

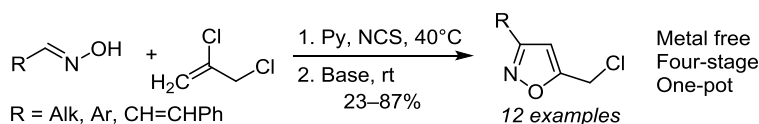
Простой одnoreакторный способ получения 5-хлорметилизоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена

Евгений В. Кондрашов^{1*}, Нина С. Шадохина¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: ekondrs@gmail.com

Поступило 31.07.2019

Принято 27.08.2019



Предложен одnoreакторный способ получения 3-замещенных 5-хлорметилизоксазолов из доступных исходных альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена, который одновременно является растворителем и реагентом. Избыток 2,3-дихлор-1-пропена регенерируется после реакции. Процесс эффективен для оксимов как ароматических, так и алифатических альдегидов.

Ключевые слова: 2,3-дихлор-1-пропен, изоксазолы, нитрилоксиды, оксими, ароматизация, 1,3-диполярное циклоприсоединение, одnoreакторный синтез.

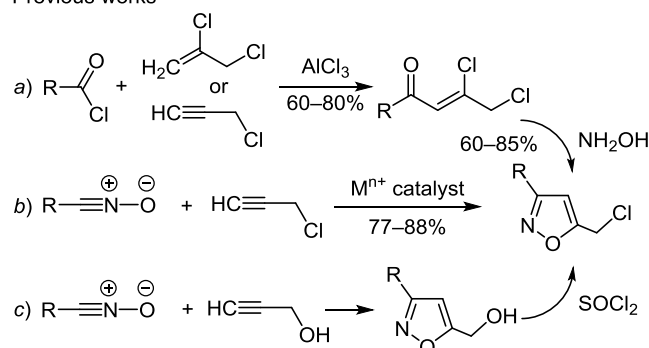
Изоксазольный цикл содержится в структурах многих лекарственных препаратов и является известным носителем фармакофорных свойств.¹ В связи с этим в настоящее время активно развиваются новые способы получения и функционализации изоксазолов.² Одним из удобных способов введения изоксазольного фрагмента в органические молекулы является взаимодействие галогенметилизоксазолов с O-,³ N-,⁴ S-нуклеофилами,⁵ включая пептиды.^{5d} Таким образом, галогенметилизоксазолы востребованы как строительные блоки в синтезе производных изоксазольного ряда, а разработка новых способов их получения до сих пор остается актуальной.⁶

Известные способы получения 5-хлорметилизоксазолов основаны на взаимодействии гидроксил-амин с α,β-ненасыщенными γ-хлоркетонами, содержащими у двойной связи в качестве уходящей группы атом хлора⁷ или изотиоцианатный фрагмент⁸ (схема 1, a). Метод эффективен при синтезе 3-алкил-5-хлорметилизоксазолов (выходы 75–85%) и несколько менее эффективен в случае 3-арилзамещенных производных (выходы 60–73%). Исходные γ-хлоркетоны получают из хлорангидридов кислот и 2,3-дихлор-1-пропена⁹ или хлористого пропаргила.¹⁰

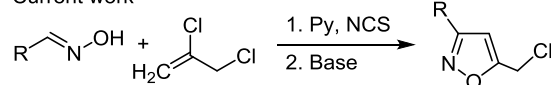
Другой подход к синтезу 5-галогенметилизоксазолов включает циклоприсоединение нитрилоксидов к пропаргилгалогенидам или пропаргилловому спирту^{11,5a}

Схема 1

Previous works



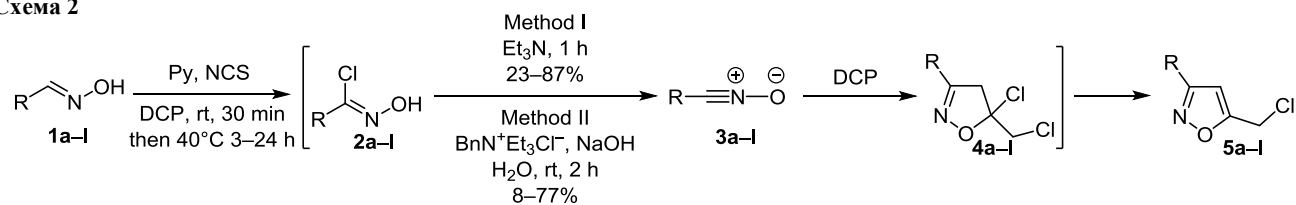
Current work



(схема 1, b, c). При этом реакции сопровождаются побочным образованием фураноксанов и осмолением, для предотвращения которого необходим тщательный подбор условий либо использование катализаторов на основе солей Cu(II)^{12a} или Ce(III).^{12b}

Альтернативно 5-хлорметилизоксазолы могут быть получены реакцией циклоприсоединения нитрилоксидов к 2,3-дихлор-1-пропену (ДХП), который можно

Схема 2



DCP = 2,3-dichloro-1-propene

a R = Me, **b** R = *n*-C₇H₁₅, **c** R = Cy, **d** R = Ph, **e** R = 4-MeOC₆H₄, **f** R = 4-FC₆H₄, **g** R = 4-ClC₆H₄,**h** R = 2-ClC₆H₄, **i** R = 4-O₂NC₆H₄, **j** R = 2-O₂NC₆H₄, **k** R = 2-HOC₆H₄, **l** R = PhCH=CH

рассматривать как синтетический эквивалент пропаргил-хлорида, с последующим дегидрохлорированием промежуточного изоксазолина. Реализация такого подхода позволила бы избежать недостатков, присущих реакциям нитрилоксидов с ацетиленами. С другой стороны, ДХП представляет собой дешевый промышленно доступный реагент, получаемый из отходов хлорорганического производства.¹³ Однако до настоящего времени в литературе представлено всего два примера использования ДХП в синтезе 5-хлорметил-изоксазолов. Так, описана его реакция с полученным *in situ* бромнитрилоксидом¹⁴ и стабильным 2,6-дихлор-фенилнитрилоксидом¹⁵ с выходами целевых 5-хлорметилизоксазолов 81 и 65% соответственно.

Таким образом, цель настоящей работы заключалась в разработке простого удобного метода синтеза 5-хлорметилизоксазолов из ДХП и альдоксидов, определении границ применимости метода и особенностей протекания процесса.

Выделение индивидуальных нитрилоксидов либо их предшественников – *N*-гидроксимидоилхлоридов – представляет определенную проблему вследствие химической неустойчивости этих соединений. Так, время полного сдвигания в фуроксаны низших алкилнитрилоксидов при 18 °C составляет менее 1 мин.¹⁶ Для оптимизации процесса получения целевых изоксазолов мы проводили синтез *N*-гидроксимидоилхлоридов и далее из них нитрилоксидов последовательно в одном реакторе без выделения промежуточных соединений.

Для осуществления превращений мы предложили использовать ДХП в качестве растворителя при хлорировании оксидов **1a–l** *N*-хлорсукцинимидом (NCS) и как субстрат в последующей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 2). Синтез *N*-гидроксимидоилхлоридов **2a–l** в растворе ДХП проводили аналогично известным методикам хлорирования альдоксидов в CH₂Cl₂ или CHCl₃ в присутствии каталитических количеств пиридина.¹⁷ В выбранных условиях мы не наблюдали каких-либо побочных реакций хлорирования ДХП или присоединения NCS по двойной связи C=C ДХП. Хлорирование алифатических альдоксидов протекало, как правило, быстрее, чем ароматических, и завершалось за 3–4 ч. Контроль завершения реакции осуществляли с помощью ТСХ.

Далее при добавлении 2 экв. основания происходил каскад превращений, представленный на схеме 2. На первой стадии хлороксиды **2a–l** дегидрохлорируются

Таблица 1. Выходы изоксазолов **5a,b,d,l** в зависимости от природы основания, %

Основание	Соединение			
	5a	5b	5d	5l
Et ₃ N (метод I)	62	86	87	57
NaOH (метод II)	8	52	77	64

до нитрилоксидов **3a–l**, которые взаимодействуют с ДХП, образуя изоксазолины **4a–l**. Действие второго эквивалента основания приводит к ароматизации изоксазолинов **4a–l** в изоксазолы **5a–l**. После проведения реакций избыток ДХП отгоняется при пониженном давлении и может быть использован повторно.

В качестве основания мы использовали Et₃N (метод I) или водный раствор NaOH (метод II). Выходы целевых изоксазолов **5d,l** слабо зависят от природы основания (табл. 1). В то же время замена органического основания на щелочь приводит к значительному снижению выходов 3-алкилизоксазолов **5a,b**, вероятно, за счет побочных реакций с участием активной метиленовой группы нитрилоксида или гидролиза хлороксида **2**.

Специальным экспериментом мы определили, что ДХП не подвергается дегидрохлорированию до хлористого пропаргила при действии Et₃N или водного раствора NaOH в условиях реакции. Следовательно, образующиеся *in situ* нитрилоксиды вступают в реакцию циклоприсоединения именно с ДХП.

Учитывая высокую склонность нитрилоксидов к димеризации в фуроксаны, генерирование нитрилоксидов **3a–l** в растворе ДХП, то есть в условиях многократного мольного избытка субстрата, благоприятно сказывается на конверсии нитрилоксидов **3** в изоксазолы **5**. Так, в оптимальных условиях мы не наблюдали образования фуроксанов в отличие от известных литературных методов синтеза нитрилоксидов в органических растворителях.

Следует отметить, что циклоприсоединение нитрилоксидов к ДХП протекает региоселективно с образованием только одного региоизомера – в данном случае 5-хлорметилизоксазолов. Наблюдаемый факт согласуется с общей схемой взаимодействия нитрилоксидов с терминальными алкенами.¹⁸

На примере изоксазолов **5g,k** мы сравнили эффективность методов синтеза гетероциклов **5a–l** из различных исходных реагентов: оксидов **1** (метод I) и хлороксидов **2** (метод III). В синтезе 3-(4-хлорфенил)-

изоксазола **5g** оба метода дают близкие результаты (выходы 81 и 84% при использовании соответственно методов I и III). Однако выход изоксазола **5k** из заранее полученного хлороксима **2k** (метод III) оказался существенно выше по сравнению с выходом по методу I (45% против 23%). Это связано, очевидно, с низкой эффективностью получения хлороксима **2k** в растворе ДХП по сравнению с CHCl_3 .

К сожалению, нам не удалось распространить этот метод синтеза на оксими фулфура и тиофен-2-карбальдегида. Хлорирование оксима фуран-2-карбальдегида NCS в среде ДХП происходит с интенсивным осмолением преимущественно по положению 5 цикла и затем крайне медленно по альдоксимной группе. Похожая проблема описана в литературе¹⁹ при проведении реакции в растворе CH_2Cl_2 . Аналогичное хлорирование оксима тиофен-2-карбальдегида в среде ДХП 2 экв. NCS приводит после добавления основания к трудноразделимой смеси 3-(тиофен-2-ил)- и 3-(5-хлортиофен-2-ил)-5-хлорметилизоксазолов и неидентифицированных примесей.

Строение полученных соединений **5a–l** доказано методами спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии, состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характерные синглеты групп CH_2Cl при 4.56–4.70 м. д. и протона 4-СН изоксазольного цикла при 6.14–6.16 м. д. (для 3-алкилизоксазолов **5a–e**) и 6.45–6.78 м. д. (для 3-арилизоксазолов). В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода С-4 изоксазольного цикла соединений **5b, h–l** наблюдаются при 101–105 м. д., а атомов С-3,5 – в области 160–168 м. д. Спектры ЯМР ^1H известных изоксазолов **5a, e–g** соответствуют литературным.^{5d,6}

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

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112. Для колоночной хроматографии использован силикагель пористости 215–400 меш.

Et_3N и 2,3-дихлор-1-пропен перед использованием абсолютированы. Коммерчески доступный оксим **1a**, оксими **1b–l**,²⁰ хлороксимы **2g**²⁰ и **2k**^{17d} синтезированы по литературным методикам.

Синтез соединений 5a–l (общая методика). Метод I. К раствору или суспензии 2 ммоль оксима **1** в 5 мл ДХП добавляют 1 каплю пиридина и затем при перемешивании 294 мг (2.2 ммоль) NCS. Происходит растворение NCS с последующим выпадением осадка сукцинимиды. Смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 30 мин и затем при нагревании до 40 °С в течение 3–24 ч (контроль методом ТСХ). К реакционной смеси при комнатной температуре и интенсивном перемешивании приливают раствор 455 мг (4.5 ммоль) Et_3N в 1 мл ДХП. Происходит разогрев и образование осадка. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, ДХП отгоняют при пониженном давлении, из полученного остатка целевое соединение выделяют флеш-хроматографией на силикагеле, элюент CH_2Cl_2 или CHCl_3 , R_f 0.6–0.8.

Метод II. К раствору приготовленного *in situ* хлороксима **2** в ДХП (метод I) добавляют 22 мг (0.1 ммоль) ТЭБАХ и далее при интенсивном перемешивании приливают раствор 200 мг NaOH в 3 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, добавляют 20 мл H_2O и 25 мл CH_2Cl_2 , органическую часть отделяют, сушат над MgSO_4 , растворители отгоняют при пониженном давлении. С целью выделения ДХП для повторного использования отогнанную смесь растворителей фракционируют. Аналитически чистый образец получают методом флеш-хроматографии (аналогично методу I).

Метод III. В 5 мл ДХП растворяют 2 ммоль заранее полученного по литературным методикам хлороксима **2**. При комнатной температуре и интенсивном перемешивании приливают раствор 455 мг (4.5 ммоль) Et_3N в 1 мл ДХП. Наблюдается разогрев и образование осадка. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, ДХП отгоняют при пониженном давлении. Из полученного остатка целевое соединение выделяют методом флеш-хроматографии (аналогично методу I).

3-Метил-5-(хлорметил)изоксазол (5a). 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 ч при интенсивном перемешивании приливают раствор 910 мг (9 ммоль) Et_3N в 2 мл ДХП, в результате происходит саморазогрев и образование большого количества осадка. Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляют реакционную смесь 20 мл пентана, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток очищают методом флеш-хроматографии на силикагеле, элюент CH_2Cl_2 . Выход 327 мг (62%, метод I), 42 мг (8%, метод II), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3H, с, CH_3); 4.55 (2H, с, CH_2Cl); 6.14 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4; 34.5; 104.4; 160.1; 167.2. Аналитические данные согласуются с описанными ранее.^{5d}

3-Гептил-5-(хлорметил)изоксазол (5b). Выход 370 мг (86%, метод I), 228 мг (52%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-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, CH_3); 1.28–1.33 (8H, м, 4 CH_2); 1.62–1.69 (2H, м, CH_2); 2.65 (2H, т, J = 7.7, CH_2); 4.58 (2H, с, CH_2Cl); 6.16 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 215 $[M]^+$ (1), 186 $[M-C_2H_5]^+$ (6), 172 $[M-C_3H_7]^+$ (9), 166 $[M-CH_2Cl]^+$ (28), 144 $[M-C_5H_{11}]^+$ (35), 131 $[M-C_6H_{12}]^+$ (100), 96 (19), 41 (56). Найдено, %: С 61.17; Н 8.71; N 6.72. $C_{11}H_{18}ClNO$. Вычислено, %: С 61.25; Н 8.41; N 6.49.

5-Хлорметил-3-(циклогексил)изоксазол (5c). Выход 343 мг (86%, метод I), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.25–1.46 (5H, м, CH_2); 1.72–1.98 (5H, м, CH_2); 2.69–2.75 (1H, м, CH); 4.56 (2H, с, CH_2Cl); 6.14 (1H, с, H-4).

3-Фенил-5-(хлорметил)изоксазол (5d). Выход 337 мг (87%, метод I), 298 мг (77%, метод II), белый порошок, т. пл. 68–69 °С (т. пл. 69–70 °С^{11c}, 63–65 °С⁶). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.67 (2H, с, CH_2Cl); 6.65 (1H, с, H-4); 7.47–7.49 (3H, м, H Ph); 7.80–7.83 (2H, м, H Ph).

3-(4-Метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол (5e). Выход 349 мг (78%, метод I), белый порошок, т. пл. 78–79 °С (т. пл. 75–77 °С⁶). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, OCH_3); 4.65 (2H, с, CH_2Cl); 6.59 (1H, с, H-4); 6.97–7.00 (2H, д, $J=8.0$, H Ar); 7.75 (2H, д, $J=8.0$, H Ar).

3-(4-Фторфенил)-5-(хлорметил)изоксазол (5f). Выход 322 мг (76%, метод I), белый порошок, т. пл. 63–64 °С (т. пл. 62–63 °С⁶). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.66 (2H, с, CH_2Cl); 6.61 (1H, с, H-4); 7.13–7.18 (2H, м, H Ar); 7.77–7.81 (2H, м, H Ar).

5-(Хлорметил)-3-(4-хлорфенил)изоксазол (5g). Выход 370 мг (81%, метод I), 383 мг (84%, метод III), белый порошок, т. пл. 104 °С (т. пл. 105 °С^{12a}, 96–98 °С⁶). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.67 (2H, с, CH_2Cl); 6.62 (1H, с, H-4); 7.45 (2H, д, $J=8.0$, H Ar); 7.74 (2H, д, $J=8.0$, H Ar).

5-(Хлорметил)-3-(2-хлорфенил)изоксазол (5h). Элюент Et_2O –гексан, 1:5. Выход 339 мг (74%, метод I), бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 737 (C–Cl), 945, 1048, 1265, 1401, 1447, 1605 (C=C, C=N), 2966–3063 (CH Ar), 3141 (CH Net). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.69 (2H, с, CH_2Cl); 6.81 (1H, с, H-4); 7.34–7.42 (2H, м, H Ar); 7.48–7.51 (1H, м, H Ar); 7.73–7.75 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5 (CH_2Cl); 105.2; 127.3; 128.0; 130.6; 131.1; 131.2; 133.0; 161.4; 167.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 $[M]^+$ (14), 227 $[M]^+$ (21), 192 $[M-Cl]^+$ (6), 178 $[M-CH_2Cl]^+$ (100), 150 (30), 75 (29). Найдено, %: С 52.78; Н 3.07; N 5.99. $C_{10}H_7Cl_2NO$. Вычислено, %: С 52.66; Н 3.09; N 6.14.

3-(4-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (5i). В реакционную смесь перед внесением NCS добавляют 0.3 мл ДМФА для гомогенизации. Элюент $EtOAc$ –гексан, 1:3. Выход 248 мг (52%, метод I), белый порошок, т. пл. 120–122 °С (т. пл. 204–206 °С^{12b}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 698, 731 (C–Cl), 855, 945, 1344 (NO_2), 1432, 1512 (NO_2), 1600 (C=C, C=N), 3034 (CH Ar), 3082 (CH Ar), 3124 (CH Net). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.70 (2H, с, CH_2Cl); 6.73 (1H, с, H-4); 7.99 (2H, д, $J=8.0$, H Ar); 8.33 (2H, д, $J=8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.4 (CH_2Cl); 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. $C_{10}H_7ClN_2O_3$. Вычислено, %: С 50.33; Н 2.96; N 11.74.

3-(2-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (5j). Выход 320 мг (73%, метод I), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 743 (C–Cl), 948, 1354 (NO_2), 1405, 1531 (NO_2),

1606 (C=C, C=N), 2924, 3136 (CH Net). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.66 (2H, с, CH_2Cl); 6.45 (1H, с, H-4); 7.61–7.72 (3H, м, H Ar); 7.99 (1H, д, $J=8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.4 (CH_2Cl); 104.2; 124.0; 124.8; 131.0; 131.8; 133.2; 148.6; 160.3; 168.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 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. $C_{10}H_7ClN_2O_3$. Вычислено, %: С 50.33; Н 2.96; N 11.74.

2-[5-(Хлорметил)изоксазол-3-ил]фенол (5k). Выход 96 мг (23%, метод I), 190 мг (45%, метод III), светложелтый порошок, т. пл. 59–60 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 736 (C–Cl), 827, 961, 1166, 1243, 1286, 1405, 1462, 1582, 1616, 3032 (CH Ar), 3130 (CH Net), 3216 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.67 (2H, с, CH_2Cl); 6.72 (1H, с, H-4); 6.94 (1H, т, $J=8.0$, H Ar); 7.06 (1H, д, $J=8.0$, H Ar); 7.34 (1H, т, $J=8.0$, H Ar); 7.43–7.45 (1H, м, H Ar); 9.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2 (CH_2Cl); 101.5; 112.8; 117.6; 119.9; 128.0; 132.0; 156.6; 162.7; 167.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 211 $[M]^+$ (18), 209 $[M]^+$ (55), 174 $[M-Cl]^+$ (18), 160 $[M-CH_2Cl]^+$ (100), 132 (45), 104 (26), 91 (21), 77 (32). Найдено, %: С 57.16; Н 3.87; N 6.40. $C_{10}H_8ClNO_2$. Вычислено, %: С 57.30; Н 3.85; N 6.68.

3-((E)-2-Фенилэтинил)-5-(хлорметил)изоксазол (5l). Выход 245 мг (57%, метод I), 279 мг (64%, метод II), белый порошок, т. пл. 77–78 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 696, 731, 809, 967, 1288, 1438, 1605 (C=C, C=N), 1644, 3037 (CH Ph), 3123 (CH Net). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.63 (2H, с, CH_2Cl); 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, H Ph); 7.52–7.55 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5 (CH_2Cl); 100.9; 115.6; 127.1 (2C); 128.9 (2C); 129.1; 135.6; 136.5; 162.0; 167.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 $[M]^+$ (10), 220 $[M-H]^+$ (27), 219 $[M]^+$ (30), 218 $[M-H]^+$ (65), 190 (59), 170 $[M-CH_2Cl]^+$ (41), 142 (76), 128 (25), 115 (71), 103 (55), 77 (100). Найдено, %: С 65.40; Н 4.43; N 6.29. $C_{12}H_{10}ClNO$. Вычислено, %: С 65.61; Н 4.59; N 6.38.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ИК, ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Спектральные и аналитические данные получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования ИрИХ СО РАН.

Список литературы

- (a) Zimecki, M.; Vachor, U.; Maczynski, M. *Molecules* **2018**, *23*, 2724. (b) Barnade, M. A.; Murumkar, P. R.; Sharma, M. K.; Yadav, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *26*, 2863. (c) Chikkula, K. V.; Raja, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, *9*, 13. (d) Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm., Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 294. (e) Drach, S. V.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 233. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 291.]
- (a) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159. (b) Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Rostovskii, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335. [Учену

- химии* **2015**, 84, 335.] (c) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 925. (c) Bondarenko, O. B.; Garaev, Z. B.; Komarov, A. I.; Kuznetsova, L. I.; Guturova, S. V.; Skvortsov, D. A.; Zyk, N. V. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 419.
3. (a) Mirzaei, Y. R.; Tabrizi, S. B.; Edjlali, L. *Acta Chim. Slov.* **2008**, 55, 554. (b) Gadzhily, R. A.; Potkin, V. I.; Aliev, A. G.; Gadzhieva, L. Ya.; Petkevich, S. K.; Dikumar, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1531. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 1504.]
 4. (a) da Rosa, R.; Zimmermann, L. A.; de Moraes, M. H.; Schneider, N. F. Z.; Schappo, A. D.; Simões, C. M. O.; Steindel, M.; Schenkel, E. P.; Bernardes, L. S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 3381. (b) Leivers, M.; Miller, J. F.; Chan, S. A.; Lauchli, R.; Liehr, S.; Mo, W.; Ton, T.; Turner, E. M.; Youngman, M.; Falls, J. G.; Long, S.; Mathis, A.; Walker, J. J. *Med. Chem.* **2014**, 57, 1964.
 5. (a) Pavliuk, O. V.; Holovatiuk, V. M.; Bezugly, Yu. V.; Kashkovsky, V. I. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* **2015**, 3, 127 (DOI: 10.15407/dopovidi2015.03.127). (b) Yu, G. J.; Iwamoto, S.; Robins, L. I.; Fettingner, J. C.; Sparks, T. C.; Lorsbach, B. A.; Kurth, M. J. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 7422. (c) Shen, L.; Zhang, Y.; Wang, A.; Sieber-McMaster, E.; Chen, X.; Pelton, P.; Xu, J. Z.; Yang, M.; Zhu, P.; Zhou, L.; Reuman, M.; Hu, Z.; Russell, R.; Gibbs, A. C.; Ross, H.; Demarest, K.; Murray, W. V.; Kuo, G.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3321. (d) Sekirnik, A. R.; Hewings, D. S.; Theodoulou, N. H.; Jursins, L.; Lewendon, K. R.; Jennings, L. E.; Rooney, T. P. C.; Heightman, T. D.; Conway, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 8353.
 6. Chen, H.-L.; Wei, D.; Zhang, J.-W.; Li, C.-L.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2906.
 7. (a) Ibragimov, I. I.; Godzhaev, S. P.; Kost, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, 13, 1033. [*Химия гетероцикл. соединений* **1977**, 1278.] (b) Aliev, A. G. *Azerb. Khim. Zh.* **2005**, 3, 161.
 8. (a) Gadzhily, R. A.; Aliev, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 415. [*Журн. орган. химии* **2002**, 38, 436.] (b) Gadzhili, R. A.; Aliev, A. A.; Nasibov, Sh. S. *Azerb. Khim. Zh.* **1999**, 3, 25.
 9. (a) Ibragimov, I. I.; Mamedov, E. I.; Aliev, A. G.; Mekhtieva, T. S.; Mekhtieva, Sh. Z.; Guseinov, S. A.; Abdullaeva, T. I. *Zh. Org. Khim.* **1990**, 26, 1654. (b) Gadzhily, R. A.; Nadzhafova, R. A.; Abdullaeva, L. Ya. *Azerb. Khim. Zh.* **2000**, 3, 15.
 10. Kulinkovich, O. G.; Sorokin, V. L. *Synthesis* **1994**, 361.
 11. (a) Kano, H.; Adachi, I.; Kido, R.; Hirose, K. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 411. (b) Sen, H. G.; Seth, D.; Joshi, U. N.; Rajagopalan, P. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 431. (c) Lee, G. A. *Synthesis* **1982**, 508. (d) Sammlson, R. E.; Ma, T.; Galiotta, L. J. V.; Verkman, A. S.; Kurth, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2509. (e) Molteni, G.; Del Buttero, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7343.
 12. (a) Khalifeh, R.; Shahriarpour, F.; Sharghi, H.; Aberi, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, 15, 813. (b) Salgado-Zamora, H.; Terám, R.; Campos-Aldrete, M. E.; Jiménez, R., Jr.; Cervantes, H. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **2008**, 39, 20.
 13. (a) Trofimova, K. S.; Dronov, V. G.; Shaglaeva, N. S.; Sultangareev, R. G. *Russ. J. Appl. Chem.* **2008**, 81, 730. [*Журн. прикл. химии* **2008**, 81, 693.] (b) Kitamura, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 05037; Chem. Abstr.* **1988**, 109, 73005j.
 14. Pevarello, P.; Varasi, M. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1939.
 15. Micetich, R. G. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 3753.
 16. Хмельницкий, Л. И.; Новиков, С. С.; Годовикова, Т. И. *Химия фуроксанов: строение и синтез*; Бельский, Л. И., Ред.; Наука: Москва, 1996, с. 149.
 17. (a) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1180. (b) Stevens, J. L.; Welton, T. D.; Deville, J. P.; Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8901. (c) Hylse, O.; Maier, L.; Kucera, R.; Perecko, T.; Svobodova, A.; Kubala, L.; Paruch, K.; Svenda, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 12586. (d) Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 391.
 18. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates In Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*; Feuer, H., Ed.; A John Wiley & Sons, Inc., 2007, p. 22.
 19. Kanemasa, S.; Matsuda, H.; Kamimura, A.; Kakinami, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1057.
 20. Ismail, T.; Shafi, S.; Singh, P. P.; Qazi, N. A.; Sawant, S. D.; Ali, I.; Khan, I. A.; Kumar, H. M. S.; Qazi, G. N.; Alam, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B* **2008**, 47B(5), 740.