

Синтез производных изоксазоло[5,4-*b*]пиридина (микрообзор)

Людмила В. Дядюченко^{1*}, Виктор В. Доценко^{2,3}

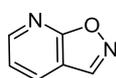
¹ Федеральный научный центр биологической защиты растений, Краснодар-39, Краснодар 350039, Россия; e-mail: ludm.dyadiuchenko@yandex.ru

² Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

³ Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия

Поступило 22.02.2021

Принято 22.03.2021



В микрообзоре обобщены данные последних 5 лет по методам гетероциклизации, приводящим к образованию изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Материал систематизирован по способу построения изоксазолопиридиновой системы.

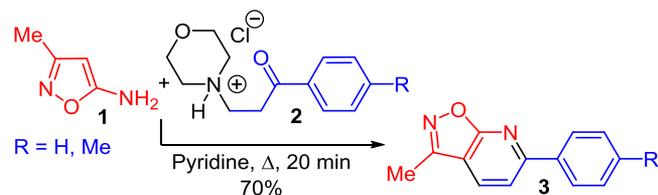
Введение

Замещенные изоксазоло[5,4-*b*]пиридины и их конденсированные производные относятся к числу соединений с высоким биологическим потенциалом. Для них характерен широкий спектр фармакологической активности, в том числе противоопухолевое действие.¹ Перспективность данной группы соединений подтверждается высо-

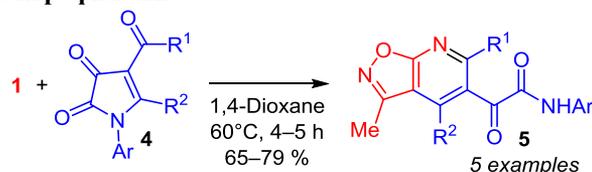
ким потенциалом изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов и в области агрохимии: многие производные обладают выраженной пестицидной активностью, а также являются антидотами гербицидов.² В данном микрообзоре представлены наиболее значимые публикации по методам синтеза изоксазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы за 2016–2020 гг.

Синтезы на основе реакций 5-аминоизоксазолов с 1,3-диэлектрофилами

5-Амино-3-метилизоксазол (**1**) является наиболее доступным и универсальным исходным реагентом для получения изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов. В обзорных работах³ рассмотрены более ранние примеры получения изоксазолопиридинов на основе реакций гетероциклизации 5-аминоизоксазола с 1,3-электрофильными агентами. Из новых подходов стоит отметить простой способ получения замещенных изоксазолопиридинов из соединения **1** и оснований Манниха **2** в кипящем пиридине.⁴ Полученные продукты **3** проявляют противоопухолевую активность.

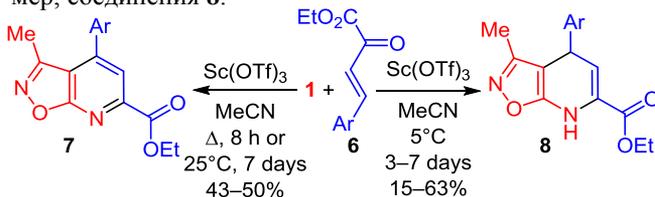


4-Ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **4** при обработке изоксазолом **1** подвергаются рециклизации с образованием α -кетоамидов **5** с хорошими выходами.⁵



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Функционализация изоксазолопиридиновой системы по положению 6 может быть достигнута введением изоксазола **1** в реакцию с кетоэфиром **6**. При нагревании с умеренными выходами были получены соединения **7**, тогда как в более мягких условиях можно выделить частично гидрированные аналоги – например, соединения **8**.⁶



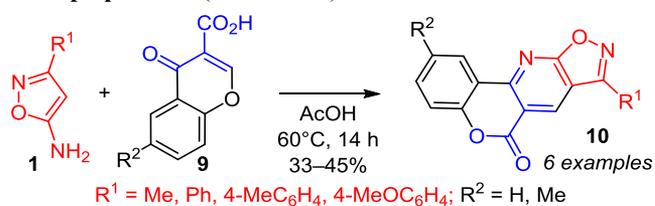
Людмила Всеволодовна Дядюченко защитила кандидатскую диссертацию в 1989 г. В настоящее время заведующая лабораторией регуляторов роста растений Федерального научного центра биологической защиты растений. Круг научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклов, синтез биологически активных веществ.



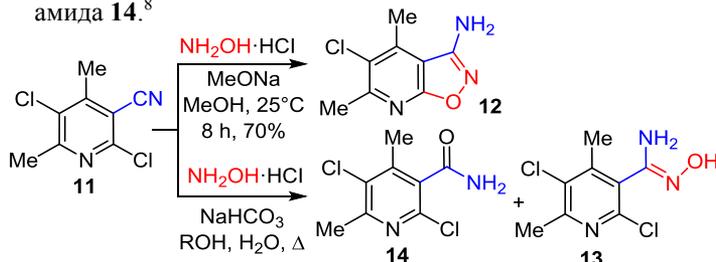
Виктор Викторович Доценко родился в Ворошиловграде (Луганске) в 1976 г., доктор химических наук (2015 г.). Область научных интересов: химия O,S,Se,N-гетероциклов, химия метиленактивных нитрилов и тиоамидов, каскадные реакции.

Синтезы на основе реакций 5-аминоизоксазолов с 1,3-дизлектрофилами (окончание)

Домино-реакцией хромон-3-карбоновых кислот **9** с 5-аминоизоксазолами **1** синтезирована серия полиядерных гетероциклических соединений **10**, обладающих флуоресценцией, а также ингибирующих активность фермента экто-5'-нуклеотидазы.⁷

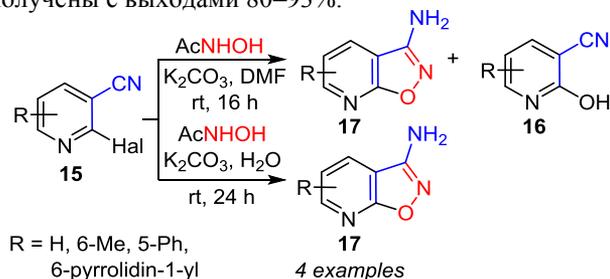
**Синтезы на основе гидроксилamina**

Конденсация гидроксилamina с доступными 2-замещенными никотинонитрилами является удобной альтернативой рассмотренным выше методам на основе аминизоксазола.^{8,9} К некоторым ограничениям этого подхода к получению изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов следует отнести сложнопредсказуемую зависимость регионарности реакции от условий. Так, никотинонитрил **11** в безводном MeOH взаимодействует с NH₂OH с образованием целевого продукта **12**, тогда как в водно-спиртовом растворе образуется смесь соответствующего амидоксима **13** и никотинамида **14**.⁸

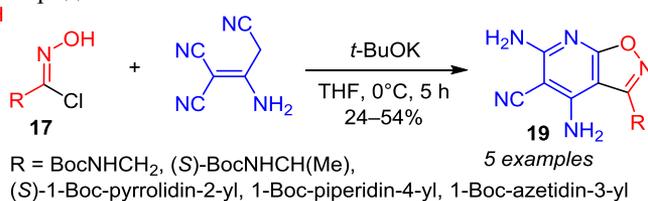


В то же время реакция никотинонитрилов **15** с ацетогидроксамовой кислотой в ДМФА приводит, наряду с

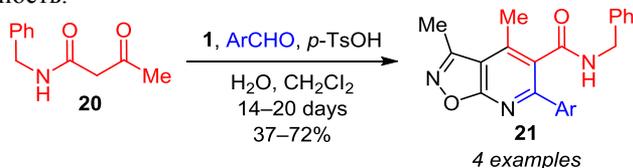
ожидаемыми изоксазолопиридинами **17**, к продуктам гидролиза **16**, в водной среде целевые продукты **17** получены с выходами 80–93%.¹⁰



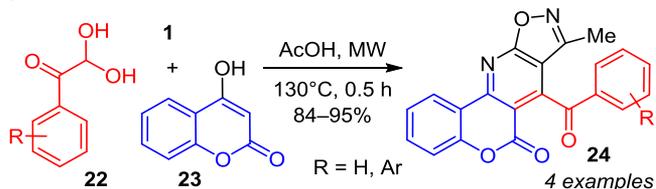
Взаимодействием хлороксимов **18** с димером малонитрила в присутствии сильного основания с невысокими выходами были синтезированы изоксазоло[5,4-*b*]пиридины **19**.¹¹

**Многокомпонентные синтезы изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов**

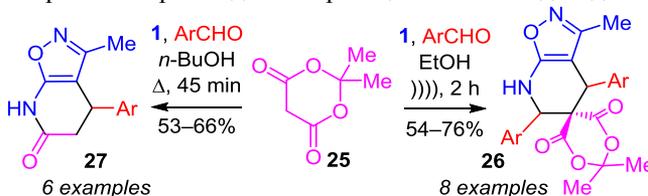
Анализ различных стратегий многокомпонентного синтеза гетероциклических систем (в том числе и изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов) на основе реакций Михаэля и Ганча приведен в обзорах.^{3b,12} В работах последних лет многокомпонентный синтез изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов представлен широким спектром примеров, где ключевым реагентом является 5-аминоизоксазол, а в качестве иных компонентов для гетероциклизации используются альдегиды, дикарбонильные соединения, изатины и др. Так, трехкомпонентная реакция изоксазола **1** с ароматическими альдегидами и кетоамидом **20** позволяет получить изоксазоло[5,4-*b*]пиридины **21**, проявляющие противоопухолевую активность.¹³



Конденсация гидрата арилглиоксаля **22**, 4-гидроксикумарина (**23**) и изоксазола **1** в условиях микроволновой активации приводит к образованию аннелированных изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **24** с высокими выходами.¹⁴

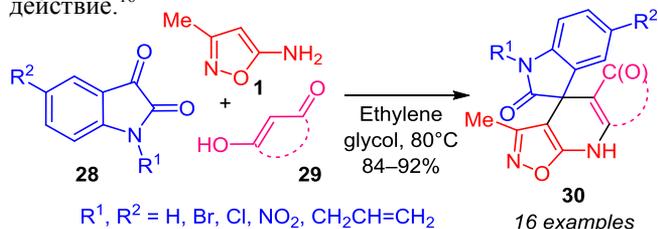


В работе¹⁵ представлен детальный анализ трехкомпонентной реакции 5-амино-3-метилизоксазола (**1**) с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума (**25**). Показано, что при ультразвуковом облучении в EtOH реакция приводит к образованию спироциклов **26**, в то время как при кипячении в *n*-BuOH продуктами являются соединения **27**. По мнению авторов работы,¹⁵ соединения **26** являются продуктами реакций в условиях кинетического контроля, тогда как соединения **27** образуются в условиях термодинамического контроля. Выходы спироциклов **26** закономерно возрастают при введении в реакцию 2 экв. альдегида.

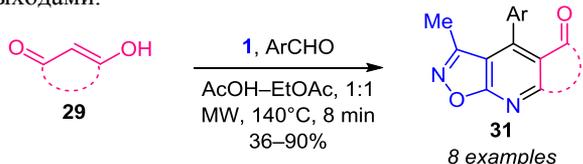


Многокомпонентные синтезы изоксазола[5,4-*b*]пиридинов (окончание)

Часто в многокомпонентных реакциях для синтеза спироизоксазола[5,4-*b*]пиридинов используются изитины.^{16–18} Так, трехкомпонентной конденсацией 5-амино-3-метил-изоксазола (**1**), изитинов **28** и циклических 1,3-дикарбонильных соединений **29** получена серия изоксазола[5,4-*b*]пиридинов **30**, проявляющих противоопухолевое действие.¹⁶

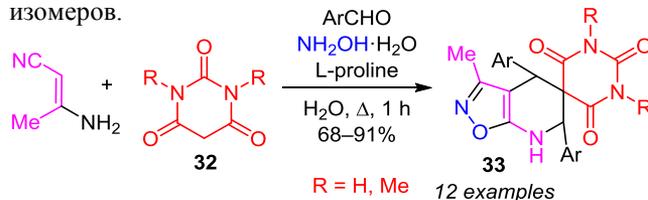


Взаимодействие енолизируемых циклических 1,3-дикетонных **29** с изоксазолом **1** и ароматическими альдегидами в условиях кратковременного микроволнового облучения приводит к образованию аннелированных изоксазола[5,4-*b*]пиридинов **31** с колеблющимися выходами.¹⁹

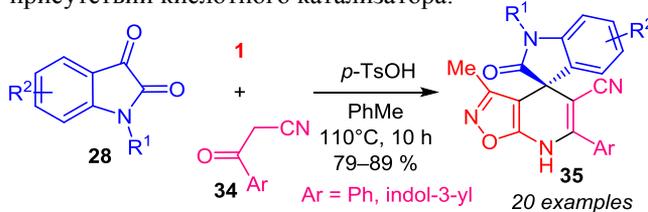


В работе²⁰ описана псевдопятикомпонентная домино-реакция с участием димера ацетонитрила, гидрохлорида гидросиламина, альдегидов и барбитуровых

кислот **32**, приводящая к спироциклам **33** с высокими выходами. Формирование ключевого компонента (5-амино-3-метил-изоксазола (**1**)) происходило *in situ* конденсацией димера ацетонитрила с гидросиламином. Отмечается, что реакция носит региоселективный характер и не сопровождается образованием [3,4-*b*]изомеров.



Вместо 1,3-дикарбонильных соединений в конденсации с изоксазолом **1** и карбонильными компонентами могут быть задействованы другие метиленактивные реагенты. Так, β-кетонитрилы **34** взаимодействуют с изитинами **28** и изоксазолом **1** с образованием спироочлененных изоксазолапиридинов **35**.²¹ Отмечается, что максимальные выходы продуктов **35** (до 89%) достигаются при продолжительном кипячении реагентов в PhMe в присутствии кислотного катализатора.



Работа выполнена согласно Госзаданию № 075-00376-19-00 Министерства науки и высшего образования РФ в рамках научно-исследовательской работы по теме № 0686-2019-0013.

Список литературы

- (a) Krishna, V. C.; Raja, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, 9(7), 13. (b) Astolfi, A.; Kudolo, M.; Brea, J.; Manni, G.; Manfroni, G.; Palazzotti, D.; Sabatini, S.; Cecchetti, F.; Felicetti, T.; Cannalire, R.; Massari, S.; Tabarrini, O.; Loza, M. I.; Fallarino, F.; Cecchetti, V.; Laufer, S. A.; Barreca, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, 111624.
- (a) Michrowska-Pianowska, A. A.; Kordes, M.; Hutzler, J.; Newton, T. W.; Evans, R. R.; Kreuz, K.; Grossmann, K.; Seitz, T.; van der Kloet, A.; Witschel, M.; Rapado, L. P.; Lerchl, J. US Patent 9750256 B2, 2017. (b) Дмитриева, И. Г.; Дядюченко, Л. В.; Назаренко, Д. Ю.; Балахов, А. А.; Заводнов, В. С.; Макарова, Н. А. РФ Патент 2619120; *Бюл. изобрет.* **2017**, (14).
- (a) Tkachenko, V. V.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 866. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 866.]. (b) Murlykina, M. V.; Morozova, A. D.; Zviagin, I. M.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Front. Chem.* **2018**, 6, 527.
- Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 341.
- Dubovtsev, A. Yu.; Dmitriev, M. V.; Silaichev, P. S.; Antonov, D. I.; Masliviets, A. N. *Synthesis* **2017**, 2223.
- Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Yedamenko, D. V.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 934. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 934.].
- Miliutina, M.; Janke, J.; Chirkina, E.; Hassan, S.; Ejaz, S. A.; Khan, S. U.; Iqbal, J.; Friedrich, A.; Lochbrunner, S.; Ivanov, A.; Villinger, A.; Lecka, J.; Sevigny, J.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7148.
- Дядюченко, Л. В.; Дмитриева, И. Г.; Заводнов, В. С.; Макарова, Н. А. *Научный журнал КубГАУ* **2016**, 122, 471. <http://ej.kubagro.ru/2016/08/pdf/34.pdf>
- Mohareb, R. M.; Ibrahim, R. A. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 587.
- Yu, W.; Bulger, P. G.; Maloney, K. M. *Green Chem.* **2016**, 18, 4941.
- Chalyk, B. A.; Hrebenuik, K. V.; Gavrilenko, K. S.; Shablykin, O. V.; Yanshyna, O. O.; Bash, D.; Mykhailiuk, P. K.; Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 22, 2753.
- Abdella, A. M.; Abdelmoniem, A. M.; Abdelhamid, I. A.; Elwahy, A. H. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 1476.
- Guleli, M.; Erdem, S. S.; Ocal, N.; Erden, I.; Sari, O. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, 45, 2119.
- Mishra, R.; Panday, A. K.; Choudhury, L. H.; Pal, J.; Subramanian, R.; Verma, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 19, 2789.
- Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, E. V.; Sen'ko, Yu. V.; Chebanov, V. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 932.
- Meena, K.; Kumari, S.; Khurana, J. M.; Malik, A. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 1841.
- Niu, Q.; Xi, J.; Li, L.; Li, L.; Pan, C.; Lan, M.; Rong, L. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151181.
- Kalita, S. J.; Dekka, D. C. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 7862.
- Lingham, A. R.; Hawley, J. A.; Greaves, T.; Jackson, N.; Antolasic, F.; Hügel, H. M. *Polyhedron* **2016**, 120, 175.
- Dommaraju, Yu.; Borthakur, S.; Prajapati, D. *Synlett* **2018**, 1195.
- Boruah, D. J.; Maurya, R. A.; Yuvaraj, P. *Results Chem.* **2020**, 2, 100064.