

Э. Лукевиц, П. Арсенян, И. Шестакова

**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ
СИЛИЛ- И КАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОКСАЗОЛОВ**

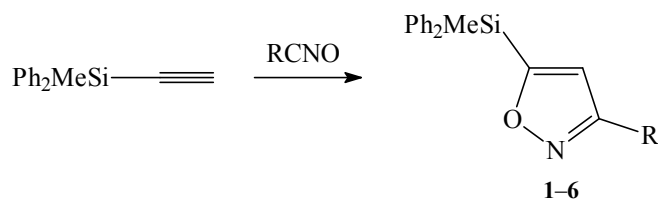
Различные дифенилметилсилил- и карбонилзамещенные изоксазолы получены реакцией [2+3]-диполярного циклоприсоединения окисей нитрилов к дифенилметилсилил-, гидроксиметил-, метоксиметил- и этоксикарбонилацетиленам. Обнаружено, что полученные изоксазолы обладают средней цитотоксичностью на линиях клеток HT-1080 и MG-22A. Наибольший уровень активности показал 3-метил-5-дифенилметилсилилизоксазол.

Ключевые слова: изоксазол, кремний, силильная группа, циклоприсоединение, цитотоксичность.

Производные изоксазола вызывают интерес как ценные синтоны в органическом синтезе и потенциально биологически активные вещества [1–3]. Силил- и гермилзамещенные изоксазолы проявляют широкий спектр биологической активности. Триэтилсилил-, триэтилгермил-, триэтилгермилметил-, фенилдиметилсилил- и силатранилизоксазолины показали высокий уровень вазодилатирующей, антитромботической и кардиопротекторной активности. Так, 3-(5'-триэтилгермил-3'-изоксазолинил)пиридин гидрохлорид предотвращает нарушение ритма сердца при ишемии [4, 5]. Силил- и гермиллизоксазолины обладают средней токсичностью и слабвыраженной цитотоксичностью, а также достаточно высокой психотропной активностью [6]. Напротив, силильные производные 4,4-диоксо-3а,6а-дигидротиено[2,3-*d*]изоксазолинов-2 обладают выраженной цитотоксичностью, особенно на линиях MG-22A (мышинная гепатома) и HT-1080 (фибросаркома человека) [7].

Целью данной работы является получение и исследование цитотоксичности дифенилметилсилил- и карбониллизоксазолов.

Реакции [2+3]-диполярного циклоприсоединения окисей нитрилов к дифенилметилэтинилсилану протекают с образованием дифенилметилсилилзамещенных изоксазолов (табл. 1). Согласно данным ГЖХ, ВЭЖХ и масс-спектрометрического анализа, в реакциях циклоприсоединения образуется только один продукт. По данным ЯМР ¹H анализа, региоспецифично образуются 5-дифенилметилсилилзамещенные изоксазолы.



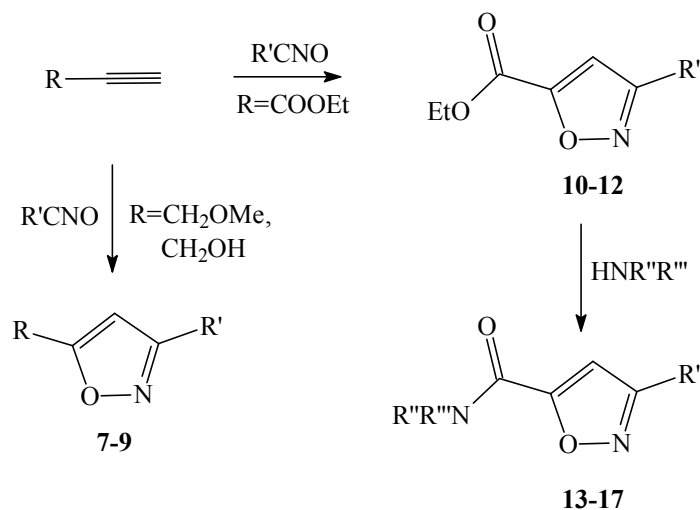
Синтез дифенилметилсилилзамещенных изоксазолов 1–6

Соединение	R	Время реакции, ч	Температура, °C	Выход, %
1	Me	4	80	71
2	Ph	2	20	80
3	4-(F ₃ C)C ₆ H ₄	2	20	75
4	2-Py	5	20	58
5	3-Py	5	20	55
6	4-Py	5	20	64

Для получения 3-метил-5-дифенилметилсилилизоксазола **1** использовался метод Мукайамы [8]. Реакцию проводили в бензоле, добавляя по каплям нитроэтан с каталитическим количеством триэтиламина к смеси этинилсилана и двойного эквивалента фенилизоцианата. О протекании реакции свидетельствует выделение CO₂ и выпадение в осадок дифенилмочевины.

Изоксазолы, содержащие в положении 3 арильную группу **2–6**, получают при добавлении по каплям хлорангида арилгидроксамовой кислоты к раствору силилацетилена и эквимолярного количества триэтиламина в эфире. О начале реакции свидетельствует выпадение осадка гидрохлорида триэтиламина. Циклоприсоединение замещенных хлорангидридов бензгидроксамовых кислот к дифенилметилэтинилсилану проходит с более высокими выходами, чем пиридиновых аналогов, вследствие пониженной растворимости последних в бензоле.

Сигнал ароматического протона изоксазольного кольца H(4) в спектре ЯМР ¹H находится в пределах 6.26–6.84 м. д. Метильная группа силильного заместителя дает сигнал в районе 0.80–0.91 м. д. Смещение сигнала в сторону более слабого поля вызывается введением в положение 3 ароматического заместителя (табл. 3).

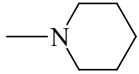


Диполярное присоединение окисей нитрилов к пропаргиловому спирту, метилпропаргиловому эфиру и этиловому эфиру пропиоловой кислоты проходит с образованием 5-замещенных изоксазолов **7–17** с хорошими выходами (55–90%).

Реакцию проводят при комнатной температуре в бензоле и добавлении по каплям раствора триэтиламина к смеси хлорангидрида арилгидроксамовой кислоты и эквимолярного количества производного ацетилена. Полученные этиловые эфиры изоксазолкарбоновых кислот **10–12** превращают в соответствующие амиды обычным методом, растворяя в этиловом спирте с пятикратным избытком амина и оставляя на 3–4 дня. В результате были получены амиды изоксазолкарбоновых кислот **13–17** с удовлетворительными выходами (табл. 2). Спектры ЯМР ^1H полученных продуктов представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 2

Данные по получению карбонилзамещенных изоксазолов **7–17**

Соединение	R	R'	R''	R'''	Выход, %
7	CH ₂ OMe	2-MeOC ₆ H ₄			90
8	CH ₂ OH	2-MeOC ₆ H ₄			80
9	CH ₂ OMe	3-Py			67
10	COOMe	2-MeOC ₆ H ₄			86
11	COOEt	2-CHF ₂ OC ₆ H ₄			80
12	COOEt	3-Py			55
13		2-MeOC ₆ H ₄	Me	Me	65
14		2-CHF ₂ OC ₆ H ₄	Me	Me	65
15		3-Py	Me	Me	62
16		3-Py			50
17		3-Py	H	CH ₂ Ph	42

Для части синтезированных веществ исследованы цитотоксические свойства *in vitro* в отношении двух линий опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (мышьяная гепатома). Концентрации веществ, обеспечивающие 50% гибель клеток *in vitro* (TD₅₀) (табл. 4), были определены с помощью стандартной методики по интенсивности окрашивания клеточных мембран кристаллическим фиолетовым и митохондриальных энзимов бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия [9–11].

В ряду 5-дифенилметилсилилизоксазолов **1–6** наибольший цитотоксический эффект был обнаружен у 3-метилзамещенного изоксазола **1**. Фенилзамещенные аналоги **2, 3** не обладают цитотоксичностью, а 3- и 4-пиридилпроизводные **5** и **6** показали среднюю активность. При замещении метоксиметильной группы в положении 5 в соединении **7** на этоксикарбонильную и аминокарбонильную происходит понижение цитотоксичности до полного ее отсутствия в случае 3-(3'-пиридил)-5-пиперидинокарбонилизоксазола (**16**).

Спектры ЯМР ^1H соединений 1–17

Соединение	Химический сдвиг, м. д.
1	0.80 (3H, c, MeSi); 2.24 (3H, c, Me); 6.26 (1H, c, CH); 7.31–7.50 (10H, м, аром.).
2	0.87 (3H, c, MeSi); 6.73 (1H, c, CH); 7.31–7.86 (15H, м, аром.).
3	0.89 (3H, c, MeSi); 6.76 (1H, c, CH); 7.32–7.71 (14H, м, аром.).
4	0.90 (3H, c, MeSi); 6.84 (1H, c, CH); 7.34–7.52 (12H, м, аром.); 7.91 (1H, т д, $J = 2$, $J = 8$ Гц, CH); 8.56 (1H, д д, $J = 2$, $J = 6$ Гц, CH)
5	0.91 (3H, c, MeSi); 6.80 (1H, c, CH); 7.30–7.50 (11H, м, аром.); 8.13 (1H, т д, $J = 2$, $J = 8$ Гц, CH); 8.64 (1H, д д, $J = 2$, $J = 6$ Гц, CH); 8.99 (1H, д, $J = 2$ Гц, CH)
6	0.90 (3H, c, MeSi); 6.83 (1H, c, CH); 7.30–7.50 (10H, м, аром.); 8.64 (2H, д д, $J = 6.8$ Гц, 2CH); 9.05 (2H, д д, $J = 6.8$ Гц, 2CH)
7	3.45 (3H, c, MeO); 3.88 (3H, c, MeO); 4.58 (2H, c, CH ₂); 6.76 (1H, c, CH); 6.96–7.06 (2H, м, аром.); 7.35–7.45 (2H, м, аром.); 7.85–7.90 (1H, м, аром.)
8	2.45 (1H, c, HO); 3.88 (3H, c, MeO); 4.60 (2H, c, CH ₂); 6.56 (1H, c, CH); 6.96–7.06 (2H, м, аром.); 7.35–7.45 (2H, м, аром.); 7.85–7.90 (1H, м, аром.)
9	3.46 (3H, c, CH ₃); 4.62 (2H, c, CH ₂); 6.62 (1H, c, CH); 7.33–7.55 (1H, м, аром.); 8.14 (1H, т д, $J = 2$, $J = 8.2$ Гц, аром.); 8.70 (1H, д д, $J = 2$, $J = 4.6$ Гц, аром.); 9.00 (1H, д, $J = 2$ Гц, аром.)
10	3.73 (1H, д, $J = 0.5$ Гц, CH); 3.89 (3H, c, MeO); 3.96 (3H, c, MeO); 6.85–7.06 (2H, м, аром.); 7.32–7.54 (2H, м, аром.); 7.84–7.96 (1H, м, аром.)
11	1.44 (3H, т, $J = 8$ Гц, CH ₃); 3.46 (2H, кв, $J = 8$ Гц); 4.22 (1H, c, CH); 6.60 (1H, c, CH); 6.62 (1H, c, F ₂ CHO); 7.17–7.46 (3H, м, аром.); 7.94–8.04 (1H, м, аром.)
12	1.42 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, CH ₃); 3.52 (2H, кварт, $J = 7.2$ Гц, CH ₂); 7.29 (1H, c, CH); 7.36–7.51 (1H, м, аром.); 8.17 (1H, т д, $J = 2$ Гц, $J =$ Гц, аром.); 8.75 (1H, д д, $J = 2$, $J = 4.6$ Гц, аром.); 9.08 (1H, д, $J = 2$ Гц, аром.)
13	3.13 (3H, c, Me ₂ N); 3.32 (1H, c, CH); 3.91 (3H, c, MeO); 6.88–7.05 (1H, м, аром.); 7.35–7.54 (2H, м, аром.); 7.88–7.98 (1H, м, аром.)
14	3.17 (6H, c, Me ₂ N); 3.75 (1H, c, CH); 6.44 (1H, c, CHF ₂ O); 7.38–7.60 (4H, м, аром.)
15	3.17 (3H, c, Me ₂ N); 3.28 (1H, c, CH); 7.11 (1H, c, CH); 7.33–7.51 (1H, м, аром.); 8.11 (1H, т д, $J = 2.1$, $J = 8.2$ Гц, аром.); 8.71 (1H, д д, $J = 2.1$, $J = 4.6$ Гц, аром.); 8.93 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, аром.)
16	2.57–2.63 (4H, м, CH ₂ N), 1.45–1.57 (6H, м, CH ₂); 3.28 (1H, c, CH); 7.11 (1H, м, CH); 7.33–7.51 (1H, м, аром.); 8.11 (1H, м, $J = 2.1$, $J = 8.2$ Гц, аром.); 8.71 (1H, д д, $J = 2.1$, $J = 4.6$ Гц, аром.); 8.93 (1H, $J = 2.1$ Гц, аром.)
17	4.66 (2H, c, CH ₂); 6.89 (1H, c, NH); 7.11 (1H, c, CH); 7.25–7.51 (6H, м, аром.); 8.11 (1H, т д, $J = 2.1$, $J = 8.2$ Гц, аром.); 8.71 (1H, д д, $J = 2.1$, $J = 4.6$ Гц, аром.); 8.93 (1H, д, $J = 2.1$ Гц, аром.)

Уровень генерирования NO особенно высоко проявляется у 3-пиридилзамещенного силилизоксазола (**5**) (до 350% на линии MG-22A) и метоксиметильного и гидроксиметильного производных **7** и **8**, особенно на линии MG-22A (до 400%).

Цитотоксическая активность *in vitro* силлил- и карбонилзамещенных изоксазолов

Соединение	Линии клеток					
	HT-1080			MG-22A		
	TD ₅₀ * CV ^{*2}	TD ₅₀ * MTT ^{*3}	NO %, CV ^{*4}	TD ₅₀ * CV	TD ₅₀ * MTT	NO %, CV
1	7	3	75	8	12	88
2	* ⁵	* ⁵	9	* ⁵	100	13
3	* ⁵	* ⁵	17	17	39	22
4	44	* ⁵	20	* ⁵	* ⁵	13
5	40	47	254	33	41	350
6	33	45	104	41	36	54
7	13	28	43	10	17	250
8	20	46	192	14	23	400
11	36	* ⁵	13	43	74	30
13	42	35	25	22	32	155
14	* ⁵	* ⁵	9	100	100	15
15	* ⁵	71	12	* ⁵	* ⁵	8
16	* ⁵	* ⁵	5	* ⁵	* ⁵	8

* Концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток, мкг/мл.

*² Окрашивание кристаллическим фиолетовым.

*³ Окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5 дифенилтетразолия.

*⁴ NO концентрация (%) (CV окрашивание).

*⁵ Отсутствует цитотоксическая активность.

Самой высокой активностью из всех исследованных соединений отличается 3-метил-5-дифенилметилсилилизоксазол (**1**), что открывает возможность поиска новых цитотоксически активных веществ в ряду 3-алкилзамещенных силлильных производных изоксазола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. Изоксазолины были очищены с использованием хроматографической колонки (носитель — силикагель 0.060–0.0200 мм, диаметр пор 6 нм, фирмы Acros, элюент этилацетат/петролейный эфир). Оптическая плотность в биологических тестах, проводимых на 96-луночных панелях, определялась горизонтальным спектрофотометром Tetertek Multiscan MCC/340.

3-Метил-5-дифенилметилсилилизоксазол (1). Раствор нитроэтана (0.4 г, 5.4 ммоль) и триэтиламина (1 капля) в сухом бензоле добавляют по каплям в течение 4 ч к смеси дифенилметилэтинилсилана (1.2 г, 5.4 ммоль) и двух эквивалентов фенилизоцианата (1.28 г, 0.0108 моль) при комнатной температуре. Через несколько минут начинает выделяться углекислый газ и выпадать в осадок дифенилмочевина. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 70–80 °С. После охлаждения до комнатной температуры дифенилмочевину отфильтровывают, раствор упаривают. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 71%. Содержание основного вещества 98.2%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% H₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: C 73.15; H 6.15; N 4.96. C₁₇H₁₇NOSi. Вычислено, %: C 73.08; H 6.13; N 5.01.

3-Фенил-5-дифенилметилсилилизоксазол (2). Раствор хлорангидрида арилгидроксамовой кислоты (0.01 моль) в сухом эфире добавляют по каплям в течение 2 ч к смеси дифенилметилэтинилсилана (0.01 моль) и триэтиламина (0.01 моль) в сухом эфире при комнатной температуре. Спустя несколько минут начинает выпадать триэтиламин

солянокислый. Реакционную смесь перемешивают 2 ч. Затем осадок отфильтровывают, растворитель упаривают. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 80%. Содержание основного вещества 98.2%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% H₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: С 77.15; Н 5.67; N 4.06. C₂₂H₁₉NOSi. Вычислено, %: С 77.38; Н 5.61; N 4.10.

3-(4'-Трифторметилфенил)-5-дифенилметилсилилизоксазол (3). Получают аналогично 2. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 75%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Ultrasphere, 4.6×250 мм, система: 10% ацетонитрил + 90% гексан). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 67.56; Н 4.51; N 3.25. C₂₃H₁₈F₃NOSi. Вычислено, %: С 67.47; Н 4.43; N 3.42.

3-(2'-Пиридил)-5-дифенилметилсилилизоксазол (4). Дифенилметилэтинилсилан (0.01 моль), триэтиламин (0.01 моль) и хлорангидрид пиридингидроксамовой кислоты растворяют в 50 мл сухого бензола и интенсивно перемешивают при комнатной температуре. Далее осадок (триэтиламин солянокислый) отфильтровывают, растворитель упаривают. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 58%. Содержание основного вещества 98.3%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% H₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 73.56; Н 6.31; N 3.92. C₂₁H₁₈N₂O₂Si. Вычислено, %: С 73.65; Н 5.30; N 4.09. Вещество светочувствительно.

3-(3'-Пиридил)-5-дифенилметилсилилизоксазол (5). Получают аналогично 4. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 55%. Содержание основного вещества 98.2 %, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% H₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 73.65; Н 6.33; N 4.06. C₂₁H₁₈N₂O₂Si. Вычислено, %: С 73.65; Н 5.30; N 4.09.

3-(4'-Пиридил)-5-дифенилметилсилилизоксазол (6). Получают аналогично 4. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 64%. Содержание основного вещества 98.4%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% H₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 73.62; Н 6.36; N 4.14. C₂₁H₁₈N₂O₂Si. Вычислено, %: С 73.65; Н 5.30; N 4.09.

3-(*o*-Метоксифенил)-5-метоксиметилизоксазол (7). Раствор триэтиламина (0.01 моль) в сухом бензоле добавляют по каплям в течение 2 ч к смеси метилпропаргилового эфира (0.01 моль) и хлорангидрида арилгидроксамовой кислоты (0.01 моль) в сухом бензоле и при комнатной температуре. Спустя несколько минут начинает выпадать триэтиламин солянокислый. Реакционную смесь перемешивают 2 ч. Затем осадок отфильтровывают, растворитель упаривают. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 90%. Содержание основного вещества 98.4%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 50% ацетонитрил + 50% H₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 65.83; Н 6.03; N 6.43. C₁₂H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 65.74; Н 5.98; N 6.39.

3-(*o*-Метоксифенил)-5-гидроксиметилизоксазол (8). Получают аналогично 7. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 80%. Содержание основного вещества 98.4%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 50% ацетонитрил + 50% H₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 64.33; Н 5.45; N 6.70. C₁₁H₁₁NO₃. Вычислено, %: С 64.38; Н 5.40; N 6.83.

3-(3'-Пиридил)-5-метоксиметилизоксазол (9). Получают аналогично 7. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 67%. Содержание основного вещества 98.4%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 30% ацетонитрил + 70% H₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: С 63.24; Н 5.38; N 14.85. C₁₀H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

3-(*o*-Метоксифенил)-5-этоксикарбонилизоксазол (10). Получают аналогично 7. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 86%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Ultrasphere, 4.6×250 мм, система: 10% этилацетат + 90% гексан). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 66.35; Н 5.10; N 6.65. C₁₂H₁₁NO₄. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.17; N 6.55

3-(*o*-Дифторметоксифенил)-5-этоксикарбонилизоксазол (11). Получают аналогично 7. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 80%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 4.6×250 мм, система: 60% ацетонитрил + 40% H₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: С 55.25; Н 4.08; N 4.85. C₁₃H₁₁F₂NO₄. Вычислено, %: С 55.13; Н 3.92; N 4.95.

3-(3'-Пиридил)-5-этоксикарбонилизоксазол (12). Получают аналогично 7. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 80%. Содержание основного вещества 99%, согласно данным ВЭЖХ (Kromasil 100-C₁₈, 4.6×150 мм, система: ацетонитрил + [0.1% Н₃РO₄+Н₂O]). Детектор УФ (λ = 330 нм). Найдено, %: С 60.45; Н 4.68; N 12.75. С₁₁Н₁₀Н₂О₃. Вычислено, %: С 60.55; Н 4.62; N 12.84.

3-(о-Метоксифенил)-5-диметиламинокарбонилизоксазол (13). Раствор этоксикарбонильного производного 10 (0.01 моль) в этиловом спирте приливают к 30% раствору диметиламина в воде (0.05 моль) и оставляют при комнатной температуре на несколько дней. Далее растворитель упаривают. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 65%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 3.9×150 мм, система: 10% этилацетат + 90% гексан). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 63.33; Н 5.68; N 11.39. С₁₃Н₁₄Н₂О₃. Вычислено, %: С 63.40; Н 5.73; N 11.37.

3-(о-Дифторметоксифенил)-5-диметиламинокарбонилизоксазол (14). Получают аналогично 13. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 65%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Zorbax C₁₈, 3.9×150 мм, система: 60% ацетонитрил + 40% Н₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 55.21; Н 4.33; N 10.04. С₁₃Н₁₂F₂Н₂О₃. Вычислено, %: С 55.32; Н 4.29; N 9.92.

3-(3'-Пиридил)-5-диметиламинокарбонилизоксазол (15). Получают аналогично 13. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 62%. Содержание основного вещества 99%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 20% ацетонитрил + 80% Н₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: С 60.77; Н 5.08; N 19.51. С₁₁Н₁₁Н₃О₂. Вычислено, %: С 60.82; Н 5.10; N 19.34.

3-(3'-Пиридил)-5-пиперидинокарбонилизоксазол (16). Получают аналогично 13 в спиртовом растворе. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 50%. Содержание основного вещества 98.5%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 30% ацетонитрил + 70% Н₂O). Детектор УФ (λ = 254 нм). Найдено, %: С 65.33; Н 5.79; N 16.39. С₁₄Н₁₅Н₃О₂. Вычислено, %: С 65.36; Н 5.88; N 16.33.

3-(3'-Пиридил)-5-бензиламинокарбонилизоксазол (17). Получают аналогично 13 в спиртовом растворе. Целевой продукт выделяют на хроматографической колонке. Выход 42%. Содержание основного вещества 98.3%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 3.9×150 мм, система: 20% ацетонитрил + 80% Н₂O). Детектор УФ (λ = 220 нм). Найдено, %: С 68.72; Н 4.58; N 15.01. С₁₆Н₁₃Н₃О₂. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.04.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. J. Easton, C. Merricc, M. Hughes, C. P. Savage, G. W. Simpson, in *Adv. in Heterocyclic Chemistry*, Ed. by Alan R. Katritzky, Academic Press, **60**, 261 (1994).
2. Sh. Pan, N. M. Amaukulor, K. Zhao, *Tetrahedron*, **54**, 6587 (1998).
3. Э. Лукевиц, П. Арсенян, *ХТС*, 1155 (1998).
4. E. Lukevics, M. Veveris, V. Dirnens, *Appl. Organomet. Chem.*, **11**, 805 (1997).
5. E. Lukevics, P. Arsenyan, M. Veveris, *Metal-Based Drugs*, **5**, 251 (1998).
6. E. Lukevics, P. Arsenyan, S. Germane, I. Shestakova, *Appl. Organomet. Chem.*, **13**, 795 (1999).
7. E. Lukevics, P. Arsenyan, I. Shestakova, O. Zharkova, I. Kanep, R. Mezapuke, O. Pudova, *Metal-Based Drugs*, **7**, 63 (2000).
8. T. Mukaiyama, T. Hoshito, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960).
9. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).
10. P. J. Freshney, *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Wiley-Liss, New York, 1994, 296.
11. R. J. Riddell, R. H. Clothier, M. Fd. Balls, *Chem. Toxicol.*, **24**, 469 (1986).

Латвийский институт органического
синтеза, Пуга LV-1006
e-mail: pavel.arsenyan@mailcity.com

Поступило в редакцию 07.08.2000