

## Реакции 3(5)-аминоизоксазолов с применением классических методов активации, микроволнового и ультразвукового излучения

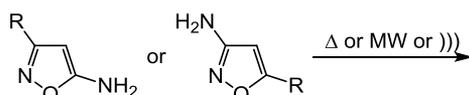
Владимир В. Ткаченко<sup>1</sup>, Валентин А. Чебанов<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина; e-mail: vovchiktkachenko@gmail.com

<sup>2</sup> НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины, пр. Науки, 60, Харьков 61072, Украина; e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

Поступило 26.09.2016

Принято 13.10.2016



Обобщены литературные данные за последние четыре десятилетия о превращениях 3(5)-аминоизоксазолов в линейных и многокомпонентных реакциях. Особое внимание уделено управляемым гетероциклизациям с применением неклассических методов активации – микроволнового и ультразвукового излучения.

**Ключевые слова:** 3(5)-аминоизоксазол, гетероциклизация, микроволновая активация, многокомпонентная реакция, ультразвуковая активация.

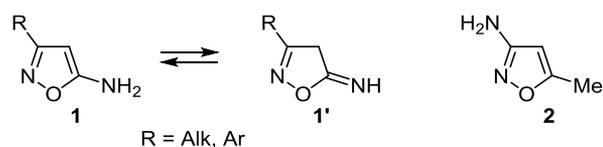
Производные аминоксазола являются важным классом азотсодержащих гетероциклов, которые находят свое применение в качестве ключевых интермедиатов в синтезе природных и родственных им соединений. Для них, как правило, характерен широкий спектр биологической активности, в частности гипогликемическая, обезболивающая, противовоспалительная, антибактериальная.<sup>1</sup> Конденсированные гетероциклические системы, содержащие аннелированный изоксазольный фрагмент, являются сильнодействующими селективными агонистами клонированных допаминовых рецепторов D<sub>4</sub> человека и селективными антагонистами γ-аминомасляной кислоты, проявляют противогрибковые и противомикробные свойства, ингибируют циклооксигеназу (COX-2), показывают противораковую активность.<sup>2</sup> Некоторые производные аминоксазола используются в агрохимии, так как оказывают гербицидное и фунгицидное действие, а также применяются в качестве инсектицидов.<sup>3</sup> Значительный интерес к этому классу соединений также обусловлен их функциональными возможностями как латентных енаминов, реакции которых с 1,3-дикарбонильными соединениями широко используются для синтеза сложных гетероциклических систем.<sup>4</sup> Данный обзор посвящен обобщению литературных данных за последние четыре десятилетия о превращениях 3(5)-аминоизоксазолов в линейных и многокомпонентных реакциях. Обзор состоит из трех

разделов: в первом описаны реакции 3(5)-аминоизоксазолов в качестве мононуклеофильных реагентов, во втором – гетероциклизации 3(5)-аминоизоксазолов под действием электрофильных реагентов, третий раздел посвящен многокомпонентным гетероциклизациям 3(5)-аминоизоксазолов с применением в первую очередь неклассических методов активации.

### Реакции 3(5)-аминоизоксазолов в качестве мононуклеофильных реагентов

Известно,<sup>5</sup> что 3-замещенные 5-аминоизоксазолы (5-амино-1,2-оксазолы), могут существовать в растворах в двух таутомерных формах **1** и **1'**, причем их соотношение зависит от выбранного растворителя (схема 1). Так, в хлороформе, ДМСО и ДМФА преобладает форма **1**, а в диоксане и тетрагидрофуране – форма **1'**. Интересно, что для 3-аминоизоксазолов (3-амино-1,2-оксазолов), таких как соединение **2**, подобные таутомерные равновесия также возможны теоретически, но в литературе они не описаны.

Схема 1

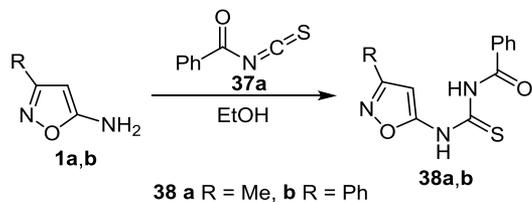






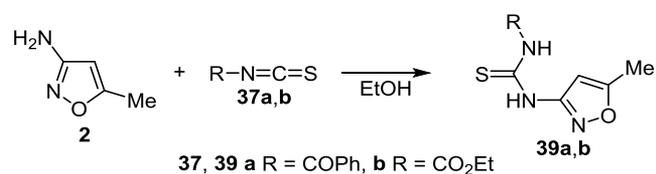
Взаимодействием 3-замещенных 5-аминоизоксазолов **1a,b** с бензоилизотиоцианатом (**37a**) были получены соответствующие производные (изоксазол-5-ил)-тиомочевины **38a,b** с почти количественными выходами (схема 10).<sup>8</sup>

Схема 10



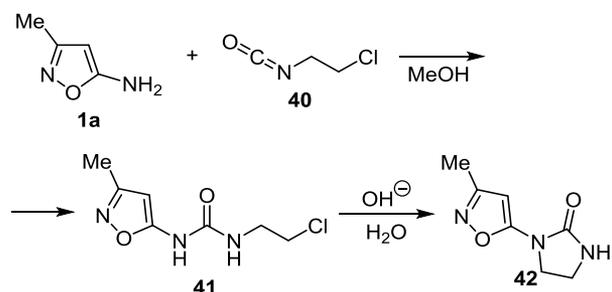
3-Амино-5-метилизоксазол (**2**) аналогично реагирует с бензоил- и этоксикарбонилизотиоцианатами **37a,b** также по группе NH<sub>2</sub>, следствием чего является образование производных изоксазолилтиомочевины **39a,b** (схема 11).<sup>8</sup>

Схема 11



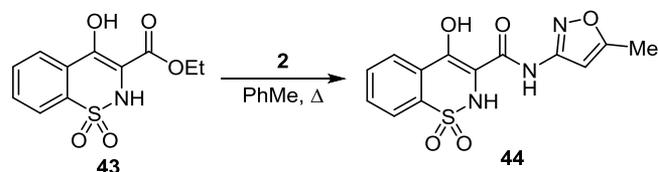
Конденсация 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с 2-хлорэтилизоцианатом (**40**) позволяет получить производное мочевины **41** (схема 12), внутримолекулярное нуклеофильное замещение в котором приводит к *N*-(3-метилизоксазол-5-ил)имидазолидин-2-ону (**42**).<sup>14</sup>

Схема 12



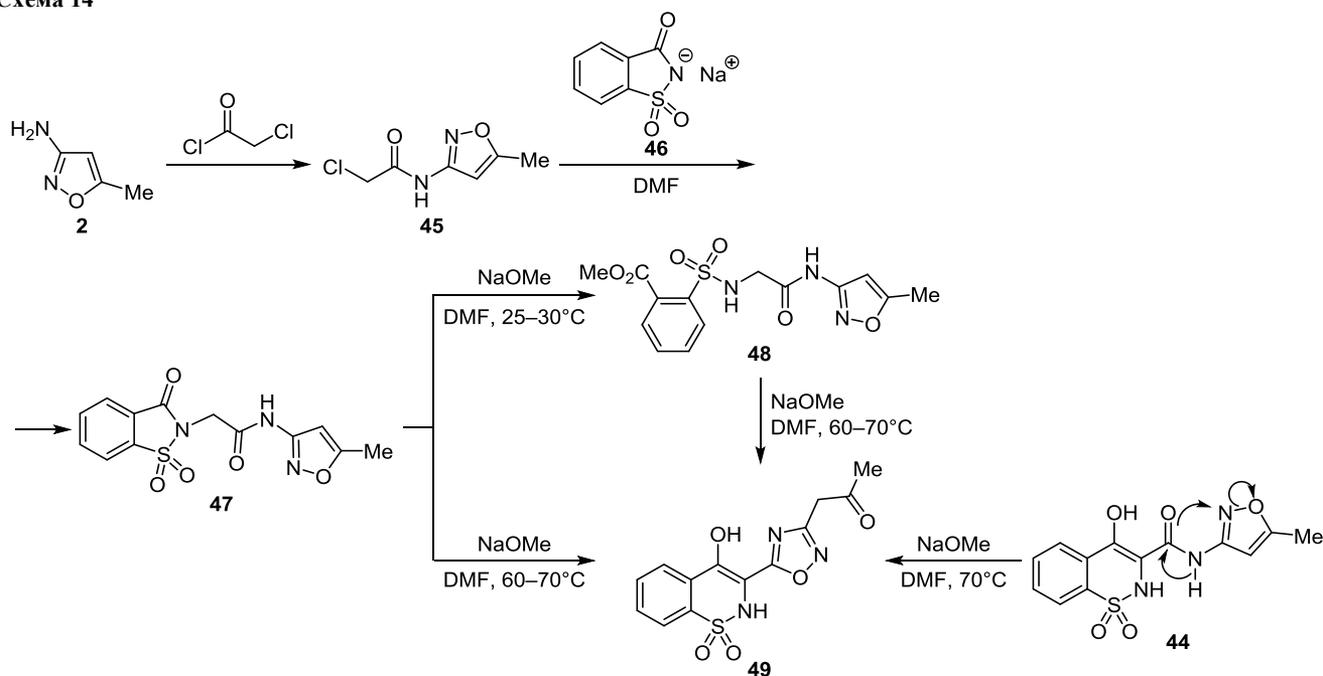
Амид **44** был синтезирован кипячением соответствующего эфира **43** с 3-амино-5-метилизоксазолом (**2**) в толуоле или ксилоле с использованием молекулярных сит для удаления этилового спирта из реакционной среды (схема 13).<sup>15</sup>

Схема 13



Амид **45**, полученный взаимодействием 3-амино-5-метилизоксазола (**2**) с α-хлорацетилхлоридом, в реакции с натриевой солью сахарина **46** дает *N*-замещенное производное сахарина **47** (схема 14), которое при действии метилата натрия в диметилформамиде при комнатной температуре гидролизует до эфира **48**. При нагревании до 60–70 °С как соединение **47**, так и эфир **48** претерпевают перегруппировку, сопровождающуюся раскрытием изоксазольного цикла и рециклизацией в производное оксадиазола **49**. Другой путь

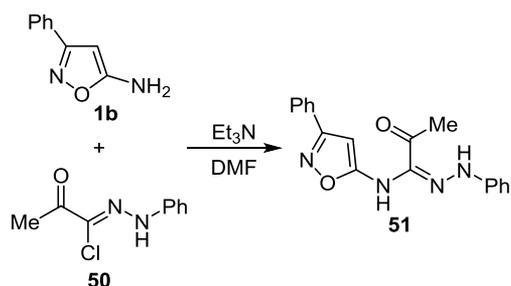
Схема 14



синтеза оксадиазола **49** конденсацией амида **44** с метилатом натрия в ДМФА также представлен на схеме 14.<sup>16</sup> По нашему мнению, метод синтеза продукта **49** из соединения **2** через соединения **45** и **47** выгоднее с экономической точки зрения, поскольку он, в отличие от альтернативного пути, не включает чрезвычайно трудоемкого и ресурсозатратного процесса получения промежуточного соединения **44**.

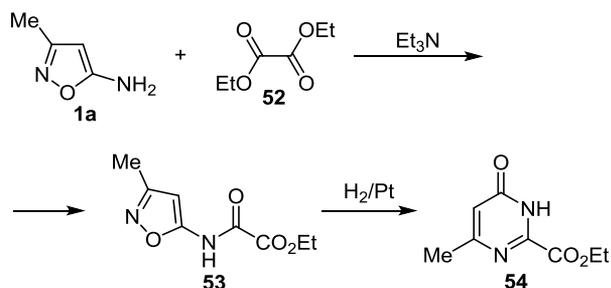
Реакцией 5-амино-3-фенилизоксазола (**1b**) с 1-(2-фенилгидразоно)-1-хлорпропан-2-оном (**50**) в присутствии триэтиламина был получен гидразонамид **51** (схема 15).<sup>17</sup>

Схема 15



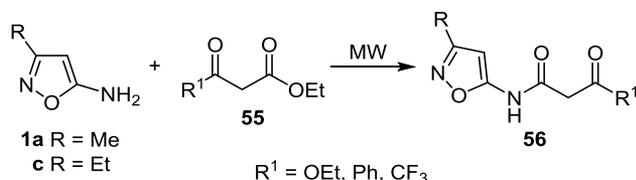
В реакции 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с диэтил-оксалатом (**52**) был выделен оксаламид **53** (схема 16), восстановление которого водородом на платиновом катализаторе привело к образованию этил-4-гидрокси-6-метилпиримидин-2-карбоксилата (**54**).<sup>18</sup>

Схема 16



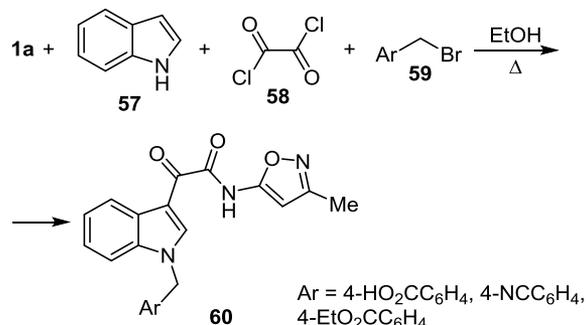
Взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) или 5-амино-3-этилизоксазола (**1c**) с различными β-кетоксидами **55** протекает без растворителя и катализатора под воздействием микроволнового излучения и приводит к образованию ацетоацелированных производных изоксазола **56** (схема 17).<sup>19</sup>

Схема 17



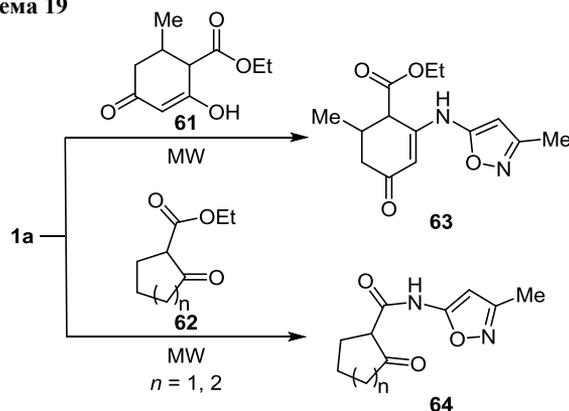
Индоллилглиоксиламида **60**, проявляющие противораковую активность, были синтезированы в результате четырехкомпонентной конденсации 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с индолом (**57**), оксалилхлоридом (**58**) и бензилбромидом (**59**) (схема 18).<sup>20</sup>

Схема 18



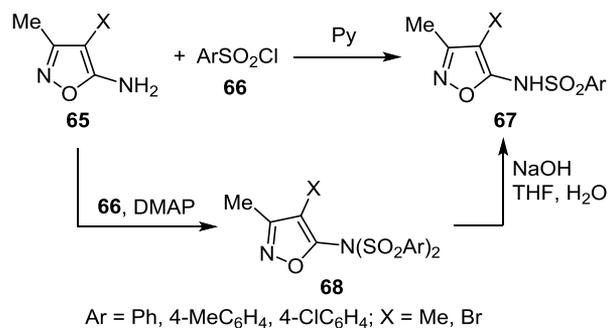
Конденсация 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с циклическим 1,3-дикетоксиэфиром **61** или с β-кетоксидами **62** под воздействием микроволнового излучения также идет по группе NH<sub>2</sub> изоксазола, приводя к енамину **63** или амидам **64** соответственно (схема 19).<sup>21</sup>

Схема 19



Производные изоксазол-5-илсульфонамида **67** были получены в реакции 5-аминоизоксазолов **65** с сульфонилахлоридами **66** с использованием пиридина в качестве растворителя (схема 20).<sup>22</sup> Примечательно, что в при-

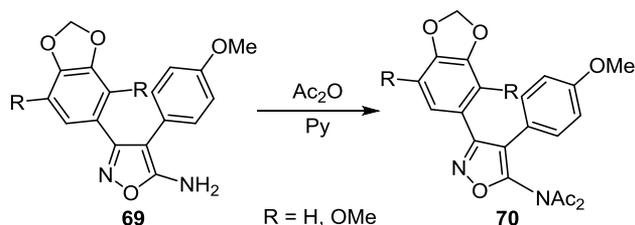
Схема 20



существовании другого основания, а именно 4-диметиламинопиридина, селективно образуется продукт взаимодействия 1 экв. аминоксазола **65** с 2 экв. сульфонилхлорида **66** – сульфонамид **68** (сульфонилхлорид **66** вводили в реакцию в избытке). Последний, в свою очередь, при слабом нагревании в водном ТГФ в присутствии основания гидролизуется с образованием изоксазолилсульфонамида **67** (схема 20).

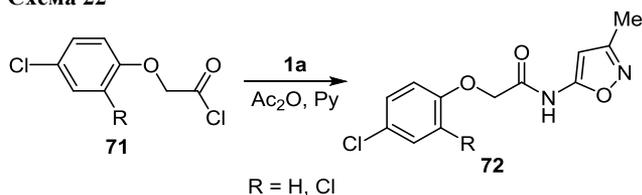
3,4-Диарил-5-аминоксазолы **69** вступают во взаимодействие с уксусным ангидридом, единственным продуктом которого оказывается *N,N*-диацильное производное **70** (схема 21). Моноацильное производное, являющееся интермедиатом данной реакции, из реакционной среды не выделялось.<sup>23</sup>

Схема 21



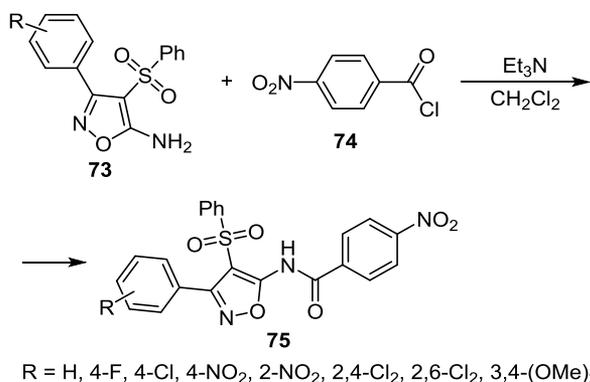
В отличие от 3,4-диарилпроизводного **69**, сам 5-амино-3-метилизоксазол (**1a**) не реагирует с уксусным ангидридом, однако в его присутствии ацилируется 2-арилоксиацетилхлоридами **71** в пиридине с образованием арилоксиацетамида **72** (схема 22).<sup>24</sup>

Схема 22



Ацилированием 5-амино-3-арил-4-(фенилсульфонил)изоксазолов **73** 4-нитробензоилхлоридом (**74**) в хлористом метиле в присутствии избытка триэтиламина были получены соответствующие изоксазолиламиды **75** (схема 23).<sup>25</sup>

Схема 23

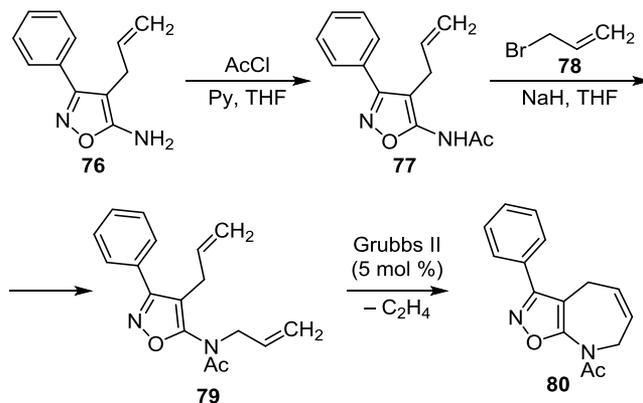


### Гетероциклизации 3(5)-аминоксазолов под действием электрофильных реагентов

Для синтеза гетероциклических систем, содержащих аннелированный азольный цикл, необходимо задействовать одновременно экзоциклическую аминогруппу и второй нуклеофильный центр аминоксазола. Далее мы рассмотрим именно такие взаимодействия – с участием аминоксазолов в качестве 1,3-бинуклеофилов.

Предложен многостадийный метод синтеза изоксазола[5,4-*b*]азепина **80** (схема 24):<sup>26</sup> ацилированием 4-аллил-5-амино-3-фенилизоксазола (**76**) ацетилхлоридом в смеси пиридин–ТГФ был селективно получен амид **77**, группу NH которого затем алкилировали аллилбромидом (**78**) в присутствии гидроксида натрия. Полученное диаллилпроизводное **79** в присутствии катализатора Граббса 2-го поколения подвергали внутримолекулярной реакции метатезиса с отщеплением молекулы этилена и образованием конденсированного гетероциклического соединения **80**.

Схема 24



Исследована реакция 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с пентафторбензальдегидом (**81**), в результате которой был выделен 3-метил-5,6,7,8-тетрафторизоксазола[5,4-*b*]хинолин (**83**), образующийся через интермедиат **82**, содержащий два изоксазольных цикла (схема 25).<sup>27</sup> С целью получения различных изоксазолапиридинов в той же работе были изучены конденсации аминоксазола **1a** с альдегидами **84** и **85**. Показано, что взаимодействие с чрезвычайно реакционноспособными 5-хлорпиразол-4-карбальдегидами **84** приводит к образованию соответствующих трициклических изоксазола[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридинов **86**, а продуктом реакции с производным индол-3-карбальдегида **85** является тетрациклический 3-метил-9-фенил-9*H*-изоксазола[4',5':5,6]пиридо[2,3-*b*]индол (**87**).<sup>27</sup>

В другой работе<sup>28</sup> было изучено взаимодействие ряда 3-замещенных 5-аминоксазолов **1a, b, d** с 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбальдегидом (**88**) в ледяной уксусной кислоте, приводящее к раскрытию пиридинового цикла и образованию соответствующих изоксазола[5,4-*b*]пиридинов **89** (схема 26).

Схема 25

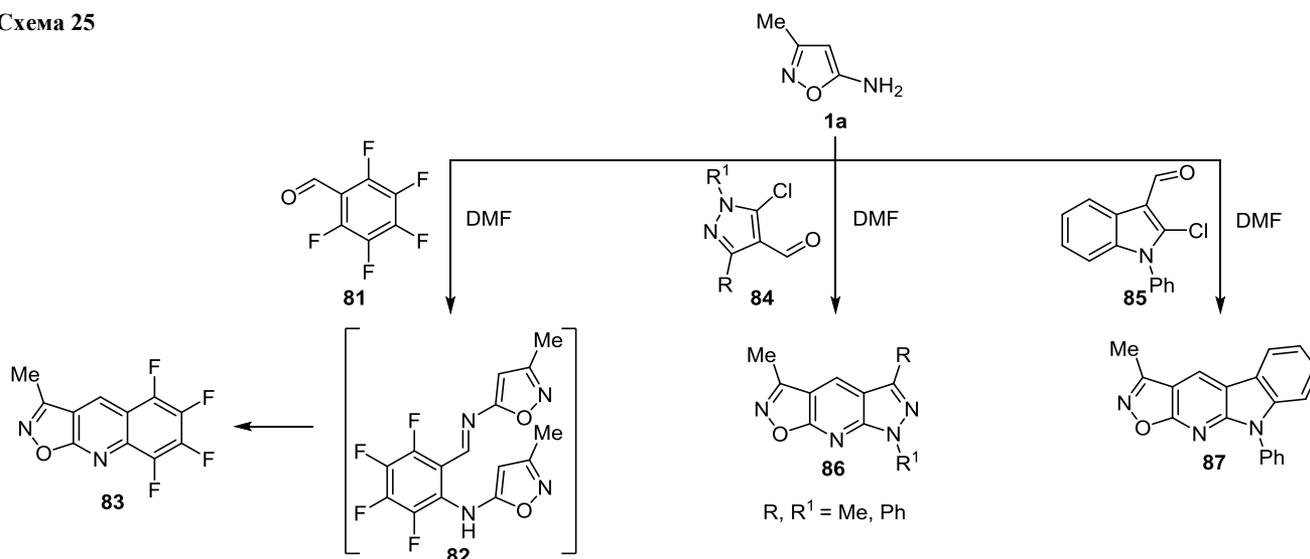
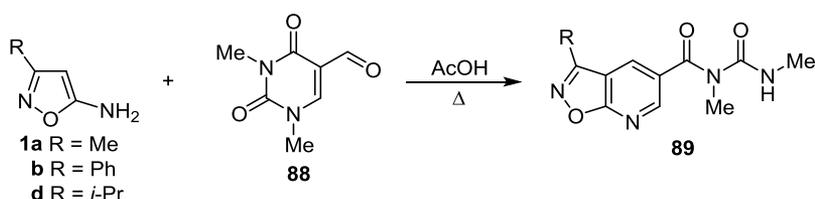


Схема 26



Для синтеза изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов можно применять реакции 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с 1,3-дикарбонильными соединениями. Так, используя 1,3-дикетоны **90a,b**, содержащие трифторметильную группу, были получены соединения **93a,b** (схема 27).<sup>29</sup> Реакции, вероятно, идут через образование интермедиатов **91a,b** или **92a,b**. Аналогичные структуры уже наблюдались в случае подобных реакций 1,3-дикетонов **90a,b**. При этом соединения, соответствующие структуре **92a,b**, были выделены из реакционной смеси, в то время как предполагаемые аналоги интермедиатов **91a,b** оказались крайне неустойчивыми и склонными к внутримолекулярной циклизации.<sup>30</sup>

Не менее распространенными методами синтеза аннелированных азотсодержащих гетероциклов являются реакции непредельных карбонильных соединений с

аминоазолами.<sup>31</sup> В частности, присоединение по Михаэлю 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам **94** приводит к образованию промежуточного соединения **95**, циклизация которого дает соответствующий дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин **96** (схема 28).<sup>32</sup> В данной реакции наблюдается очень сильная зависимость выхода целевого соединения от природы растворителя: в апротонных растворителях (бензол, ацетонитрил) выходы продукта **96** заметно ниже, чем в протонных (метанол, этанол, бутанол). Взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с этилакрилатом (**97**) позволяет получить дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридон **98** (схема 28).<sup>33</sup>

Гетероароматические изоксазоло[5,4-*b*]пиридины **101** были синтезированы в реакциях циклоконденсации 3-замещенных 5-аминоизоксазолов **1a,b** с диэтил-

Схема 27

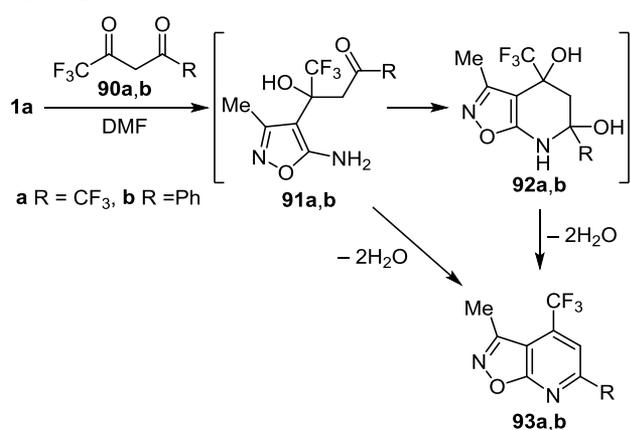
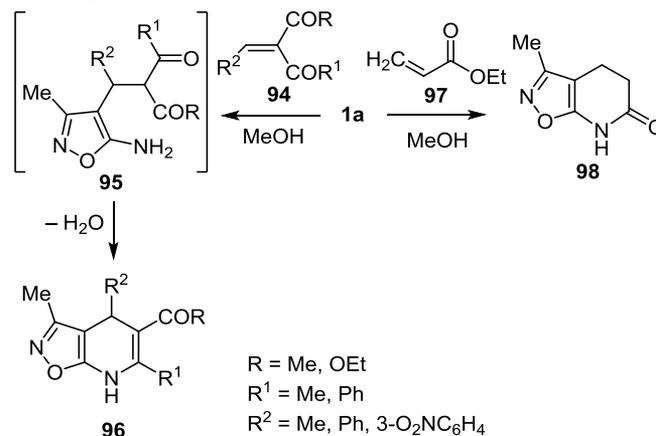
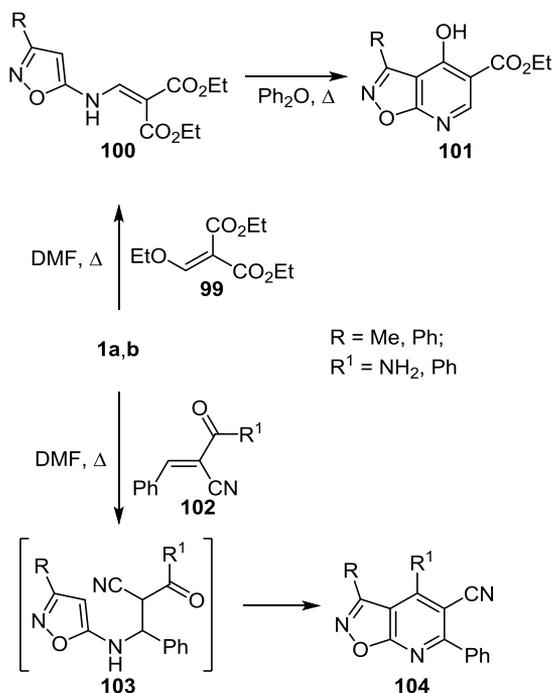


Схема 28



2-(этоксиметилиден)малонатом (**99**) при кипячении в ДМФА (схема 29). При этом авторам удалось выделить промежуточные соединения **100**, которые при кипячении в дифениловом эфире циклизуются в соответствующие изоксазолпиридины **101**.<sup>34</sup> Аналогичным

Схема 29



образом протекает реакция 5-аминоизоксазолов **1a,b** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями **102**, приводя к формированию 3,4,5,6-тетразамещенных изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **104**, по мнению авторов оригинального исследования, через образование интермедиатов **103**, которые не удалось выделить в чистом виде (схема 29).<sup>35</sup> Образование соединений **103**, однако, вызывает определенные сомнения.

В другой работе<sup>36</sup> были изучены реакции 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с целым рядом  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений. Так, циклоконденсация с халконом **105** в ДМФА приводит к гетероароматическому изоксазоло[5,4-*b*]пиридину **107**, который образуется в результате окисления соответствующего дигидропроизводного **106** (схема 30). В аналогичной реакции с 4-(4-метоксифенил)бут-3-ен-2-оном (**108**) селективно был получен 3,6-диметил-4-(4-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин (**109**), не подверженный самопроизвольному окислению.

Взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с 1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-оном (**110**) в ДМФА привело к формированию ароматического производного 6-стирилизоксазоло[5,4-*b*]пиридина **112**, причем его дигидроаналог **111** не удалось выделить (схема 30).<sup>36</sup> По предположению авторов цитированного исследования, движущей силой образования ароматических гетероциклов **107** и **112** является формирование в этих соединениях энергетически выгодной системы сопряженных связей, в которой также участвуют, в отличие от дигидропроизводного **109**, заместители в положении 6.

Схема 30

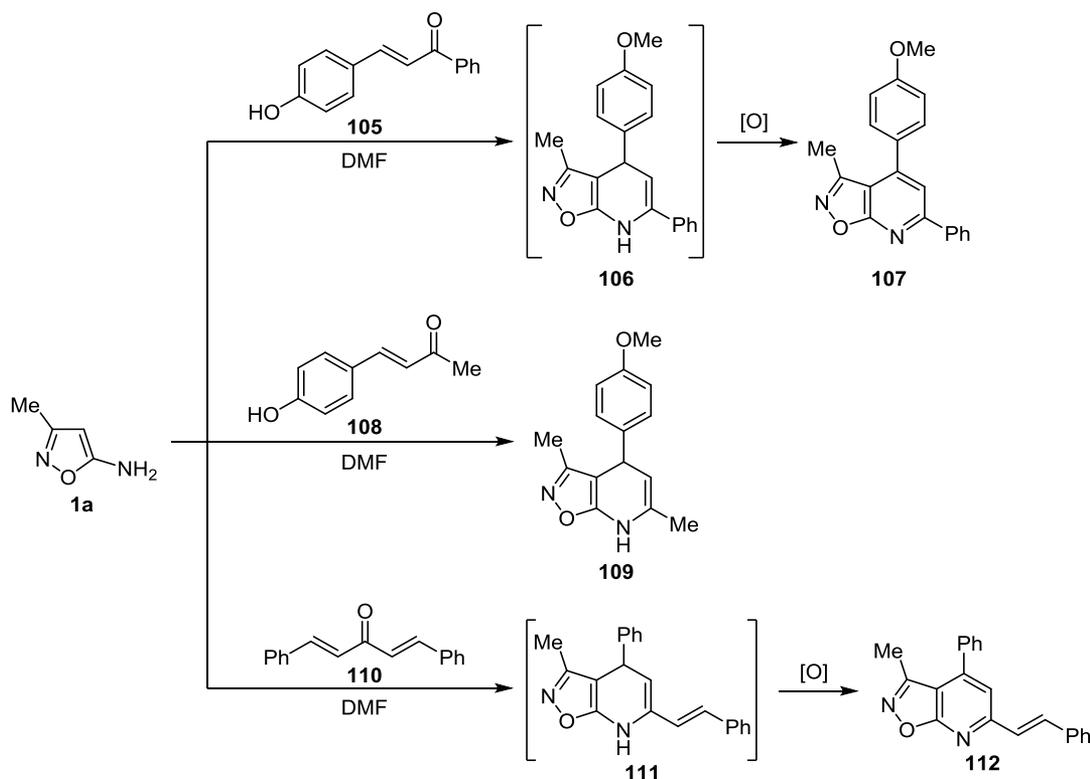
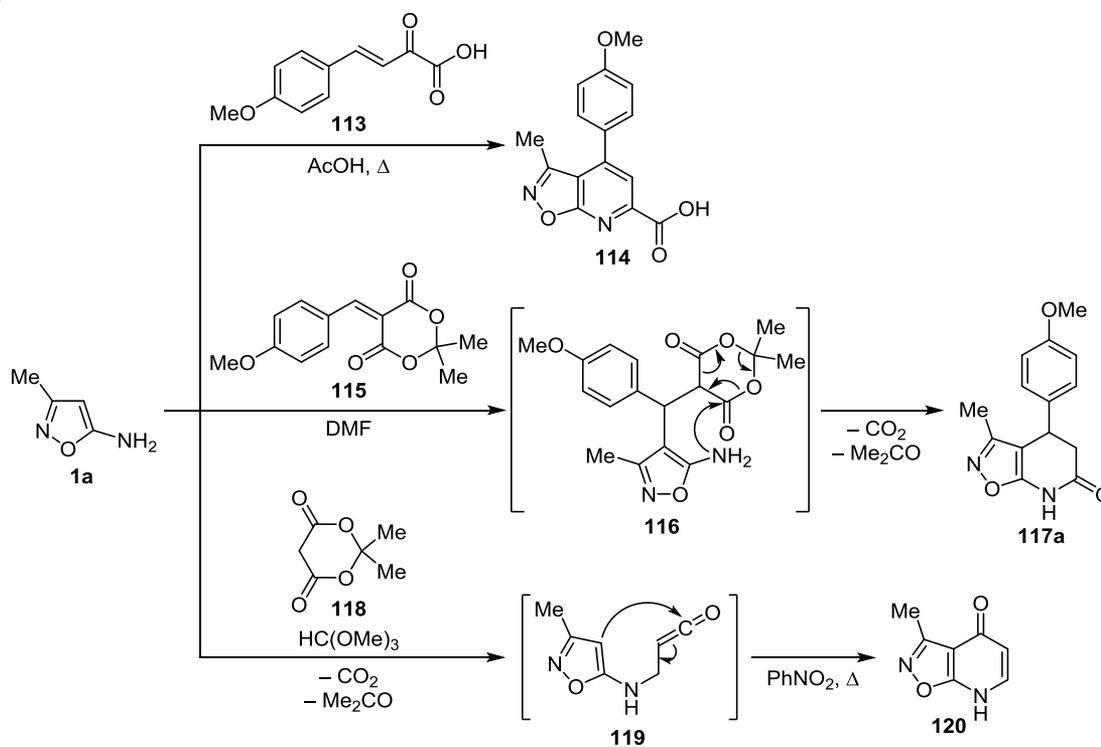


Схема 31

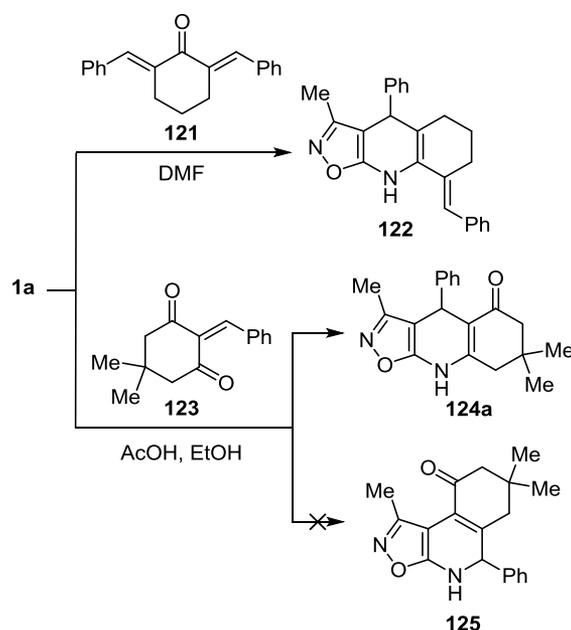


Следует отметить, что реакция 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с анизилиденпировиноградной кислотой **113** при кипячении в ледяной уксусной кислоте также привела к гетероциклизации с образованием 3-метил-4-(4-метоксифенил)изоксазол[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (**114**) (схема 31).<sup>36</sup> Конденсация аминоизоксазола **1a** с анизилиденпроизводным кислоты Мельдрума **115** в ДМФА идет через образование промежуточного аддукта **116**, циклизация которого сопровождается раскрытием диоксанового цикла и формированием конденсированной бициклической системы – 4,7-дигидроизоксазол[5,4-*b*]пиридин-6(5*H*)-она **117a** (схема 31). Длительное кипячение смеси кислоты Мельдрума **118** и метилортоформиата с последующим добавлением эквимольного количества 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) приводит к интермедиату **119**, который при нагревании в нитробензоле циклизуется в 3-метилизоксазол[5,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он (**120**).<sup>36</sup>

В ходе дальнейшего исследования было обнаружено, что взаимодействие аминоизоксазола **1a** с 2,6-дибензилиденциклогексаном (**121**) в ДМФА позволяет выделить 8-бензилиден-3-метил-4-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидроизоксазол[5,4-*b*]хинолин (**122**) (схема 32). Реакция соединения **1a** с 2-бензилидендимедоном (**123**) в смеси этанол–уксусная кислота идет региоселективно, приводя к линейному трициклическому изоксазол[5,4-*b*]хинолону **124a**, а не его ангулярному региоизомеру **125**.<sup>36</sup>

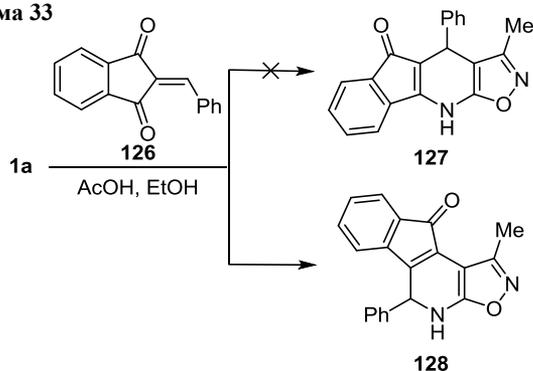
В то же время конденсация 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с 2-бензилидениндандионом (**126**) про-

Схема 32



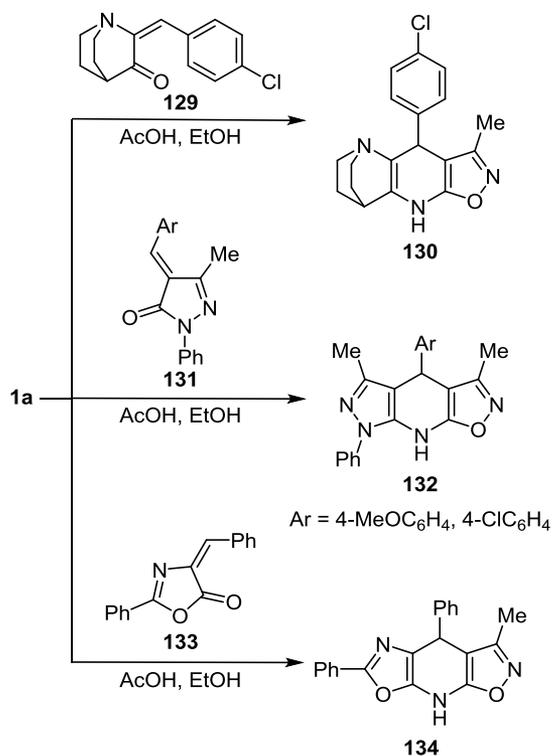
ходит также региоселективно, но при этом основным продуктом оказывается уже не тетрациклическое производное **127**, а изомерный 1-метил-5-фенил-4*H*-индено[2,1-*d'*]изоксазол[5,4-*b*]пиридин-10(5*H*)-он (**128**) (схема 33).<sup>36</sup> Идентификация региоизомеров осуществлялась на основании исследования ядерного эффекта Оверхаузера (NOE) и двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР (COSY).

Схема 33



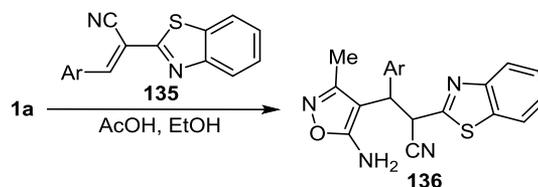
Взаимодействие аминоксозола **1a** с ариленпро-  
изводным хинуклидин-3-она **129** в смеси этанол–уксусная  
кислота приводит к образованию частично гидри-  
рованного изоксазола[5,4-*b*]хинолина **130** (схема 34).<sup>36</sup>  
Введение в аналогичную реакцию ариленпро-  
изводных пиразолонов **131** и оксазолонов **133** открывает  
путь к синтезу конденсированных гетероциклических  
систем **132** и **134** соответственно, содержащих  
фрагмент дигидроизоксазола[5,4-*b*]пиридина.

Схема 34



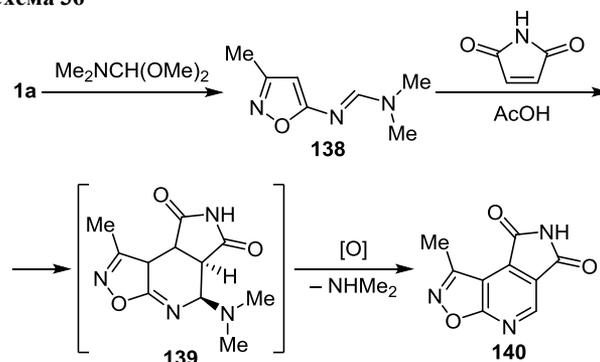
Интересно отметить, что взаимодействие 5-амино-  
3-метилсизоксазола (**1a**) с 3-арил-2-(1,3-бензотиазол-  
2-ил)акрилонитрилами **135** привело лишь к аддуктам  
**136**, а не к ожидаемому производному изоксазола[5,4-*b*]-  
пиридина, как в предыдущих случаях (схема 35).  
Соединения **132** и **136** в исследованиях *in vitro*  
проявили высокую противоопухолевую активность в  
сравнении с 5-фторурацилом.<sup>36</sup>

Схема 35



Имин **138**, полученный конденсацией 5-амино-  
3-метилсизоксазола (**1a**) с димилацеталем диметил-  
формамида, был использован в качестве диена в гетеро-  
реакции Дильса–Альдера с малеимидом в уксусной  
кислоте. Образовавшийся аддукт **139** содержит атом  
водорода в *транс*-положении к диметиламиногруппе  
(схема 36).<sup>37</sup> Элиминирование молекулы диметиламина  
с последующей ароматизацией приводит к изоксазола-  
[5,4-*b*]пиридину **140**.

Схема 36



Взаимодействие 5-амино-3-фенилсизоксазол-4-карб-  
альдегида (**141**) с гидроксилмином в присутствии  
ацетата натрия приводит к оксиму **142**, который при  
нагревании с этилортоформиатом циклизуется в  
3-фенилсизоксазола[5,4-*d*]пиримидин-5-оксид (**143**)  
(схема 37).<sup>38</sup> Нагревание последнего с трихлоридом  
фосфора позволяет восстановить его до 3-фенил-  
сизоксазола[5,4-*d*]пиримидина (**144**). Кроме того, цикли-  
зация исходного аминоксозола **141** с формамидином  
(**145**) в метаноле в присутствии метилата натрия также  
приводит к формированию конденсированного гетеро-  
цикла **144**.

Схема 37

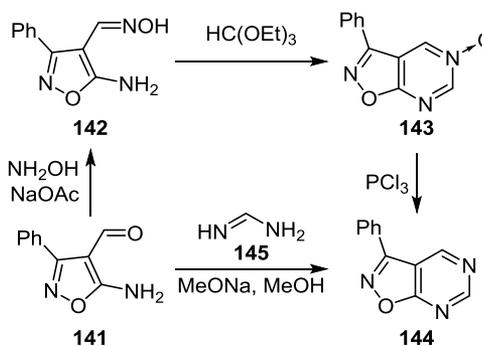
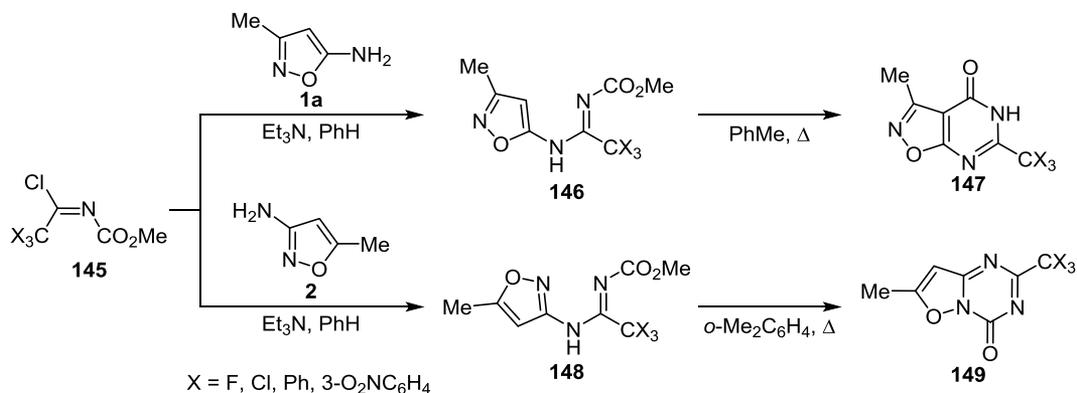


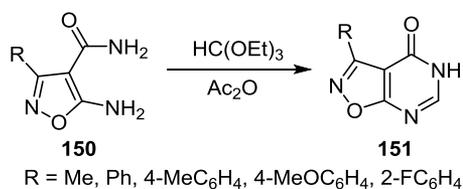
Схема 38



Схожим образом протекают конденсации 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) и 3-амино-5-метилизоксазола (**2**) с рядом замещенных *O*-метил-*N*-(1-хлорэтилиден)-уретанов **145** (схема 38). Нагревание в бензоле в присутствии триэтиламина приводит к амидинам **146** и **148**, которые при длительном кипячении в толуоле или *o*-ксилоле циклизируются в изоксазола[5,4-*d*]пиримидины **147** и изоксазола[2,3-*a*]триазины **149** соответственно.<sup>39</sup>

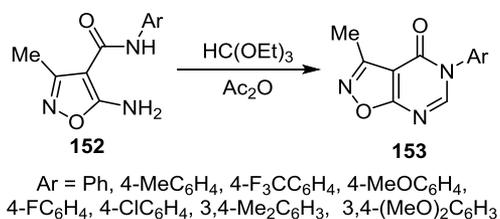
Различные 3-замещенные 5-аминоизоксазол-4-карбоксамиды **150** вступают в реакцию с этилортоформиатом в уксусном ангидриде с образованием соответствующих изоксазола[5,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов **151** (схема 39).<sup>40</sup>

Схема 39



Другими авторами<sup>41</sup> изучалась аналогичная конденсация, протекающая с участием ряда *N*-арилзамещенных 5-амино-3-метилизоксазол-4-карбоксамидов **152** и приводящая к формированию *N*-арилпроизводных изоксазола[5,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов **153** (схема 40), которые проявили в исследованиях *in vitro* высокую противоопухолевую и противогрибковую активность.

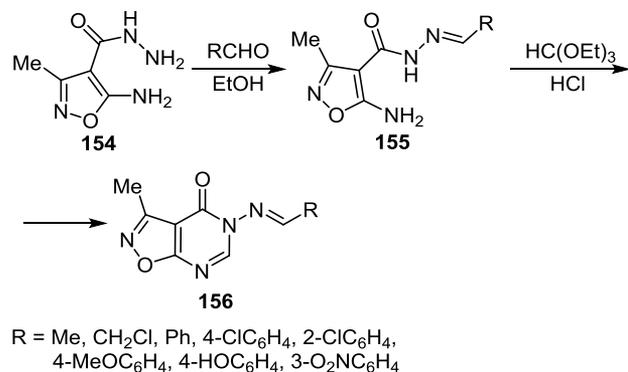
Схема 40



Взаимодействие гидразида 5-амино-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (**154**) с рядом альдегидов позволяет синтезировать соответствующие гидразоны **155** (схема 41).<sup>42</sup> Позднее той же научной группой было

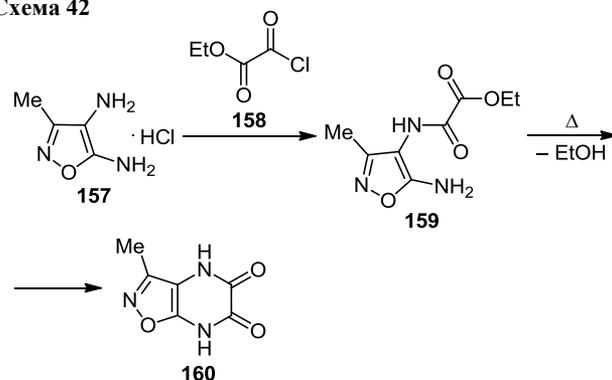
показано, что реакция гидразонов **155** с этилортоформиатом в присутствии соляной кислоты протекает с образованием 5-(алкилиденамино)- или 5-(арилиденамино)-3-метилизоксазола[5,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов **156**, представляющих, благодаря способности стимулировать клеточные и гуморальные иммунные реакции, интерес для фармации и медицины.<sup>42</sup>

Схема 41



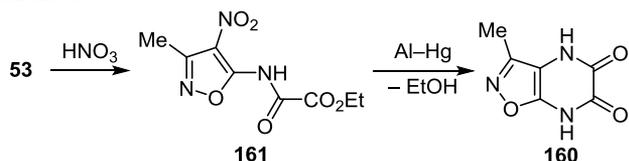
Перспективным строительным блоком в синтезе различных конденсированных гетероциклических систем оказался гидрохлорид 4,5-диамино-3-метилизоксазола (**157**). В частности, его взаимодействием с этил-2-оксо-2-хлороацетатом (**158**) был получен этил-2-(5-амино-3-метилизоксазол-4-иламино)-2-оксоацетат (**159**), нагревание которого приводит к элиминированию молекулы этанола и циклизации в 5,6-дигидрокси-3-метилизоксазола[4,5-*b*]пиазин (**160**) (схема 42).<sup>43</sup>

Схема 42



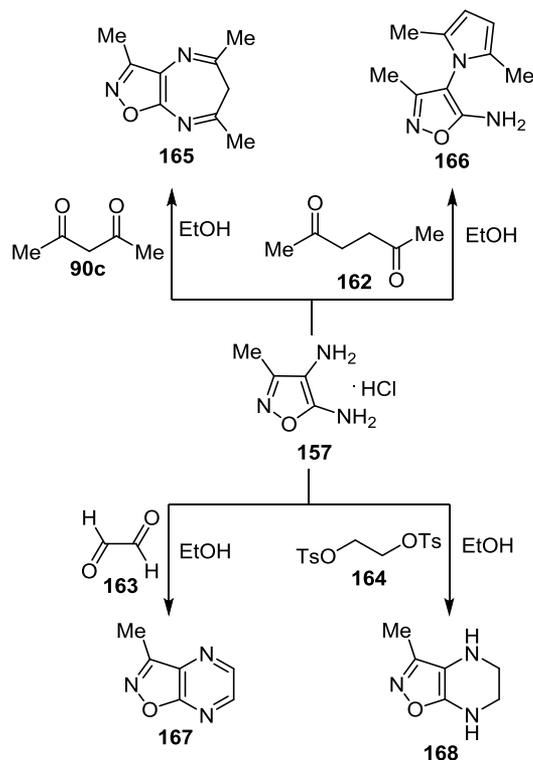
Изоксазолпиразин **160** можно получить также из 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) (схема 43).<sup>44</sup> Последний сначала вводят в реакцию с диэтилоксалатом, приводящую к оксалиламиду **53** (схема 16), который нитруют в положение 4 изоксазольного цикла, а полученное нитропроизводное **161** восстанавливают амальгамой алюминия, что сопровождается циклизацией с формированием целевого изоксазоло[4,5-*b*]пиразина **160**.

Схема 43



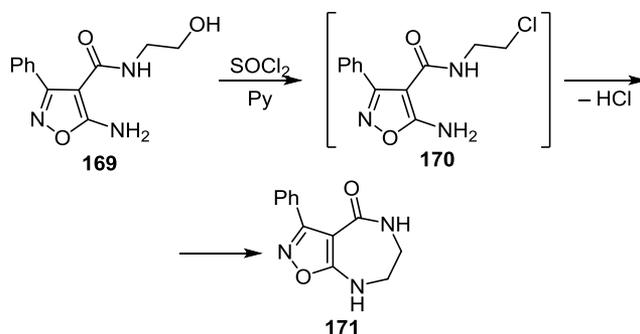
Конденсации диамина **157** с другими биелектрофильными реагентами – ацетилацетоном (**90c**), 2,5-гександионом (**162**), глиоксалем (**163**) и 1,2-этандинитозилатом (**164**) – приводят к образованию 3,5,7-триметил-6*H*-изоксазоло[4,5-*b*][1,4]дiazепина (**165**), 5-амино-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-3-метилизоксазола (**166**), 3-метилизоксазоло[4,5-*b*]пиразина (**167**) и 3-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-*b*]пиразина (**168**) соответственно (схема 44).<sup>45</sup>

Схема 44



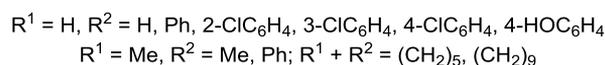
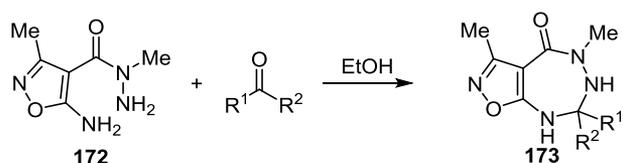
Взаимодействием 5-амино-*N*-(2-гидроксиэтил)-3-фенилизоксазол-4-карбоксамиды (**169**) с тионилхлоридом в пиридине через образование промежуточного продукта **170** был получен тетрагидроизоксазоло[5,4-*e*][1,4]дiazепин-4-он **171** (схема 45).<sup>46</sup>

Схема 45



Конденсация 5-амино-*N*,3-диметилизоксазол-4-карбогидрида (**172**) с рядом карбонильных соединений в этиловом спирте приводит к формированию соответствующих тетрагидроизоксазоло[5,4-*e*][1,2,4]триазепин-4-онов **173** (схема 46).<sup>47</sup>

Схема 46



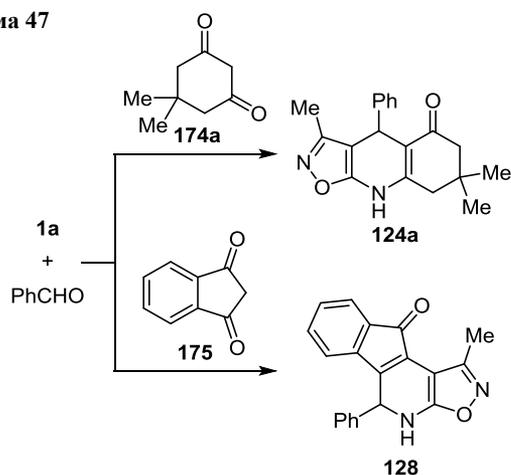
### Многокомпонентные гетероциклизации 3(5)-аминоизоксазолов с применением классических и неклассических методов активации

Многокомпонентные конденсации аминоксазолов с различными альдегидами и метиленактивными соединениями – очень удобный синтетический подход к формированию азолоазинных систем.<sup>48</sup> Кроме того, применение стратегии гетероциклизаций с управляемой хемоселективностью, особенно с применением неклассических методов активации (микроволновое и ультразвуковое излучение), позволяет с успехом решать большинство задач химии молекулярного разнообразия.<sup>49</sup>

Хамама с соавторами установили, что трехкомпонентная циклоконденсация 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**), бензальдегида и 1,3-дикарбонильного соединения **174a** или **175** приводит к изоксазоло[5,4-*b*]хинолину **124a** или индено[2,1-*d*][1,2]оксазоло[5,4-*b*]пиридину **128** соответственно (схема 47).<sup>36</sup> Идентичные продукты были получены при проведении двухкомпонентных реакций аминоксазола **1a** с соответствующими  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями (схемы 32 и 33).

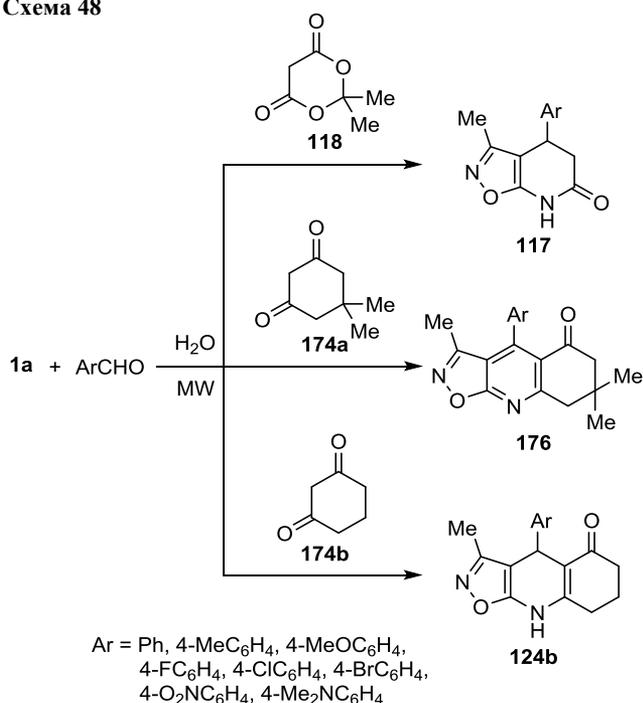
Интересной оказалась работа, посвященная изучению многокомпонентных циклоконденсаций 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с ароматическими альдегидами и различными циклическими СН-кислотами. Было обнаружено, что реакция в воде под воздействием

Схема 47



микроволнового излучения в случае кислоты Мельдрума (**118**) приводит к образованию изоксазолопиридонов **117**, при использовании димедона (**174a**) – к получению трициклических соединений **176**, содержащих пиридиновый цикл, а в случае 1,3-циклогександиона (**174b**) образуются конденсированные трициклы **124b**, содержащие дигидропиридиновый фрагмент (схема 48).<sup>50</sup> При этом причины наблюдаемых различий остались для самих авторов исследования "загадкой". Кажется довольно странным, что такие сходные по своему химическому строению соединения, как димедон **174a** и циклогександион **174b**, дают в совершенно одинаковых условиях разные конечные продукты.<sup>50</sup>

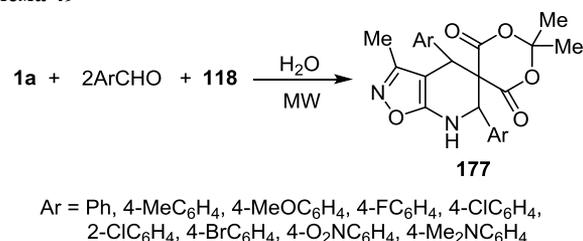
Схема 48



В более поздней статье эти результаты были частично опровергнуты тем же коллективом авторов.<sup>51</sup> Так, сообщалось, что многокомпонентное взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с ароматическими

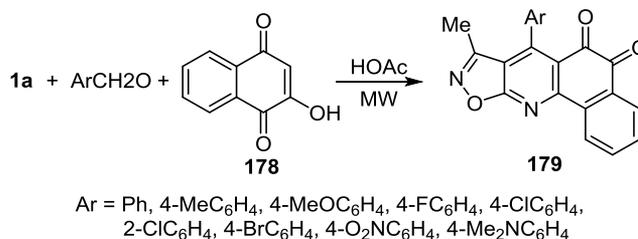
альдегидами и кислотой Мельдрума (**118**) в воде под воздействием микроволнового излучения приводит к образованию 4',6'-диарил-2,2,3'-триметил-6',7'-дигидро-4'H-спиро[1,3-диоксан-5,5'-изоксазоло[5,4-b]пиридин]-4,6-дионов **177** (схема 49). Кроме того, этой же научной группой было обнаружено, что замена кислоты Мельдрума (**118**) на барбитуровую либо диметилбарбитуровую кислоту также приводит к формированию спиросоединений, структурно родственных гетероциклам **177**.<sup>52</sup>

Схема 49



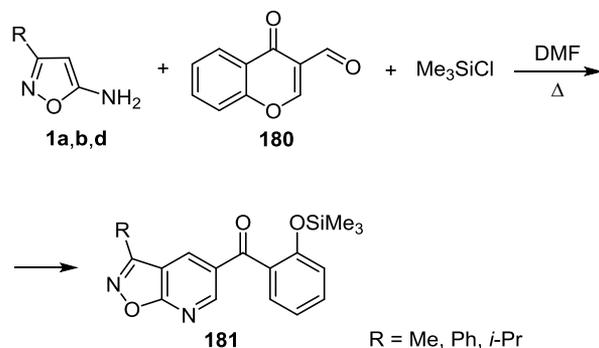
Подобное взаимодействие с участием 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**178**), протекающее в ледяной уксусной кислоте при воздействии микроволнового излучения, дает производные бензо[*h*]изоксазоло[5,4-*b*]хинолин-5,6-диона **179** (схема 50).<sup>53</sup>

Схема 50



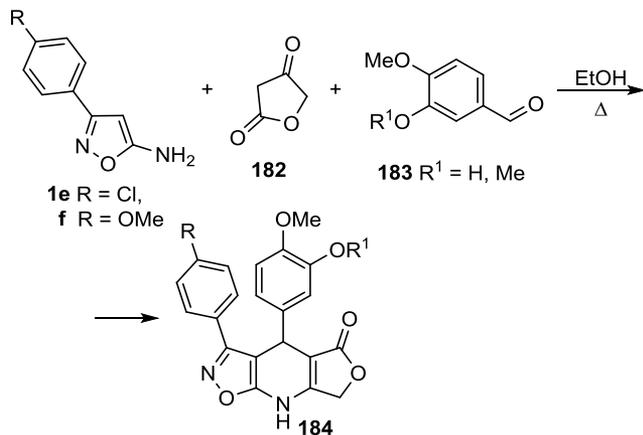
Авторы работы<sup>54</sup> исследовали реакцию 3-замещенных 5-аминоизоксазолов **1a,b,d** с таким полиэлектрофилом, как 3-формилхромон (**180**), в присутствии триметилсилилхлорида. Было установлено, что при четырехкратном избытке последнего кипячение смеси в ДМФА позволяет получать замещенные изоксазолопиридины **181** с высокими выходами (схема 51).

Схема 51



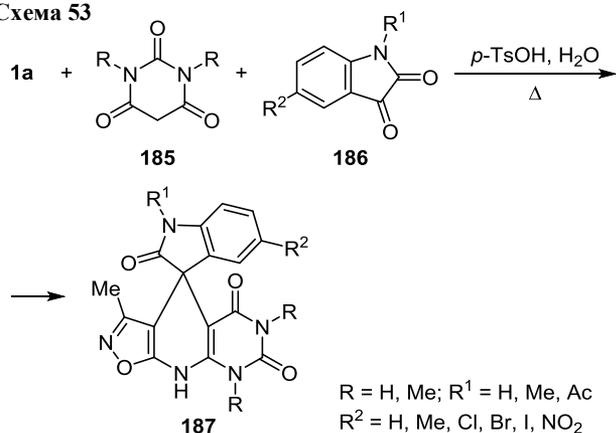
Трехкомпонентное взаимодействие 3-арилзамещенных 5-аминоизоксазолов **1e,f**, тетровой кислоты **182** и ароматических альдегидов **183** в этаноле при кипячении приводит к образованию соответствующих производных дигидрофуро[3,4-*e*]изоксазоло[5,4-*b*]-пиридин-5(4*H*)-она **184** (схема 52).<sup>55</sup>

Схема 52



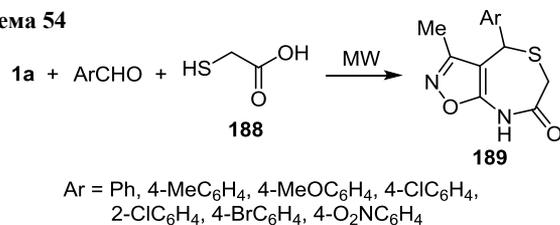
Кипячение эквимольной смеси 5-амино-3-метил-изоксазола (**1a**) с барбитуровыми кислотами **185** и различными замещенными индолин-2,3-дионами **186** в воде в присутствии *p*-толуолсульфокислоты позволяет получать спиросоединения **187** (схема 53).<sup>56</sup>

Схема 53



Авторами другого исследования был найден простой одnoreакторный метод синтеза 4-арил-3-метил-4,8-дигидроизоксазоло[5,4-*e*][1,4]тиазепин-7(6*H*)-онов (**189**), который заключается в конденсации эквимольной смеси аминоксазола **1a**, ароматического альдегида и 2-меркаптоуксусной кислоты (**188**) без растворителя под воздействием микроволнового излучения (схема 54).<sup>57</sup>

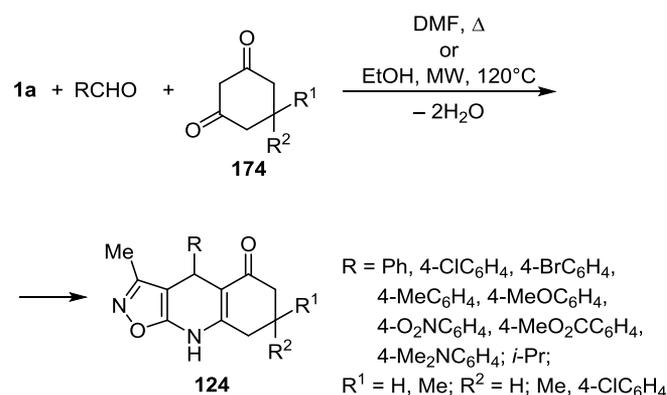
Схема 54



Для повышения эффективности многокомпонентных реакций 3(5)-аминоизоксазолов также была применена стратегия управляемых гетероциклизаций,<sup>49</sup> которая ранее с успехом использовалась для контроля селективности взаимодействий с участием других аминоксазолов.<sup>58</sup>

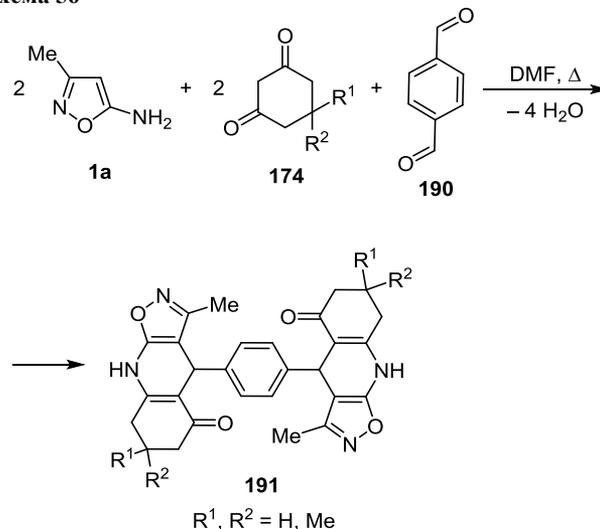
В частности, обнаружено, что циклоконденсации 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с производными 1,3-циклогександиона **174** и альдегидами, независимо от реакционных условий, приводят к селективному образованию изоксазоло[5,4-*b*]хинолинонов **124** (схема 55).<sup>59</sup> Следует заметить, что взаимодействие в этаноле с применением микроволновой активации в ряде случаев позволяло получать целевые гетероциклы с лучшими выходами, чем при кипячении в ДМФА. В то же время иногда выходы были практически одинаковыми для обоих методов активации.

Схема 55



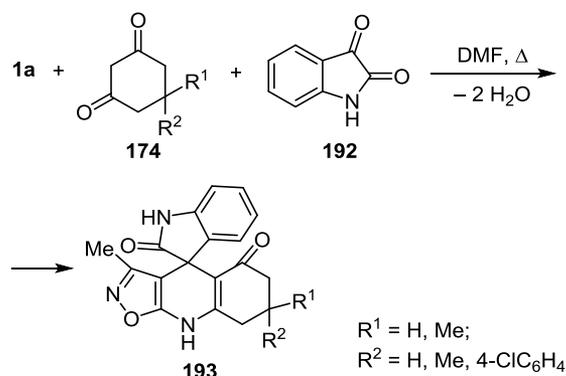
Если в изучаемую многокомпонентную конденсацию ввести терефталевый альдегид (**190**), то обе его карбонильные группы вступают во взаимодействие, что в результате приводит к образованию соединений **192** (схема 56). При этом аминоксазол **1a** и дикетоны **174** вводятся в реакцию в двукратном избытке.<sup>59</sup>

Схема 56



Кроме того, в данную трехкомпонентную гетероциклизацию тем же авторам<sup>59</sup> вместо альдегидного компонента удалось ввести изатин (**192**), что позволило выделить спиросоединения **193** (схема 57).

Схема 57



Изучение многокомпонентных гетероциклизаций с участием различных *N*-содержащих полинуклеофилов и салициловых альдегидов представляет особый интерес ввиду двойственной реакционной способности последних. Наличие в салициловом альдегиде как электрофильного, так и нуклеофильного реакционных центров делает возможным протекание конденсаций с их участием по нескольким направлениям.

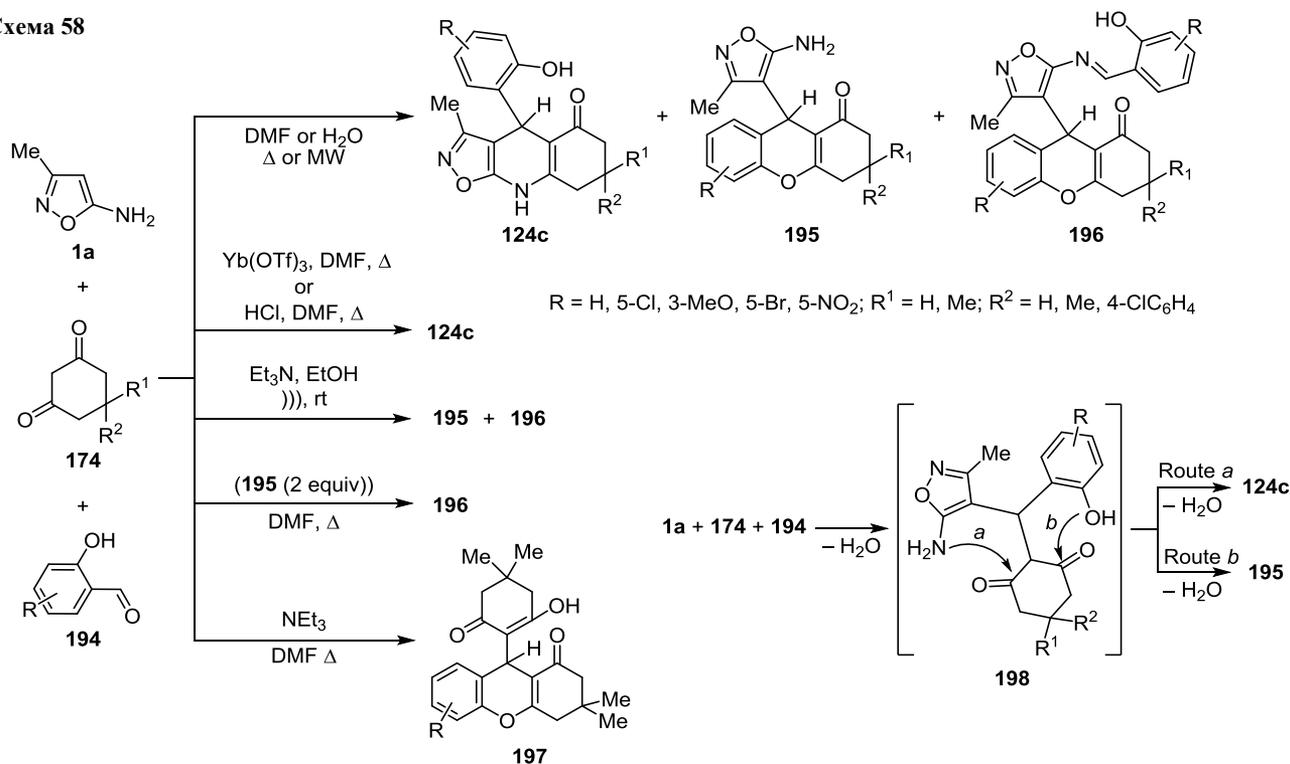
Так, трехкомпонентная реакция 5-амино-3-метил-изоксазола (**1a**), циклических 1,3-дикетонов **174** и салициловых альдегидов **194** в ДМФА или воде при кипячении либо при воздействии микроволнового излучения приводит к смеси 4,7,8,9-тетрагидроизоксазо-

[5,4-*b*]хинолин-5(6*H*)-онов **124c**, 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-онов **195** и **196** (схема 58).<sup>59</sup> В данном случае метод активации взаимодействия не оказывает существенного влияния на соотношение получаемых соединений в смеси.

Варьирование каталитической системы и других реакционных параметров многокомпонентного взаимодействия 5-амино-3-метил-изоксазола (**1a**) с производными 1,3-циклогександиона **174** и салициловыми альдегидами **194** позволяет контролировать направленность данной гетероциклизации: нагревание в условиях кислотного катализа приводит к селективному образованию изоксазо[5,4-*b*]хинолинонов **124c**, тогда как в условиях ультразвуковой активации и основного катализа формируются 9-(изоксазол-4-ил)ксантеноны **195** и **196** (схема 58).<sup>59</sup> Добавление к реакционной смеси второго эквивалента салицилового альдегида **194** позволяет направить многокомпонентную реакцию в кипящем ДМФА в сторону селективного формирования азометинов **196**. Кроме того, взаимодействие исходных компонентов при кипячении в ДМФА в присутствии каталитических количеств триэтиламина проходит без участия аминоксазола **1a**, приводя к образованию ксантен-1-онов **197** (схема 58).<sup>59</sup>

Вероятнее всего, исследуемая трехкомпонентная реакция протекает через формирование аддукта Михаэля **198** (схема 58). Далее, в случае образования изоксазо[5,4-*b*]хинолин-5(4*H*)-онов **124c** (путь *a*), происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака группы  $\text{NH}_2$  по одной из карбонильных групп циклоалканового фрагмента. Однако интермедиат **198** содержит альтернативный нуклеофильный реакционный центр – группу  $\text{OH}$ , которая также способна

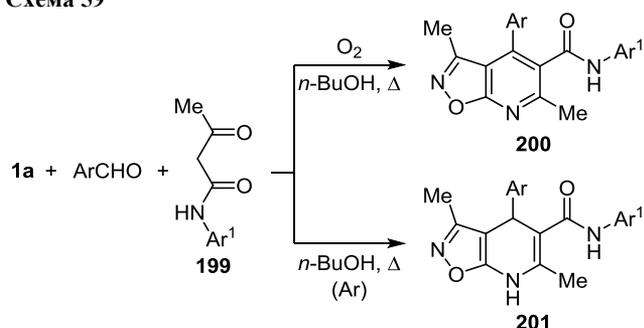
Схема 58



принимать участие в гетероциклизации, что приводит к формированию пиранового цикла (ксантеноны **195**), вместо пиридинового (путь *b*). Катализ кислотами Брэнстеда или Льюиса способствует образованию соединений ряда хинолинонов, тогда как присутствие в реакционной смеси оснований (например, триэтиламина) меняет направленность взаимодействия в сторону формирования ксантенонов. Ключевая роль катализатора заключается в дифференцирующем влиянии на нуклеофильность альтернативных реакционных центров – групп NH<sub>2</sub> и OH.<sup>59</sup>

Нагревание эквимольной смеси 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**), ароматических альдегидов и *N*-арил-амидов ацетоуксусной кислоты **199** позволяет, в зависимости от заместителей в исходном альдегиде, выделять из реакционной смеси *N*,4-диарил-3,6-диметилизоксазола[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **200** либо дигидроаналоги этих соединений – *N*,4-диарил-3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазола[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **201** (схема 59).<sup>60</sup> Установлено, что образованию дигидропроизводных **201** способствует наличие в альдегиде следующих заместителей: 4-F, 4-Cl, 4-Br, 2-OMe, 2,3-(OMe)<sub>2</sub>, 2-Cl. Вероятно, в случае галоидных заместителей самопроизвольное окисление

Схема 59

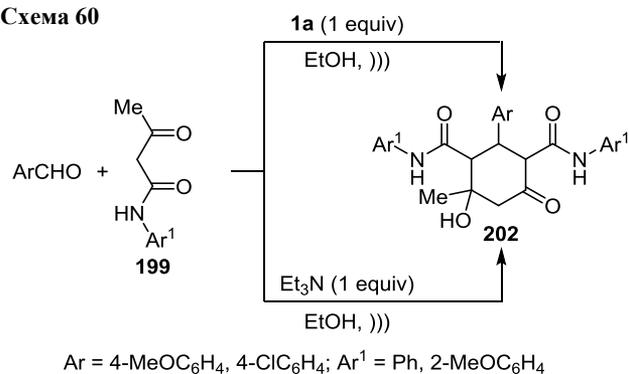


Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Ar<sup>1</sup> = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

соединений **201** не происходит из-за электронного влияния арильного фрагмента на гетероциклическую систему, тогда как при введении во взаимодействие *орто*-замещенных альдегидов гетероароматизации препятствуют, в том числе и стерические, эффекты. В то же время при проведении данного трехкомпонентного взаимодействия в атмосфере аргона дигидроизоксазолапиридины **201** были селективно получены и в случае других заместителей (H, 4-Me, 4-OMe) (схема 59).<sup>60</sup>

Под воздействием ультразвукового излучения исследуемая реакция имеет необычную направленность и протекает как АВВ'-взаимодействие с образованием триарилзамещенных 4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **202** (схема 60).<sup>60</sup> Как видно, во взаимодействии принимают участие две молекулы *N*-ариламида ацетоуксусной кислоты и одна молекула альдегида. Вероятно, 5-амино-3-метилизоксазол (**1a**) выступает в качестве основного катализатора, поскольку в его отсутствие реакция не протекает. В то же время соединения **202** образуются при добавлении в реакционную смесь вместо амина **1a** эквимольного количества триэтиламина.<sup>60</sup>

Схема 60



Изучалось также трехкомпонентное взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**), салицилового альдегида (**194a**) и *N*-(2-метоксифенил)ацетоацетида (**199a**) в различных реакционных условиях (схема 61).<sup>61</sup> Показано, что применение механического перемешивания,

Схема 61

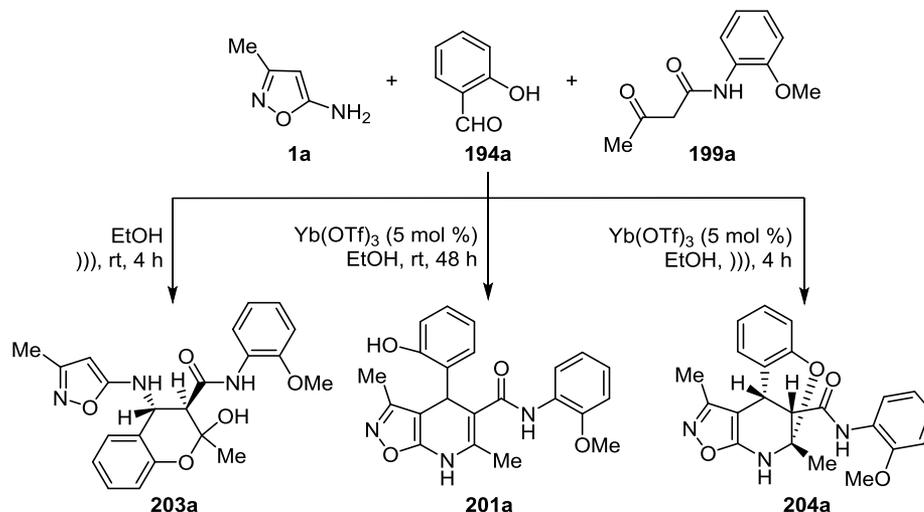
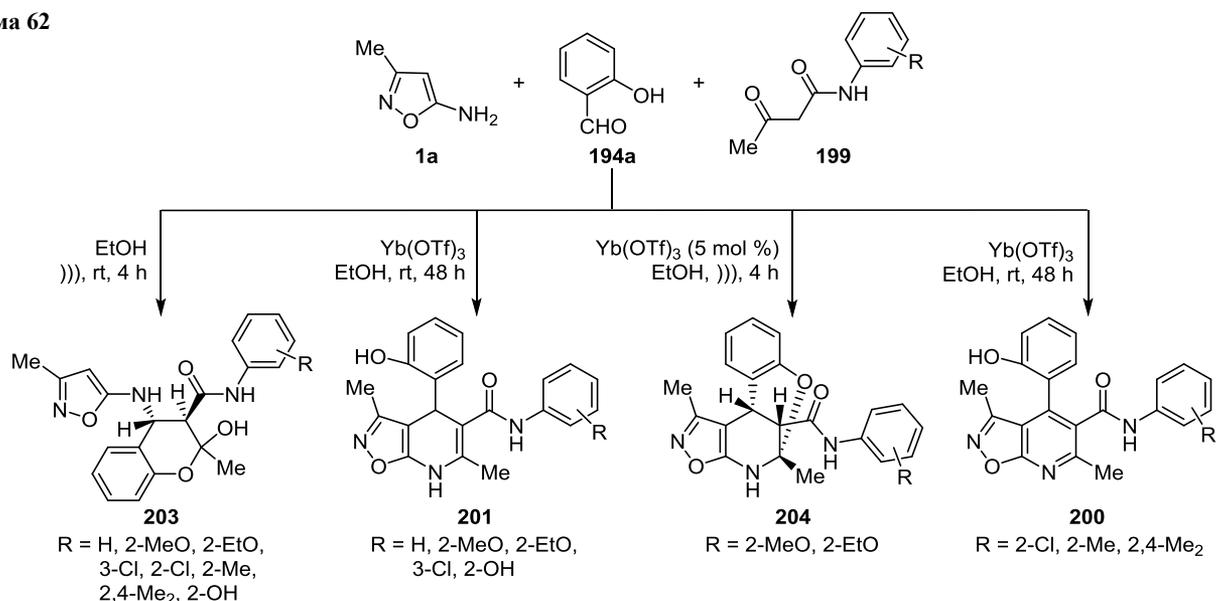


Схема 62



а также термической и микроволновой активации не приводит к положительным результатам. Однако трехкомпонентная циклоконденсация исходных соединений под воздействием ультразвукового излучения при комнатной температуре в течение 4 ч приводила к селективному образованию замещенного хроман-3-карбоксамид **203a** (схема 61).

Авторами проведено детальное исследование влияния различных катализаторов на изучаемую реакцию. Было установлено, что трехкомпонентная гетероциклизация аминоксазола **1a**, салицилового альдегида **194a** и ацетоацетамида **199a** в присутствии 5 моль. % трифлата иттербия в качестве катализатора при перемешивании при комнатной температуре в течение 48 ч приводит к формированию дигидроизоксазолопиридина **201a** (схема 61).<sup>61</sup>

Аналогичная каталитическая реакция под воздействием ультразвукового излучения при комнатной температуре в течение 4 ч приводила исключительно к образованию *N*-(2-метоксифенил)-1,5-диметил-4,11-дигидро-5*H*-5,11-метано[1,2]оксазоло[5,4-*d*][1,3]бензоксазоцин-12-карбоксамид (**204a**). Необходимо отметить, что во всех многокомпонентных реакциях с участием аминоксазолов и карбонильных соединений, исследованных ранее, замена механического перемешивания ультразвуковым излучением не позволяла получать соединения с иной химической структурой, а лишь способствовала улучшению чистоты и выхода целевых продуктов и увеличению скорости реакции. Кроме того, для данного взаимодействия был исследован ряд кислот Льюиса и Брэнстеда (трифлаты иттербия и скандия, изопропилат алюминия, хлориды железа и цинка, соляная кислота и *n*-толуолсульфокислота) с точки зрения их применимости в качестве катализаторов. Наилучшие результаты синтеза соединения **204a** были получены с использованием трифлата иттербия в количестве 5 моль. %.<sup>61</sup>

В той же работе<sup>61</sup> показано, что подобные различия в направленности в каталитических конденсациях с

применением ультразвуковой активации и без нее наблюдались и в случае взаимодействия 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) и салицилового альдегида **194a** с *N*-(2-этоксифенил)ацетоацетамидом (**199**, R = 2-EtO) (схема 62). Однако для других *N*-арилацетоацетамидов **199** такие различия оказались не характерными. Так, если исходный *N*-арилацетоацетамид или содержал *орто*-гидроксильную группу в бензольном цикле, или вообще не содержал *орто*-заместителя, то продуктом каталитической реакции всегда были соответствующие 4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **201** (схема 62). С другой стороны, если в бензольном цикле ацетоацетамида присутствовал любой *орто*-заместитель, не содержащий алкоксигруппы, трехкомпонентная каталитическая конденсация приводила к *N*-арил-4-(2-гидроксифенил)-3,6-диметилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидам **200**.<sup>61</sup>

На основании этих экспериментальных данных авторами была предложена структура вероятного комплексного интермедиата **205** каталитических реакций, приводящих к соединениям **204** (рис. 1). Вероятно, образование комплекса **205** способствует дальнейшему нуклеофильному замещению с участием фенольной гидроксигруппы, что приводит к формированию бензоксазоцинов **204**. В таком случае очевидно, что кислородсодержащий *орто*-заместитель в бензольном цикле играет ключевую роль в координации центрального иона металла.

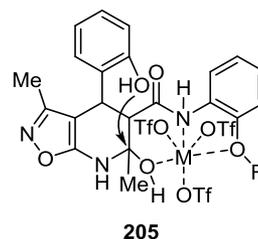
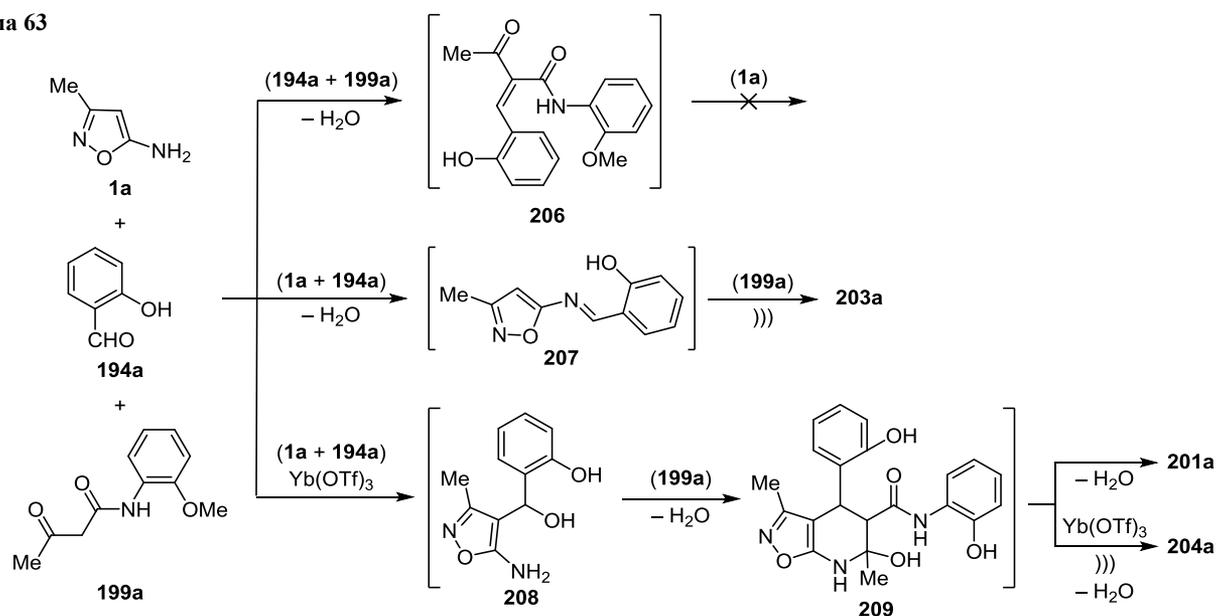


Рисунок 1. Структура вероятного комплексного интермедиата реакций, приводящих к бензоксазоцинам **204**.

Схема 63



Такой гипотезе, на первый взгляд, противоречит реакционная способность *N*-(2-гидроксифенил)ацетамида (**199**, R = 2-OH) в каталитической трехкомпонентной реакции с 5-амино-3-метилизоксазолом (**1a**) и салициловым альдегидом **194a**, поскольку в данном случае не наблюдалось формирования соответствующего бензоксазоцина **204**, а всегда выделялся лишь дигидроизоксазолопиридин **201**.<sup>61</sup> Авторами сделано предположение, что возможной причиной такой селективности является кислотность фенольной гидроксигруппы, которая может способствовать дестабилизации вышеупомянутого комплекса (рис. 1). Действительно, катализируемые трифлатом иттербия трехкомпонентные гетероциклизации аминизоксазола **1a** с салициловым альдегидом **194a** и *N*-арилацетамидами **199** в присутствии эквивалентного количества фенола (в качестве источника дополнительной фенольной кислотности) приводят к селективному формированию соответствующих дигидроизоксазолопиридинов **201**, а не бензоксазоцинов **204**.

Возможные последовательности стадий для данной трехкомпонентной гетероциклизации приведены на схеме 63. Следует сразу заметить, что формирование какого-либо из соединений **201**, **203**, **204** через интермедиат **206** авторами работы<sup>61</sup> было исключено, поскольку последний не вступает в реакцию с аминизоксазолом **1a** ни в каких изученных ими условиях.

Вероятнее всего, образование хроман-3-карбоксамидов **203a** идет через промежуточный азометин **207** (схема 63), поскольку реакция соединения **208** с амидом **199a** под воздействием ультразвукового излучения при комнатной температуре приводит к формированию конечного продукта за то же время, что и в случае трехкомпонентного взаимодействия. Метиленовая группа в циклических 1,3-дикетонах более реакционноспособна, чем в ацетацетамидах, что, вероятно, обуславливает иной механизм аналогичной трехкомпонентной гетероциклизации с учас-

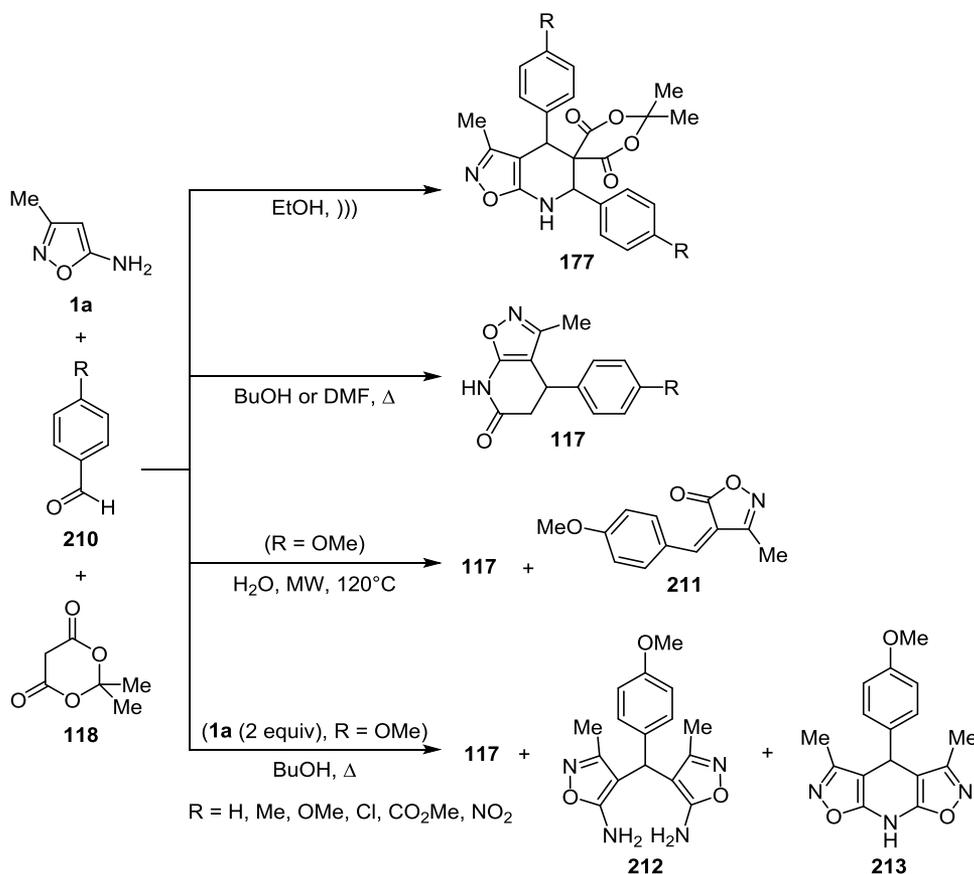
тием производных 1,3-циклогександиона (схема 59) и, как следствие, формирование ксантенонов с участием группы СН аминизоксазола, а не *экзо*-аминогруппы.

Катализ кислотами Льюиса приводит к активации карбонильной группы салицилового альдегида **194a**, которая в результате способна взаимодействовать не только с экзоциклической группой NH<sub>2</sub> аминизоксазола **1a**, но также и с его нуклеофильным центром 4-СН. Образующийся при этом аддукт **208** (схема 64) далее реагирует с карбоксамидом **199a** с формированием интермедиата **209**, который может отщеплять молекулу воды двумя различными способами: либо путем элиминирования, происходящего при комнатной температуре, что приводит к дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридину **201a**, либо через нуклеофильное замещение с участием фенольной гидроксигруппы, протекающее при ультразвуковой активации и ведущее к образованию бензоксазоцина **204a**. Вероятно, ключевая роль ультразвукового излучения заключается в обеспечении реакционной системы дополнительной энергией, которой при обычном механическом перемешивании оказывается недостаточно для осуществления внутримолекулярной циклизации.<sup>61</sup>

Тем не менее нельзя исключать иные механизмы действия катализаторов. Так, например, катализируемый кислотой Льюиса процесс может протекать через атаку экзоциклической группы NH<sub>2</sub> аминизоксазола по активированной β-карбонильной группе ацетацетамида с дальнейшим взаимодействием с альдегидом, как это было описано для схожих трехкомпонентных реакций.<sup>62</sup>

В случае многокомпонентных гетероциклизаций 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) и 3-амино-5-метилизоксазола (**2**) с ароматическими альдегидами **210** и кислотой Мельдрума **118** было установлено, что реакция в условиях ультразвуковой активации в этаноле при двукратном избытке альдегида **210** селективно приводит к образованию спирозоединений

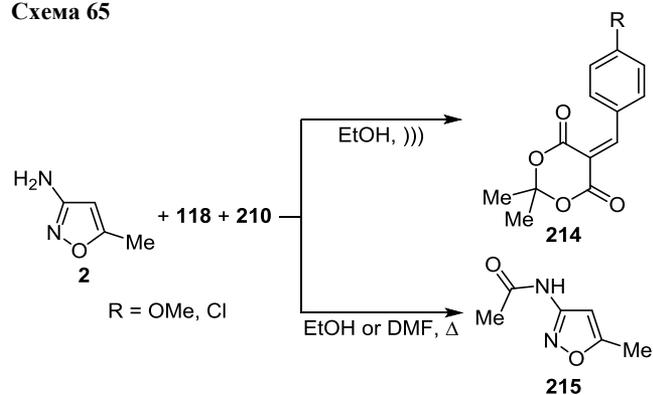
Схема 64



**177**, в то время как обычное нагревание и использование двукратного избытка кислоты Мельдрума **118** позволяло выделять исключительно дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридоны **117** (схема 65).<sup>63</sup> Микроволновая активация данной реакционной смеси способствует формированию соединений **211**, а использование в двукратном избытке исходного аминоксазола ведет к образованию полициклических соединений **212** и **213** (схема 65).<sup>63</sup>

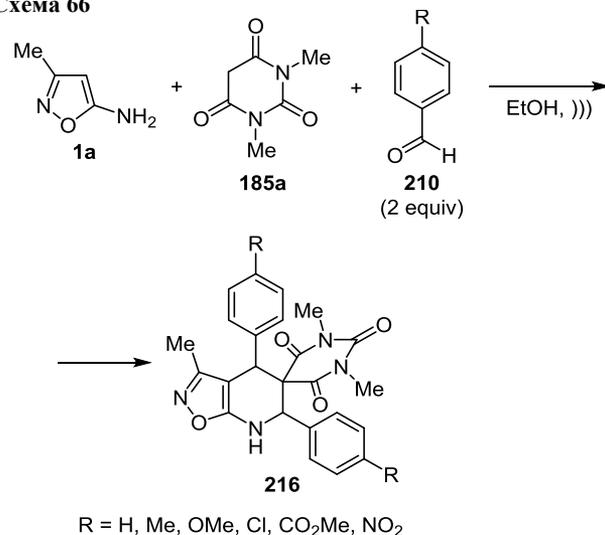
Аналогичное взаимодействие с участием 3-амино-5-метилизоксазола (**2**) протекало уже не как многокомпонентная гетероциклизация и позволило выделить лишь ариленпроизводное кислоты Мельдрума **214** или ацетилированный аминоксазол **215** в зависимости от реакционных условий (схема 65).<sup>63</sup>

Схема 65



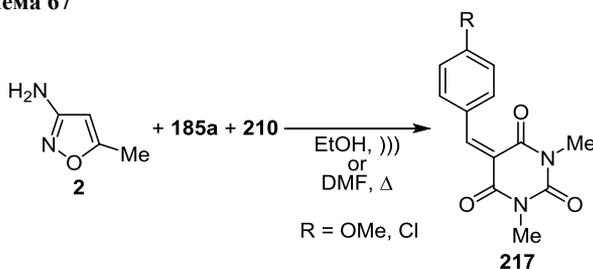
Многокомпонентная гетероциклизация 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) с ароматическими альдегидами **210** и *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой (**185a**) в условиях ультразвуковой активации в этаноле при двукратном избытке альдегида приводила к селективному формированию спиросоединений **216** (схема 66).<sup>63</sup> в то время как продуктами реакции 3-амино-5-метилизоксазола (**2**) с ароматическими альдегидами **210** и *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой (**185a**) вновь оказались ариленпроизводные диметил-

Схема 66



барбитуровой кислоты **217** (схема 67). Таким образом, в исследуемых реакциях 3-амино-5-метилизоксазол (**2**) не проявил свойств 1,3-бинуклеофила в отличие от изомерного ему 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**).<sup>63</sup>

Схема 67



Таким образом, гетероциклические системы, содержащие изоксазольный фрагмент, представляют интерес для различных областей химии и являются важными исходными соединениями для конструирования конденсированных гетероциклов, обладающих в том числе различными типами биологической активности. Для этого используют как традиционные поэтапные превращения, так и многокомпонентные реакции, включающие разнообразные реагенты. В последнем случае использование неклассических методов активации (микроволнового и ультразвукового излучения) в сочетании с применением различных каталитических систем позволяет изменять направление реакций и добиваться их высокой селективности.

### Список литературы

- (a) Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2393. (b) Frølund, B.; Jørgensen, A. T.; Tagmose, L.; Stensbøl, T. B.; Vestergaard, H. T.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Sanchez, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2454. (c) Raffa, D.; Daidone, G.; Maggio, B.; Schillaci, D.; Plescia, F. *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 317.
- (a) Rowley, M.; Broughton, H. B.; Collins, I.; Baker, R.; Emms, F.; Marwood, R.; Patel, S.; Patel, S.; Ragan, C. I.; Freedman, S. B.; Leeson, P. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1943. (b) Jacobsen, N.; Pedersen, L. E. K.; Wengel, A. *Pesticide Sci.* **1990**, *29*, 95. (c) Talley, J. J. *Prog. Med. Chem.* **1999**, *36*, 201. (d) Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775. (e) Li, W. T.; Hwang, D. R.; Chen, C. P.; Shen, C. W.; Huang, C. L.; Chen, T. W.; Lin, C. H.; Chang, Y. L.; Chang, Y. Y.; Lo, Y. K.; Tseng, H. Y.; Lin, C. C.; Song, J. S.; Chen, H. C.; Chen, S. J.; Wu, S. H.; Chen, C. T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706.
- (a) Khalafy, J.; Dilmaghani, K.; Soltani, L.; Poursattar-Marjani, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 729. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 907]. (b) Sobenina, L. N.; Drichkov, V. N.; Mikhaleva, A. I.; Petrova, O. V.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 4841.
- Trogu, E.; De Sarlo, F.; Cardini, G.; Machetti, F. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *18*, 2081.
- Shaw, G.; Sugowdz, G. *J. Chem. Soc.* **1954**, *29*, 665.
- Plescia, S.; Ajello, E.; Sprio, V.; Marino, M. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 603.
- Belenkii, L. I. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd ed.; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2008, p. 1.
- Zayed, E. M.; Khalifa, M. A. E.; Ibrahim, L. I.; Elnagdi, M. H. *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, 105.
- (a) Pushechnikov, A. O.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synlett* **2002**, *7*, 1140. (b) Volochnyuk, D. M.; Kostyuk, A. N.; Pinchuk, A. M.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 391. (c) Winters, G.; Sala, A.; De Paoli, A.; Conti, M. *Synthesis* **1984**, *12*, 1050. (d) Yamanaka, H.; Sakamoto, T.; Bannai, Y.; Ogawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3404.
- Elfahham, H. A.; Elsakka, I.; Mohamed, N. R.; Elnagdi, M. H. *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, 792.
- Garmaise, D. L.; Paris, G. Y.; Quebec, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 429.
- Jakopcic, K.; Mintas, M.; Isufi, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 429.
- Lautens, M.; Han, W.; Liu, J. H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4028.
- Robert, J. M. H.; Sabourin, C.; Alvarez, N.; Piessard, S. R.; Le Baut, G.; Le Pape, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 711.
- Grol, C. J.; Dijkstra, D.; Schunselaar, W.; Westerink, B. H. C.; Martin, A. R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 5.
- Zinnes, H.; Sircar, J. C.; Lindo, N. A.; Schwartz, M. L.; Fabian, A. C.; Shavel, J., Jr.; Kasulanis, C. F.; Genzer, J. D.; Lutomski, C.; DiPasquale, G. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 12.
- Shawali, A. S.; Edrees, M. M. *ARKIVOC* **2006**, (ix), 292.
- Elfahham, H. A.; Sadek, K. U.; Elgemeie, G. E. H.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *11*, 2663.
- Rajanarendar, E.; Ramu, K.; Karunakar, D. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2004**, *43*, 2488.
- Li, W. T.; Hwang, D. R.; Chen, C. P.; Shen, C. W.; Huang, C. L.; Chen, T. W.; Lin, C. H.; Chang, Y. L.; Chang, Y. Y.; Lo, Y. K.; Tseng, H. Y.; Lin, C. C.; Song, J. S.; Chen, H. C.; Chen, S. J.; Wu, S. H.; Chen, C. T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706.
- Eddington, N. D.; Cox, D. S.; Roberts, R. R.; Butcher, R. J.; Edafiogho, I. O.; Stables, J. P.; Cooke, N.; Goodwin, A. M.; Smith, C. A.; Scott, K. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 635.
- Chan, M. F.; Kois, A.; Verner, E. J.; Raju, B. G.; Castillo, R. S.; Wu, C.; Okun, L.; Stavros, F. D.; Balaji, V. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2301.
- Tsyganov, D. V.; Khrustalev, V. N.; Konyushkin, L. D.; Raihstat, M. M.; Firgang, S. I.; Semenov, R. V.; Kiselyov, A. S.; Semanova, M. N.; Semenov, V. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *49*, 112.
- Daidone, G.; Raffa, D.; Bajardi, M. L.; Plescia, S.; Milici, M. *Farmaco, Ed. Sci.* **1988**, *43*, 753.
- Altug, C.; Bueyuekbayram, M.; Kavas, O.; Yavuz, M. Z. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3590.
- Moss, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 993.
- Abramov, M. A.; Ceulemans, E.; Jackers, C.; der Auweraer, M. V.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9123.
- Mityuk, A. P.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2009**, *11*, 1858.
- Volochnyuk, D. M.; Pushechnikov, A. O.; Krotko, D. G.; Sibgatulin, D. A.; Kovalyova, S. A.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, 1531.
- (a) Lynch, B. M.; Khan, M. A.; Teo, H. C.; Pedrotti, F. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 420. (b) Emerson, W. S.; Holly, F. W.; Klemm, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2569. (c) Balicki, R. *Pol. J. Chem.* **1983**, *57*, 789.
- (a) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Gurley, T. W. *Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls*; Springer, 2008, 212 p. (b) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 297.

32. Yamamori, T.; Hiramatu, Y.; Sakai, K.; Adachi, I. *Tetrahedron* **1985**, 41, 913.
33. Taylor, M. D.; Himmelsbach, R. J.; Kornberg, B. E.; Quin, J.; Lunney, E.; Michel, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5585.
34. (a) Adhikari, V. A.; Badiger, V. V. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1991**, 30, 946. (b) Chiarino, D.; Napoletano, M.; Sala, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 231.
35. (a) Rubio, M. R.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Heterocycles* **1983**, 20, 783. (b) Elbannany, A. A. A.; Ibrahiem, L. I.; Chozlan, S. A. *S. Pharmazie* **1988**, 43, 128; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 57554.
36. Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 468.
37. Mason, H. J.; Wu, X.; Schmitt, R.; Macor, J. E.; Yu, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8931.
38. Sakamoto, T.; Yamanaka, H.; Shiozawa, A.; Tanaka, W.; Miyazaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1832.
39. Vovk, M. V.; Bolbut, A. V.; Dorokhov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 496. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 592.]
40. Davoodnia, A.; Roshani, M.; Malaek, S. H.; Bakavoli, M. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 525.
41. Godhani, K.; Sanghani, D. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 21, 225.
42. (a) Ryng, S.; Machon, Z.; Glowiak, T. *J. Chem. Crystallogr.* **1994**, 24, 483. (b) Maczynski, M.; Zimecki, M.; Drozdyszczyl, E.; Ryng, S. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2005**, 10, 613.
43. Boulton, A. J.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1961**, 12, 51.
44. Graner, G.; Hirota, E.; Iijima, T.; Kuchitsu, K.; Ramsay, D. A.; Vogt, J.; Vogt, N. *Molecules containing Three or Four Carbon Atoms. Landolt-Börnstein – Group II Molecules and Radicals*; Kuchitsu, K., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2001, vol. 25C, DOI: 10.1007/b71431.
45. Abushanab, E.; Lee, D. Y.; Goodman, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 181.
46. Dannhardt, G.; Dominiak, P.; Laufer, S. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 141.
47. Ryng, S.; Glowiak, T.; Zimecki, M.; Mączyński, M. *Pol. J. Chem.* **2009**, 83, 1967.
48. (a) Chebanov, V. A.; Gura, K. A.; Desenko, S. M. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Springer, 2010, vol. 23, p. 41. (b) Kislyi, V. P.; Danilova, E. B.; Semenov, V. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 94, 173.
49. (a) Чебанов, В.; Десенко, С. Многокомпонентные гетероциклизации с управляемой селективностью. Реакции карбонильных соединений с азотсодержащими моно-, би- и полинуклеофилами; LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011, 340 с. (b) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 566. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 607.] (c) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Diversity-Oriented Synthesis* **2014**, 1, 43. (d) Sakhno, Ya. I.; Murlykina, M. V.; Morozova, A. D.; Kozuyev, A. V.; Chebanov, V. A. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2015**, 3, 1.
50. 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.
51. Ma, N.; Jiang, B.; Zhang, G.; Tu, S. J.; Wever, W.; Li, G. *Green Chem.* **2010**, 12, 1357.
52. Jiang, B.; Ma, N.; Wang, X. H.; Tu, S. J.; Li, G. *Heterocycles* **2012**, 84, 765.
53. Jiang, B.; Zhang, G.; Ma, N.; Shi, F.; Tu, S. J.; Kaur, P.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3834.
54. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, 12, 1861.
55. Kamal, A.; Suresh, P.; Mallareddy, A.; Kumar, B. A.; Reddy, P. V.; Raju, P.; Tamboli, J. R.; Shaik, T. B.; Jain, N.; Kalivendi, S. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2349.
56. Rahmati, A.; Khalesi, Z. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8472.
57. Shi, F.; Zeng, X. N.; Cao, X. D.; Zhang, S.; Jiang, B.; Zheng, W. F.; Tu, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 743.
58. (a) Sedash, Yu. V.; Gorobets, N. Yu.; Chebanov, V. A.; Konovalova, I. S.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M. *RSC Adv.* **2012**, 2, 6719. (b) Chebanov, V. A.; Sakhno, Ya. I.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1229. (c) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5110. (d) Sakhno, Ya. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Groth, U.; Kappe, C. O.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11041. (e) Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Synthesis* **2009**, 9, 1375. (f) Sakhno, Ya. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Vashchenko, E. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Mol. Diversity* **2010**, 14, 523. (g) Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Rudenko, R. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sen'ko, Yu. V.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9389. (h) Chebanov, V. A.; Sakhno, Ya. I.; Desenko, S. M. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, 19, 707. (i) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5515. (j) Murlykina, M. V.; Sakhno, Ya. I.; Desenko, S. M.; Konovalova, I. S.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. A.; Kornet, M. N.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9261. (k) Мурлыкина, М. В.; Сахно, Я. И.; Десенко, С. М.; Чебанов, В. А. В кн. *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты*, Карцев, В. Г., Ред.; МБФНП: Москва, 2014, т. 1, с. 318. (l) Murlykina, M. V.; Sakhno, Ya. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Kornet, M. N.; Schlos, D.; Goeman, J. L.; Van der Eycken, J.; Van der Eycken, E. V.; Chebanov, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4481.
59. 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.
60. Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1166. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1263.]
61. Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Sysoyev, D. O.; Müller, T. J. J.; Chebanov, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 3019.
62. (a) Cepanec, I.; Litvić, M.; Filipan-Litvić, M.; Grünigold, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11822. (b) Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadeh, M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2119.
63. Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, E. V.; Sen'ko, Yu. V.; Chebanov, V. A. *J. Heterocycl. Chem.* DOI: 10.1002/jhet.2656.