

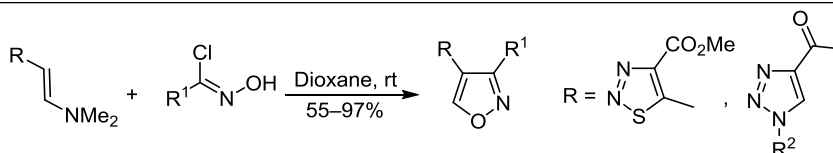
Синтез ансамблей изоксазолов с азолами в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения энаминов к нитрилоксидам

Илья В. Ефимов¹, Юрий М. Шафран¹, Наталья Н. Волкова¹,
Николай А. Беляев¹, Павел А. Слепухин^{1,2}, Василий А. Бакулев^{1*}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург 620137, Россия; e-mail: slepukhin@ios.uran.ru

Поступило 19.08.2016
Принято 26.09.2016



2-(1,2,3-Тиадиазол-5-ил)енамины и 3-(1,2,3-триазол-4-ил)енамины взаимодействуют при комнатной температуре с ароматическими гидроксамоилхлоридами с образованием исключительно 3-арил-4-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)- и 4-(1,2,3-триазол-4-ил-карбонил)изоксазолов с высокими выходами. Предполагаемый механизм включает генерирование *in situ* нитрилоксидов, которые вступают в реакцию диполярного (3+2)-циклоприсоединения с формированием изоксазольного цикла.

Ключевые слова: гидроксамоилхлориды, енамины, изоксазолы, региоселективность, циклоприсоединение.

Известно, что изоксазолы обладают широким спектром биологической активности.^{1–6} Кроме того, они применяются в качестве хемосенсоров, жидких кристаллов, лигандов для асимметрического синтеза, а также могут выступать удобными агентами в органическом синтезе.¹

Соединения типа **A** (рис. 1) являются антагонистами рецепторов тахикинина.⁷ Наряду с этим было обнаружено, что азолилизоксазолы типа **B** и **C** являются многообещающими кандидатами на роль противораковых средств.⁸ Производные триазола и тиадиазола способны к трансформациям цикла,^{9–11} поэтому их ансамбли с изоксазолом представляют интерес для органического синтеза. Для получения азолилизоксазолов типа **B** и **C** может быть использован метод, основанный на циклизации 2-азолил-1,3-дикарбонильных соединений с гидросиламином, а также цианометилазолов с гидроксамоилхлоридами.^{1,5,8,12–14} Реакция циклоприсоединения азолилацетиленов к нитрилоксидам¹⁵ могла бы быть альтернативным методом синтеза этого типа соединений, однако она имеет ограничения, связанные с доступностью исходных соединений. Таким образом разработка нового простого и эффективного метода синтеза 4-(азол-5-ил)изоксазолов, а также 4-(1,2,3-триазол-4-илкарбонил)изоксазолов является актуальной задачей.

Для ее решения мы исследовали реакцию енаминов с нитрилоксидами. Идеологически эта работа является развитием наших более ранних исследований в области реакций циклоприсоединения енаминов к другим 1,3-диполям, азидам.¹⁶ Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения енаминов и нитрилоксидов, генерированных *in situ*, применяется для получения 3,4-дизамещенных изоксазолов.^{17–19} Однако примеров взаимодействия 3-азолиленаминов с нитрилоксидами в литературе не представлено, за исключением нашего краткого сообщения.²⁰

В настоящей статье мы представляем результаты исследования реакции 3-(1,2,3-триазол-4-ил)енамин-

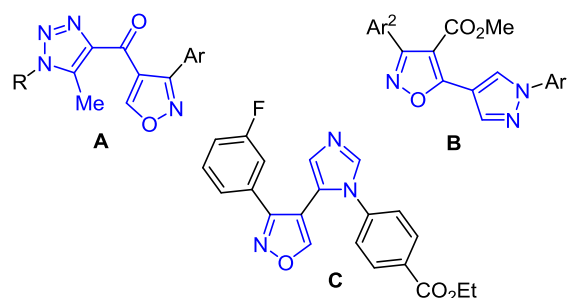
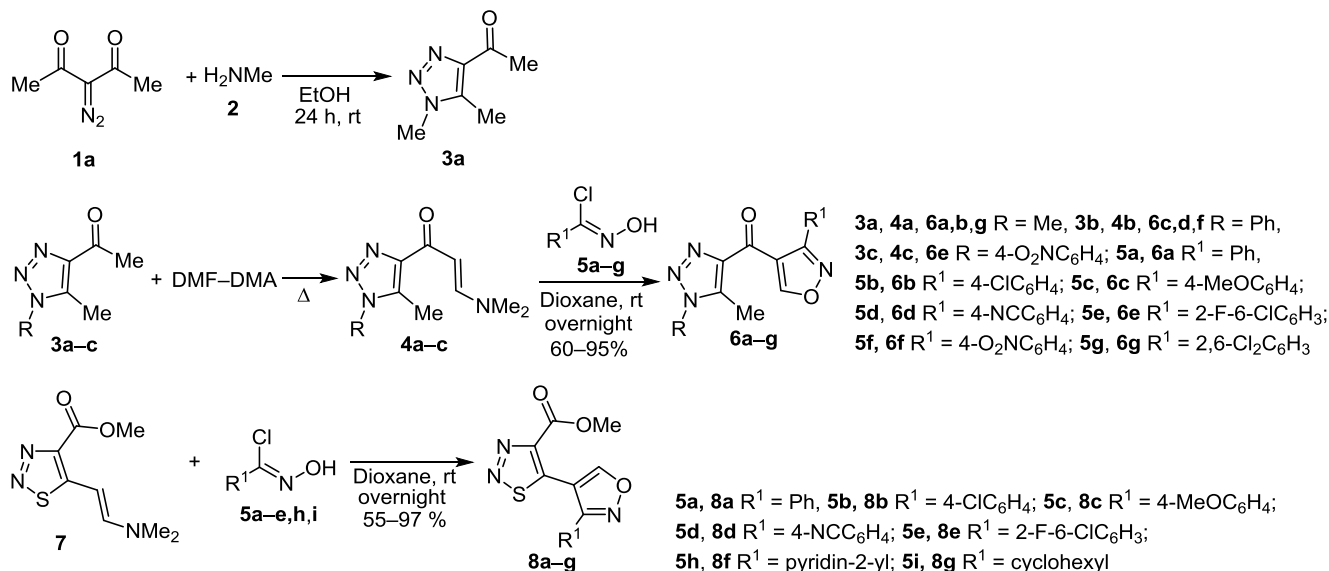


Рисунок 1. Биологически активные изоксазолы.

Схема 1



онов **4a–c** и 2-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)енамина **7** с ароматическими и циклоалифатическими гидроксамоилхлоридами **5a–i**.

Исходный 2-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)енамин **7** синтезирован по известной методике,²⁰ а 3-(1,2,3-триазол-4-ил)енамин-2-оны **4a–c** были получены аналогично, реакцией 1-замещенных 4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазолов **3a–c** с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМФА–ДМА, DMF–DMA) (схема 1). В свою очередь, триазол **3a** получен реакцией 2-диазоацетилацетона (**1a**) с метиламином (**2**) в этаноле, а триазолы **3b,c** – реакцией арилизидов с ацетилацетоном.²¹ Теоретически с ДМФА–ДМА могут реагировать как ацетильная группа, так и метильная группа в положении 5 1,2,3-триазолов **3a–c**. В случае 4-ацетил-1,5-диметил-1,2,3-триазола (**3a**) реакционный центр можно легко определить по исчезновению сигнала метила 4-ацетильной группы в спектре ЯМР ¹H енамина **4a** (при 2.61 м. д. в исходном соединении **3a**); при этом сигнал 5-метильного заместителя при 2.50 м. д. в спектре исходного соединения **3a** смещается незначительно (до 2.52 м. д. в спектре продукта **4a**). Для окончательного установления структуры соединения **4a** были проведены эксперименты 2D ¹H–¹³C НМВС. Отмечено, что сигнал, соответствующий α-атому водорода (7.68 м. д.), дает кросс-пики с атомами углерода диметиламиногруппы (37.4 и 44.9 м. д.), с β-атомом углерода (92.7 м. д.), а также с атомом углерода карбонильного фрагмента (181.5 м. д.). Таким образом, соединение **4a** имеет структуру именно енамина. С другой стороны, аналогично определить реакционный центр в триазоле **3c** на основании спектра ЯМР ¹H невозможно, поскольку сигналы метильной группы ацетильного фрагмента имеют очень близкие химические сдвиги (2.67 и 2.74 м. д. соответственно). В связи с этим для определения строения соединения **4c** проведены эксперименты 2D ¹H–¹³C НМВС. Отмечено, что сигнал, соответствующий α-атому водорода (7.76 м. д.), дает кросс-пики с атомами углерода диметиламиногруппы (40.8 м. д.),

с β-атомом углерода (92.8 м. д.), а также с атомом углерода карбонильного фрагмента (180.3 м. д.). Таким образом, соединение **4c** имеет структуру подобную структуре енамина **4a**. На основании КССВ (12.5–12.7 Гц) было определено, что протоны двойной связи в енаминах **4a–c** и **7** находятся в *транс*-положении.

Первым этапом исследований было изучение реакции 2-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)енамина **7** с гидроксамоилхлоридами ароматического (**5a–e**), гетероциклического (**5h**) и циклоалифатического (**5i**) рядов. При этом использованы условия реакции аналогичные описанным ранее.²⁰ Известно, что в реакциях енаминов с гидроксамоилхлоридами для генерирования нитрил-оксидов часто используют различные основания, такие как триэтиламин или диизопропилэтиламин. Мы обнаружили, что проведение реакции в отсутствие (метод I, экспериментальная часть) и в присутствии (метод II) триэтиламина приводит к аналогичным результатам. Во всех случаях бициклические тиадиазолилизоксазолы **8a–g** были получены с выходами 55–97% (схема 1). Мы предполагаем, что генерирование нитрилоксидов без добавления основания происходит за счет некоторой основности диметиламиногруппы в енаmine **7**. Выделяющийся при этом хлористый водород эффективно связывается эквивалентным количеством диметиламина, высвобождающегося в реакции. Проведение реакции при повышенной температуре приводит к снижению выхода вследствие образования побочных смолообразных продуктов. Известно, что образование ароматических изоксазолов в реакции енаминов с гидроксамоилхлоридами протекает через промежуточные 4,5-дигидроизоксазолы (изоксазолины).^{22,23} В некоторых случаях изоксазолины были выделены и охарактеризованы.²⁴ Однако во всех реакциях енамина **7** с гидроксамоилхлоридами **5** нами были получены исключительно ароматические тиадиазолилизоксазолы **8**.

Продуктов, региоизомерных соединениям **8**, а также образования изоксазолинов зафиксировано не было.

В подавляющем большинстве случаев описанные в литературе реакции енаминов с гидроксамоилхлоридами протекают региоселективно с образованием 3,4-дизамещенных изоксазолов. Изменение региоселективности наблюдается для реакции β -сульфониленаминов с нитрилоксидами алифатического и ароматического рядов.²⁵ В этой реакции образуются преимущественно 3,5-дизамещенные изоксазолы, а изомерные им 3,4-дизамещенные изоксазолы зафиксированы лишь как минорные продукты.²⁵ Поэтому в реакции енаминов **4**, содержащих в положении 3 высокоэлектроотрицательную триазолилкарбонильную группу, можно было ожидать нарушения региоселективности и образование смеси региоизомерных продуктов. Однако исследование реакции енаминов **4a–c** с гидроксамоилхлоридами **5a–g** показало, что аналогично реакциям 2-тиадиазолиленаминов во всех случаях образуются индивидуальные 3,4-дизамещенные изоксазолы **6a–g**, то есть нарушение региоселективности процесса не происходит (схема 1).

Мы предполагаем, что нитрилоксиды **X**, образующиеся в условиях реакции из гидроксамоилхлоридов **5**, вступают в реакцию диполярного циклоприсоединения к двойной связи енаминов **4** и **7** с образованием промежуточных изоксазолинов **Y**, которые в результате элиминирования диметиламина превращаются в ароматические изоксазолы **6** и **8** (схема 2). По аналогии с расчетами, проведенными для реакции спироциклических енаминов с нитрилоксидами,²⁶ мы считаем более вероятным перicyклический механизм образования изоксазолинов **Y** через переходное состояние **TS₂**. Вместе с тем для подтверждения этого механизма и исключения ступенчатого механизма через **TS₁** требуется проведение квантово-химических расчетов альтернативных путей 1 и 2.

Структуры полученных соединений подтверждена данными масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, в том числе данными экспериментов 2D HMBC и HSQC. В спектре 2D ¹H–¹³C HMBC соединения **8a** присутствует сигнал, соответствующий атому водорода при C-5 (9.52 м. д.), который дает кросс-пики с атомами углерода C-3 (159.7 м. д.), C-4 (105.8 м. д.) и C-5 (161.2 м. д.) образованного изоксазольного цикла. Аналогично в спектрах ЯМР ¹H изоксазолов **8a–f** присутствуют сигналы в области 9.42–9.85 м. д., характерные для протонов, связанных с атомам C-5 изокса-

зольного цикла. В то же время для изоксазолов **6a–g** аналогичные сигналы расположены в области 9.96–10.30 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C изоксазолов **8a–f** присутствуют сигналы в области 158.2–160.3 м. д., характерные для атома углерода C-3, и в области 105.6–107.6 м. д. – характерные для атома углерода C-4. Аналогичные сигналы в спектрах изоксазолов **6a–g** расположены в области 157.4–160.1 и 116.5–118.5 м. д. соответственно. Сравнение спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединений позволяет сделать вывод, что они принадлежат к одному классу соединений.

Структура соединения **6g** подтверждена данными РСА (рис. 2). Соединение кристаллизуется в хиральной пространственной группе симметрии, при этом асимметрия структуры обусловлена отклонением дихлорфенильного заместителя от плоскости гетероциклической системы (торсионный угол N(1)–C(7)–C(6)–C(1) 80.3°). Очевидно, что вращение дихлорфенильного заместителя относительно плоскости гетероцикла затруднено из-за стерического влияния атомов хлора. Тем не менее сильная анизотропия тепловых параметров атомов углерода указывает на наличие сильных либраций данного заместителя в плоскости фенильного кольца. Эффекты сопряжения в практически плоской бисгетероциклической системе выражены довольно ярко и проявляются в существенном выравнивании длин связей C–C и C–N. Существенно укороченные контакты в кристаллической упаковке отсутствуют.

Таким образом, на основе реакции азолсодержащих енаминов с гидроксамоилхлоридами разработан новый и эффективный метод получения изоксазолов, сопряженных с другими азольными циклами. Обнаружено, что реакция β -(1,2,3-тиадиазол-5-ил)- и β -(1,2,3-триазол-4-илкарбонил)енаминов с ароматическими гидроксамоилхлоридами приводит исключительно к 4-замещенным изоксазолам. Принимая во внимание результаты нашего предыдущего исследования, можно заключить, что область распространения реакции енаминов с нитрилоксидами достаточно широка. Реакция устойчива к введению в β -положение енаминов разнообразных пятичленных гетероциклов напрямую или через карбонильную группу и протекает гладко с гидроксамоилхлоридами, содержащими разнообразные ароматические заместители, пиридил- и циклогексилгруппы. С помощью

Схема 2

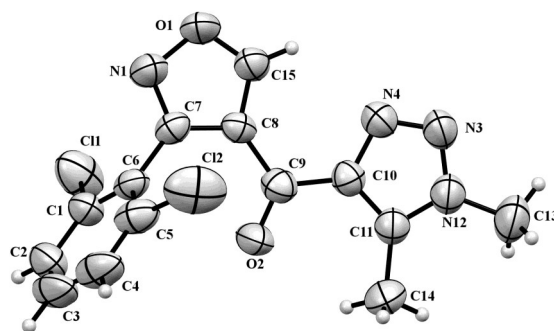
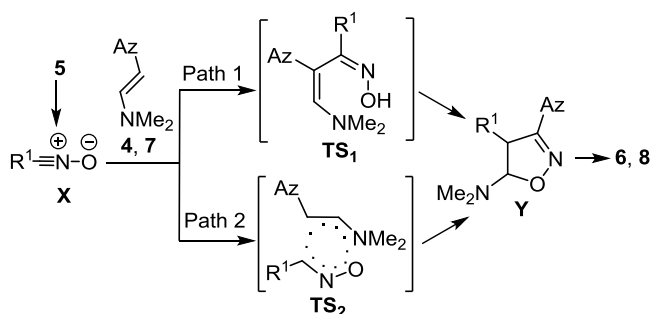


Рисунок 2. Молекулярное строение соединения **6g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

этой реакции с высокими выходами были получены бициклические ансамбли изоксазола с другими пятичленными гетероциклами: 1,2,3-триазолом, 1,2,3-тиадиазолом, изотиазолом и оксадиазолом.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha (HfVO, ZnSe). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra в режиме электронной ионизации (газ носитель гелий, температура ионного источника 200 °С, температура интерфейса детектора 150 °С, энергия ионизирующих электронов 70 эВ) методом прямого ввода образца в ионный источник. Элементный анализ проведен на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3.

Все растворители подготовлены по стандартным методикам, использован петролейный эфир фракции 70–100 °С. Диазоацетилацетон (**1a**) получен по методике.²⁷ Енамин **7** синтезирован по методике.²⁰ Гидроксамоилхлориды **5** синтезированы по методике.²⁸ 1-Арил-4-ацетил-5-метил-1,2,3-триазолы **3b,c** были синтезированы аналогично методике.²¹

1-(1,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-он (3a). Через раствор 1.26 г (10 ммоль) диазоацетилацетона (**1a**) в 5 мл EtOH пропускают ток метиламина (**2**)* в течение 2 ч. При этом реакционная смесь разогревается и темнеет, наблюдается выделение азота. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 1 сут и упаривают в вакууме досуха. Остаток обрабатывают горячим гептаном (3 × 20 мл), экстракт концентрируют при пониженном давлении до 15 мл, нагревают до кипения и охлаждают, образующийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1.28 г (65%), бесцветные иглы, т. пл. 106–107 °С (гептан) (т. пл. 102–103 °С^{31,32}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.50 (3H, с, CH_3); 2.61 (3H, с, CH_3); 3.91 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 8.9 (5-CH_3); 27.5 ($\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$); 34.1 (1-CH_3); 136.9; 143.6; 194.2 ($\text{C}(\text{=O})\text{Me}$). Найдено, %: С 51.61; Н 6.69; N 30.37. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 51.79; Н 6.52; N 30.20.

(E)-3-(Диметиламино)-1-(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (4a). Смесь 1.39 г (10 ммоль) 4-ацетил-1,5-диметил-1,2,3-триазола (**3a**) и 5 мл ДМФА–ДМА кипятят в течение 230 мин (исходный триазол растворяется вскоре после нагрева). Реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, остаток охлаждают, обрабатывают 10 мл петролейного эфира, отфильтровывают. Осадок кристаллизуют из бензола – петролейного эфира. Выход 2.20 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.52 (3H, с, CH_3); 2.87 (3H, с) и 3.13 (3H, с,

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.92 (3H, с, NCH_3); 6.01 (1H, д, $J = 12.6$, $\beta\text{-CH}$); 7.68 (1H, д, $J = 12.6$, $\alpha\text{-CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 9.0 (NCH_3); 34.4 (CH_3); 37.4, 44.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 92.7 ($\beta\text{-CH}$); 136.0 (C-5); 144.1 (C-4); 153.3 ($\alpha\text{-CH}$); 181.5 (C=O). Найдено, %: С 55.82; Н 7.11; N 28.62. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 55.65; Н 7.27; N 28.85.

3-(Диметиламино)-1-(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (4b). Раствор 2.01 г (10 ммоль) 1-(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (**3b**) в 5 мл ДМФА–ДМА нагревают при 120 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме, остаток обрабатывают 10 мл петролейного эфира, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола – петролейного эфира. Выход 2.40 г (94%), коричневые кристаллы, т. пл. 95–97 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, с, CH_3); 2.98 (3H, с) и 3.14 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.30 (1H, д, $J = 12.6$, $\beta\text{-CH}$); 7.42–7.50 (2H, м, H Ph); 7.50–7.61 (3H, м, H Ph); 7.87 (1H, д, $J = 12.6$, $\alpha\text{-CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 10.3; 37.4; 45.1; 93.7; 125.3; 129.5; 129.6; 135.9; 136.3; 144.6; 153.4; 182.6. Найдено, %: С 65.86; Н 6.44; N 21.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 65.61; Н 6.29; N 21.86.

3-(Диметиламино)-1-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]проп-2-ен-1-он (4c). Раствор 404 мг (1.0 ммоль) 1-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этан-1-она (**3c**) в 3 мл ДМФА–ДМА кипятят в течение 50 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл Et_2O и 10 мл PhH. Целевой продукт экстрагируют из осадка 3 × 10 мл кипящего диоксана с фильтрацией от нерастворимых примесей, фильтрат упаривают досуха. Остаток заливают 3 мл горячего EtOH. Суспензию охлаждают при перемешивании до комнатной температуры и дополнительно перемешивают в течение 30 мин, осадок отфильтровывают и сушат. Выход 325 мг (66%), желтые кристаллы, т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.62 (3H, с, CH_3); 2.91 (3H, с) и 3.17 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.08 (1H, д, $J = 12.6$, $\beta\text{-CH}$); 7.76 (1H, д, $J = 12.6$, $\alpha\text{-CH}$); 7.96 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.46 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 9.1; 40.8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 92.8 ($\beta\text{-CH}$); 124.3; 125.7; 135.6; 140.0; 144.0; 147.4; 152.8 ($\alpha\text{-CH}$); 180.3. Найдено, %: С 55.62; Н 5.16; N 23.39. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55.81; Н 5.02; N 23.24.

(1,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(3-фенилизоксазол-4-ил)метанон (6a). Метод I. К 195 мг (1.0 ммоль) соединения **4a** добавляют 186 мг (1.2 ммоль) фенилгидроксамоилхлорида (**5a**), приливают 2 мл сухого диоксана и перемешивают в течение 12 ч при 25 °С. Реакционную смесь упаривают, приливают 10 мл гексана, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 5 мл EtOH. Выход 160 мг (60%), т. пл. 100–102 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (C=O), 1545, 1440, 1130. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.57 (3H, с, CH_3); 4.03 (3H, с, CH_3); 7.42–7.54 (3H, м, H Ar); 7.66–7.69 (2H, м, H Ar); 9.96 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 8.8; 34.2; 117.7; 127.9; 128.2; 129.1; 129.8; 139.5; 142.4; 161.1; 166.2; 178.6. Найдено, %:

* В качестве источника метиламина (**2**) можно использовать также 2.7 г (40 ммоль) гидрохлорида метиламина и 1.2 г (30 ммоль) едкого натра, добавляемых последовательно.

C 62.86; H 4.33; N 20.71. C₁₄H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 62.68; H 4.51; N 20.88.

(1,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)[3-(4-хлорфенил)изоксазол-4-ил]метанон (6b) получают аналогично соединению **6a**. Выход 202 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 173–175 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1657 (C=O), 1578, 1485, 1381, 1130. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.57 (3H, с, CH₃); 4.03 (3H, с, CH₃); 7.49 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.68 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 9.99 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 8.8; 34.2; 117.7; 126.8; 128.3; 131.0; 134.8; 139.6; 142.3; 160.3; 166.4; 178.5. Найдено, %: C 55.41; H 3.89; N 18.69. C₁₄H₁₁ClN₄O₂. Вычислено, %: C 55.55; H 3.66; N 18.51.

(5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)[3-(4-метоксифенил)изоксазол-4-ил]метанон (6c). Метод II. К 256 мг (1 ммоль) соединения **4c** добавляют 222 мг (1.2 ммоль) фенилгидроксамоилхлорида (**5a**), приливают 2 мл сухого диоксана, добавляют 147 мкл (1.5 ммоль) триэтиламина и перемешивают в течение 12 часов при 25 °С. Реакционную смесь упаривают, приливают 10 мл гексана, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 5 мл EtOH. Выход 340 мг (94%, метод I), 342 мг (95%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (C=O), 1249, 880. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.55 (3H, с, CH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 7.06 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.64–7.70 (7H, м, H Ar); 10.07 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 10.0; 55.3; 113.8; 117.5; 119.8; 125.5; 129.8; 130.3; 130.6; 134.8; 140.0; 142.6; 160.6; 160.7; 166.5; 178.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 360 [M]⁺ (30), 331 (5), 174 (7), 146 (17), 118 (92), 77 (100), 51 (23). Найдено, %: 66.48; H 4.65; N 15.72. C₂₀H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: C 66.66; H 4.48; N 15.55.

4-{4-[5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-карбонил}изоксазол-3-ил}бензонитрил (6d) получают аналогично соединению **6a**. Выход 308 мг (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–161 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3122, 2226 (C≡N), 1635 (C=O), 1137, 886. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, CH₃); 7.59–7.66 (5H, м, H Ph); 7.89 (4H, м, H Ar); 10.15 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 9.9; 112.6; 117.8; 118.3; 125.4; 129.7; 130.1; 130.2; 132.1; 132.5; 134.7; 140.0; 142.3; 160.1; 166.6; 178.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 355 [M]⁺ (9), 327 (17), 169 (17), 130 (19), 118 (91), 102 (28), 77 (100), 51 (35). Найдено, %: C 67.79; H 3.78; N 19.84. C₂₀H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: C 67.60; H 3.69; N 19.71.

[5-Метил-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-[3-(6-фтор-2-хлорфенил)изоксазол-4-ил]метанон (6e) получают аналогично соединению **6a**. Выход 277 мг (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1651 (C=O), 1519 (NO₂ as), 1342 (NO₂ s), 1129. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.62 (3H, с, CH₃); 7.33 (1H, с, H Ar); 7.45 (1H, д, *J* = 6.1, H Ar); 7.61 (1H, д, *J* = 6.1, H Ar); 7.92–8.04 (2H, м, H Ar); 8.41–8.54 (2H, м, H Ar); 10.30 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 9.9; 114.6; 116.5; 118.9; 125.3; 125.6; 126.7; 132.7; 133.8; 139.6; 140.7; 142.1; 148.1; 154.3; 160.0; 166.2; 177.5. Найдено, %:

C 53.19; H 2.44; N 16.57. C₁₉H₁₁ClFN₃O₄. Вычислено, %: C 53.35; H 2.59; N 16.37.

(5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)[3-(4-нитрофенил)изоксазол-4-ил]метанон (6f) получают аналогично соединению **6a**. Выход 281 мг (75%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3175, 1645 (C=O), 1519 (NO₂ as), 1345 (NO₂ s), 1137, 882. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (3H, с, CH₃); 7.62–7.68 (5H, м, H Ph); 7.96 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.35 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 10.21 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 9.5; 117.8; 122.8; 125.0; 129.4; 129.9; 130.3; 134.1; 134.6; 139.6; 142.1; 148.3; 159.5; 166.0; 178.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 375 [M]⁺ (8), 347 (18), 189 (9), 143 (23), 118 (95), 77 (100), 51 (27). Найдено, %: C 60.89; H 3.65; N 18.54. C₁₉H₁₃N₅O₄. Вычислено, %: C 60.80; H 3.48; N 18.66.

(1,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)[3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил]метанон (6g) получают аналогично соединению **6a**. Выход 212 мг (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 200–203 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=O), 1562, 1434, 1120. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.52 (3H, с, CH₃); 4.02 (3H, с, CH₃); 7.55 (3H, с, H Ar); 10.21 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 8.6; 34.1; 118.5; 127.3; 128.1; 132.0; 134.1; 139.6; 141.5; 157.4; 165.7; 177.4. Найдено, %: C 49.71; H 2.82; N 16.92. C₁₄H₁₀Cl₂N₄O₂. Вычислено, %: C 49.87; H 2.99; N 16.62.

Метил-5-(3-фенилизоксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8a). К 213 мг (1.0 ммоль) енамина **7** добавляют 186 мг (1.2 ммоль) фенилгидроксамоилхлорида (**5a**), приливают 2 мл сухого 1,4-диоксана и перемешивают при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривают, затирают в 10 мл гексана, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 10 мл EtOH. Выход 193 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1712, 1453, 1332, 1205. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.70 (3H, с, OCH₃); 7.33–7.40 (2H, м, H Ph); 7.41–7.55 (3H, м, H Ph); 9.46 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 52.5 (OCH₃); 105.8 (C-4); 126.9; 127.9; 129.0; 130.3; 148.4; 149.8; 159.7 (C-3); 160.0 (C=O); 161.2 (C-5)*. Найдено, %: C 54.45; H 3.31; N 14.41. C₁₃H₉N₃O₃S. Вычислено, %: C 54.35; H 3.16; N 14.63.

Метил-5-[3-(4-хлорфенил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8b) получают аналогично соединению **8a**. Выход 228 мг (71%), т. пл. 144–145 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731, 1600, 1443, 1412, 1125. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.69 (3H, с, OCH₃); 7.40 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 9.47 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 53.0 (OCH₃); 106.3; 126.4; 129.7; 130.3; 135.8; 148.7; 150.3; 159.7; 160.2; 161.9. Найдено, %: C 48.45; H 2.62; N 13.01. C₁₃H₈ClN₃O₃S. Вычислено, %: C 48.53; H 2.51; N 13.06.

Метил-5-[3-(4-метоксифенил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8c) получают аналогично соединению **8a**. Выход 307 мг (97%), бесцветные

* Отнесение сделано на основании данных эксперимента 2D ¹H-¹³C HMBC.

кристаллы, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712, 1606, 1448, 1174. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 6.97 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.29 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 9.42 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 53.0 (OCH_3); 55.8 (OCH_3); 106.2 (C-4); 115.0 (C Ar); 119.4 (C Ar); 130.0 (C Ar); 149.2 (C-5'); 150.4 (C-4'); 160.3 (C Ar); 160.3 (C-3'); 161.3 (C=O); 161.5 (C-5). Найдено, %: C 52.85; H 3.29; N 13.44. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52.99; H 3.49; N 13.24.

Метил-5-[3-(4-цианофенил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8d) получают аналогично соединению **8a**. Выход 240 мг (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–193 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2223, 1744, 1495, 1173. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.70 (3H, с, OCH_3); 7.60 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.82 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 9.46 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 53.0 (OCH_3); 106.4 (C-4); 113.5 (CN); 118.7 (C Ar); 129.3 (C Ar); 132.3 (C Ar); 133.5 (C Ar); 148.5 (C-5'); 150.3 (C-4'); 159.4 (C-3'); 160.1 (C=O); 162.2 (C-5). Найдено, %: C 53.92; H 2.45; N 17.89. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.84; H 2.58; N 17.94.

Метил-5-[3-(6-фтор-2-хлорфенил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8e) получают аналогично соединению **8a**. Выход 322 мг (95%), т. пл. 236–238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1723, 1421, 1328, 1128. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 3.84 (3H, с, OCH_3); 7.44–7.58 (2H, м, H Ar); 7.72–7.78 (1H, м, H Ar); 9.85 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 52.9 (OCH_3); 107.6 (C-4); 114.2; 115.4; 126.3; 133.9; 134.3; 147.4; 149.0; 156.4; 160.0; 161.4; 161.9. Найдено, %: C 45.82; H 2.22; N 12.14. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 45.96; H 2.08; N 12.37.

Метил-5-[3-(пиридин-2-ил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8f) получают аналогично соединению **8a**. Выход 158 мг (55%), т. пл. 148–149 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718, 1470, 1330, 1205. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 3.64 (3H, с, OCH_3); 7.44–7.47 (1H, м, H Ar); 7.93–8.04 (2H, м, H Ar); 8.43–8.50 (1H, м, H Ar); 9.44 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 52.3 (OCH_3); 105.7 (C-4); 122.6; 125.2; 137.8; 147.1; 148.8; 149.2; 150.6; 158.2 (C-3'); 160.1 (C=O); 161.9 (C-5). Найдено, %: C 50.13; H 2.63; N 19.55. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.00; H 2.80; N 19.43.

Метил-5-(3-циклогекселизоксазол-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (8g) получают аналогично соединению **8a**. Выход 200 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 76–78 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.11–1.41 (4H, м, H *cyclo*-Hex); 1.41–1.63 (2H, м, H *cyclo*-Hex); 1.63–1.91 (4H, м, H *cyclo*-Hex); 2.57–2.70 (1H, м, H *cyclo*-Hex); 3.95 (3H, с, OCH_3); 9.19 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.7; 26.2; 31.7; 35.9; 53.3; 65.0; 105.6; 149.2; 149.5; 159.4; 160.9. Масс-спектр, m/z : 293 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 53.17; H 5.23; N 14.25. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.23; H 5.15; N 14.32.

Рентгеноструктурное исследование соединения 8g. Кристаллы соединения **8g** ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, M 337.161) получены кристаллизацией из этанола. PCA проведено на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-

детектором Xcalibur 3 по стандартной процедуре (ω -сканирование с шагом 1° на монохроматизированном MoK α -излучении). Дифракционные данные для соединения получены при 295(2) К, введена эмпирическая поправка на поглощение. Расшифровка и уточнение структуры проведено с использованием программного пакета Olex2.²⁹ Структуры определены прямым статистическим методом по программе ShelXS²⁷ и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов по программе ShelXL.³⁰ Атомы водорода связей C–H помещены в изотропном приближении. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1508884).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-03-01033) и Министерства образования и науки (гос. задание 4.1626.2014/К).

Список литературы

- Gioni, D.; Cordero, F. M.; Machetti, F. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press: Oxford, 2008, vol. 4, p. 365.
- Gehling, V. S.; Hewitt, M. C.; Vaswani, R. G.; Leblanc, Y.; Côté, A.; Nasveschuk, C. G.; Taylor, A. M.; Harmange, J.-C.; Audia, J. E.; Pardo, E.; Joshi, S.; Sandy, P.; Mertz, J. A.; Sims, R. J.; Bergeron, L.; Bryant, B. M.; Bellon, S.; Poy, F.; Jayaram, H.; Sankaranarayanan, R.; Yellapantula, S.; Srinivasamurthy, N. B.; Birudukota, S.; Albrecht, B. K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 835.
- Di Nunno, L.; Vitale, P.; Scilimati, A.; Tacconelli, S.; Patrignani, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4881.
- Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Rostovskii, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335.
- Girardin, M.; Dolman, S. J.; Lauzon, S.; Ouellet, S. G.; Hughes, G.; Fernandez, P.; Zhou, G.; O'Shea, P. D. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1073.
- Brodney, M. A.; Beck, E. M.; Butler, C. R.; Barreiro, G.; Johnson, E. F.; Riddell, D.; Parris, K.; Nolan, C. E.; Fan, Y.; Atchison, K.; Gonzales, C.; Robshaw, A. E.; Doran, S. D.; Bundesmann, M. W.; Buzon, L.; Dutra, J.; Henegar, K.; La Chapelle, E.; Hou, X.; Rogers, B. N.; Pandit, J.; Lira, R.; Martinez-Alsina, L.; Mikochik, P.; Murray, J. C.; Ogilvie, K.; Price, L.; Sakya, S. M.; Yu, A.; Zhang, Y.; O'Neill, T. J. *Med. Chem.* **2015**, *58*, 3223.
- Amegadzie, A. K.; Gardinier, K. M.; Hembre, E. J. Hong, J. E.; Jungheim, L. N.; Muehl, B. S.; Remick, D. M.; Robertson, M. A.; Savin, K. A. WO Patent 2003091226.
- Leban, J.; Tasler, S.; Saeb, W.; Chevrier, C. WO Patent 2012101263; *Chem. Abstr.* **2012**, *158*, 17532d.
- Bakulev, V. A.; Tarasov, E. V.; Morzherin, Y. Y.; Luyten, I.; Toppet, S.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 850.
- Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Mokrushin, V. S.; Petrosyan, V. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7329.
- Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 811. [Химия гетероцикл. соединений **1986**, 1011.]
- Buettelmann, B.; Han, B.; Knust, H.; Thomas, A. WO Patent 2007074078; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 143428.
- Thorarensen, A.; Ruble, C. J.; Fisher, J. F.; Romero, D. L.; Beauchamp, T. J.; Northuis, J. M. WO Patent 2004018428; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 235498.

14. Eiden, F.; Patzelt, G. *Arch. Pharm.* **1986**, 319, 242.
15. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.
16. Bakulev, V. A.; Efimov, I. V.; Belyaev, N. A.; Rozin, Yu. A.; Volkova, N. N.; El'tsov, O. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 47, 1593. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1900.]
17. Al-Shiekh, M. A.; Salah El-Din, A. M.; Hafez, E. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res., Synop.* **2004**, 174.
18. Jones, R. C. F.; Dawson, C. E.; O'Mahony, M. J. *Synlett* **1999**, 873.
19. Jones, R. C. F.; Pillainayagam, T. A. *Synlett* **2004**, 2815.
20. Bakulev, V. A.; Efimov, I. V.; Belyaev, N. A.; Zhidovinov, S. S.; Rozin, Yu. A.; Volkova, N. N.; Khabarova, A. A.; El'tsov, O. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1880. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 2002.]
21. Harjinder, S.; Jayant, S.; Jitender, K. *RSC Adv.* **2013**, 3, 22360.
22. Krompiec, S.; Bujak, P.; Szczepankiewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6071.
23. Bujak, P.; Krompiec, S.; Malarz, J.; Krompiec, M.; Filapek, M.; Danikiewicz, W.; Kania, M.; Gebarowska, K.; Grudzka, I. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5972.
24. Rao, K. R.; Nageswar, Y. V. D.; Sattur, P. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 255.
25. Peša, N.; Welch, C. J.; Boa, A. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 599.
26. Caramella, P. A.; Corsico, C.; Corsaro, A.; Monto D. D.; Albin, F. M. *Tetrahedron* **1982**, 38, 173.
27. Regitz, M.; Liedhegener, A. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3128.
28. Lemercier, B. C.; Pierce, J. G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2321.
29. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
30. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
31. Melo, J. O. F.; Ratton, P. M.; Augusti, R.; Donnici, C. L. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 369.
32. Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7079.