

УДК 547.854

СИНТЕЗ 2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ И ИЗОКСАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ УРАЦИЛА

© 2023 г. И. Б. Черникова*, М. С. Юнусов, А. Н. Лобов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.06.2022 г.
После доработки 11.07.2022 г.
Принята к публикации 12.07.2022 г.

Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения к *N*-окиси нитрила, полученной из 6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида, соединений, содержащих аллильную компоненту или пропаргиловый спирт, синтезирован ряд 2-изоксазолинов и изоксазол с фрагментами урацила.

Ключевые слова: 2-изоксазолины, 6-метилурацил, 1,3-диполи, *N*-окись нитрила, циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0514749223060137, **EDN:** FBYSU

Известно, что производные изоксазолов и изоксазолинов обладают широким спектром биологической активности [1–3].

Ранее нами было показано, что хлорангидрид гидроксимовой кислоты **1** в присутствии Et₃N при комнатной температуре превращается в *N*-окись нитрила **2**, которая легко вступает в реакцию с аминами, спиртами и непредельными соединени-

ями [4, 5]. В данной работе сообщается о синтезе ряда 2-изоксазолинов **7–10** путем конденсации *N*-окиси нитрила **2** с соединениями, содержащими аллильную компоненту (схема 1), и изоксазола **12** при реакции с пропаргиловым спиртом (схема 2).

Реакции проводили при комнатной температуре в растворе MeOH или при использовании реагента как растворителя в течение 5 ч. Так, при взаимо-

Схема 1

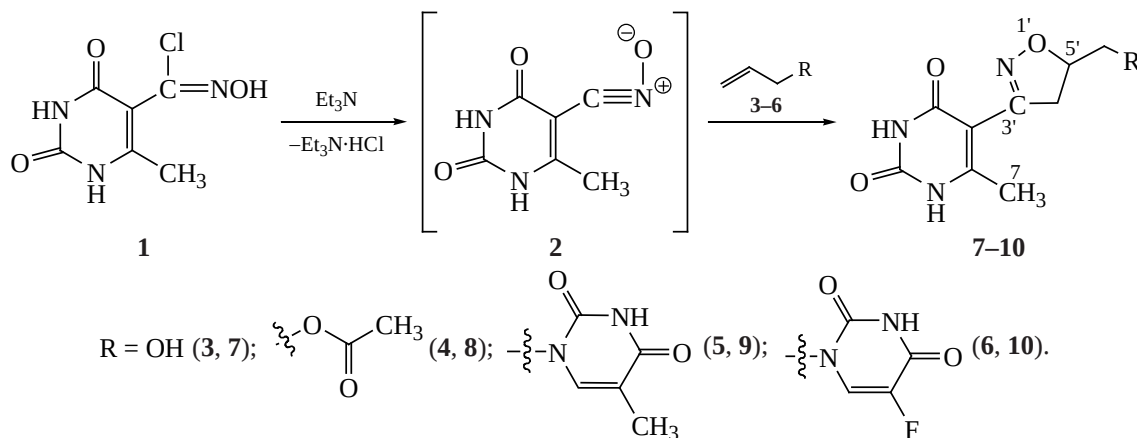
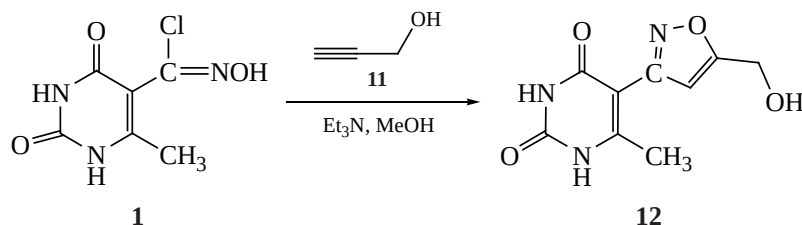


Схема 2



действии **1** с аллиловым спиртом **3** в MeOH выход продукта **7** составил 45% (схема 1, см. таблицу, строка 1). Использование спирта **3** и как растворителя, позволило увеличить выход **7** до 55% (см. таблицу, строка 2). Однако, проведение аналогичной реакции в течение 10 часов, привело к снижению выхода **7** до 22%. Продукт реакции представлял собой сложную смесь, из которой удалось выделить только **7**. Проведение реакции **1** с аллилацетатом **4** приводит к изоксазолину **8** (схема 1). Так же, как и в случае с аллиловым спиртом **3**, выход **8** несколько выше при использовании аллилацетата **4** в качестве растворителя (см. таблицу, строка 4).

Интерес с точки зрения медицинской химии представлял синтез изоксазолинов, содержащих в своей структуре 2 фрагмента пиримидиновой природы. В качестве объектов были выбраны тимин (входит в состав ДНК и обладает биологической активностью [6]) и 5-фторурацил (обладает противоопухолевой активностью [7]). Соответствующие N1-аллилпроизводные **5–6** были синтезированы путем алкилирования тимина и 5-фторурацила аллилбромидом в ДМФА в присутствии ДБУ [8]. После проведения реакции циклоприсоединения с

соединениями **5–6** были выделены продукты **9–10** с выходом 86 и 48% соответственно (схема 1, см. таблицу, строки 5–6).

С целью синтеза урацила с фрагментом изоксазола, хлорангидрид гидроксимовой кислоты **1** вовлекали в реакцию с пропаргиловым спиртом **11** (схема 2). При этом был выделен изоксазол **12** с выходом 27% при проведении реакции в MeOH и 64% при использовании **11** в качестве растворителя.

Ранее было показано, что взаимодействие хлорангидрида гидроксимовой кислоты **1** с Et₃N в MeOH приводит к соответствующему метиловому эфиру [6]. Однако в реакционной смеси не был обнаружен метиловый эфир гидроксимовой кислоты или другие продукты. При замене MeOH на ацетон реакция циклоприсоединения не протекала. Строение всех соединений установлено методами спектроскопии ЯМР с применением двумерных методик HN Cosy, CH HSQC и HMBC, NH HSQC и HMBC.

Общий метод синтеза 2-изоксазолинов 7–10 и изоксазола 12. К гомогенной смеси 0.10 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **1**

Реагенты в реакциях циклоприсоединения и выход продуктов 7–10, 12

№ п/п	Реагент	Растворитель	Продукт	Выход
1	3	MeOH	7	45%
2	3	–	7	55%
3	4	MeOH	8	31%
4	4	–	8	38%
5	5	MeOH	9	86%
6	6	MeOH	10	48%
7	11	MeOH	12	27%
8	11	–	12	64%

(0.50 ммоль) и 1.00 ммоль **3–6**, **11** в 2.00 мл MeOH прибавляли одной порцией 0.15 мл Et₃N (1.06 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали MeOH, дистиллированной водой, сушили.

5-[5-(Гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7). Выход 0.05 г (45%) и 0.06 г (55%) при проведении реакции в аллиловом спирте **3**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 3.03 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.3, ³J_{4'A-5'} 7.4 Гц), 3.29 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.3, ³J_{4'B-5'} 10.6 Гц), 3.44 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 11.7, ³J_{6'A-5'} 5.1 Гц), 3.46 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 11.7, ³J_{6'B-5'} 5.1 Гц), 4.58 д.д.т (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.6, ³J_{5'-4'A} 7.4, ³J_{5'-6'A} 5.1, ³J_{5'-6'B} 5.1 Гц), 4.94 т (1H, OH, ³J_{OH-6'A} 5.6, ³J_{OH-6'B} 5.6 Гц), 11.19 уш.с (1H, NH¹), 11.26 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 17.76 (CH₃), 38.88 (C^{4'}), 62.29 (C^{6'}), 80.59 (C^{5'}), 100.92 (C⁵), 150.21 (C²), 152.74 (C^{3'}), 152.74 (C⁶), 162.63 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 140.63 (N¹), 156.17 (N³), 368.31 (N^{2'}). Найдено, %: C 47.97; H 4.90; N 18.70. C₉H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: C 48.00; H 4.92; N 18.66; O 28.42. *M* 225.20.

[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метил ацетат (8). Выход 0.04 г (31%) и 0.05 г (38%) при проведении реакции в аллилацетате **4**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.02 с (3H, H^{2''}), 2.17 с (3H, CH₃), 3.03 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.5, ³J_{4'A-5'} 6.8 Гц), 3.40 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.5, ³J_{4'B-5'} 11.0 Гц), 4.06 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 12.0, ³J_{6'A-5'} 5.3 Гц), 4.08 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 12.0, ³J_{6'B-5'} 4.0 Гц), 4.81 д.д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 11.0, ³J_{5'-4'A} 6.8, ³J_{5'-6'A} 5.3, ³J_{5'-6'B} 4.0 Гц), 11.23 уш.с (1H, NH¹), 11.29 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 17.87 (CH₃), 20.57 (C^{2''}), 39.16 (C^{4'}), 64.81 (C^{6'}), 77.11 (C^{5'}), 100.56 (C⁵), 150.25 (C²), 152.98 (C^{3'}), 153.09 (C⁶), 162.69 (C⁴), 170.26 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 140.86 (N¹), 155.51 (N³), 367.47 (N^{2'}). Найдено, %: C 49.42; H 4.87; N 15.75. C₁₁H₁₃N₃O₅. Вычислено, %: C 49.44; H 4.90; N 15.72; O 29.93. *M* 267.24.

5-Метил-1-[[3-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

(9). Выход 0.14 г (86%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.76 с (3H, H^{7''}), 2.16 с (3H, CH₃), 3.08 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'A-5'} 6.2 Гц), 3.44 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'B-5'} 10.7 Гц), 3.79 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 14.7, ³J_{6'A-5'} 6.2 Гц), 3.81 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 14.7, ³J_{6'B-5'} 5.1 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.7, ³J_{5'-4'A} 6.2, ³J_{5'-6'A} 6.2, ³J_{5'-6'B} 5.1 Гц), 7.47 с (1H, H^{6''}), 11.26 уш.с (1H, NH¹), 11.30 уш.с (1H, H^{3''}), 11.31 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 11.83 (C^{7''}), 17.77 (CH₃), 39.93 (C^{4'}), 49.61 (C^{6'}), 77.26 (C^{5'}), 100.38 (C⁵), 108.25 (C^{5''}), 141.90 (C^{6''}), 150.14 (C²), 151.08 (C^{2''}), 153.18 (C⁶), 153.32 (C^{3'}), 162.57 (C⁴), 164.13 (C^{4''}). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 128.48 (N^{1''}), 141.27 (N¹), 156.02 (N³), 156.87 (N^{3''}), 365.89 (N^{2'}). Найдено, %: C 50.44; H 4.51; N 21.05. C₁₄H₁₅N₅O₅. Вычислено, %: C 50.45; H 4.54; N 21.01; O 24.00. *M* 333.30.

5-Фтор-1-[[3-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (10). Выход 0.08 г (48%), белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.16 с (3H, CH₃), 3.09 д.д (1H, H_A^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'A-5'} 6.1 Гц), 3.41 д.д (1H, H_B^{4'}, ²J 17.6, ³J_{4'B-5'} 10.7 Гц), 3.78 д.д (1H, H_A^{6'}, ²J 12.7, ³J_{6'A-5'} 5.1 Гц), 3.80 д.д (1H, H_B^{6'}, ²J 12.7, ³J_{6'B-5'} 6.1 Гц), 4.85 д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5'-4'B} 10.7, ³J_{5'-4'A} 6.1, ³J_{5'-6'A} 6.1, ³J_{5'-6'B} 5.1 Гц), 8.00 д (1H, H^{6''}, ²J_{NH} 6.8 Гц), 11.31–11.97 м (3H, NH³, NH¹, H^{3''}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 17.94 (CH₃), 40.01 (C^{4'}), 49.94 (C^{6'}), 77.11 (C^{5'}), 100.42 (C⁵), 130.72 д (C^{6''}, ²J_{CF} 33.5 Гц), 139.43 д (C^{5''}, ¹J_{CF} 228.9 Гц), 149.86 (C^{2''}), 150.25 (C²), 153.35 (C⁶), 153.50 (C^{3'}), 157.40 д (C^{4''}, ²J_{CF} 25.6 Гц), 162.69 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 119.41 (N^{1''}), 141.11 (N¹), 155.57 (N³), 365.86 (N^{2'}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: –170.13 д (²J_{FN} 6.8 Гц). Найдено, %: C 46.29; H 3.57; N 20.80. C₁₃H₁₂FN₅O₅. Вычислено, %: C 46.30; H 3.59; F 5.63; N 20.77; O 23.72. *M* 337.26.

5-[5-(Гидроксиметил)изоксазол-3-ил]-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12). Выход 0.03 г (27%) и 0.07 г (64%) при проведении реакции в пропаргильном спирте **11**, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 4.57 д (2H, H^{6'}, ³J_{6'-OH} 5.7 Гц), 5.64 т (1H, OH, ³J_{OH-6'} 5.7 Гц), 6.54 с (1H, H^{4'}), 11.25 уш.с (1H, NH¹), 11.31 уш.с (1H, NH³). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆),

δ , м.д.: 18.10 (CH_3), 54.75 (C^6), 99.98 (C^5), 103.97 (C^4), 150.38 (C^2), 153.26 (C^6), 156.78 (C^3), 162.66 (C^4), 171.72 (C^5). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 140.79 (N^1), 155.16 (N^3), 373.65 (N^2). Найдено, %: С 48.41; Н 4.04; N 18.86. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.43; Н 4.06; N 18.83; O 28.67. M 223.19.

Спектры ЯМР зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 MHz с рабочей частотой 500.13 (^1H), 470.59 (^{19}F), 125.76 (^{13}C) и 50.68 (^{15}N) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298К в $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала растворителя (δ_{H} 2.50 и δ_{C} 39.52 м.д.) Химические сдвиги для ядер ^{15}N получены из F_1 -проекции $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС спектров, значения приведены в аммиачной шкале. Химические сдвиги ядер ^{19}F приведены в м.д. относительно сигнала CFCl_3 (δ_{F} 0.0 м.д.). Для ядер ^{15}N и ^{19}F использовалась процедура калибровки по χ -эталоны [9–10]. Элементный анализ выполняли на приборе «EURO-3000».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые синтезированы изоксазол и 2-изоксазолины, содержащие фрагменты метил- и фторурацилов, с выходами от умеренных до высоких. Полученные соединения представляют интерес с точки зрения медицинской химии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования проводилась на оборудовании Центра обслуживания пользователей «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме № 122031400260-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Черникова Инна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-855X>

Юнусов Марат Сабирович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1608-5784>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feuer H. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*. 2nd Edn. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc. **2008**.
2. Katritzky A.R., Ramsden C.A., Joule J.A., Zhdankin V.V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 3rd Edn. Amsterdam: Elsevier, **2010**.
3. Kumar A.K., Jayaroopa P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, 3, 294–304.
4. Черникова И.Б., Сагадатов И.З., Юнусов М.С., Талипов Р.Ф. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 380–385. [Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 325–329.] doi 10.1134/S1070428019030084
5. Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1367–1375. [Chernikova I.B., Khursan. S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1287–1294.] doi 10.1134/S1070428019090045
6. Ossick M.V., Assalin H.B., Kiehl I.G., Salustiano A.C.C., Rocha G.Z., Ferrari K.L., Linarelli M.C.B., Degasperis G., Reis L.O. *Nutrition and Cancer*. **2021**, 73, 2687–2694. doi 10.1080/01635581.2020.1856389
7. Черникова И.Б., Юнусов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 1, 1–5. [Chernikova I.B., Yunusov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 1–5.] doi 10.1007/s11172-022-3370-0
8. Курочкин Н.Н., Тараров В.И., Дреничев М.С., Михайлов С.Н. *Современные проблемы науки и образования*. **2012**, 5.
9. Harris R.K., Becker E.D., Cabral De Menezes S.M., Goodfellow R., Granger P. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1795–1818. doi 10.1351/pac200173111795
10. Harris R.K., Becker E.D., Cabral De Menezes S.M., Granger P., Hoffman R.E., Zilm K.W. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 59–84. doi 10.1351/pac200880010059

Synthesis of 2-Isoxazolines and Isoxazoles with Uracil Fragments

I. B. Chernikova*, M. S. Yunusov, and A. N. Lobov

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision on the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Russia, Ufa, 450054, prospect Oktyabrya, 71*

**e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru*

Received June 27, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

By 1,3-dipolar cycloaddition to nitrile *N*-oxide obtained from 6-methyluracil-5-carboxymidoyl chloride, compounds containing an allyl component or propargyl alcohol, a number of 2-isoxazolines and isoxazole with uracil fragments were synthesized.

Keywords: 2-isoxazolines, 6-methyluracil, 1,3-dipoles, *N*-nitrile oxide, cycloaddition