides / H. Takikawa, S. Sato, R. Seki, K. Suzu // *Chem. Lett.* – 2017 - № 46. P. 998–1000. Doi [10.1246/cl.170328](https://doi.org/10.1246/cl.170328)
37. Lopez S.E. Use of 1-pentafluorosulfanyl-phenylacetylenes for the preparation of SF5-substituted five-membered ring heterocycles through 1,3-dipolar cycloadditions. Isoxazoles and isoxazolines / H. Takikawa, A. Mitani, P. Pena, I. Ghiviriga, W.R. Dolbier // *J. Fluor. Chem.* - 2015 № 176 P. 121–126. Doi [10.1016/j.jfluchem.2015.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.06.006)
38. Emamian S. Understanding the regioselectivity and molecular mechanism in the synthesis of isoxazoles containing pentafluorosulfanyl substitution via a [3+2] cycloaddition reaction: A DFT study / S. Emamian // *J. Fluor. Chem.* – 2015 - № 178. P. 165–172. Doi [10.1016/j.jfluchem.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.07.019)

39. Leivers M. Imidazopyridazine hepatitis C virus polymerase inhibitors. Structure-activity relationship studies and the discovery of a novel, traceless prodrug mechanism / M. Leivers, J. F Miller, S. A Chan, R. Lauchli, S. Liehr, W. Mo // *J. Med.Chem.* - 2014 № 57 P. 1964 – 1975. doi: [10.1021/jm401337x](https://doi.org/10.1021/jm401337x)
40. Demina O.V. 5-Substituted pyridylisoxazoles as effective inhibitors of platelet aggregation / O.V. Demina, A.A. Khodonov, E.I. Sinauridze, V.I. Shvets, S.D. Varfolomeev // *Russ. Chem. Bull.* – 2014 № 63 P. 2092—2113. DOI:[10.1007/s11172-014-0707-3](https://doi.org/10.1007/s11172-014-0707-3)
41. Demina O.V. 3-Pyridylisoxazoles as prototypes of antiaggregatory agents / O.V. Demina, N.E. Belikov, S.D. Varfolomeev, A.A. Khodonov // *Russ. Chem. Bull.* – 2018 № 67 P. 866—877. DOI:[10.1007/s11172-018-2151-2](https://doi.org/10.1007/s11172-018-2151-2)
42. Jiang L. Highly regioselective dipolar cycloadditions of nitrile oxides with α,β -acetylenic aldehydes / L. Jiang, T. Gao, Z. Li, S. Sun, C. Kim, C. Huang // *Tetrahedron Lett.* – 2016 № 57 P. 712–714. DOI [10.1016/j.tetlet.2016.01.019](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.019)
43. McIntosh M.L. Highly regioselective nitrile oxide dipolar cycloadditions with ortho-nitrophenyl alkynes / M.L. McIntosh, M.R. Naffziger, B.O. Ashburn, L.N. Zakharov, R.G. Carter // *Org. Biomol. Chem.* - 2012 № 10, 9204.
Doi [10.1039/C2OB26267C](https://doi.org/10.1039/C2OB26267C)
44. Le Pors M. S. Green Biphasic Synthesis, X-Ray Diffraction Structure and Conformational Analysis of *O*-Glycosylmethyl Isoxazoles: Potential Substrates of GLUT-1 Glucose Transporter / M. S. Le Pors, I. A. Barri, L. E. Riafrecha, G. A. Echeverría, O. E. Piro, P. A. Colinas // *ChemistrySelect* – 2022 №7, e202104379.
[10.1002/slct.202104379](https://doi.org/10.1002/slct.202104379)
45. Aksenov A. V. Does electrophilic activation of nitroalkanes in polyphosphoric acid involve formation of nitrile oxides? / A. V. Aksenov, N. A. Aksenov, N. K. Kirilov, A. A. Skomorokhov, D. A. Aksenov, I. A. Kurenkov, E. A. Sorokina, M.A. Nobi, M. Rubin // *RSC Adv.* – 2021 № 11 P. 35937–35945 DOI: [10.1039/d1ra06503c](https://doi.org/10.1039/d1ra06503c)
46. Khalifeh R. Copper-catalysed synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles enabled by pyridinyl benzimidazol (PBI) as a bidentate *N*-chelating ligand under mild conditions / R. Khalifeh, F. Shahriarpour, H. Sharghi, M. Aberi // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2018 - № 15 P.813–821. Doi [10.1007/s13738-017-1280-0](https://doi.org/10.1007/s13738-017-1280-0)
47. Oakdale J. S. Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5- Halotriazoles / J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin // *Eur. J. Chem.* – 2014 № 20. P. 11101 – 11110.
[10.1002/chem.201402559](https://doi.org/10.1002/chem.201402559)

48. Meena D. R. Cu(I) catalyzed microwave assisted telescopic synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles in green media / D. R. Meena, B. Maiti, K. Chanda // *Tetrahedron Lett.* – 2016 - № 57 P. 5514–5517 [10.1016/j.tetlet.2016.10.109](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.109)
49. Rad M. N. S. Copper-doped silica cuprous sulfate (CDSCS) as a highly efficient heterogeneous nano catalyst for synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles / M. N. S. Rad, S. Behrouz, M. A. Faghihi // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2014 - №11 P. 361–367. DOI: [10.1007/s13738-013-0307-4](https://doi.org/10.1007/s13738-013-0307-4)
50. Hernandez R. A. Solvent-free synthesis of 3,5-isoxazoles via 1,3 - dipolar cycloaddition of terminal alkynes and hydroxyimidoyl chlorides over Cu/Al₂O₃ surface under ball-milling conditions / R. A. Hernandez, K. Burchell-Reyes, A. P. C. A. Braga, J. Keough Lopez, P. Forgione // *RSC Adv.* - 2022 № 12 P. 6396–6402 DOI: [10.1039/d1ra08443g](https://doi.org/10.1039/d1ra08443g)
51. Vieira A.A. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole / A.A. Vieira, F.R. Bryk, G. Conte, A.J. Bortoluzzi, H. Gallardo // *Tetrahedron Lett.* -2009- № 50 P. 905–908. Doi [10.1016/j.tetlet.2008.12.021](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.12.021)
52. Kuribayashi S. Synthesis of fluorinated triazole and isoxazole derivatives by electrochemical fluorination / S. Kuribayashi, N. Shida, S. Inagi, T. Fuchigami // *Tetrahedron* – 2016 - №72 5343e5349. Doi [10.1016/j.tet.2016.07.016](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.016)
53. Ozildéia S. T. Design, synthesis, antileishmanial, and antifungal biological evaluation of novel 3,5-disubstituted isoxazole compounds based on 5-nitrofurans scaffolds / N.V. Ozildéia, Barbosa, R. L. Scapolatempo // *Arch. Pharm.* – S. T. 2020 -№ 353 1900241. Doi [10.1002/ardp.201900241](https://doi.org/10.1002/ardp.201900241)
54. Shabber M. Metal-free DBU promoted regioselective synthesis of isoxazoles and isoxazolines / M. Shabber, A. V. Ram, B. B. Sandip // *RSC Adv.* – 2015 - №5 P.3470–3473. Doi [10.1039/c4ra14694h](https://doi.org/10.1039/c4ra14694h)
55. Zheng H. Boronic Acid Catalysis for Mild and Selective [3+2] Dipolar Cycloaddition to Unsaturated Carboxylic Acids / H. Zheng, R. McDonald, D. G. Hall // *Eur. J. Chem.* – 2010 - № 16 P. 5454 – 5460. Doi [10.1002/chem.200903484](https://doi.org/10.1002/chem.200903484)
56. Lasri J. Efficient Regioselective Synthesis of 4- and 5-Substituted Isoxazoles under Thermal and Microwave Conditions / J. Lasri, S. Mukhopadhyay, M. A. Januário // *J. Heterocycl. Chem.* - 2008 - № 45 P. 1385-1396. Doi [10.1002/jhet.5570450521](https://doi.org/10.1002/jhet.5570450521)
57. Schmidt M. A. Synthesis of Ethyl 3-Phenyl-4-(Trifluoromethyl)isoxazole-5-Carboxylate via Regioselective Dipolar Cycloaddition / M. A. Schmidt, K. Katipally, A. Ramirez, O.

- Soltani // *Tetrahedron Lett.* – 2012 - №53, 53 P. 3994–3997. Doi [10.1016/j.tetlet.2012.05.089](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.089)
58. Jiang H. Study on the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one with nitrile oxides / H. Jiang, W. Yue, H. X. and S. Zhu H. // *Tetrahedron* – 2007 - № 63 P. 2315–2319. Doi [10.1016/j.tet.2006.12.059](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.12.059)
59. Smedley C. J. 1-Bromoethene-1-sulfonyl fluoride (BESF) is another good connective hub for SuFEx click chemistry / C. J. Smedley, M.-C.Giel, A. Molino, A. S. Barrow // *Chem. Commun.* – 2018 - №54 P. 6020—6023. Doi [10.1039/C8CC03400A](https://doi.org/10.1039/C8CC03400A)
60. Bohdan A. A base promoted multigram synthesis of aminoisoxazoles: valuable building blocks for drug discovery and peptidomimetics / A. Bohdan, I. Y. Chalyk, K. V. Kandaurova, O. V. Hrebenuk // *RSC Adv.* – 2016 № 6, P. 25713–25723. Doi [10.1039/C6RA02365G](https://doi.org/10.1039/C6RA02365G)
61. Abdelhamid A. O. Design and Synthesis of Some New Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, Pyrazolo[5,1-c]triazines, Pyrazolo[3,4-d]pyridazines, and Isoxazolo[3,4-d]pyridazines Containing the Pyrazole Moiety / A. O. Abdelhamid, A. A. Fahmi, N. M. Halim // *Synth. Commun.* – 2008 № 43 P. 1101-1126. Doi [10.1080/00397911.2011.616639](https://doi.org/10.1080/00397911.2011.616639)
62. Shaaban M. R. Synthesis of Novel Pyrazolo[3,4-d]pyridazine, Pyrindo [1,2-a]benzimidazole, Pyrimido[1,2-a]benzimidazole and Triazolo[4,3-a]Pyrimidine Derivatives / M. R. Shaaban, M. A. Eldebss, A. F. Darweesh, A. M. Farag // *J. Heterocycl. Chem.* -2008 -№ 45, 1739. Doi [10.1002/jhet.5570450627](https://doi.org/10.1002/jhet.5570450627)
63. Vitale P. A Novel Synthesis of N-Unsubstituted β -Enamino Thioesters from 3-Arylisoxazoles and 3-Aryl-5-phenylthio-2-isoxazolines / P. Vitale, L. Di Nunno, A. Scilimati // *Synth.* – 2010 - №18 P. 3195–3203. DOI: [10.1055/s-0030-1258186](https://doi.org/10.1055/s-0030-1258186)
64. Gray T.C. Regioselectivity of a 1,3-Dipolar Cycloaddition to Phenyl Vinyl Sulfoxide / T.C. Gray, F. Hasanayn, D.P. Richardson, J.H. Markgraf // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009 № 46 P. 1318-1323. doi [10.1002/jhet.286](https://doi.org/10.1002/jhet.286)
65. Compain-Batissou M. Regioselectivity in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides and Organic Azides with Bromocarbazole-1,4-diones / M. Compain-Batissou, J. Gentili, N. Walchshofer, M.Domard, B. Fenet, Z.Bouaziz // *J. Heterocycl. Chem.* - 2007 - № 71 P. 27-38. Doi [10.3987/COM-06-10882](https://doi.org/10.3987/COM-06-10882)
66. Cao G. Synthesis of 3,4,5-trisubstituted isoxazoles via 1,3 - dipolar cycloaddition/SO₂ extrusion of benzoisothiazole-2,2-dioxide-3-ylidenes with nitrile oxides / G. Cao, Y. Wang, T. Cui, L. Huang, D. Teng // *RSC Adv.* – 2016 - №6 P. 22519–22525. Doi [10.1039/C5RA26718H](https://doi.org/10.1039/C5RA26718H)

67. Vitale P. Synthesis, Pharmacological Characterization and Docking Analysis of a Novel Family of Diarylisoxazoles as Highly Selective COX-1 Inhibitors / P. Vitale, S. Tacconelli, M. G. Perrone, P. Malerba, I. Simone, A. Scilimati // *J. Med. Chem.* – 2013 - № 56 P. 4277–4299. DOI: [10.1021/jm301905a](https://doi.org/10.1021/jm301905a)
68. Pati M. L. Translational impact of novel widely pharmacological characterized mofezolac-derived COX-1 inhibitors combined with bortezomib on human multiple myeloma cell lines viability / M. L. Pati, P. Vitale, S. Ferorelli, M. Iaselli, M. Miciaccia, A. Boccarelli, G. D. Di Mauro, C. G. Fortuna, T. F.S. Domingos, L.C. R. Pereira da Silva, M. de Padula, L. M. Cabral, P. C. Sathler, A. Vacca, A. Scilimati, M. G. Perrone // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019 - № 164, 59e76. DOI: [10.1016/j.ejmech.2018.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.029)
69. Drathen T. C5-Iminosugar modification of casein kinase 1 δ lead 3-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)isoxazole promotes enhanced inhibitor affinity and selectivity / T. Drathen, E. M. Ure, S. Kirschner, A. Roth, L. Meier, A. D. Woolhouse, S.A. Cameron, U. Knippschild, C. Peifer, A. Luxenburger // *Arch. Pharm.* – 2022, 355:e2100497 [10.1002/ardp.202100497](https://doi.org/10.1002/ardp.202100497)
70. Gütz C. Highly Modular Flow Cell for Electro-Organic Synthesis / C. Gütz, A. Stenglein, S.R Waldvogel // *Org. Process Res. Dev.* - 2017 - № 21 P. 763-770. Doi [10.1021/acs.oprd.7b00123](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00123)
71. Lin L. X. Structure-guided modification of isoxazole-type FXR agonists: Identification of a potent and orally bioavailable FXR modulator / L. X. Lin, G. Luo, X. Lin, M. Xiao, Z. Li, D. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021 - № 209 112910. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112910](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112910)
72. Bode J. W. Facile Construction and Divergent Transformation of Polycyclic Isoxazoles: Direct Access to Polyketide Architectures / J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki // *Org. Lett.* – 2003 - № 5 P. 391-394. Doi [10.1021/ol027283f](https://doi.org/10.1021/ol027283f)
73. Salomonea A. 3-Aryl-5-vinyl-2-isoxazolines and 3-Aryl-5-vinylisoxazoles from Aryl Nitrile Oxides and Methyl Vinyl Ketone Lithium Enolate: Reaction Limits and Synthetic Utility Exploitation / A. Salomonea, A. Scilimatia, P. Vitale // *Synthesis* – 2015 - № 47 P. 807–816. DOI: [10.1055/s-0034-1379640](https://doi.org/10.1055/s-0034-1379640)
74. Kuruba B. K. An efficient protocol for the synthesis of six-membered N, O -heterocycles via a 1,3-dipolar (3+3) cycloaddition between nitrile oxide and α -diazo esters / B. K. Kuruba, Dr S. Vasanthkumar // *Tetrahedron* – 2017- № 73 3860e3865. Doi [10.1016/j.tet.2017.05.055](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.055)
75. Shabashov D. Unexpected Catalytic Reactions of Silyl-Protected Enol Diazoacetates with Nitrile Oxides That Form 5-Arylamino-furan-2(3H)-one-4-carboxylates / D. Shabashov,

- X. Xu, P.Y. Zavalij, M.P. Doyle // *Org. Lett.* – 2012 - №14 P.800-803. Doi [10.1021/ol203331r](https://doi.org/10.1021/ol203331r)
76. Taylor R.D. Rings in Drugs / R.D. Taylor, M. MacCoss, A.D.G. Lawson // *J. Med. Chem.* – 2014 - № 57 P. 5845-5859. Doi [10.1021/jm4017625](https://doi.org/10.1021/jm4017625)
77. Madhavan S. Transition Metal-Mediated Functionalization of Isoxazoles: A Review / S. Madhavan, S. K. Keshri, M. Kapur // *Asian J. Org. Chem.* - 2021, № 10 P. 3127 –3165. [10.1002/ajoc.202100560](https://doi.org/10.1002/ajoc.202100560)
78. Duc D.X. Recent Progress in the Synthesis of Isoxazoles / D.X. Duc, V.C. Dung // *Curr. Org. Chem.* - 2021, № 25 P. 2938–2989. doi [10.2174/1385272825666211118104213](https://doi.org/10.2174/1385272825666211118104213).
79. Бондаренко О. Б. Основные направления и последние тенденции в синтезе и использовании изоксазолов / О. Б. Бондаренко, Н.В. Зык // *ХГС* - 2020, № 56 С. 694–707. doi 10.1007/s10593-020-02718-0.
80. Morita T. Recent Progresses in the Synthesis of Functionalized Isoxazoles / T. Morita, S. Yugandar, S. Fuse, H. Nakamura // *Tetrahedron Lett.* - 2018, № 59 P. 1159–1171. doi [10.1016/j.tetlet.2018.02.020](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.020).
81. Sysak A. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic Agents / A. Sysak, B. Obminska-Mrukowicz // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017- №137 292e309. Doi [10.1016/j.ejmech.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.002)
82. Zhu J. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry / J. Zhu, Mo J., Lin H.-z., Chen Y., Sun H. // *Bioorg. Med. Chem.* - 2018 - № 26 P. 3065–3075. Doi [10.1016/j.bmc.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013)
83. Agrawal N. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs / N. Agrawal, P. Mishra // *Med. Chem. Res.* – 2018 - № 27 P. 1309–1344. Doi [10.1007/s00044-018-2152-6](https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6)
84. Li F. Expedient Lead Optimization of Isoxazole-Containing Influenza A Virus M2-S31N Inhibitors Using the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction/ F. Li, Y. Hu, Y. Wang, C. Ma, J. Wang // *J. Med. Chem.* - 2017 - № 60 P.1580-1590. Doi [10.1021/acs.jmedchem.6b01852](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01852)
85. Ширяев В.А. Гетероциклические ингибиторы виropоринов в дизайне антиvирусных соединений / В.А. Ширяев, Ю.Н. Климочкин // *ХГС* – 2020 - № 56 P.626-635. Doi 10.1007/s10593-020-02712-6
86. Pairas G.N. The Isoxazole Ring and Its N-Oxide: A Privileged Core Structure in Neuropsychiatric Therapeutics / G.N. Pairas, F. Perperopoulou, P.G. Tsoungas, G. Varvounis // *Chem. Med. Chem.* – 2017 - №12 P. 408-419. Doi [10.1002/cmdc.201700023](https://doi.org/10.1002/cmdc.201700023)

87. Arya G.C. Isoxazole derivatives as anticancer agent: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies / G.C. Arya, K. Kaur, V. Jaitak // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021 - № 221, 113511. Doi [10.1016/j.ejmech.2021.113511](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113511)
88. Zimecki M. Isoxazole Derivatives as Regulators of Immune Functions / M. Zimecki, Bachor U., M. Maczynski // *Molecules* – 2018 -№ 23 P. 2724 – 2732. Doi [10.3390/molecules23102724](https://doi.org/10.3390/molecules23102724)
89. Rahbæk L. The isoxazole alkaloids / L. Rahbæk, C. Christophersen // *Chem. Biol.* – 2001 №. 57, P. 185-233. [10.1016/S0099-9598\(01\)57004-2](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)57004-2)
90. Tsunoda K. Simultaneous Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in Toxic Mushroom Amanita Muscaria and Analytical Survey on Edible Mushrooms / K. Tsunoda, N. Inoue, Y. Aoyagi, T. Sugahara // *J. Pharm. Soc. Jpn.* – 1964 № 84 P. 12-17. Doi [10.3358/shokueishi.34.12](https://doi.org/10.3358/shokueishi.34.12)
91. Popoff A. Structure and Biosynthesis of Myxofacyclines: Unique Myxobacterial Polyketides Featuring Varing and Rare Heterocycles / A. Popoff, J. J. Hug, S. Walesch, R. Garcia, L. Keller, R. Müller // *Eur. J. Chem.* – 2021 № 27. P. 16654–16661 [10.1002/chem.202103095](https://doi.org/10.1002/chem.202103095)
92. Kaur K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents / K. Kaur, V. Kumar, A. K. Sharma, G. K. Gupta // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014 - № 77 P. 121-133. Doi [10.1016/j.ejmech.2014.02.063](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.063)
93. Song Y. Nitrogenous cyclonerane sesquiterpenes from an algicolous strain of *Trichoderma asperellum* / Y. Song, F. Miao, X. Li Yina, N. Yun // *Org. Chem. Front.* – 2019 - № 6 P. 3698 - 3704. Doi [10.1039/C9QO00942F](https://doi.org/10.1039/C9QO00942F)
94. Rosa F. A. Synthesis and Antiprotozoal Profile of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles / F. A. Rosa, S. M. de Souza Melo, K. E. Pianoski, J. Poletto, M. G. dos Santos, M. J. Vieira da Silva // *ChemistryOpen* – 2021 № 10. P. 931–938 [10.1002/open.202100141](https://doi.org/10.1002/open.202100141)
95. Azzali E. Substituted N-phenyl-5-(2-(phenylamino)thiazol-4-yl)isoxazole-3-carboxamides Are Valuable Antitubercular Candidates that Evade Innate Efflux Machinery / E. Azzali, D. Machado, A. Kaushik, F. Vacondio, S. Flisi, C.S. Cabassi, G. Lamichhane // *J. Med. Chem.* – 2017 - № 60 P. 7108 – 7122. Doi [10.1021/acs.jmedchem.7b00793](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00793)
96. Vickers C.F. Structure-Based Design of MptpB Inhibitors That Reduce Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Survival and Infection Burden in Vivo / C.F. Vickers, A.P.G. Silva, A. Chakraborty, P. Fernandez, N. Kurepina, C. Saville // *J. Med. Chem.* – 2018 - №61 P. 8337-8352. Doi [10.1021/acs.jmedchem.8b00832](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00832)

97. Krishna S. R. Facile synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel isoxazolyl imidazo[1,2-b]isoxazoles / S. R. Krishna, D. Nagaraju, M. S. Reddy, E. Rajanarendar // J Heterocycl. Chem. – 2022. P.1–9. DOI: [10.1002/jhet.4473](https://doi.org/10.1002/jhet.4473)
98. Xie F. Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel triazole analogues featuring isoxazole moieties as antifungal agents / F. Xie, T. Ni, Z. Ding, Y. Hao, R. Wang, R. Wang, T. Wang, X. Chai, S. Yu, Y. Jin, Y. Jiang, D. Zhang // Bioor. Chem.- 2020 № 101, 103982 doi [10.1016/j.bioorg.2020.103982](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103982)
99. Mukhopadhyay S. Antileishmanial assessment of isoxazole derivatives against *L. donovani* / S. Mukhopadhyay, D. S. Barak, R. Karthik, S. K. Verma, R. S. Bhatta, N. Goyal, S. Batra // RSC Med. Chem. – 2020 № 11 P. 1053–1062. [10.1039/d0md00083c](https://doi.org/10.1039/d0md00083c)
100. Viegas-Junior C. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes / C. Viegas-Junior, A. Danuello, V.S. Bolzani, E.J. Barreiro, C.A.M. Fraga // Curr. Med. Chem. – 2007 - №14 P. 1829-1852. Doi [10.2174/092986707781058805](https://doi.org/10.2174/092986707781058805)
101. Habib F. Biofilm inhibition and DNA binding studies of isoxazoletriazole conjugates in the development of effective antibacterial agents / F. Habib, S. Alam, A. Hussain, B. Aneja, M. Irfan, M.F. Alajmi, P. Hasan, P. Khan // J. Mol. Struct. – 2020 - № 1201, 127144. Doi [10.1016/j.molstruc.2019.127144](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127144)
102. Bi F. Design synthesis and structure-based optimization of novel isoxazole-containing benzamide derivatives as FtsZ modulators / F. Bi, D. Song, N. Zhang, Z. Liu, X. Gu, C. Hu, X. Cai, H. Venter, S. Ma // Eur. J. Med. Chem. - 2018 - № 159 P. 90-103. Doi [10.1016/j.ejmech.2018.09.053](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.053)
103. Marri S. Synthesis and antimicrobial evaluation of isoxazole-substituted 1,3,4-oxadiazoles / S. Marri, R. Kakkerla, M.P.S.M. Krishna, M.V. Rajam // Heterocycl. Commun. - 2018 - №24 P. 285-292. Doi [10.1515/hc-2018-0137](https://doi.org/10.1515/hc-2018-0137)
104. Леванова Е. П. Реакции 2,3-дихлор-1-пропена с серой и теллуrom в системе гидразингидрат – КОН / Е. П. Леванова, Е. П. Леванова, В. А. Грабельных, Н. В. Руссавская, Л. В. Клыба, Е. Р. Жанчипова, А. И. Албанов, О. А. Тарасова, Н. А. Корчевин // ЖОХ. – 2009. – Т. 79, Вып. 6. – С. 925-929 Doi [10.1134/S1070363209060103](https://doi.org/10.1134/S1070363209060103)
105. Pevarello P. An Improved Synthesis of Muscimol / P. Pevarello, M. Varasi // Synth. Commun. – 1992, № 22 P.1939-1948. DOI [10.1080/00397919208021324](https://doi.org/10.1080/00397919208021324)
106. Micetich R. G. Studies in isoxazole chemistry. IV. Isoxazoles via isoxazolines / R. G. Micetich // Can. J. Chem. 1970. №. 48. P. 3753–3755. DOI:[10.1139/v70-629](https://doi.org/10.1139/v70-629)

107. Feuer H. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates In Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis / H. Feuer // John Wiley – 2007 P. 19-36. DOI:[10.1002/9780470191552](https://doi.org/10.1002/9780470191552)
108. Shafi I. T. Biologically active hydroxymoyl chlorides as antifungal agents / I. T. Shafi, T. Ismail, P. P. Singh, N. A. Qazi, S. D. Sawant // Indian J. Chem. Sect. B. – 2008 - № 47B P.740-747. DOI:[10.13140/2.1.1975.9042](https://doi.org/10.13140/2.1.1975.9042)
109. Bode J. W. Isoxazole → Benzisoxazole Rearrangement Promoted Cascade Reactions Affording Stereodefined Polycycles / J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki // Org. Lett. – 2003 - №5. 391-398 Doi [10.1021/ol0272848](https://doi.org/10.1021/ol0272848)
110. Шатохина Н.С. Хлорметилизоксазолы из отходов производства эпихлоргидрина / Н.С. Шатохина, Кондрашов Е.В. // тезисы докл. XXIX Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященная 150-летию Периодической таблицы химических элементов г. Екатеринбург, 23-26 апреля 2019 г., С. 413.
111. Kondrashov E. V. Simple one-pot synthesis of 5 - (chloromethyl)isoxazoles from aldoximes and 2,3-dichloro-1-propene / E. V. Kondrashov, N. S. Shatokhina // Chem. Heterocycl. Comp. – 2019 – № 55(12) – P. 1228–1232. DOI [10.1007/s10593-019-02606-2](https://doi.org/10.1007/s10593-019-02606-2)
112. Dubrovskiy A. V. Synthesis of Benzisoxazoles by the [3 + 2] Cycloaddition of in situ Generated Nitrile Oxides and Arynes / A. V. Dubrovskiy, C. Larock // Org. Lett. – 2010 - № 12 P. 1180-1183. DOI: [10.1021/ol902921s](https://doi.org/10.1021/ol902921s)
113. Stevens J. L. Regiocontrolled [3+2] quinone-nitrile oxide entry to type II polyketide building blocks / J. L Stevens. , T. D. Welton, J. P. Deville, V. Behar // Tetrahedron Lett. – 2003 - № 44 P. 8901–8903. doi:[10.1016/j.tetlet.2003.09.164](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.164)
114. Hylse O. A Concise Synthesis of Forskolin / O. Hylse, L. Maier, R. Kucera, T. Perecko, A. Svobodova // Angew. Chem. – 2017 - № 56 P. 12586 - 12589. Doi [10.1002/anie.201706809](https://doi.org/10.1002/anie.201706809)
115. Kanemasa S. Synthesis of Hydroximoyl Chlorides from Aldoximes and Benzyltrimethylammonium Tetrachloroiodate (BTMA ICl₄) / S. Kanemasa, H. Matsuda, A. Kamimura, T. Kakinami // Tetrahedron – 2000 №56. 1057 – 1064. Doi [10.1016/S0040-4020\(99\)01047-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)01047-9)
116. Yu G. J. 3-(Arylthiomethyl)isoxazole-4,5-dicarboxamides: Chemoselective Nucleophilic Chemistry and Insecticidal Activity / G.Yu , S. Iwamoto, L. Robins, J. C. Fettinger, T. C. Sparks // J. Agric. Food Chem. – 2009 № 57 P. 7422 -7426. DOI:[10.1021/jf901512t](https://doi.org/10.1021/jf901512t)

117. Han W.-J. Cu-Catalyzed Oxyalkynylation and Aminoalkynylation of Unactivated Alkenes: Synthesis of Alkynyl-Featured Isoxazolines and Cyclic Nitrones / W.-J. Han, Y.-R. Wang, J.-W Zhang, F. Chen, B. Zhou, B. Han // *Org. Lett.* – 2018 - № 20. 2960 – 2963. DOI: [10.1021/acs.orglett.8b01004](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01004)
118. Шатохина Н.С. Усовершенствованный метод получения 5-хлорметилизоксазолов из отходов производства эпихлоргидрина / Н.С. Шатохина, Е.В. Кондрашов // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Сборник тезисов в шести томах – Санкт-Петербург, 2019. – Т. 1. – С. 342.
119. Minakata S. Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and Their Cycloaddition // S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda // *Org. Lett.* – 2011 - № 13 P. 2966-2969. doi [10.1021/ol2010616](https://doi.org/10.1021/ol2010616)
120. Osamu M. Synthesis of isoxazolines and isoxazoles from aldoximes by the use of sodium bromite with organotin halide // M.Osamu, H. Nakamura, T. Kageyama, Y. Urata // *Tetrahedron Lett.* – 1989 - № 30 P. 3987-3990. doi [10.1016/S0040-4039\(00\)99302-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99302-X)
121. Jawalekar A.M. Synthesis of isoxazoles by hypervalent iodine-induced cycloaddition of nitrile oxides to alkynes // A.M. Jawalekar, E. Reubsaet, F.P.J.T. Rutjes, F.L Delft. // *Chem. Commun.* - 2011 - № 47 P. 3198–3200. doi [10.1039/c0cc04646a](https://doi.org/10.1039/c0cc04646a)
122. Hussain H. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry / H. Hussain, I.R. Green, I. Ahmed // *Chem. Rev.* – 2013 - № 113 P. 3329-3371. doi [10.1021/cr3004373](https://doi.org/10.1021/cr3004373)
123. Goulart H.A. Recent Advances in the Oxone-Mediated Synthesis of Heterocyclic Compounds / H.A. Goulart, Araujo D.R., Penteado F., Jacob R.G., Perin G., Lenardão E.J. // *Molecules* – 2021 № 26, 7523. Doi [10.3390/molecules26247523](https://doi.org/10.3390/molecules26247523)
124. Шилова А.Н. Усовершенствованный способ получения 5-(хлорметил)-изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена / А. Н. Шилова, Е. В. Кондрашов, Н. С. Шатохина // *ЖОрХ* - 2022 Т. 58 № 10 С. 1123-1128. DOI [10.31857/S051474922210](https://doi.org/10.31857/S051474922210)
125. Kitamura, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 05037*; *Chem. Abstr.* -1988 -№ 109, 73005j.
126. Xu J. Efficient Access to Isoxazoles from Alkenes / J. Xu, A.T. Hamme II. // *Synlett* – 2008- № 6 P. 0919–0923. doi [10.1055/s-2008-1042906](https://doi.org/10.1055/s-2008-1042906)
127. Simon R.C. Regio- and Stereoselective Monoamination of Diketones without Protecting Groups / R.C. Simon, B. Grischek, F. Zepeck, A. Steinreiber, F. Belaj, W. Kroutil // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012 - № 51. P.6713–6716. doi [10.1002/anie.201202375](https://doi.org/10.1002/anie.201202375)

128. Adembri G. Tetraacetylene and nitrile oxides: Synthesis of spirofuranisoxazoles / G. Adembri, A. Di Tommaso, L.R. Lampariello, M. Scotton // *J.Heterocycl. Chem.* – 1988 - № 25. P. 1621-1625 doi [10.1002/jhet.5570250605](https://doi.org/10.1002/jhet.5570250605)
129. Розенцвейг И. Б. 2 - Хлорпроп-2-ен-1-ил сульфиды в реакции дегидрохлорирования / И. Б. Розенцвейг, В. С. Никонова, Е. П. Леванова, Н. А. Корчевин // *ЖОрХ* - 2016 - Т. 52 Вып. 9. doi [10.1134/S1070428016090025](https://doi.org/10.1134/S1070428016090025)
130. Akhmetova V.R. Synthesis of Bis(Isoxazol-4-Ylmethylsulfanyl)Alkanes and Some Metal Complexes as a Hepatoprotective Agents/ V. R. Akhmetova, R. A. Galimova, N. S. Akhmadiev, A. M. Galimova, R. A. Khisamutdinov, G. M. Nurtdinova, E. F. Agletdinov, V. A. Kataev // *Adv. Pharm. Bull.* – 2018 - №8(2) P. 267-275. doi: [10.15171/apb.2018.031](https://doi.org/10.15171/apb.2018.031)
131. Cope O. J. The reduction of nitrobenzene by sodium sulphide in aqueous ethanol / O. Cope, R.K. Brown // *Can. J. Chem.* -1961 - № 39 P. 1695-1710. DOI: [10.1139/v61-217](https://doi.org/10.1139/v61-217)
132. Huber D. Selective reduction of aromatic / aliphatic nitro groups by sodium sulfide / D. Huber, G. Andermann, G. Leclerc // *Tetrahedron Lett.* – 1988 – Т 29 №. 6 P. 635-638. doi [10.1016/S0040-4039\(00\)80169-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80169-0)
133. A-jabbar Al-jumaili M. Efficient synthesis of 2,5-dicarbonyl derivatives of 3,4-ethylenedithiophene (EDTT) via addition-elimination reaction / Al-jumaili M. A-jabbar S. Woodward // *Tetrahedron* – 2017 - № 73 P. 5847-5852. doi [10.1016/j.tet.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.08.026)
134. Hegde G. Photo tuning of thiophene-2,5-dicarbohydrazide derivatives for their photoalignment ability – molecular modelling studies / G. Hegde, A.A. Murausky, A.A. Murauski, I.N. Kukhta, A.V. Adhikari, L. Komitov // *RSC Adv.* – 2015 - №5 P.79800-79806. doi [10.1039/C5RA12772F](https://doi.org/10.1039/C5RA12772F)
135. Rangnekar D. W. A convenient synthesis of ethyl 2-(4-nitrophenyl)-3,4-disubstituted and c-fused thiophene-5-carboxylates / D. W. Rangnekar, S. V. Mavlankar // *J. Heterocycl. Chem.* – 1991 - № 28 P. 1455-1457. doi [10.1002/jhet.5570280546](https://doi.org/10.1002/jhet.5570280546)
136. Rangnekar D. W. Synthesis of novel c-hetero-fused thiophene derivatives / D. W. Rangnekar, S. V. Mavlankar // *J. Heterocycl. Chem.* – 1991 - № 28 P. 1449-1451. doi [10.1002/jhet.5570280544](https://doi.org/10.1002/jhet.5570280544)
137. Hao Y. A highly stable and water-soluble fluorescent dye for fluorescence imaging of living cells / Y. Hao, M. Zheng, Y. Chen. // *J. Mater. Chem.* – 2014 -№2 P. 7369-7374. doi [10.1039/c4tb01210k](https://doi.org/10.1039/c4tb01210k)
138. Graff J. L. Photochemistry and photocatalytic activity of a polynuclear metal

- carbonyl hydride: dodecacarbonyltetrahydridotetraruthenium / J. L. Graff, M. S. Wrighton // J. Am. Chem. Soc. – 1980. - 102, №6, P. 2123–2125. doi.org/10.1021/ja00526a077
139. Backer H. J. Les acides dihalogène-méthanésulfoniques // Rec. Trav. Chim. – 1932. – №51. P. 981-987. doi.org/10.1002/recl.19260451109
140. Danehy J.P. Alkaline decomposition of organic disulfides. II. Alternative pathways as determined by structure / J.P. Danehy, W. E. Hunter // Org. Chem. – 1967. – № 32, 7, P. 2047–2053. doi.org/10.1021/jo01282a001
141. Venuti M. C. 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxane: a stable synthetic equivalent of anhydrous glyoxal // Synthesis – 1982 - № 1. P. 61-63. doi [10.1055/s-1982-29701](https://doi.org/10.1055/s-1982-29701)
142. Das S. An overview of metal-free synthetic routes to isoxazoles: the privileged scaffold / S. Das, K. Chanda // RSC Adv. - 2021 - № 11, 32680. DOI: [10.1039/d1ra04624a](https://doi.org/10.1039/d1ra04624a)
143. Pevarello P. An Improved Synthesis of Muscimol / P. Pevarello, Varasi M. // Synth. Commun. – 1992 -№ 22 P. 1939 -1948. DOI: [10.1080/00397919208021324](https://doi.org/10.1080/00397919208021324)
144. Da Rosa R. Synthesis and biological evaluation of isoxazolyl-sulfonamides: A non-cytotoxic scaffold active against Trypanosoma cruzi, Leishmania amazonensis and Herpes Simplex Virus / R. Da Rosa, L. A. Zimmermann, M. H. de Moraes, N. F. Zanchett Schneider, A. D. Schappo, C. M. . O. Simões, M. Steindel, E. P. Schenkel, L.S. C. Bernardes // Bioorg. Med.Chem. Lett. – 2018 № 28 P. 3381 – 3384. DOI: [10.1016/j.bmcl.2018.08.040](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.08.040)
145. Lei Y. Structure-Guided Design of the First Noncovalent Small-Molecule Inhibitor of CRM1 / Y. Lei, Q. An, X. Shen, M. Sui, C. Li, D. Jia, Y. Luo, Q. Sun // J. Med. Chem. – 2021 № 64 P. 6596 – 6607. [10.1021/acs.jmedchem.0c01675](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01675)
146. Haemers T. Synthesis of β - and γ -oxa isosteres of fosmidomycin and FR900098 as antimalarial candidates / T. Haemers, J. Wiesner, D. Gießmann, T.Verbrugghen, U. Hillaert, R. Ortmann, H. Jomaa, A. Link, M. Schlitzer, S.V. Calenbergh // Bioorg. Med. Chem. – 2008 - № 16, P. 3361-3371. doi:[10.1016/j.bmc.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.001)
147. Okawa T. Design, Synthesis, and Evaluation of the Highly Selective and Potent G-Protein-Coupled Receptor Kinase 2 (GRK2) Inhibitor for the Potential Treatment of Heart Failure / T. Okawa Y. Aramaki, M. Yamamoto, T. Kobayashi, S. Fukumoto, Y. Toyoda, T. Henta, A. Hata, S. Ikeda, M.Kaneko, I. D. Hoffman, B.-C. Sang, H. Zou, T. Kawamoto // J. Med. Chem. - 2017 № 60 P. 6942 – 6990. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.7b00443](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00443)
148. Верхотуров Е.В. Изотиуруниевые соли на основе изоксазола – новый тип

- блескообразователей в процессе электрохимического никелирования / Е.В. Верхотуров, Н.С. Шатохина, Н.Г. Сосновская // тезисы докл. Современные технологии и научно-технический прогресс. Ангарск 2021. С. 23-24
149. Singh G. A family of silatrane-armed triazole-encapped salicylaldehyde-derived Schiff bases: Synthesis, spectral analysis, and antimicrobial and quantum chemical evaluation / G. Singh, A. Arora, S. Rani, P. Kalra, D. Aulakh, M. Wriedt // *Appl Organomet. Chem.* – 2017 № 31 e3728. doi [10.1002/aoc.3728](https://doi.org/10.1002/aoc.3728)
150. Singh G. Incorporation of azo group at axial position of silatranes: synthesis, characterization and antimicrobial activity / G. Singh, A. Saroa, S. Girdhar, S. Rani, D. Choquesillo-Lazarte, S. Chandra Sahoo // *Appl. Organomet. Chem.* – 2015 - № 29 P. 549–555. doi [10.1002/aoc.3330](https://doi.org/10.1002/aoc.3330)
151. Adamovich S. N. Isoxazole derivatives of silatrane: synthesis, characterization, in silico ADME profile, prediction of potential pharmacological activity and evaluation of antimicrobial action / S. N. Adamovich, E. V. Kondrashov I. A. Ushakov, N.S. Shatokhina, E. N. Oborina, A. V. Vashchenko // *Appl. Organomet. Chem.* – 2020, № 34, e5976. DOI: [10.1002/aoc.5976](https://doi.org/10.1002/aoc.5976)
152. Laxminarayan R. Antibiotic resistance—the need for global solutions / R. Laxminarayan, A. Duse, C. Wattal, A.K.M. Zaidi, H.F.L. Wertheim, N. Sumpradit, E. Vlieghe, G.L. Hara, I.M. Gould, H. Goossens, C. Greko, A.D. So, M. Bigdeli, G. Tomson, W. Woodhouse, E. Ombaka, A.Q. Peralta, F.N. Qamar, F. Mir, S. Kariuki, Z.A. Bhutta, A. Coates, R. Bergstrom, G.D. Wright, E.D. Brown // *Lancet Infect. Dis.* – 2013 № 13 P. 1057-1098. doi: [10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
153. Laxminarayan R. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later / R. Laxminarayan, T. Van Boeckel, I. Frost, S. Kariuki, E.A. Khan, D. Limmathurotsakul, D.G.J. Larsson, G. Levy-Hara, M. Mendelson, K. Outtersson, S.J. Peacock, Y.- G. Zhu // *Lancet Infect. Dis.* – 2020 – № 20, e51-e60. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30003-7)
154. Barker C.A. Degradation of MAC13243 and studies of the interaction of resulting thiourea compounds with the lipoprotein targeting chaperone LolA / C.A. Barker, S.E. Allison, S. Zlitni, N.D. Nguyen, R. Das, G. Melacini, A.A. Capretta, E.D. Brown // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – № 23, P. 2426–2431. doi: [10.1016/j.bmcl.2013.02.005](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.005)
155. Шатохина Н. С. 5-Хлорметилизоксазолы – удобные строительные блоки для создания перспективных антибактериальных агентов / Н. С. Шатохина, Е. В. Кондрашов, Л. А. Беловежец // I Всероссийская школа – конференция по

- медицинской химии. Сборник тезисов докладов. Новосибирск, 2021.– С. 144.
156. Беловежец Л. А. Антимикробный потенциал новых водорастворимых производных изоксазола / Л. А. Беловежец, Е. В. Кондрашов, Н. С. Шатохина // 3-й Российский микробиологический конгресс. Сборник тезисов докладов. Псков, 2021 – С. 107.
157. Li W. Proline-rich antimicrobial peptides: potential therapeutics against antibiotic-resistant bacteria / W. Li, J. Tailhades, N.M. O'Brien-Simpson, F. Separovic, L. Otvos Jr., M.A. Hossain, J.D. Wade // *Amino Acids*. – 2014- № 46 P. 2287–2294. [10.1007/s00726-014-1820-1](https://doi.org/10.1007/s00726-014-1820-1)
158. Holfeld L. Proline-rich antimicrobial peptides show a long-lasting post-antibiotic effect on Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* / L. Holfeld, D. Knappe, R.Hoffmann // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018 - № 73 P. 933–941. doi:[10.1093/jac/dkx482](https://doi.org/10.1093/jac/dkx482)
159. Ciociola T. The activity of a mammalian proline-rich peptide against Gram-negative bacteria, including drugresistant strains, relies on a nonmembranolytic mode of action / T. Ciociola, L. Giovati¹, A. Giovannelli, S. Conti¹, M. Castagnola, A.Vitali // *Infect. Drug Resist.* – 2018 - №11 P.969–979. doi [10.2147/IDR.S165179](https://doi.org/10.2147/IDR.S165179)
160. Cleaver L. M. Evidence for Proline Utilization by Oral Bacterial Biofilms Grown in Saliva / L. M. Cleaver, R.V. Moazzez, G.H. Carpenter // *Front. Microbiol.* – 2021 № 11. 619968. doi [10.3389/fmicb.2020.619968](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.619968)
161. Turner R. Quantal responses and calculation of ED₅₀. In *Screening Methods in Pharmacology* // Acad.Press. – 1965 P. 60–68. [10.1016/B978-1-4832-3266-9.50009-8](https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-3266-9.50009-8)
162. Chen, H.-L. Synthesis of Halomethyl Isoxazoles/Cyclic Nitrones via Cascade Sequence: 1,2-Halogen Radical Shift as a Key Link / H.-L. Chen, D.Wei, J.-W.Zhang, C.-L. Li, W. Yu, B. Han, // *Org. Lett.* – 2018 № 20 P. 2906 – 2910. [10.1021/acs.orglett.8b00967](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00967)