

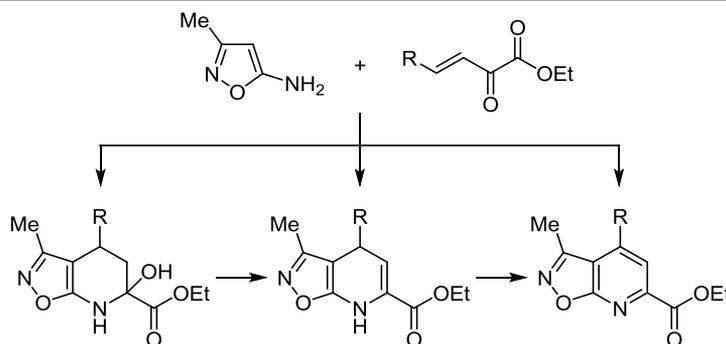
Реакции гетероциклизации 3-метилизоксазол-5-амина с производными пировиноградной кислоты с применением классических и неклассических методов активации

Алиса Д. Морозова¹, Елена А. Муравьева¹, Сергей М. Десенко^{1,2},
Владимир И. Мусатов¹, Дарья В. Едаменко¹, Валентин А. Чебанов^{1,2*}

¹ НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61072, Украина; e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

² Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61077, Украина; e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

Поступило 6.09.2016
Принято 17.10.2016



Изучены двух- и многокомпонентные взаимодействия между 3-метилизоксазол-5-амином и производными пировиноградной кислоты как с применением классических методов активации, так и под воздействием микроволнового и ультразвукового излучения. Показано, что взаимодействия с эфирами арилендипировиноградных кислот могут приводить к формированию трех различных типов гетероциклических систем, в то время как в случае арилендипировиноградной кислоты, вследствие низкой стабильности 3-метилизоксазол-5-амина, наблюдается очень незначительная конверсия исходных соединений в изоксазоло-[5,4-*b*]пиридиновые кислоты.

Ключевые слова: изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, кислота Льюиса, 3-метилизоксазол-5-амин, производное пировиноградной кислоты, гетероциклизация, микроволновое излучение, неклассический метод активации, ультразвуковая активация.

Процесс формирования азолоазиновых систем на основе 3-метилизоксазол-5-амина с использованием двух- и многокомпонентных реакций является малоизученным, что вызывает интерес к подобного рода гетероциклизациям с точки зрения фундаментальной химии, реакционной способности, хемо- и региоселективности. В большинстве случаев 3-метилизоксазол-5-амин способен выступать в реакциях гетероциклизации как 1,3-бинуклеофил (нуклеофильные центры – экзоциклическая аминогруппа и эндоциклический центр СН в положении 4),^{1–5} однако при варьировании условий возможно получение структур, сформированных при участии только одного из указанных реакционных центров.¹

Согласно литературным данным,^{6–15} использование в реакциях с α -аминоазолами в качестве электрофиль-

ного компонента α,β -непредельных производных пировиноградной кислоты или их прекурсоров – пировиноградной кислоты и альдегидов – позволяет селективно формировать различные типы гетероциклических систем, например соединения I–X (рис. 1). При этом реакционная способность некоторых аминоксазолов (1,2,4-триазол-3-амин, 3- и 4-замещенные пиразол-5-амины) изучена достаточно подробно.

Неклассические методы активации, в частности ультразвуковое и микроволновое излучение, очень часто выступают удобным инструментом, позволяющим проводить химические и физико-химические процессы с высокой степенью эффективности, по сравнению с традиционными методами – термическим нагревом и механическим перемешиванием. Среди некоторых преимуществ применения микроволновой

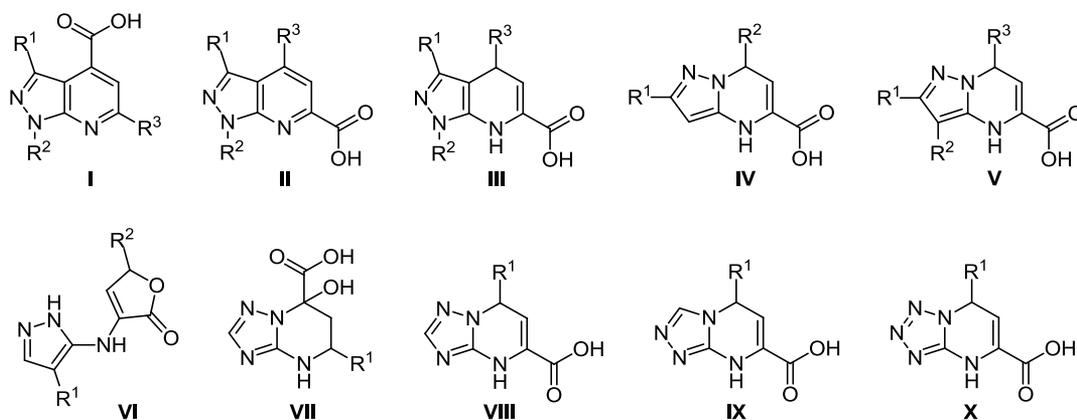


Рисунок 1. Некоторые типы соединений, получаемые в реакциях аминоксазолов с производными пировиноградной кислоты.

активации можно отметить: удобство оптимизации реакций, простоту создания экстремальных реакционных условий, уменьшение времени проведения реакции, увеличение чистоты получаемых соединений.^{16–19} Ультразвуковая активация, в свою очередь, часто является эффективной для ускорения и оптимизации взаимодействий, проходящих при невысоких температурах (0–50 °C).^{2,10,20–22}

Целью данной работы было исследование двух- и трехкомпонентных реакций гетероциклизации с участием 3-метилизоксазол-5-амин и производных пировиноградной кислоты с помощью классических и неклассических методов активации.

В качестве модельной двухкомпонентной реакции нами была исследована гетероциклизация 3-метилизоксазол-5-амин (1) и этил-2-оксо-4-(4-хлорфенил)-бут-3-еноата (2a). Установлено, что взаимодействие указанных реагентов в кипящем метаноле или этаноле приводило к разложению 3-метилизоксазол-5-амин (1), продукты реакции при этом не были выделены. Кипячение в ацетонитриле, толуоле или хлористом метиле позволяло выделить из раствора только исходные соединения в неизменном виде. Проведение реакции в этиловом спирте с каталитическими количествами соляной кислоты либо в ледяной уксусной кислоте при различных температурах приводило к осмолению реакционной смеси. Использование микроволнового нагрева и ультразвукового излучения также не способствовало протеканию данной реакции.

Одним из известных способов повышения реакционной способности карбонильных соединений, в том числе и α,β -непредельных, является использование в качестве катализаторов кислот Льюиса.^{23–25} В нашем случае дополнительное смещение электронной плотности в сторону кислорода по сопряженной системе

$C=C-C=O$ должно приводить к увеличению электрофильных свойств β -атома углерода. Действительно, при использовании в качестве катализатора водорастворимых кислот Льюиса, в частности трифлата иттербия, уже при кипячении в ацетонитриле наблюдалось образование смеси этилового эфира 3-метил-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (3a) и его гетероароматического аналога 4a (схема 1, табл. 1, опыт 1).

Для увеличения выходов целевых продуктов, а также достижения селективности процессов нами было использовано микроволновое излучение. При изучении влияния условий реакции на выходы и соотношение соединений 3a и 4a обнаружено следующее: повышение температуры с 80 до 100 °C позволяет увеличить выход основного соединения 3a до 73%, выход минорного соединения 4a при этом составляет 11% (табл. 1, опыт 2).

Дальнейшее повышение температуры до 120 °C приводит к значительному осмолению реакционной смеси и невозможности получить продукт реакции в индивидуальном виде (табл. 1, опыт 3). Процесс осмоления фиксировался и при 100 °C, когда время реакции увеличивалось до 60–90 мин, однако целевые соединения при этом были выделены (опыты 4, 5). Уменьшение времени реакции до 15 мин приводило к смеси продуктов 3a и 4a (опыты 6 и 7). Уменьшение количества катализатора до 5% снижало общий выход реакции, не влияя на соотношения соединений 3a и 4a (опыт 8).

Замена микроволнового нагрева на ультразвуковую активацию при комнатной температуре в присутствии 10% трифлата иттербия привела к формированию дигидроизоксазолопиридина 3a с выходом 50% и гетероароматического соединения 4a с выходом 10% (опыт 9).

Схема 1

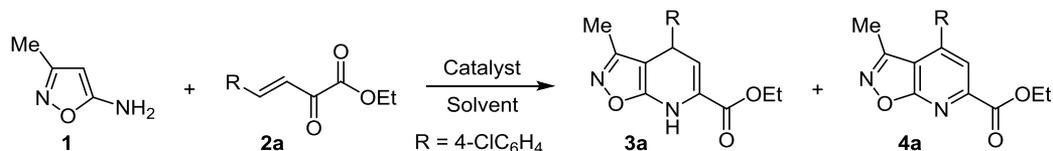


Таблица 1. Влияние условий взаимодействия на соотношение продуктов реакции **3a**, **4a** и **5a**

Опыт	Растворитель	Катализатор, моль. %	Условия*	Выход**, %		
				3a	4a	5a
1	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	Δ (82 °C), 1 ч	20	Следы	–
2	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 30 мин	73	11	–
3	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 120 °C, 30 мин	Осмоление	–	–
4	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 60 мин	71	9	–
5	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 90 мин	34	3	–
6	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 15 мин	47	6	–
7	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 5 мин	43	9	–
8	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 5	MW, 100 °C, 30 мин	58	6	–
9	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	US, 25 °C, 3 ч	50	10	–
10	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	MW, 100 °C, 60 мин, Ag	68	10	–
11	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	Δ (82 °C), 8 ч	–	55	–
12	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	5 °C, 7 сут***	66	–	–
13	MeCN	CuCl ₂ , 10	5 °C, 7 сут***	–	–	–
14	MeCN	CuCl, 10	5 °C, 7 сут***	–	–	–
15	MeCN	SnCl ₂ , 10	5 °C, 7 сут***	–	–	–
16	MeCN	ZnCl ₂ , 10	5 °C, 7 сут***	–	–	–
17	MeCN	Sc(OTf) ₃ , 10	5 °C, 7 сут***	63	–	–
18	CH ₂ Cl ₂	Yb(OTf) ₃ , 10	5 °C, 7 сут***	15	20	–
19	PhMe	Yb(OTf) ₃ , 10	5 °C, 7 сут***	Следы	–	23
20	MeCN	Sc(OTf) ₃ , 10	–18 °C, 2 ч	–	–	65
21	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	5 °C, US, 1 ч	–	4	38
22	MeCN	Yb(OTf) ₃ , 10	5 °C, интенсивное мех. перемешивание, 1 ч	5	Следы	50

* MW – микроволновой нагрев, US – ультразвуковая активация.

** Для неразделенных смесей выход определялся на основании массы полученного осадка и соотношений сигналов в спектрах ЯМР ¹H.

*** Реакция проводилась без перемешивания.

Очевидно, что причиной образования смесей соединений является частичное окисление дигидроароматической системы соединения **3a** в растворах. Вероятным окислителем при этом может служить кислород воздуха. Однако дополнительные исследования показали, что проведение взаимодействия соединений **1** и **2a** в атмосфере аргона не оказало существенного влияния на соотношение дигидроизоксазолопиридина **3a** и его окисленного аналога **4a** (опыт 10). Более того, пропускание воздуха через кипящую реакционную смесь также не изменило соотношения образующихся продуктов, однако привело к частичному осмолению реакционной смеси. Таким образом, в данном случае кислород не является основным окислителем, ответственным за формирование соединения **4a**.

С другой стороны, при продолжительном (8 ч) кипячении смеси исходных реагентов в ацетонитриле наблюдалось формирование исключительно гетероароматического изоксазолопиридина **4a** (опыт 11).

Выделить соединение **3a** в чистом виде с использованием перекристаллизации из таких растворителей, как ацетонитрил, этанол, метанол, этилацетат, дихлор-

метан, ацетон, либо при помощи хроматографирования на колонке с силикагелем оказалось невозможным – во всех случаях наблюдалось заметное окисление дигидропроизводного **3a**. Таким образом, требовалась разработка методов селективного получения обоих продуктов взаимодействия.

Для замедления процесса самопроизвольного окисления дигидроизоксазолопиридина **3a** были проведены эксперименты с понижением температуры взаимодействия. При этом обнаружено, что реакция исходных реагентов **1** и **2a** при 5 °C в ацетонитриле без перемешивания проходит в течение 7 сут, однако при этом единственным продуктом реакции являлся дигидроизоксазолопиридин **3a** (схема 2, табл. 1, опыт 12).

Для оптимизации условий реакции также варьировались катализатор и растворитель. Однако попытки катализировать реакцию другими кислотами Льюиса, в частности хлоридами меди, олова или цинка (опыты 13–16), не позволили получить целевой продукт **3a**. Применение трифлата скандия вместо трифлата иттербия практически не влияло на протекание изучаемой реакции (опыт 17), однако привело к улучшению

чистоты конечных продуктов: в случае трифлата иттербия целевые соединения часто содержали примеси катиона металла (рентгенофлуоресцентный анализ), что связано с образованием соответствующих комплексов; в случае трифлата скандия подобного комплексообразования не наблюдалось, вероятно, в силу различий в ионных радиусах катионов.

Замена ацетонитрила диоксаном привела к сильному снижению выхода целевого продукта реакции; в случае дихлорметана снова наблюдалось окисление и формирование смеси соединений **3a** и **4a** (опыт 18). Реакция в толуоле протекала значительно медленней (контроль методом ТСХ), вероятно, в связи с низкой растворимостью аминоазола **1**, а основным выделенным продуктом было ранее не детектируемое соединение, которое представляет собой этиловый эфир 6-гидрокси-3-метил-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-*b*]-пиридин-6-карбоновой кислоты (**5a**), сильно загрязненный различными примесями (схема 2, табл. 1, опыт 19).

Дальнейшее понижение температуры взаимодействия до $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ без перемешивания позволило чрез 2 ч выделить из реакционной смеси в индивидуальном виде соединение **5a** (опыт 20).

В литературе описано несколько случаев выделения подобных тетрагидропиридиновых или пиримидиновых систем, содержащих гидроксильную группу в α -положении к эндоциклической аминогруппе азинового цикла. Для этого использовались либо специальные методы выделения,²⁶ либо в гидрированный цикл вводились сильные электроноакцепторные заместители.^{27,28}

Интересно отметить, что взаимодействие соединений **1** и **2a** в ацетонитриле под воздействием ультразвукового излучения при температуре $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ также приводило к формированию практически чистого тетрагидроизоксазолопиридина **5a**, а не соединения **3a**, которое выделялось при этой же температуре без ультразвукового воздействия (опыт 21). Причиной наблюдаемого эффекта может быть то, что ультразвуковое излучение при низких температурах способствует формированию центров кристаллизации и вызывает быстрое выпадение тетрагидропроизводного **5a** из реакционной смеси, препятствующее его превращению в дигидроизоксазолопиридин **3a**. Косвенно данное предположение подтверждается тем, что аналогичные закономерности наблюдаются при замене ультразвука на интенсивное механическое перемешивание реакционной смеси при $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (опыт 22).

Далее было установлено, что индивидуальное соединение **5a** в ацетонитриле при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ под действием микроволнового излучения через 30 мин нагревания не подвергается дегидратации и выделяется в неизменном виде. Аналогичное воздействие микроволнового излучения на соединение **5a** в присутствии 3-метил-изоксазол-5-амин или триэтиламина также не позволило отщепить воду, а добавление в реакционную смесь в качестве катализатора 4-толуолсульфокислоты привело лишь к незначительной конверсии соединения **5a** в соединение **3a**. С другой стороны, применение в

Схема 2

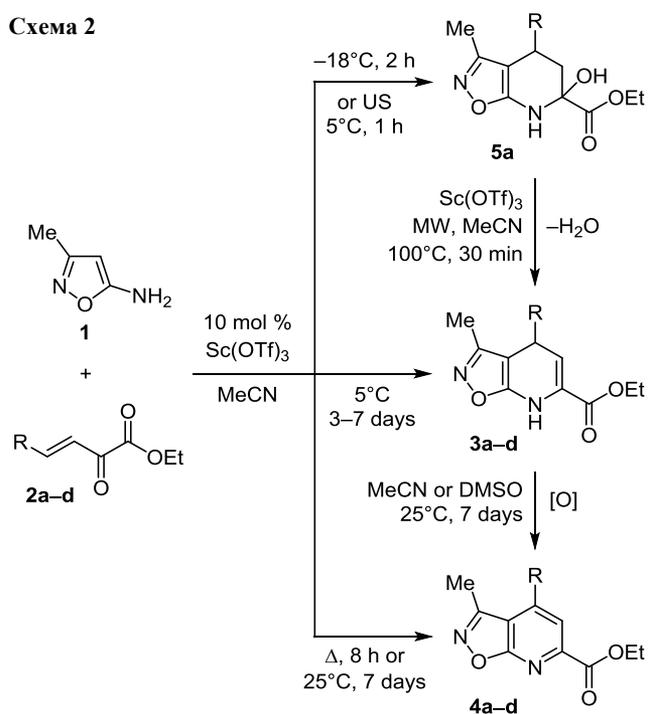


Таблица 2. Выходы соединений 3–5 a–d

R	Продукт (выход, %)		
4-ClC ₆ H ₄	3a (63)	4a (50)	5a (65)
Ph	3b (50)	4b (45)	*
4-MeC ₆ H ₄	3c (27)	4c (43)	*
4-MeOC ₆ H ₄	3d (15)	4d (45)	*

* Образование соединений **5b–d** фиксировалось методом ТСХ, однако они не были выделены в индивидуальном виде.

качестве катализатора трифлата иттербия или скандия привело в аналогичных условиях (MW, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 мин) к превращению соединения **5a** в дигидроизоксазолопиридин **3a** (выход 57%), содержащий, однако, примесь изоксазолопиридина **4a**.

С использованием разработанных методик путем взаимодействия 3-метилизоксазол-5-амин (**1**) и эфиров ариленпировиноградных кислот **2b–d** нами были также синтезированы соединения **3b–d** и **4b–d**.

Попытки целевого окисления соединений **3a–d** показали, что при их кипячении в ацетонитриле наблюдается процесс гетероароматизации, сопровождающийся, однако, значительным осмолением реакционной смеси, наиболее выраженный в случае эфира **3d**. При комнатной температуре как на воздухе, так и в атмосфере аргона соединения **3a–d** в течение 7 сут превращаются в соответствующие гетероароматические производные **4a–d** (схема 2). Надо отметить, что процесс окисления ускоряется на свету при незначительном нагреве, а также в растворах диметилсульфоксида. Выход реакции окисления не превышает 50% (табл. 2).

Указанные факты вместе с ранее описанными данными о влиянии кислорода воздуха на прохождение

процесса окисления соединений **3** в **4** свидетельствует в пользу того, что в данном случае имеет место реакция диспропорционирования, один из продуктов которой является нестабильным и не выделяется из реакционной смеси.

Таким образом, нами установлено, что для получения дигидроизоксазолопиридинов **3a–d** лучше всего использовать взаимодействие исходных соединений **1** и **2a–d** в ацетонитриле без перемешивания при 5 °С в течение 3–7 сут. Проведение этой же реакции при комнатной температуре позволяет синтезировать изоксазолопиридины **4a–d**. Для получения тетрагидропроизводного **5a** можно использовать реакцию исходных реагентов **1** и **2a** в ацетонитриле при –18 °С без перемешивания либо при 5 °С под действием ультразвука.

Интересно, что образование соединений **5b–d** в соответствующих реакциях было зафиксировано методом ТСХ, однако выделить их в индивидуальном виде не удалось в силу значительной растворимости и невысокой стабильности.

Кроме того, нами было изучено взаимодействие 3-метилизоксазол-5-амин (**1**) с арилиденпировиноградными кислотами **6a–d**. Ключевым отличием эфиров **2a–d** и кислот **6a–d** является низкая растворимость последних, что значительно ограничивает спектр растворителей, которые могут быть использованы для проведения реакции, а также наличие свободной карбоксильной группы, которая в значительной мере влияет на стабильность изоксазольного цикла.

В ходе исследования было установлено, что взаимодействие исходных реагентов **1** и **6a–d** в кипящей уксусной кислоте либо при нагреве в ДМФА приводит к омылению реакционной смеси. Использование кислых сред, например уксусной кислоты, оказалось неприемлемым вследствие разложения 3-метилизоксазол-5-амин (**1**). Интересно, что наши результаты не согласуются с ранее опубликованными данными о возможности проведения таких реакций в уксусной кислоте.²⁹

В итоге наиболее подходящим способом получения 4-арил-3-метил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот **7a–d** из указанных реагентов оказалось добавление аминоизоксазола **1** к кипящему раствору, содержащему взвесь арилиденпировиноградной кислоты **6a–d** и трифлата скандия (10 моль. %) в смеси CH₂Cl₂–H₂O (20:1), однако выходы соединений **7a–d** после очистки не превышали 20% (схема 3, табл. 3).

Соединения **7a–d** также могут быть получены путем предварительного облучения ультразвуком на протяжении 5 мин реакционной смеси, содержащей исходную кислоту **6a–d** и трифлат скандия в смеси CH₂Cl₂–H₂O (20:1) с дальнейшим добавлением 3-метилизоксазол-5-амин (**1**).

Причиной низких выходов соединений **7a–d**, на наш взгляд, является деструкция 3-метилизоксазол-5-амин (**1**) или интермедиатов реакции из-за влияния карбоксильной группы исходной арилиденпировиноградной кис-

Схема 3

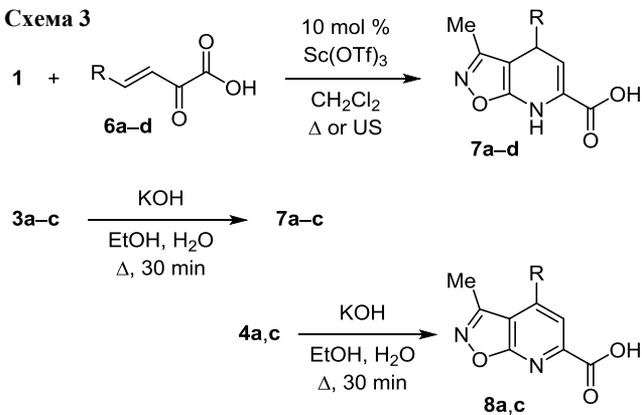


Таблица 3. Выходы соединений **7a–d** и **8a,c**

R	Продукт (выход, %)		
4-ClC ₆ H ₄	7a* (20)	7a** (66)	8a** (83)
Ph	7b* (14)	7b** (74)	***
4-MeC ₆ H ₄	7c* (12)	7c** (68)	8c** (87)
4-MeOC ₆ H ₄	7d* (17)	–	***

* Продукт получен прямой реакцией амина **1** с кислотой **6a–d**.

** Продукт получен омылением соответствующего эфира.

*** Соединение имеет крайне низкую растворимость и не может быть охарактеризовано.

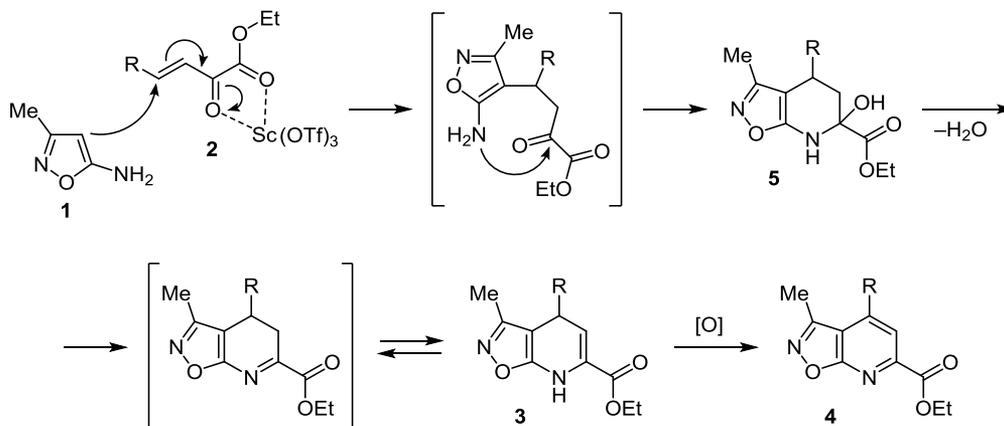
лоты **6a–d**, которое уменьшается (но не нивелируется полностью) в том случае, если аминный компонент добавлять в реакционную смесь постепенно.

В связи с этим нами был изучен альтернативный способ получения гетероциклических карбоновых кислот **7** омылением эфиров **3** в водно-спиртовом растворе щелочи (схема 3). Установлено, что щелочной гидролиз эфиров **3a–c** позволяет выделить карбоновые кислоты **7a–c** в индивидуальном виде с выходами 66–74% без необходимости дальнейшей очистки. Аналогичная процедура позволила получить гетероароматические кислоты **8a,c** с выходами 83–87% из эфиров **4a,c** (схема 3). В случае соединения **5a** применение щелочного гидролиза в спиртовой среде привело к образованию продукта **3a** с выходом 30%.

Таким образом, из-за низкой устойчивости исходного 3-метилизоксазол-5-амин (**1**) в кислой среде, создаваемой арилиденпировиноградными кислотами **6a–d**, а также из-за низкой растворимости последних наиболее эффективным методом получения гетероциклических карбоновых кислот **7a–d** и **8a,c** является синтез через соответствующие эфиры **3a–d** и **4a,c**, а не прямая гетероциклизация амина **1** и кислот **6a–d**.

Реакция арилиденпировиноградных кислот и их эфиров с 3-метилизоксазол-5-амином (**1**), как и большинство других циклизаций с участием аминазолов и α,β -непредельных карбонильных соединений, имеет направленность, противоположную реакции Скраупа,³⁰ – первой стадией взаимодействия является нуклеофильная атака эндоциклического СН-центра в положении 4 гетероциклического амина по активированному углеродному атому непредельной кислоты (схема 4).

Схема 4



После этого в результате нуклеофильной атаки карбонильной группы экзоциклической аминогруппой в образовавшемся аддукте происходит внутримолекулярная циклизация с образованием тетрагидроизоксазольного цикла (соединение 5). В свою очередь, дальнейшее кислотнo-катализируемое элиминирование воды и окисление последовательно приводят к формированию гетероциклов 3 и 4. При этом, как было показано выше, окислителем не является кислород воздуха, а, скорее всего, можно предположить прохождение реакции диспропорционирования дигидропроизводного 3, хотя прямых доказательств этого нами обнаружено не было.

Одним из способов оптимизации получения гетероциклов является использование многокомпонентных реакций, которые во многих случаях показывают свою высокую эффективность и, кроме того, часто открывают путь к получению разнообразных соединений из одного и того же набора исходных реагентов.^{31–33}

Однако трехкомпонентное взаимодействие с участием пировиноградной кислоты, ароматических альдегидов и 3-метилisоксазол-5-амина (1) как в присутствии, так и в отсутствие трифлатов иттербия или скандия приводит к осмолению реакционной смеси в широком диапазоне условий: кипячение в метаноле, этаноле, дихлорметане, ацетонитриле, уксусной кислоте, сплавление в ДМФА; действие ультразвука в этих же растворителях при комнатной температуре или микроволновая активация в широком диапазоне температур. Интересно, что применение в качестве исходного соединения этилпирувата вместо пировиноградной кислоты также не привело к выделению целевых соединений как при наличии, так и в отсутствие трифлата иттербия или скандия.

Идентификация всех полученных соединений была основана на данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ¹H соединений 3a–d наблюдаются два сигнала протонов, находящихся в положениях 4 и 5 дигидропиридинового цикла, при 4.82–4.93 и 5.63–5.66 м. д. (³J = 3.3–4.2 Гц), синглет группы NH при 9.64–9.76 м. д., а также характерные сигналы протонов

метильной и метиленовой групп сложноэфирного фрагмента. В спектрах также присутствуют сигналы протонов арильных циклов и терминальных заместителей в характеристичных областях.

Спектры ЯМР ¹H гетероароматических эфиров 4a–d отличаются от спектров ЯМР ¹H соединений 3a–d отсутствием дублетов метиновых протонов в положениях 4 и 5 пиридинового цикла, значительным смещением сигнала протона в положении 5 в область слабых полей (7.91–7.94 м. д.), а также смещением в область слабых полей сигналов ароматических протонов.

Для спектра ЯМР ¹H этилового эфира 6-гидрокси-3-метил-4-(4-хлорофенил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол-[5,4-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (5a) характерно наличие спиновой системы AMX, в которой проявляются дублет дублетов протона 4-CH_A при 1.78 м. д. (³J_{AM} = 13.2, ³J_{AX} = 11.2 Гц) и два дублета дублетов протонов 5-CH_MH_X (2.16 и 3.95 м. д. соответственно), для которых характерны КССВ ³J_{AM} = 13.2, ³J_{AX} = 11.2, ²J_{MX} = 5.2 Гц. Кроме того, в спектре имеются два уширенных синглета при 6.57 и 8.10 м. д., соответствующие группам OH и NH.}}}}}

Для спектров ЯМР ¹H кислот 7a–d и 8a,c в целом характерна картина, аналогичная наблюдаемой в спектрах соединений 3a–d и 4a–d. В спектрах соединений 7a–d сигнал протона 4-CH находится при 4.80–4.90 м. д., сигнал протона 5-CH – при 5.60–5.63 м. д. (³J = 3.7–4.2 Гц). Сигнал протона 5-CH в спектрах соединений 8a,c расположен при 7.90–7.91 м. д. В спектрах ЯМР ¹H кислот 7a–d и 8a,c следует отметить отсутствие сигналов протонов карбоксильной группы и значительное уширение сигнала воды.

Для соединений 3a и 5a дополнительно был проведен эксперимент по установлению ядерного эффекта Оверхаузера, который показал, что при облучении на частоте резонанса метильной группы изоксазольного фрагмента происходит увеличение интенсивности резонанса протонов в орто-положении ароматического цикла для обоих соединений и протона 4-CH дигидропиридиновой системы в случае соединения 3a, что опровергает формирование продуктов альтернативных направлений реакции.

Таким образом, с применением как классических (нагрев, механическое перемешивание), так и неклассических (микроволновое и ультразвуковое излучение) методов активации нами изучены двух- и трехкомпонентные реакции гетероциклизации 3-метилизоксазол-5-амина и производных пировиноградной кислоты. Показано, что вследствие низкой стабильности 3-метилизоксазол-5-амина, по сравнению с другими аминокислотами, ранее изученными в подобных взаимодействиях (пирозол-5-амины, 1,2,4-триазол-3-амины, тетразол-5-амин), циклизации с участием пировиноградных кислот проходят с низкими выходами и часто сопровождаются значительным осмолением реакционной смеси. С другой стороны, в реакциях этиловых эфиров арилиденипировиноградных кислот с 3-метилизоксазол-5-амином в присутствии трифлата скандия, в зависимости от условий, возможно образование трех различных конечных гетероциклических соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian MR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборах GC-MS Varian 1200L (ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **3a,c**, **4a**, **5a**, **7a,b**, **8a**) и Agilent 1200 с системой HPLC, оборудованной DAD/ELSD/LCMS-6120 диод-матричным и масс-селективным детекторами; колонка Poroshell 120 SB-C18, 4.6 mm \times 30 mm, элюент градиент $\text{MeCN-H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH (соединения **3b,d**, **4c**) или $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (соединения **4b,d**, **7c,d**, **8c**), химическая ионизация водородом. Элементный анализ проведен на элементном анализаторе EA 3000 EuroVector. Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:20.

Ультразвуковые исследования проведены с использованием ультразвукового зонда УЗДН на частоте 44.2 кГц или в стандартной ультразвуковой бане на той же частоте. Микроволновые эксперименты проведены в герметичных виалах с использованием мономодовых реакторов Emrys Creator EXP (Biotage) и Monowave 300 (Anton Paar), снабженных СВЧ-магнетронами, продуцирующими контролируемое излучение на частоте 2.45 ГГц.

Соединения **2a-d** и **6a-d** получены согласно известным методикам.^{15,34}

Этиловые эфиры 4-арил-3-метил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот 3a-d (общая методика). В круглодонную колбу помещают 62 мг (0.63 ммоль) 3-метилизоксазол-5-амина (**1**), 0.63 ммоль этил-4-арил-2-оксобут-3-еноата **2a-d** и 0.5 мл MeCN . Смесь охлаждают до 5 °С, после чего добавляют 32 мг (10 моль. %) Sc(OTf)_3 , колбу закрывают пробкой и оставляют в холодильнике при температуре 5 °С на 3–7 сут без перемешивания. При этом постепенно начинает формироваться осадок. Ход реакции контролируют методом ТСХ ($\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:20). Появление на ТСХ пятен, люминесцирующих при 254 нм, свидетельствует об образовании окислен-

ных соединений **4a-d**; в этом случае реакцию прекращают и на роторном испарителе без нагрева и доступа света удаляют растворитель, после чего добавляют 0.3 мл EtOH , аккуратно нагревают содержимое колбы до полного растворения и оставляют до выпадения осадка на 1–2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре несколькими каплями EtOH и 2 мл гексана.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (3a). Выход 127 мг (63%), желтоватый порошок, т. пл. 98–99 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.71 (3H, с, 3- CH_3); 4.17 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.93 (1H, д, $^3J = 4.0$, 4-CH); 5.64 (1H, д, $^3J = 4.0$, 5-CH); 7.14–7.44 (4H, м, H Ar); 9.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4; 14.3; 38.1; 61.8; 90.5; 112.8; 128.0; 129.2; 129.9; 132.0; 144.3; 158.5; 162.4. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 318 $[\text{M}]^+$ (14), 243 (42), 206 (100). Найдено, %: C 60.42; H 4.85; N 8.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.29; H 4.74; N 8.79.

Этиловый эфир 3-метил-4-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (3b). Выход 90 мг (50%), бесцветные мелкодисперсные кристаллы, т. пл. 144–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.69 (3H, с, 3- CH_3); 4.16 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.88 (1H, д, $^3J = 4.2$, 4-CH); 5.66 (1H, д, $^3J = 4.2$, 5-CH); 7.11–7.35 (5H, м, H Ph); 9.68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.3; 14.3; 38.7; 61.8; 90.8; 113.4; 127.3; 127.8; 128.1; 129.2; 145.3; 158.5; 162.4 (2C); 162.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 285 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: C 67.80; H 5.59; N 9.91. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.59; H 5.67; N 9.85.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-метилфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (3c). Выход 51 мг (27%), желтоватый порошок, т. пл. 94–95 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, $^3J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.69 (3H, с, 3- CH_3); 2.25 (3H, с, 4'- CH_3); 4.16 (2H, к, $^3J = 6.8$, OCH_2CH_3); 4.83 (1H, д, $^3J = 3.3$, 4-CH); 5.63 (1H, д, $^3J = 3.3$, 5-CH); 6.98–7.17 (4H, м, H Ar); 9.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4; 14.3; 21.0; 38.3; 61.8; 90.8; 113.7; 127.6; 128.0; 129.7; 136.4; 142.4; 158.5; 162.3; 162.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 298 $[\text{M}]^+$ (2), 222 (66), 206 (100). Найдено, %: C 68.60; H 5.98; N 9.46. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.44; H 6.08; N 9.39.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (3d). Выход 30 мг (15%), желтоватый порошок, т. пл. 117–118 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.69 (3H, с, 3- CH_3); 3.69 (3H, с, OCH_3); 4.16 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.82 (1H, д, $^3J = 3.7$, 4-CH); 5.63 (1H, д, $^3J = 3.7$, 5-CH); 6.87–7.13 (4H, м, H Ar); 9.62 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4; 14.3; 37.8; 55.5; 61.8; 91.0; 113.8; 114.5; 127.5; 129.1; 137.6; 158.5; 158.6; 162.2; 162.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 315 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: C 65.09; H 5.84; N 8.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

Этиловые эфиры 4-арил-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот 4a-d. Метод I. В смесь 62 мг (0.63 ммоль) 3-метилизоксазол-5-амина (**1**) и 0.63 ммоль этил-4-арил-2-оксобут-3-еноата **2a-d** в 0.5 мл

MeCN добавляют 32 мг (10 моль. %) Sc(OTf)₃ и оставляют при комнатной температуре на 3–7 сут без перемешивания. При этом постепенно формируется кристаллический осадок. Ход реакции контролируют методом ТСХ (элюент EtOAc–CH₂Cl₂, 1:20). В конце реакции на ТСХ должно наблюдаться одно основное пятно, люминесцирующее при длине волны 254 нм. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством EtOH и сушат на воздухе.

Метод II. К 0.5 ммоль этилового эфира 4-арил-3-метил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты **3a–d** добавляют 0.5 мл ДМСО после чего нагревают раствор до полного растворения осадка и оставляют примерно на 7 сут. В ходе реакции начинают формироваться прозрачные кристаллы продолговатой формы. Ход реакции контролируют методом ТСХ, реакционную смесь обрабатывают аналогично методу I.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-хлорфенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (4a). Выход 99 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 100–101 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 2.25 (3H, с, 3-CH₃); 4.38 (2H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.59–7.72 (4H, м, H Ar); 7.94 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5; 14.5; 62.4; 121.4; 128.1; 129.1; 129.2; 131.5; 133.9; 135.4; 148.2; 148.3; 156.4; 164.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 [M]⁺ (2), 243 (73), 241 (100). Найдено, %: C 60.81; H 4.25; N 8.80. C₁₆H₁₃ClN₂O₃. Вычислено, %: C 60.67; H 4.14; N 8.84.

Этиловый эфир 3-метил-4-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (4b). Выход 40 мг (45%), бесцветные кристаллы, т. пл. 123–124 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 2.25 (3H, с, 3-CH₃); 4.39 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.47–7.76 (5H, м, H Ph); 7.94 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5; 14.5; 62.4; 113.9; 121.4; 129.2; 129.6; 130.3; 135.1; 148.2; 149.7; 156.4; 164.2; 169.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 283 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 67.95; H 5.15; N 9.87. C₁₆H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 68.07; H 5.00; N 9.92.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-метилфенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (4c). Выход 80 мг (43%), бежевый порошок, т. пл. 73–74 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 2.27 (3H, с, 3-CH₃); 2.39 (3H, с, 4'-CH₃); 4.38 (2H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.31–7.69 (4H, м, H Ar); 7.91 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6; 14.5; 21.3; 62.4; 113.8; 121.3; 129.6; 129.8; 132.3; 140.1; 148.1; 149.8; 156.4; 164.3; 169.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 297 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 69.12; H 5.60; N 9.40. C₁₇H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 68.91; H 5.44; N 9.45.

Этиловый эфир 3-метил-4-(4-метоксифенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (4d). Выход 89 мг (45%), желтые кристаллы, т. пл. 97–98 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, ³*J* = 7.0, OCH₂CH₃); 2.30 (3H, с, 3-CH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.38 (2H, к, ³*J* = 7.0, OCH₂CH₃); 7.06–7.64 (4H, м, H Ar); 7.91 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7; 14.5; 55.8; 62.3; 113.7; 114.7; 121.2; 127.3; 131.3; 148.1; 149.6; 156.5; 161.1; 164.3; 169.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 313 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 65.54; H 5.10; N 9.06. C₁₇H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 65.38; H 5.16; N 8.97.

Этиловый эфир 6-гидрокси-3-метил-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (5a). Смесь 62 мг (0.63 ммоль) 3-метилизоксазол-5-амин (1) и 150 мг (0.63 ммоль) этил-2-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-3-еноата (2a) в 0.5 мл MeCN охлаждают до –18 °С, после чего добавляют 32 мг (10 моль %) Sc(OTf)₃ и оставляют в темном месте при температуре –18 °С на 2 ч. В результате реакции выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают на фильтре несколькими каплями MeCN и 1 мл гексана. Выход 137 мг (65%), бежевый порошок, т. пл. 95–96 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, т, ³*J* = 6.9, OCH₂CH₃); 1.47 (3H, с, 3-CH₃); 1.78 (1H, д, д, ³*J*_{AM} = 13.2, ³*J*_{AX} = 11.2, 4-CH₂); 2.16 (1H, д, д, ³*J*_{AM} = 13.2, ²*J*_{MX} = 5.2, 5-CH₂H_X); 3.95 (1H, д, д, ³*J*_{AX} = 11.2, ²*J*_{MX} = 5.2, 5-CH₂H_X); 4.06 (2H, к, ³*J* = 6.9, OCH₂CH₃); 6.57 (1H, уш. с, OH); 7.14–7.40 (4H, м, Ar); 8.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.9; 14.3; 33.5; 41.4; 61.7; 82.2; 89.7; 129.0; 130.1; 131.7; 141.9; 157.8; 165.7; 170.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 336 [M]⁺ (15), 335 (50), 220 (100). Найдено, %: C 57.26; H 5.19; N 8.30. C₁₆H₁₇ClN₂O₄. Вычислено, %: C 57.06; H 5.09; N 8.32.

4-Арил-3-метил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновые кислоты 7a–d. Метод I. Раствор 1 ммоль 4-арил-2-оксобут-3-еновой кислоты **6a–d** в 10 мл смеси CH₂Cl₂–H₂O, 20:1, кипятят в течение 5 мин, после чего к кипящему раствору добавляют 50 мг (0.1 ммоль) Sc(OTf)₃ и продолжают кипятить смесь в течение 10 мин. Затем в полученный раствор кислоты **6a–d** быстро всыпают 98 мг (1 ммоль) предварительно измельченного в ступке 3-метилизоксазол-5-амин (1), после чего реакционную смесь кипятят еще 5 мин. После охлаждения выпадает осадок, который отфильтровывают. К осадку добавляют 3 мл EtOH и 0.3 мл конц. HCl, раствор кипятят 2–5 мин, после охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством EtOH и сушат на воздухе.

Метод II. Смесь 0.2 ммоль этилового эфира 4-арил-3-метил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты **3a–c** в 5 мл раствора KOH (100 мг в смеси EtOH–H₂O, 1:1) кипятят в течение 30 мин. После охлаждения раствор нейтрализуют конц. HCl и оставляют перемешиваться в течение 5–10 мин до образования осадка, который отфильтровывают, промывают EtOH и сушат на воздухе.

3-Метил-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (7a). Выход 38 мг (66%), белый порошок, т. пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.71 (3H, с, 3-CH₃); 4.90 (1H, д, ³*J* = 3.9, 4-CH); 5.60 (1H, д, ³*J* = 3.9, 5-CH); 7.11–7.47 (4H, м, H Ar); 9.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.4; 38.1; 90.4; 112.3; 128.6; 129.1; 129.9; 131.9; 144.5; 158.4; 162.6; 164.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 [M]⁺ (18), 286 (100), 241 (56). Найдено, %: C 58.02; H 3.95; N 9.57. C₁₄H₁₁ClN₂O₃. Вычислено, %: C 57.84; H 3.81; N 9.64.

3-Метил-4-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (7b). Выход 38 мг (74%), белый порошок, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.69 (3H, с, 3-CH₃); 4.87 (1H, д, ³*J* = 3.7, 4-CH); 5.63 (1H, д, ³*J* = 3.7, 5-CH); 7.08–7.39 (5H, м, H Ph); 9.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.4; 38.7;

90.7; 113.0; 127.2; 128.0; 128.4; 129.1; 145.5; 158.5; 162.5; 164.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 $[M]^+$ (7), 206 (29), 159 (100). Найдено, %: С 65.86; Н 4.90; N 10.82. $C_{14}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: С 65.62; Н 4.72; N 10.93.

3-Метил-4-(4-метилфенил)-4,7-дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (7с). Выход 37 мг (68%), бежевый порошок, т. пл. 196–197 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (3H, с, 3- CH_3); 2.23 (3H, с, 4'- CH_3); 4.81 (1H, д, $^3J = 4.0$, 4-CH); 5.60 (1H, д, $^3J = 4.0$, 5-CH); 6.97–7.25 (4H, м, H Ar); 9.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4; 21.0; 38.3; 90.7; 113.2; 127.9; 128.2; 129.7; 136.3; 142.6; 158.5; 162.5; 164.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271.0 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.92; Н 5.33; N 10.32. $C_{15}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.22; N 10.36.

3-Метил-4-(4-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (7d). Выход 50 мг (17%), белый порошок, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (3H, с, 3- CH_3); 3.69 (3H, с, OCH $_3$); 4.80 (1H, д, $^3J = 4.2$, 4-CH); 5.60 (1H, д, $^3J = 4.2$, 5-CH); 6.81–7.11 (4H, м, H Ar); 9.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4; 37.9; 55.5; 90.9; 113.3; 114.5; 128.1; 129.1; 137.8; 158.5 (2C); 162.4; 164.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 63.09; Н 5.02; N 9.71. $C_{15}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.79.

4-Арил-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновые кислоты 8a,с. Смесь 0.2 ммоль 4-арил-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты **4a,с** в 5 мл раствора KOH (100 мг в смеси EtOH–H $_2$ O, 1:1) кипятят в течение 30 мин. После охлаждения раствор нейтрализуют конц. HCl и оставляют перемешиваться 5–10 мин до формирования осадка, который отфильтровывают, промывают EtOH и сушат на воздухе.

3-Метил-4-(4-хлорфенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (8a). Выход 48 мг (83%), желтоватый порошок, т. пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, 3- CH_3); 7.54–7.70 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5; 113.6; 121.3; 129.2; 131.5; 134.0; 135.3; 148.1; 149.3; 156.2; 165.6; 169.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 $[M]^+$ (7), 242 (100), 214 (45). Найдено, %: С 58.34; Н 3.26; N 9.62. $C_{14}H_9ClN_2O_3$. Вычислено, %: С 58.25; Н 3.14; N 9.70.

3-Метил-4-(4-метилфенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (8с). Выход 47 мг (87%), белый порошок, т. пл. 93–94 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, 3- CH_3); 2.39 (3H, с, 4'- CH_3); 7.30–7.62 (4H, м, H Ar); 7.91 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6; 21.3; 113.5; 121.3; 129.6; 129.8; 132.4; 140.0; 149.2; 149.6; 156.3; 165.8; 169.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.30; Н 4.62; N 10.40. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: С 67.16; Н 4.51; N 10.44.

Список литературы

- Muravyova, E. A.; Tkachenko, V. V.; Desenko, S. M.; Sen'ko, Yu. V.; Müller, T. J. J.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. *ARKIVOC* **2013**, (iii), 338.
- Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Sysoiev, D. O.; Müller, T. J. J.; Chebanov, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3019.
- Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Shishkin, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Chem.*

Heterocycl. Compd. **2014**, *50*, 1166. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1263.]

- Ma, N.; Jiang, B.; Zhang, G.; Tu, S.-J.; Wever, W.; Li, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1357.
- Tu, S.-J.; Zhang, X.-H.; Han, Z.-G.; Cao, X.-D.; Wu, S.-S.; Yan, S.; Hao, W.-J.; Zhang, G.; Ma, N. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 428.
- Chebanov, V. A.; Gura, K. A.; Desenko, S. M. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Springer, 2010, vol. 23, p. 41.
- Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 566. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 607.]
- Sakhno, Y. I.; Murlykina, M. V.; Morozova, A. D.; Kozryuev, A. V.; Chebanov, V. A. *French-Ukrainian J. Chem.* **2015**, *3*(2), 1.
- Murlykina, M. V.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Konovalova, I. S.; Shishkin, O. V.; Sysoiev, D. A.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9261.
- Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 707.
- El-borai, M. A.; Rizk, H. F.; Abd-Aal, M. F.; El-Deeb, I. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 92.
- Sakhno, Y. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Vashchenko, E. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 523.
- Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Chebanov, V. A. *Synthesis* **2011**, 1120.
- Murlykina, M. V.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoiev, D. O.; Komet, M. N.; Schols, D.; Goeman, J. L.; Van der Eycken, J.; Van der Eycken, E. V.; Chebanov, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4481.
- Чебанов, В. А.; Десенко, С. М.; Сахно, Я. И.; Панченко, Е. С.; Сараев, В. Е.; Мусатов, В. И.; Конев, В. Ф. *Физиологически активные вещества* **2002**, *33*, 10.
- Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A., Ed.; Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006, p. 253.
- Lew, A.; Krutzik, P. O.; Hart, M. E.; Chamberlin, A. R. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 95.
- Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.
- Kappe, C. O. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
- Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Chebanov, V. A. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 797.
- Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Synthesis* **2009**, 1375.
- Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.
- Desimoni, G.; Faita, G.; Livieri, A.; Mella, M.; Ponta, L.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2916.
- Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472.
- Ji, J.; Lin, L.; Zhou, L.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2764.
- Wendelin, W.; Scherzman, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 65.
- Kappe C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- Desenko, S. M.; Gladkov, E. S.; Nenaidenko, V. G.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 65. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 71.]
- Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 468.
- Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Gurley, T. W. *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*; Springer, 2008, p. 100.
- Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471.
- Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474.
- Meng, Q.; Zhu, L.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7209.