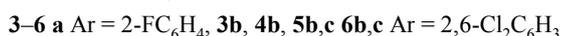
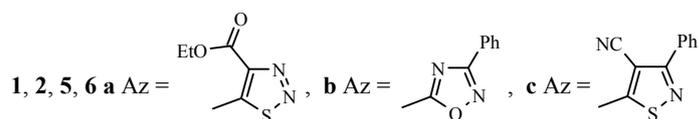
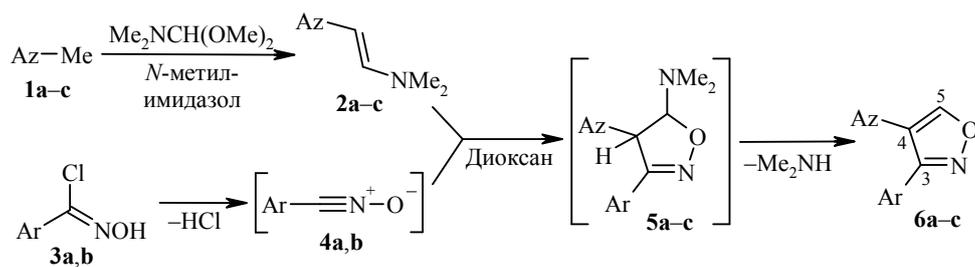


НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 4-(АЗОЛ-5-ИЛ)ИЗОКСАЗОЛОВ

Ключевые слова: изоксазолы, изотиазолы, нитрилоксиды, оксадиазолы, 1,2,3-тиадиазолы, циклоприсоединение.

В отличие от моноциклических и конденсированных изоксазолов, которые широко представлены в научной и патентной литературе, изоксазолы, сопряженные с другими азолами, изучены гораздо меньше [1, 2]. В частности, изоксазолы, сопряженные с 1,2,3-тиадиазольным и изотиазольным циклами, в литературе не описаны вообще. Существующие методы получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов не многочисленны и включают построение либо азольного, либо изоксазольного цикла. Формирование изоксазольного цикла реакциями различных производных 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетоэфиров, β -кетонитрилов и производных малононитрила с гидроксиламином применяется для синтеза 4-(азол-5-ил)изоксазолов [1]. Реакция циклоприсоединения азолилацетиленов к нитрилоксидам [1, 3] представляет альтернативный метод получения этого типа соединений. Несмотря на хорошие выходы, для большинства реакций эти методы ограничены малой доступностью исходных соединений. Реакция кросс-сочетания по Сузуки сложна в экспериментальном исполнении и поэтому имеет ограниченное применение для получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов [4].

В результате проведения систематических исследований реакций 3-азолиленаминов [5, 6] нами разработан новый, простой в экспериментальном отношении и региоселективный метод получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов реакцией гидроксамоилхлоридов с 3-азолиленаминами. На примере производных 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола и изотиазола **1a–c** показано, что енамины **2a–c** вступают в реакцию с гидроксамоилхлоридами **3a,b** в отсутствие оснований с образованием бициклических соединений **6a–c** с выходами 60–67%.



Механизм реакции может быть представлен как [3+2]-циклоприсоединение енаминов **2a–c** к нитрилоксидам **4a,b**, образующимся *in situ* из гидроксамоилхлоридов **3a,b** в результате элиминирования HCl. На заключительной стадии происходит ароматизация промежуточного изоксазолина **5a–c** при отщеплении молекулы диметиламина. Предложенный механизм позволяет объяснить региоселективность реакции енаминов **2a–c** с гидроксамоилхлоридами **3a,b** как результат наиболее благоприятного кулоновского взаимодействия атома 3 енамина, несущего отрицательный заряд, с положительно заряженным атомом в положении 3 нитрилоксида **4a,b**.

Следует отметить, что реакции 3-азолиленаминов с гидроксамоилхлоридами и нитрилоксидами в литературе не описаны.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , УФ и ИК спектроскопии и элементного анализа. Сигналы диметиламиногруппы соединений **2b,c**, присутствующие в спектрах ЯМР ^1H , не проявляются в спектрах ЯМР ^{13}C вследствие малой интенсивности. Подобный эффект в спектрах азолиленаминов наблюдался нами и ранее [5, 6].

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer Lambda 45 (CH_2Cl_2). Элементный анализ на С, Н, N проведён на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II, анализ на серу – титрованием сульфат-аниона после сжигания в кислороде. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 3.

Получение енаминов 2a–c (общая методика). К 1 ммоль соединения **1a–c** добавляют 265 мкл (2 ммоль) диметилацетата диметилформамида, 160 мкл (2 ммоль) *N*-метилимидазола и нагревают при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и к остатку приливают гексан. Осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из EtOH [7].

Этил-5-[(*E*)-2-(диметиламино)этенил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (2a). Выход 0.160 г (71%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 114–115 °С. Температура плавления и спектр ЯМР ^1H соответствует данным, описанным в литературе [6].

Диметил-[(*E*)-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенил]амин (2b). Выход 0.150 г (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 79–83 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.02 (6H, уш. с, N(CH $_3$) $_2$); 5.02 (1H, д, *J* = 13.1, N–CH=CH); 7.38–7.50 (3H, м, H Ph); 7.67 (1H, д, *J* = 13.1, N–CH=CH); 7.91–8.01 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 76.4

(CH); 126.8, 127.5, 128.9, 130.7 (C Ph); 151.2 (CH); 166.8 (C-3); 178.0 (C-5). Найдено, %: C 66.92; H 6.19; N 19.57. C₁₂H₁₃N₃O. Вычислено, %: C 66.96; H 6.09; N 19.52.

5-[(E)-2-(Диметиламино)этинил]-3-фенилизотиазол-4-карбонитрил (2с). Выход 0.176 г (69%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.00 (6H, с, N(CH₃)₂); 5.47 (1H, д, J = 13.1, N–CH=CH); 7.19 (1H, д, J = 13.1, N–CH=CH); 7.38–7.53 (3H, м, H Ph); 7.98 (2H, д, д, J = 7.3, J = 2.0, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 85.9 (CH); 97.2 (C-4); 116.3 (CN); 127.5, 128.6, 129.8, 133.5 (C Ph); 147.1 (CH); 167.0 (C-5); 177.3 (C-3). Найдено, %: C 65.89; H 5.11; N 16.49; S 12.51. C₁₄H₁₃N₃S. Вычислено, %: C 65.85; H 5.13; N 16.46; S 12.56.

Этил-5-[3-(2-фторфенил)изоксазол-4-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (6а). К 0.227 г (1 ммоль) соединения **2а** добавляют 0.173 г (1 ммоль) 2-фторфенилгидроксамоилхлорида (**3а**), приливают 5 мл абс. диоксана и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, приливают гексан, осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.190 г (60%). Белый порошок. Т. пл. 110–111 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1721 (C=O). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 272 (2.26). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.16 (3H, т, J = 7.1, OCH₂CH₃); 4.16 (2H, к, J = 7.1, OCH₂CH₃); 7.26–7.40 (2H, м, H Ar); 7.50–7.66 (2H, м, H Ar); 9.64 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 13.6 (OCH₂CH₃); 61.7 (OCH₂CH₃); 106.8 (C-4); 114.6 (д, J_{C-F} = 14.7, i-C Ar); 116.3 (д, J_{C-F} = 20.5; C-3 Ar); 125.2 (д, J_{C-F} = 2.9; C Ar); 131.2 (д, J_{C-F} = 2.2, C Ar); 133.1 (д, J_{C-F} = 8.1, C-6 Ar); 148.2, 149.6 (C-4,5 тиадиазол); 156.3 (C-3); 158.9 (д, J_{C-F} = 249.4, C-2 Ar); 159.3 (C=O); 161.2 (C-5). Найдено, %: C 52.71; H 3.23; N 13.13; S 10.14. C₁₄H₁₀FN₃O₃S. Вычислено, %: C 52.66; H 3.16; N 13.16; S 10.04.

5-[3-(2,6-Дихлорфенил)изоксазол-4-ил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (6б) получают аналогично из енамина **2б** и 2,6-дихлорфенилгидроксамоилхлорида (**3б**). Выход 0.239 г (67%). Белый порошок. Т. пл. 147–150 °С. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 243 (2.30). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.44–7.65 (3H, м, H Ar); 7.65–7.80 (3H, м, H Ar); 7.85–7.99 (2H, м, H Ar); 10.32 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 107.5 (C-4); 125.9, 127.4, 129.0, 129.7, 132.4, 133.7, 135.1 (C Ar); 156.5 (C-5); 164.9 (C-3); 167.8 (C-2,6 Ar); 167.9; 168.5 (C-3,5 оксадиазол). Найдено, %: C 57.21; H 2.52; N 11.83. C₁₇H₉Cl₂N₃O₂. Вычислено, %: C 57.01; H 2.53; N 11.73.

5-[3-(2,6-Дихлорфенил)изоксазол-4-ил]-3-фенилизотиазол-4-карбонитрил (6с) получают аналогично из енамина **2с** и 2,6-дихлорфенилгидроксамоилхлорида (**3б**). Выход 0.258 г (65%). Белый порошок. Т. пл. 164–166 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2220 (C≡N). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 262 (2.41). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.52–7.64 (3H, м, H Ar); 7.70–7.84 (3H, м, H Ar); 7.85–7.99 (2H, м, H Ar); 10.08 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 109.9 (C-4); 113.6 (CN); 124.4; 127.6; 128.9; 129.1; 130.8; 131.8 (C-4 изотиазол); 134.2; 135.0; 156.1 (C-3); 159.7 (C-5); 162.0 (C-5 изотиазол); 167.3 (C-2,6 Ar); 167.4 (C-3 изотиазол). Найдено, %: C 57.36; H 2.26; N 10.51; S 8.09. C₁₉H₉Cl₂N₃OS. Вычислено, %: C 57.30; H 2.28; N 10.55; S 8.05.

Авторы благодарят РФФИ (грант П1-03-00579-а) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Giomi, F. M. Cordero, F. Machetti, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon, Oxford, 2008, vol. 4, p. 365.
2. F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron*, **61**, 10454 (2005).
3. G. Himbert, D. Faul, M. Bars, *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.*, **46**, 955 (1991).
4. J. Loerstedt, X. Wu, L. Krueger, WO Pat. Appl. 2011/042475.
5. Y. Shafran, Y. Rozin, T. Beryozkina, S. Zhidovinov, O. Eltsov, J. Subbotina, J. Leban, R. Novikova, V. Bakulev, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 5795 (2012).

6. В. А. Бакулев, И. В. Ефимов, Н. А. Беляев, Ю. А. Розин, Н. Н. Волкова, О. С. Ельцов, *XTC*, 1900 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1593 (2011).]
7. A. Sarkar, S. R. Roy, D. Kumar, C. Madaan, S. Rudrawar, A. K. Chakraborti, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 281 (2012).

**В. А. Бакулев*, И. В. Ефимов, Н. А. Беляев, С. С. Жидовинов,
Ю. А. Розин, Н. Н. Волкова, А. А. Хабарова, О. С. Ельцов**

*Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: vasilii.bakulev@toslab.com*

Поступило 27.09.2012