

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему: Синтез и изучение свойств изоксазольных производных 4,5-  
дигидро-1*H*-пиразола

Студент

О.С. Аношина

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Руководитель

А.А. Голованов

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЦЕССЫ»

Утверждаю: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. Кафедрой Г.И. Остапенко

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_ г.

### ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Аношиной Ольге Сергеевне

1. Тема квалификационной работы

Синтез и изучение свойств изоксазольных производных 4,5-дигидро-1H-пиразола

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 30 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): программное обеспечение Mercury 3.9, ACD/Labs, PASS Online; УФ лампа.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор по вопросам синтеза изоксазольных производных 4,5-дигидро-1H-пиразола на основе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов.

4.2. Подобрать и оптимизировать условия синтеза изоксазольных производных 4,5-дигидро-1H-пиразола.

4.3. Выполнить синтез ранее неизвестных замещенных 5-(4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоксазолов и доказать их структуру.

- 4.4. Оценить вероятности проявления биологической активности полученных соединений в программе PASS Online.
- 4.5. Определить способность полученных соединений к люминесценции.
- 4.6. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н. Н.В. Ященко)
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): схематичное изображение методики синтеза 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  исследуемых соединений, таблицы с экспериментальными данными, характеристиками полученных соединений и PASS Online исследованиями, а также фотографии растворов веществ под УФ-облучением, презентация.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы  
12 октября, 2016 года

Руководитель \_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению  
\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ  
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН  
бакалаврской работы

Студента: Аношиной Ольги Сергеевны

по теме: Синтез и изучение свойств изоксазольных производных 4,5-дигидро-1H-пиразола

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	01.04.2017 г.	27.03.2017 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	15.02.2017 г.	10.02.2017 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	04.05.2017 г.	20.04.2017 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	15.05.2017 г.	12.05.2017 г.	Выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.	20.05.2017 г.	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	Выполнено	
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.	Первая неделя июня 2017 г.	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	За пять дней до защиты ВКР	Выполнено	

Руководитель выпускной квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

А.А. Голованов  
\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

О.С. Аношина  
\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 54 страницах, содержит 7 рисунков, 7 таблиц, 34 схемы, приложение на 10 страницах, использовано 51 литературных источника.

Целью данной работы явился синтез на основе препаративно доступных веществ изоксазольных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола и изучение их свойств.

Объектами исследования в настоящей работе являются кросс-сопряженные ениновые кетоны.

Предмет дипломной работы – региоселективность реакций пент-1-ен-4-ин-3-она с арилгидразинами.

Подобраны условия проведения двухстадийного синтеза 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов, получены потенциально биологически активные изоксазольные производные пиразолина с выходами до 95%. Строение синтезированных веществ подтверждено совокупностью спектроскопических данных. Вычислены вероятности проявления биологической активности в программе PASS Online. Определена способность полученных соединений к люминесценции.

## ABSTRACT

This diploma paper deals with the synthesis and study of the properties of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole.

The aim of the work is the synthesis of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole on the basis of preparatively accessible substances and the study of their properties.

The object of the graduation work is the cross-conjugated enine ketones.

The subject of the graduation work is the regioselectivity of the reactions of pent-1-en-4-yn-3-one with arylhydrazines.

Potentially biologically active isoxazole derivatives of pyrazoline were obtained as a result of two-step synthesis of 5- (4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl) isoxazoles with yields up to 95%. Pent-1-en-4-yn-3-one, prepared by oxidation of a specific carbinol with active manganese dioxide, was used as the initial compound. In the first stage of the synthesis, a reaction with arylhydrazines was carried out. It has been established that when a ketone interacts with arylhydrazines, a complex mixture of products is formed, the main one being 1-aryl-3-ethynyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, the solvent used in the synthesis has a significant effect on its yield. The reaction was carried out by slowly heating the reagents in absolute diethyl ether from 0°C to room temperature. The arylnitroxides were generated *in situ* from the corresponding benzhydroximoyl chlorides.

In conclusion, we'd like to stress the interaction of pent-1-en-4-yn-3-one with phenylhydrazine and p-tolylhydrazine proceeds via a double bond and a carbonyl group. The resulting terminal acetylenic derivatives readily enter the 1,3-dipolar cycloaddition reaction, which can serve as a convenient method for the synthesis of isoxazole derivatives of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ	9
1.2. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ - НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ	12
1.2.1. ПОЛУЧЕНИЕ ПИРАЗОЛОВ И ПИРАЗОЛИНОВ ИЗ ЭТИЛЕНКЕТОНОВ	12
1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ ПИРАЗОЛОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНКЕТОНОВ	14
1.2.3. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОКСАЗОЛОВ И ИЗОКСАЗОЛИНОВ ИЗ ЭТИЛЕНКЕТОНОВ	17
1.2.4. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНКЕТОНОВ	22
1.2.5. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ЕНИНОВЫХ КЕТОНОВ	25
1.3. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИЛИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ КЕТОНОВ	27
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	29
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	42
ВЫВОДЫ	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	49
ПРИЛОЖЕНИЕ А	55
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	60

## ВВЕДЕНИЕ

Синтез бис-азолов привлек большое внимание в последние годы благодаря их разнообразным биологическим свойствам. Замещенные пиразолы и изоксазолы играют ключевые фармакофорные функции во многих фармацевтических препаратах, кроме того некоторые пиразолилизоксазолы являются эффективными болеутоляющими средствами, сравнимыми по своей активности со стандартными препаратами.

Получение таких структур из препаративно доступных веществ является актуальной задачей. Ениноны обладают значительным синтетическим потенциалом, вследствие наличия трех реакционных центров в молекуле, проявляют предрасположенность к введению в молекулу нуклеофильных агентов, с последующей перестройкой и образованию в молекуле одновременно двух линейно связанных циклов – пиразольного и изоксазольного. В настоящее время реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, содержащих одновременно двойную и тройную связи, с N,O- и N,N-бинуклеофилами остаются мало изученными.

Целью данной работы явился синтез на основе препаративно доступных веществ изоксазольных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола и изучение их свойств.

В связи с поставленной целью задачами работы было:

1. Выяснить какая из ненасыщенных связей пент-1-ен-4-ин-3-она является наиболее реакционноспособной в реакции с арилгидразинами
2. Подобрать эффективные условия синтеза 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилизоксазолов
3. Подтверждение структуры полученных соединений
4. Определение вероятности проявления биологической активности в программе PASS Online



# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

$\alpha,\beta$  – непредельные карбонильные соединения содержат в своем составе несколько реакционных центров, что обуславливает широкий спектр синтетических возможностей. Активация винильной и ацетиленовой связей карбонильной группой в значительной степени облегчает атаку нуклеофильными агентами, так как карбонильный кислород стягивает на себя электронную плотность, увеличивая при этом положительный заряд преимущественно на  $\beta$ -углеродном атоме [1,2].

Схема 1

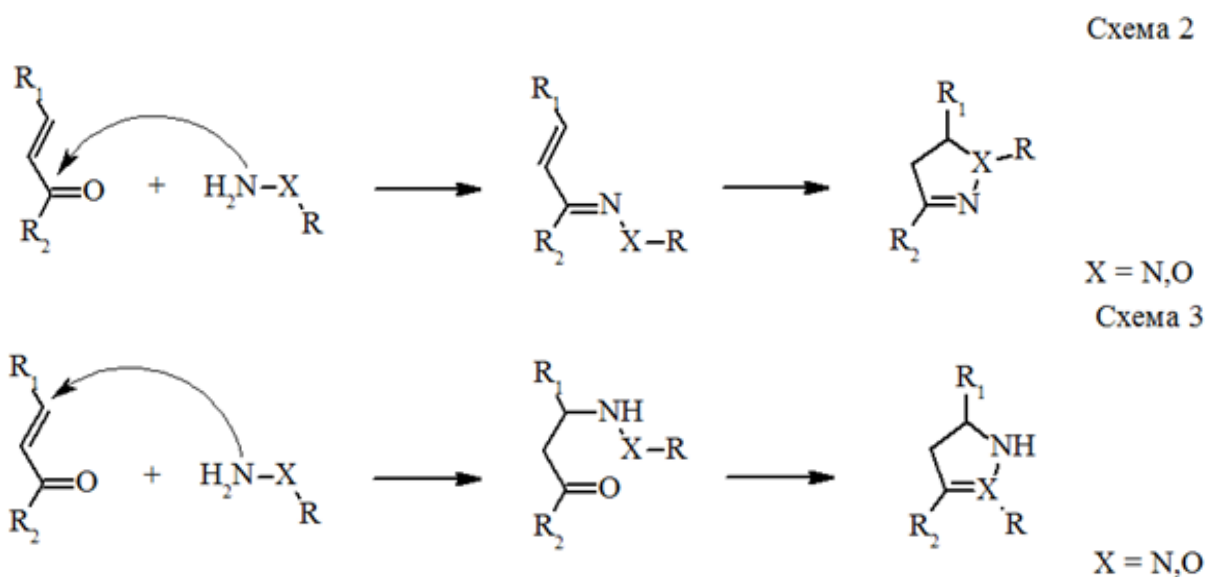


Для соединений рассматриваемого ряда характерны как 1,2-, 3,4-, так и 1,4-присоединения. Такие соединения, как амины и спирты присоединяются в положение 3,4, в то время как гидразины, значительно более сильные основания и нуклеофилы, чем амины, присоединяются преимущественно в положение 1,2. Гидроксиламин, являясь более слабым нуклеофилом, чем гидразины, но более сильным, чем амины, способен реагировать одновременно с обоими электрофильными центрами [1,3].

Непредельные кетоны, вступающие в реакции типа  $\text{Ad}_\text{N}$ , проявляют предрасположенность к генерированию гетероциклических соединений, в частности азолов [4,5].

Изоксазольный и пиразольный циклы могут быть получены путем конденсации  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений с

гидроксиламином, гидразином и их производными [6]. Недостаток данного метода заключается в возможности образования смеси таутомеров. Генерирование циклической структуры может идти по двум направлениям: первая стадия – образование оксима или гидразона, вторая стадия – циклизация (Схема 2), или наоборот, первоначальное присоединение нуклеофильной частицы по ненасыщенной связи по типу реакции Михаэля, с последующей циклизацией с участием карбонильной группы (Схема 3).



Направление реакции зависит от структуры реагентов и условий реакции (кислотности среды). В публикациях [3,7,8,9] отмечается, что в кислых средах присоединение гидразина к винил(этил)кетону происходит преимущественно через образование гидразонов. Другие источники указывают на противоположные данные (атака нуклеофила идет преимущественно по ненасыщенной связи) [5]. Удаление воды из реакционной смеси, как правило, не требуется, благодаря плохой растворимости в воде продуктов реакции в большинстве случаев, и, как следствие, смещения равновесия в сторону образования продуктов нуклеофильного присоединения [9].

Синтез гетероциклов на основе присоединения гидразинов к моно- и дикарбонильным соединениям имеет широкое применение и описан в многочисленных публикациях [6,10,11,12].

Среди кетонов наибольший интерес в плане синтеза гетероциклических соединений представляют монокарбонильные соединения, содержащие ненасыщенные связи в  $\alpha,\beta$ -положении по отношению к СО группе [13]. Такие структуры проявляют предрасположенность к введению в молекулу нуклеофильных агентов, с последующей перестройкой и образованию в молекуле одновременно двух линейно связанных циклов – пиразольного и изоксазольного.

Обнаружено, что производные пиразолина обладают широким спектром биологической активности, как например успокаивающее, мышечно-расслабляющее, психостимулирующее, противосудорожное, анальгетическое, гипотензивное и антидепрессивное действия [14,15,16]. Изоксазолины проявляют [16,17] антибактериальную, антитромбоцитарную, антивирусную, антиконвульсантную, иммуностимулирующую и антиноцицептивную активность.

Основываясь на свойственной пиразолу и изоксазолу биологической активности, можно говорить о потенциальной биологической активности соединений, содержащих одновременно пиразольный и изоксазольный фрагменты. В литературе [17,18] найдены данные подтверждающие данное предположение.

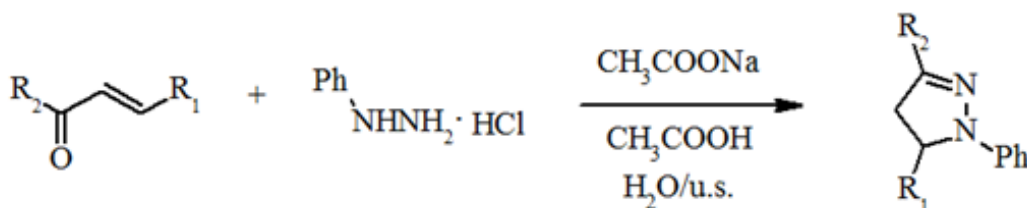
## 1.2. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ

### 1.2.1. ПОЛУЧЕНИЕ ПИРАЗОЛОВ И ПИРАЗОЛИНОВ ИЗ ЭТИЛЕНКЕТОНОВ

Для получения азотсодержащих гетероциклических соединений широко используются такие ненасыщенные карбонильные соединения, как халконы, имеющие этиленовую группу в  $\alpha$ -положении, относительно кетогруппы.

Описаны различные методы получения этого класса соединений. После работы Фишера и Кневенагеля в 19-м веке, реакция  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов с фенилгидразином в уксусной кислоте при кипячении с обратным холодильником стала одним из самых популярных методов получения 2-пиразолинов [14,19]. В 1998 году Пауэрсом [14] была описана реакция халконов с гидрохлоридом фенилгидразина в присутствии гидроксида натрия в абсолютном этаноле при 70 °С, но недостаток этого синтеза заключается в длительном времени реакции (8 ч). В 2005 году Лювей описал синтез 3,5-диарил-2-пиразолинов проводимый уже в течение 3 ч, по реакции хлорзамещенных халконов с фенилгидразином в уксусной кислоте и кипячением с обратным холодильником, [19] соотношение хлорзамещенных халконов и фенилгидразина составляло 1: 5. В литературе также приведены данные о методе синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов в водном растворе диацетата натрия при комнатной температуре под ультразвуковым облучением с выходом 76-96% (Схема 4) [13,14].

Схема 4



При взаимодействии замещенного винилкетона, такого как дибромид 2'-гидроксиалкон, с двукратным избытком гидразина, либо фенилгидразина, в триэтаноламине образуется пиразолин с достаточно высоким выходом (65-80%) [20]. Следует обратить внимание на то, что присутствие электронодонорных заместителей в исходном реагенте увеличивает выход, как, например, отмечено в статье [21]: в качестве исходного субстрата выступает замещенный 2'-гидрокси-5'-ацетамидоалкон, причем выход пиразолина в результате реакции достигает 75-85%.

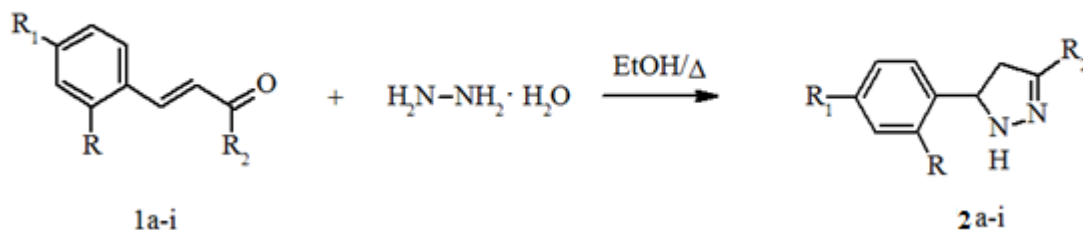
Реакции взаимодействия ненасыщенных кетонов с гидразинами катализируют с помощью неорганических кислот  $H_2SO_4$ ,  $HCl$ ,  $H_3PW_{12}O_{40}$ , а также органических кислот, например, муравьиной и уксусной кислот [8,13,15].

Авторы Sharma S. и др. сообщают [15] о проведении синтеза 2-пиразолинов в ледяной уксусной кислоте при ультразвуковом облучении при 25-45 °C в течение 25-150 мин. Было замечено, что кипячении смеси халкона, фенилгидразина и ледяной уксусной кислоты с обратным холодильником при 30-40 °C в течение 3-4 часов образуются 2-пиразолины с выходом 70%. Однако, когда эту реакцию проводили при обработке ультразвуком, реакция заканчивалась в течение 30 минут и выход составлял 80%.

В статье [16] приведены данные о влиянии заместителей в ароматических фрагментах халкона на выход 2-пиразолина. Согласно результатам, можно утверждать, что введение электроноакцепторного атома (4-Br) в ароматический фрагмент ацетофенона в конечном положении системы  $C=C-C=O$  увеличивает полярный характер системы сопряженных связей и, следовательно, ее склонность к 1,3-циклоконденсации 2-пиразолинов **2d,e,f,h** с умеренно хорошим выходом (84%). С другой стороны, введение галогено- и нитрогрупп в ароматическую часть со стороны двойной

связи (4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>, 4-F) влияет на выход 2-пиразолинов **2a,b,d,e**, но в меньшей степени (выходы составляют 60, 70 и 67%, соответственно).

Схема 5



**1, 2:** R=H (a,b,d,f,g,h,i), OCH<sub>3</sub> (c), Cl (e); R<sub>1</sub>=Cl (a), NO<sub>2</sub> (b), H (c,e,h,i), F (d), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (f,g); R<sub>2</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (a), C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (b,c), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (d,e,f,h), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (g,i).

Реакцию проводили при кипячении в абсолютном этаноле в течение 4-6 часов, реагенты взяты в соотношении 1:1. Перекристаллизацию проводили из петролейного эфира [16].

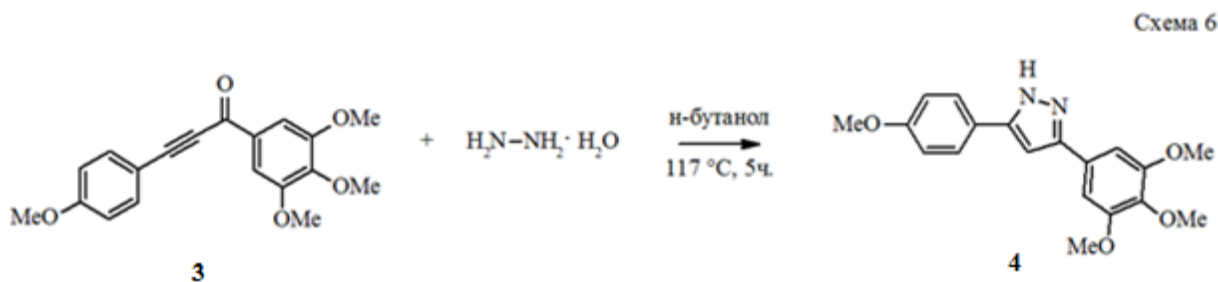
Взаимодействие халконов, а также их моно- и дизамещенных производных с гидразингидратом (гидрохлоридом) и арилгидразинами в кислой среде являются основным способом получения ди- и триарил-2-пиразолинов. Известно, что триарилпиразолины обладают сильными флуоресцентными свойствами [22].

### 1.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ ПИРАЗОЛОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНКЕТОНОВ

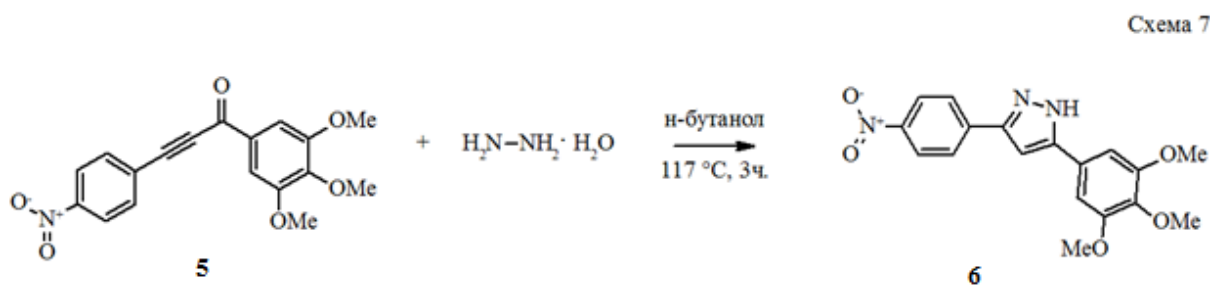
Тройная связь обладает еще большей электрофильностью, нежели двойная. Система сопряженных связей может с легкостью вступать в реакции с нуклеофилами, что и наблюдается на практике [4,23].

Так, например, при реакции эквимольных количеств ацетиленового кетона **3**, имеющего два симметрично расположенных фенильных кольца с донорными заместителями в мета- и пара-положениях, относительно кето-группы, и в пара-положении, относительно ацетиленовой связи с гидразин-

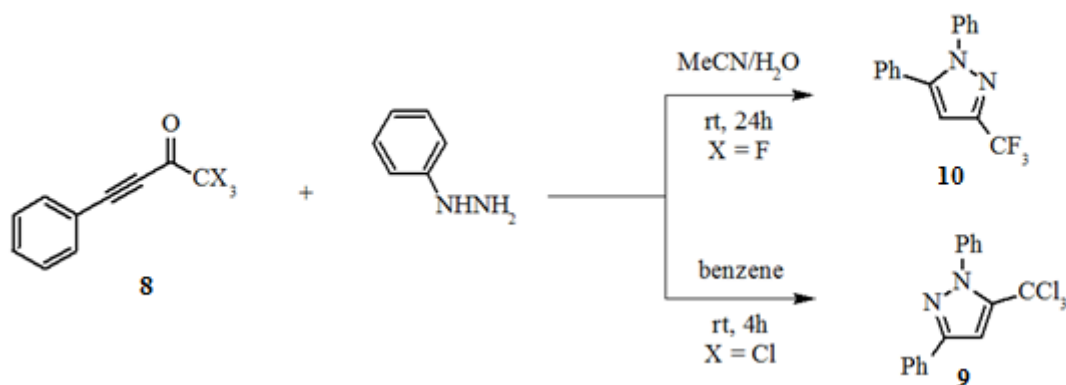
гидратом образуется 1*H*-пиразол **4** с выходом 54% после перекристаллизации из толуола. Реакцию проводили при кипячении в *n*-бутаноле в течение 5ч [4].



Замена электронодонорного заместителя в пара-положении фенильного кольца со стороны тройной связи на акцепторный, значительных изменений на выход и время реакции не оказала. Выход нитро-замещенного аддукта **6** после перекристаллизации из этанола составил 56%.



С помощью реакции трихлорметилфункционального ацетиленкетона с фенилгидразином в бензоле при комнатной температуре Мартинсоном и соавторами был получен 5-трихлорметилпиразол **9** с выходом 75% [24]. Использование еще более электроотрицательной перфторметильной группы дает исключительно пиразол **10** с CF<sub>3</sub>-группой в 3-положении кольца. Реакцию проводили в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 часов, выход продукта составил 66% [25].



Варьируя условия реакции и строение исходных реагентов можно существенным образом повлиять на выход и соотношение изомеров [25]. Протонные растворители благоприятствуют селективному образованию 3-CF<sub>3</sub>-пиразола **10**, в тоже время использование полярных апротонных растворителей приводит к доминантному получению 1,5-изомеру **9**. Отмечается также, что отсутствие растворителя снижает выход продукта на 7-20% [26].

Действие незамещенного гидразина на алкиламинокетон **11a-b** дает N,N,5-триалкил-1*H*-пиразол-3-амин **12a-b** с выходами 56-63% [27]. В качестве растворителя авторы предлагают использовать абсолютный ТГФ и хлористый метилен, реакцию проводили при нагревании до 50° С в течение 3ч.

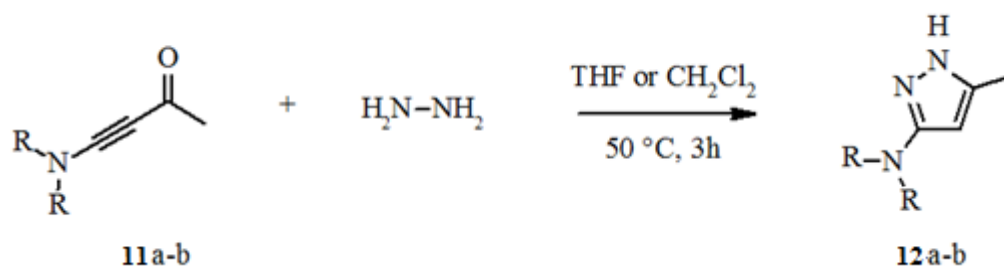


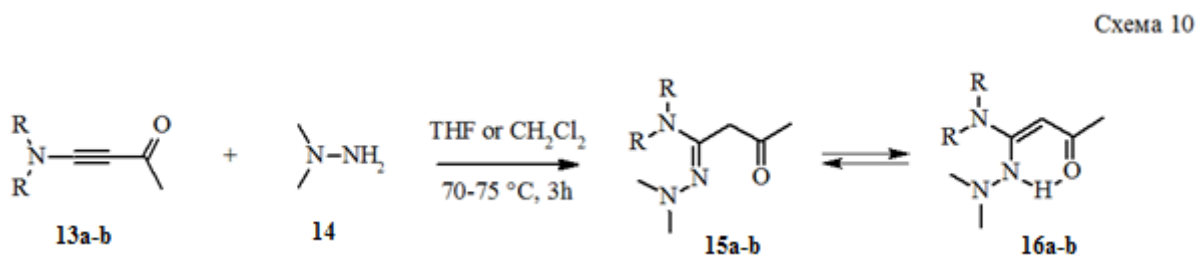
Схема 9

**11, 12:** R = Me (a), Et (b).

Несимметричный диметилгидразин **14** атакует непосредственно тройную связь алкилкетона **13a-b**, с образованием *N,N*-диалкил-*N',N'*-

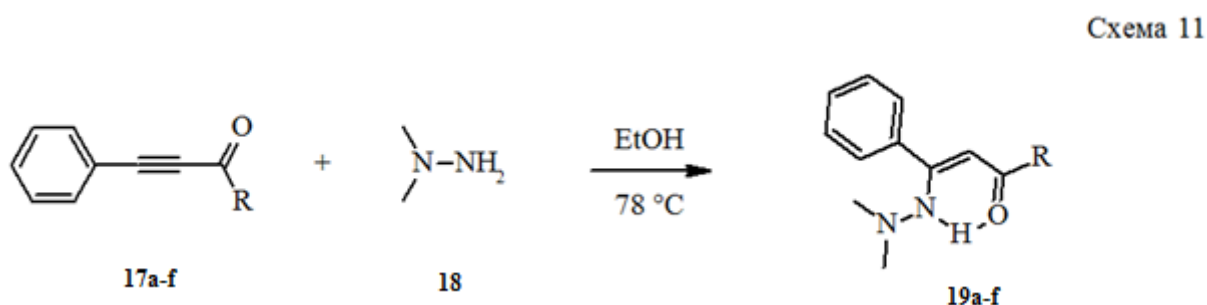


диметил-3-оксобутаногидазоамида, который существует в виде двух таутомеров **15a-b** и **16a-b**. Выход продукта составил 50% [26,27]. Образование гидразона с участием кето-группы не отмечалось.



**13, 15, 16:** R = Me (a), Et (b).

Диарилкетоны **17a-f** реагируют с *N,N*-диметилгидразином **18** при кипячении в этаноле в течение 5 ч. с получением аминоенонов **19a-f** с выходом 78-96% [26]. Реакция идет по Михаэлевскому типу нуклеофильного присоединения.



**17, 19:** R = Ph (a), *n*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), *m*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), *n*-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), *n*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), *n*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f).

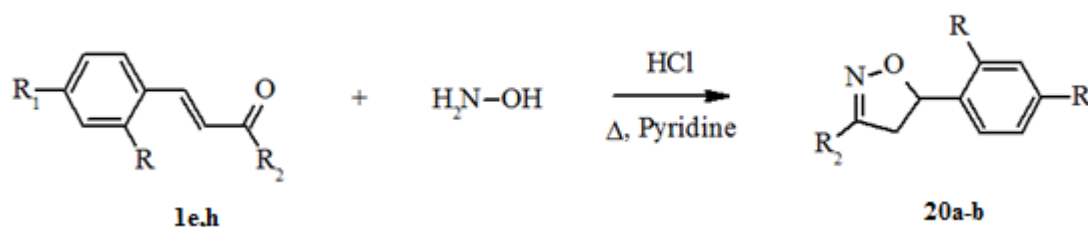
### 1.2.3. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОКСАЗОЛОВ И ИЗОКСАЗОЛИНОВ ИЗ ЭТИЛЕНКЕТОНОВ

Способы синтеза изоксазольного кольца можно классифицировать по числу атомов, входящих в циклическую структуру, от каждого компонента синтона (например, 3 + 2), по типу кольцевого атома от каждого компонента (например, C-C-C + N-O) и по химическому классу, к которому принадлежит

каждый компонент (например, 1,3-дикарбонильное соединение + гидроксилламин). (3+2)-циклоприсоединение по-прежнему имеет первостепенное значение, особенно реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов с диполярофилами C=C и C≡C [28].

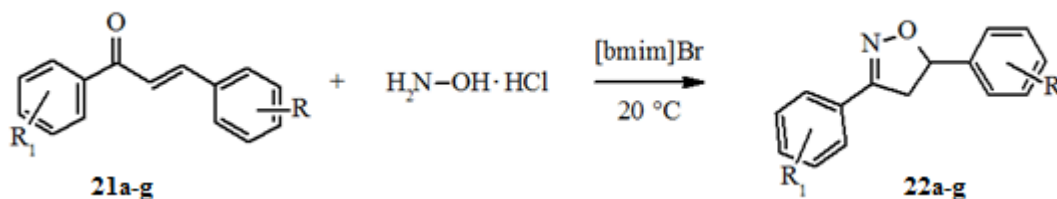
Взаимодействие эквимольных количеств гидроксилламина и ненасыщенного кетона **1e,h** при кипячении в сухом пиридине в течение 6 часов дает изоксазолин **20a-b** с хорошим выходом. Введение электроноакцепторной группы в ароматическую часть со стороны двойной связи (2-Cl) увеличивает выход изоксазолина **20b** с 62 до 83% [16].

Схема 12



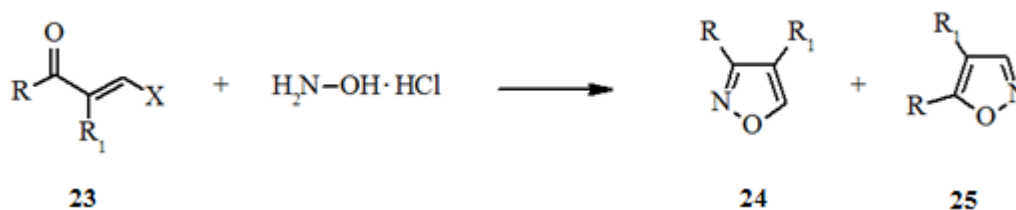
**1**: R=H (h), Cl (e); R<sub>1</sub>= H (e,h); R<sub>2</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (e,h); **20**: R=H (a), Cl (b); R<sub>1</sub>= H (a,b); R<sub>2</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (a,b).

Описан синтез производных 3,5-диарилизоксазолина посредством реакции этиленкетонс с гидроксилламином при использовании, в качестве катализатора и растворителя одновременно, ионной жидкости (1-бутил-3-метилимидазолий бромид - [bmim]Br) [13,29]. Показано, что с увеличением продолжительности реакции выход продукта повышался в 1,5-2 раза. Замена водорода в фенильном кольце относительно кето-группы на электронодонорные или акцепторные заместители, оказывает более сильное влияние на выход, чем со стороны винильной связи. Наилучшие результаты были получены при молярном соотношении 1: 1: 0,35 халкона, гидрохлорида гидроксилламина и [bmim]Br. По сравнению с традиционными катализаторами, такими как AcOH, KOH и NaOH, [bmim] Br не только дает более высокие выходы, но также занимает гораздо меньше времени и может быть легко утилизирован [29].



**21, 22:** R=H (a), Me (b), Cl (c), OMe (d), NO<sub>2</sub> (e), OH (f), Br (g); R<sub>1</sub>= H (a-g), Br (a-g), Me (a-g).

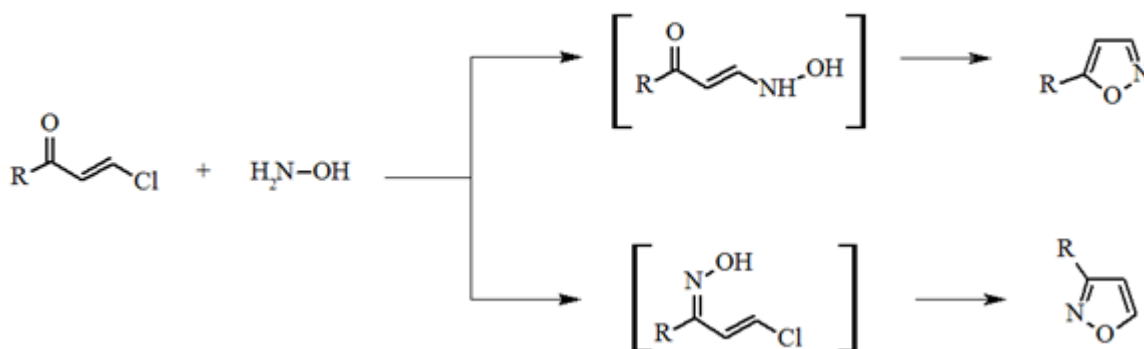
Изоксазолы представляют собой соединения, которые не только при гидрировании образуют β-аминоэтиленкетоны (катализаторами в реакции могут выступать H<sub>2</sub>, Ni/Ra, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, EtOH, p-TsOH, LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O), но также могут быть также получены из β-галогенэтиленкетонов и енаминокарбонильных соединений **23** [5,30].



**23:** X=Cl, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **23, 24, 25:** R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *трет*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; R<sub>1</sub>=H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>.

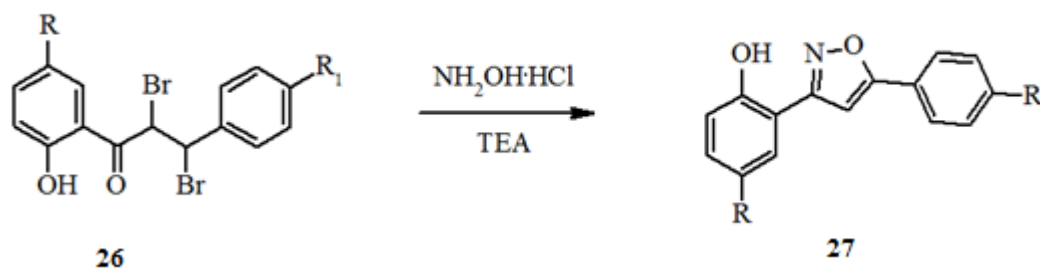
Получение смеси изомеров происходит в следствие протекания двух конкурирующих промежуточных реакций: атака нуклеофила по карбонильной группе, с образованием оксима, и по ненасыщенной связи, с образованием производного гидроксиламина [5,6].

Схема 15



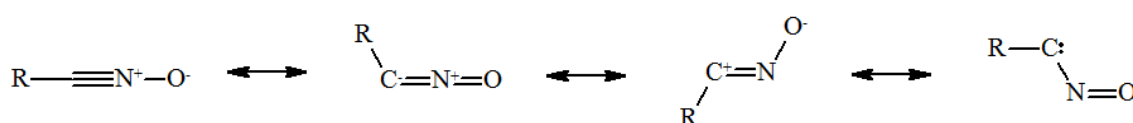
Известны способы синтеза изоксазольного цикла посредством реакции гидрохлорида гидросиламина с дибромидхалконом **26** [20]. Реакцию проводили при нагревании в триэтаноламине. Реагенты брались в соотношении дибромидхалкон **26** к гидросиламин гидрохлориду 1:2 соответственно. Выход продукта 70-80%.

Схема 16



Получение 3,4,5-замещенных изоксазолов и изоксазолинов возможно при использовании производных гидросиламина, в частности оксимов. Альдоксими представляют собой субстраты для получения диполей – нитрилоксидов. Специфические свойства нитрилоксидов зависят от структуры функциональной группы, которая имеет сильно поляризованные связи C–N и N–O [31].

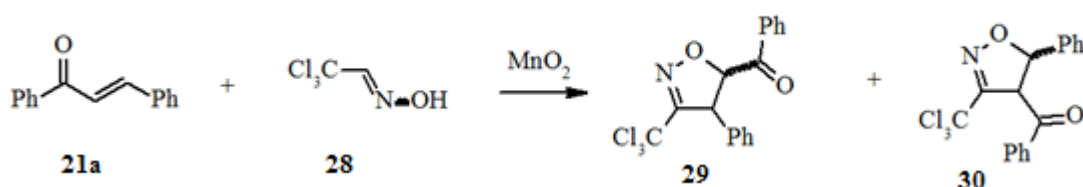
Схема 17



Нитрилоксиды являются универсальными промежуточными соединениями для получения гетероциклических соединений посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения. Большинство нитрилоксидов являются нестабильными и легко димеризуются, некоторые из них являются взрывоопасными. Этот факт мешает изучению их свойств. Тем не менее имеется ряд публикаций, касающихся не только стабильных, но и нестабильных нитрилоксидов. Данные соединения генерируют *in situ* [31,32].

Существует два часто используемых способа получения нитрилоксидов. Метод Mukaiyama основан на реакции первичных нитроалканов с фенилизоцианатом и каталитическим количеством триэтиламина. Применение бензолсульфонилхлорида или этилхлорформиата в присутствии триэтиламина или *n*-толуолсульфоновой кислоты в качестве дегидратирующих агентов являются вариациями этой процедуры. Другим наиболее часто используемым методом является способ, основанный на дегидрогалогенировании гидроксимоил-галогенидов, полученных взаимодействием альдоксимов с *N*-хлорсукцинимидом или *N*-бромсукцинимидом, галогенами, 1-хлорбензотриазолом, гипохлоритом натрия и хлорамином-Т [32,33,34].

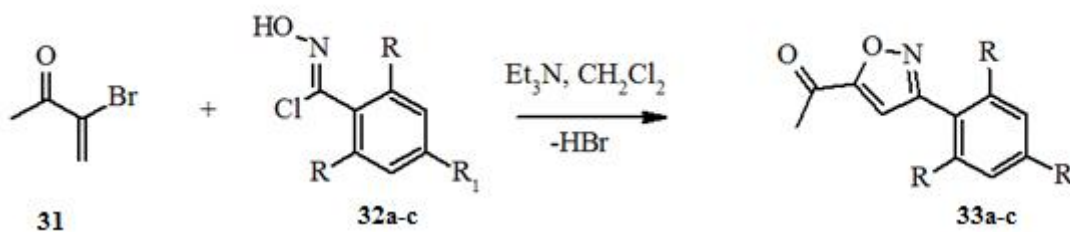
Хлоральдоксим **28** и халкон **21a** в присутствии  $MnO_2$  дают региоизомерные [2 + 3] циклоаддукты **29** и **30** с достаточно высоким выходом - 64%, продукт димеризации оксима в фуроксан отсутствует [32].



В статьях [35,36] рассмотрено влияние заместителей фенильного кольца хлорбензальдоксима на выход продукта диполярного циклоприсоединения. Две электроноакцепторные группы (Cl) в орто-

положениях фенильного кольца повышают выход продукта **33a-c** взаимодействия нитрилоксида **32a-c** с  $\alpha$ -бромалкенилкетонем **31** до 79%, по сравнению с незамещенным хлорбензальдоксимом (70%), а электронодонорная группа (MeO) в пара-положении – до 86%.

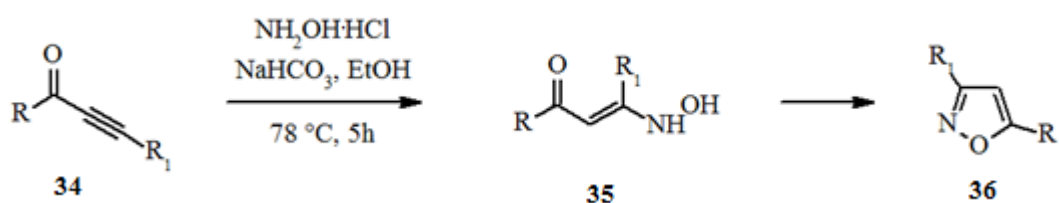
Схема 19



**32, 33:** R=H (a,b), Cl (c); R<sub>1</sub>=H (a,c), MeO (b)

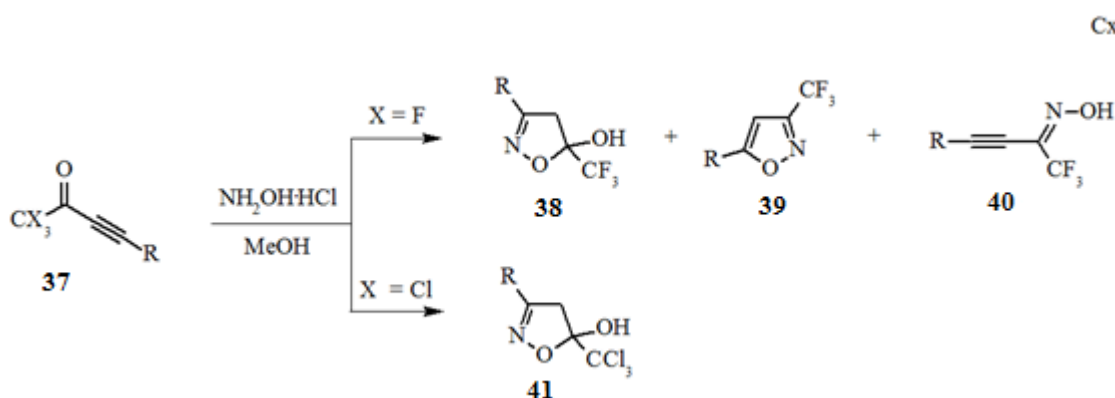
### 1.2.4. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНКЕТОНОВ

Присоединение гидросиламина к функциональнозамещенным  $\alpha$ -ацетиленкетонам **34** в слабощелочной среде происходит по тройной связи с участием аминогруппы. Первоначально образующиеся аддукты **35**, как правило, претерпевают циклизацию в изоксазолы **36** [26].



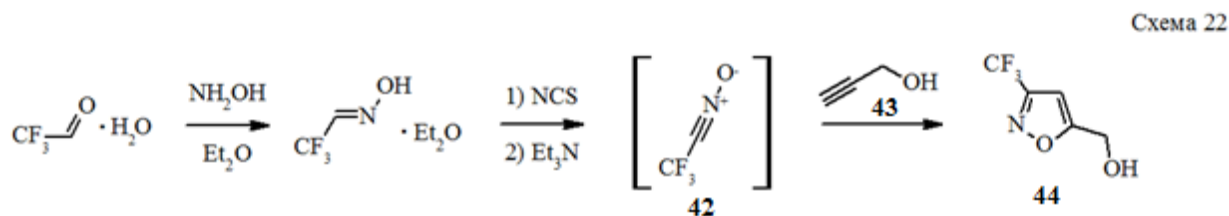
**34, 35, 36:** R=Pr, Ph, 2-тиенил; R<sub>1</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH)Ph, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Br, Ph.

В зависимости от природы заместителя при карбонильной группе ацетиленкетона **37** реакция присоединения гидрохлорида гидросиламина может идти как с получением смеси изомеров, так и селективно [25]. Трифторметильный инон дает смесь продуктов: 3-трифторметилизоксазол **39**, 5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол **38** и оксим **40**. Однако использование трихлорметильного заместителя приводит к селективному образованию 5-трихлорметил-4,5-дигидроизоксазолу **41**, с выходом 70% [25]. Аналогичные результаты, полученные в экспериментах группой исследователей, сообщаются в статье [24].

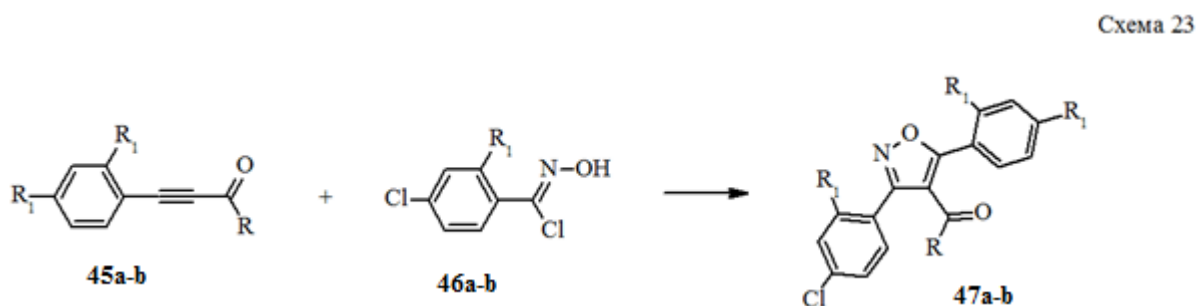


**37, 38, 39, 40, 41:** R=Hex, Ph; X=F, Cl.

Согласно данным публикации [37], подобные соединения можно также получить, если на соответствующий диполярнофил, в качестве которого был использован пропаргиловый спирт **43**, подействовать трифторметилнитрилоксидом **42**, генерируемым *in situ*.



Тризамещенные изоксазолы были получены группой исследователей [38] по реакции *n*-хлорбензальдоксим хлорида **46a-b** с 4-фенил-3-бутин-2-оном **45a-b**, взятых в соотношении 1,1:1; гидрокарбонат натрия для дегидрогалогенирования брали в двукратном избытке относительно оксима. Реакцию проводили в изопропиловом спирте при нагревании до 68 °С, выход изоксазола после перекристаллизации из изопропилового эфира составил 54%. В аналогичных условиях проводилась реакция получения 3-(4-хлоро-2-фторфенил)-5-(2,4-дифторфенил)-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил-метанона.

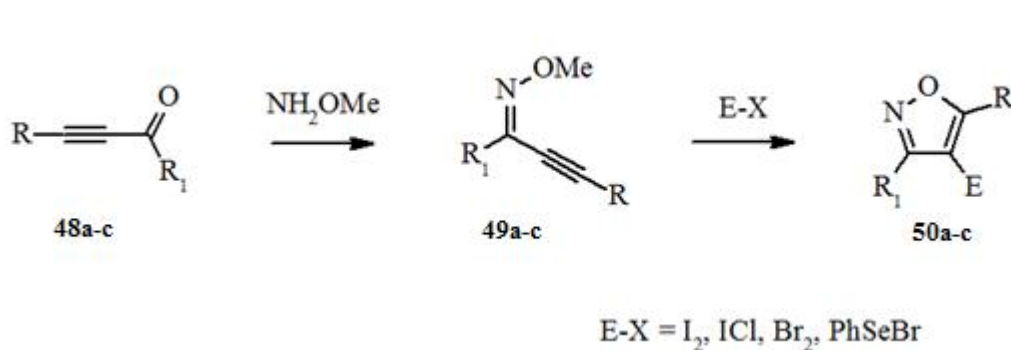


**45, 46, 47:** R=CH<sub>3</sub> (a), 3-Пу (b); R<sub>1</sub>=H (a,b), F (a,b).

Сообщается также о синтезе высокоактивных замещенных изоксазолов путем электрофильной циклизации 2-алкин-1-он-*O*-метилоксимов. Необходимые инон-*O*-метилоксимы **49a-c** были получены путем перемешивания инона **48a-c** в присутствии гидрохлорида метоксиламина,

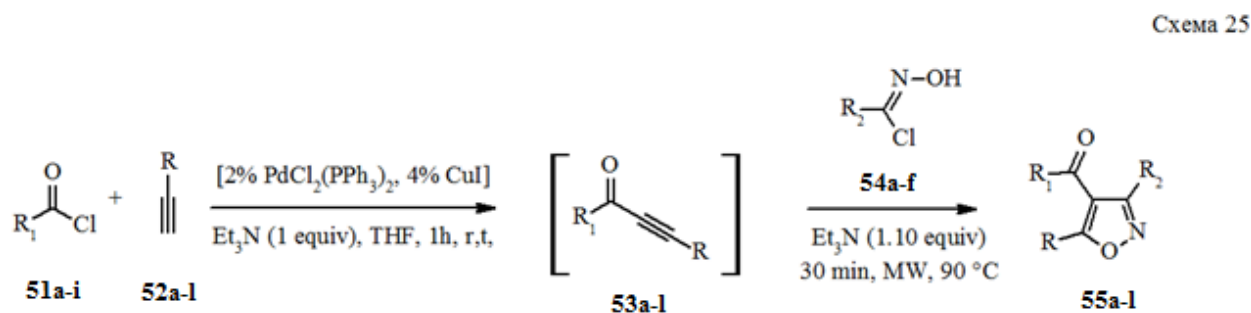


пиридина и Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или MgSO<sub>4</sub> при комнатной температуры с метанолом в качестве растворителя [23].



**48, 49, 50:** R=Ar (a), alkyl (b), vinylic (c); R<sub>1</sub>= Ar (a-c), alkyl (a-c), vinylic (a-c).

Последовательное сочетание реакции Соногашира (хлорангидридов **51a-i** с терминальными алкинами **52a-l**) с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением при диэлектрическом нагревании образующихся *in situ* нитрилоксидов из гидроксимоилхлоридов **54a-f** дает изоксазолы с умеренными и хорошими выходами, т. е. трехкомпонентной *one-pot* реакции [39].

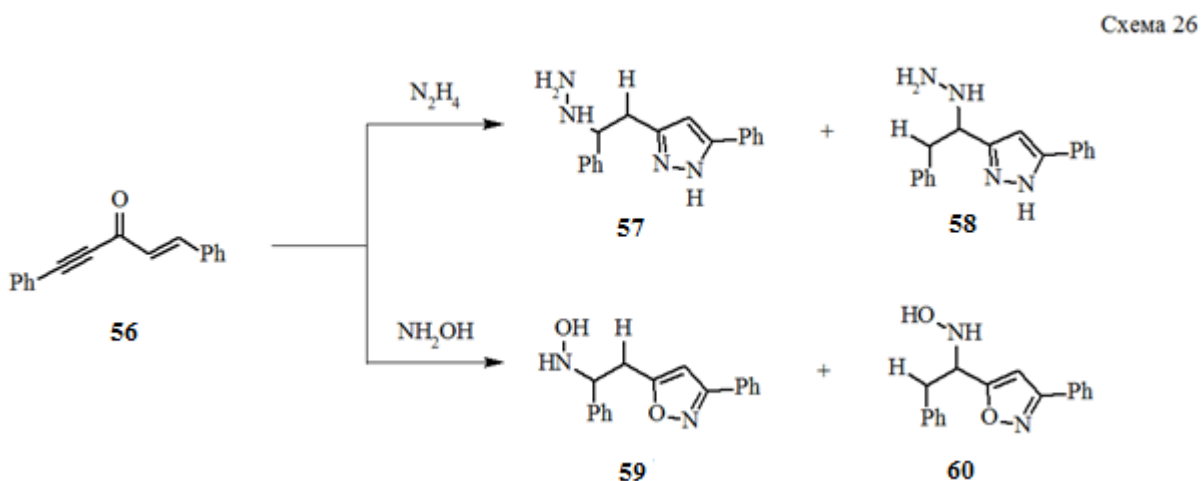


**51, 52, 53, 54, 55:** R=Me<sub>3</sub>Si (a), *n*-butyl (b), *n*-decyl (c), 4-MeO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-(1-pyrrolidinyl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i), 3-(10-methyl)phenothiaziny (j), CH<sub>2</sub>OTHP (k), *n*-propyl (l); R<sub>1</sub>= 2-thienyl (a), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 2-styryl (f), *t*-Bu (g), cyclopropyl (h), cyclohexen-1-yl (i); R<sub>2</sub>= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 10-anthranyl (e), 2-thienyl (f).

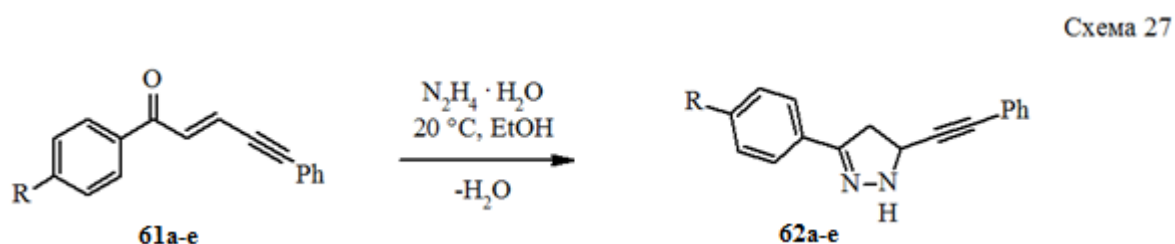


## 1.2.5. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ ЕНИНОВЫХ КЕТОНОВ

Исследована реакционная способность активированных двойной и тройной связей замещенных ениновых кетонов в реакциях получения пиразолов и изоксазолов [40]. Так, в реакции 1,5-дифенилпентенинона-3 **56** с безводным гидразином в спирте, образуется продукт состава  $C_{17}H_{18}N_4$ . Спектр ЯМР продукта реакции показал, что присутствует (неразделимая) смесь двух гидразинов **57** и **58**. Аналогичным образом проходит взаимодействие 1,5-дифенилпентенинона-3 с гидроксиламином с образованием смеси продуктов **59**, **60**.

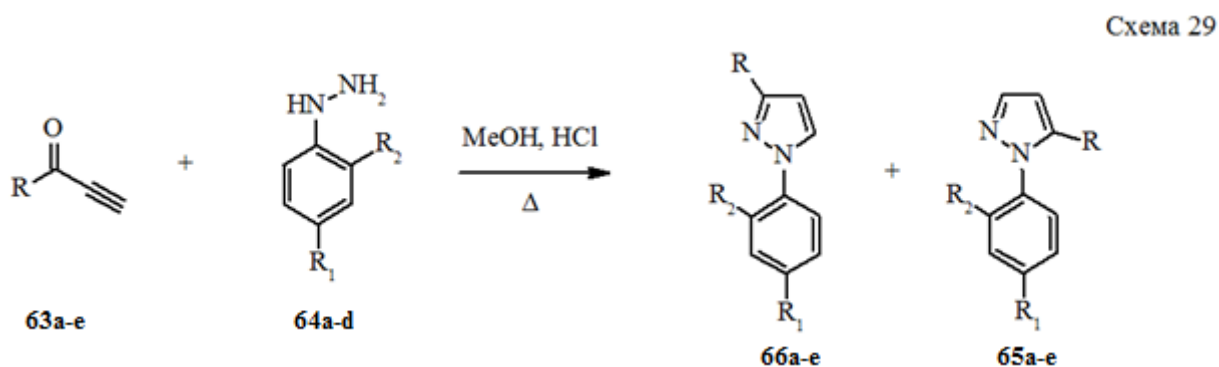
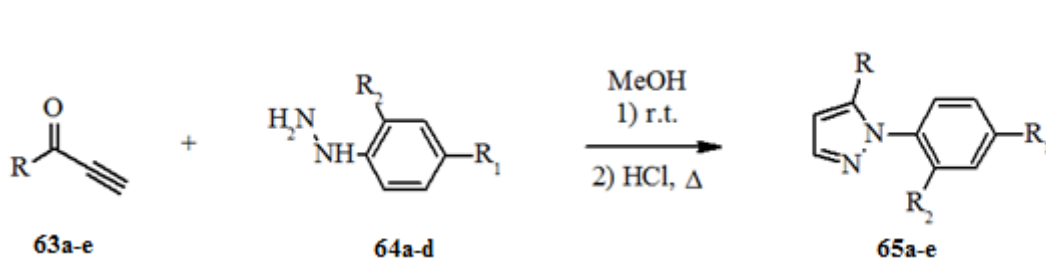


Нуклеофильное присоединение гидразингидрата к карбонильным соединениям иной структуры (**61a-e**) приводит к образованию 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **62a-e** с выходами до 84%. Продукты присоединения по тройной связи отсутствуют. Реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре [41].



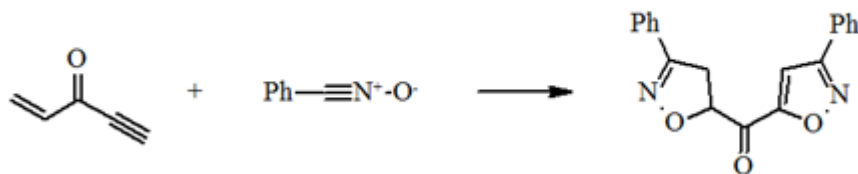
**61**, **62**: R = H (a), Me (b), OMe (c), Cl (d), Br (e).

Исследовано влияние условий реакции на синтез пиразолов из ениновых кетонов, содержащих терминальную тройную связь. В качестве растворителя использовался метанол. В том случае, если реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре некоторое время перед нагреванием и добавлением кислоты, то основным продуктом реакции является 1,5-дизамещенный пиразол **65a-e** (Схема 28). Однако, если применять нагревание и подкисление раствора в начале реакции, то образуется смесь 1,3- и 1,5- изомеров **66a-e** и **65a-e** (Схема 29). Изомеры легко разделяются флеш-хроматографией [8].



**63, 64, 65, 66:** R=MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- (a), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH- (b), p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH- (c), p-MeSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH- (d), p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH- (e); R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub> (a,b), SO<sub>2</sub>Me (c), OMe (d); R<sub>2</sub>=H (a,c,d), NO<sub>2</sub> (b).

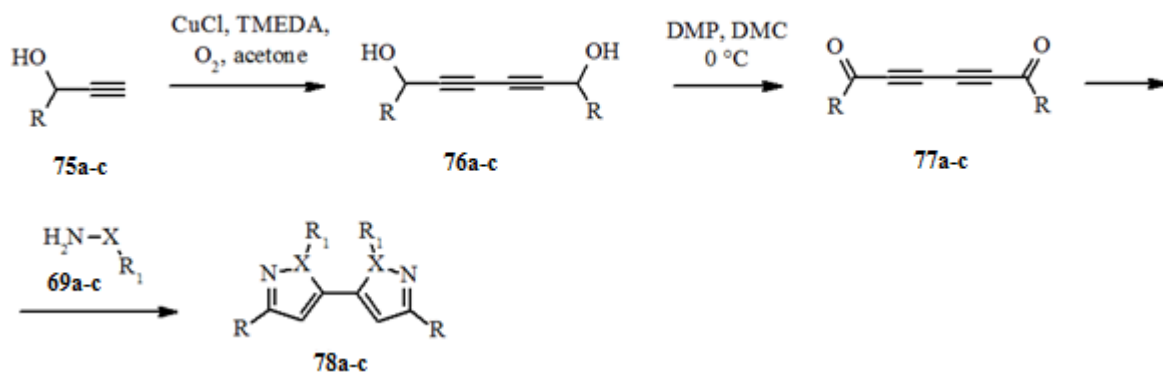
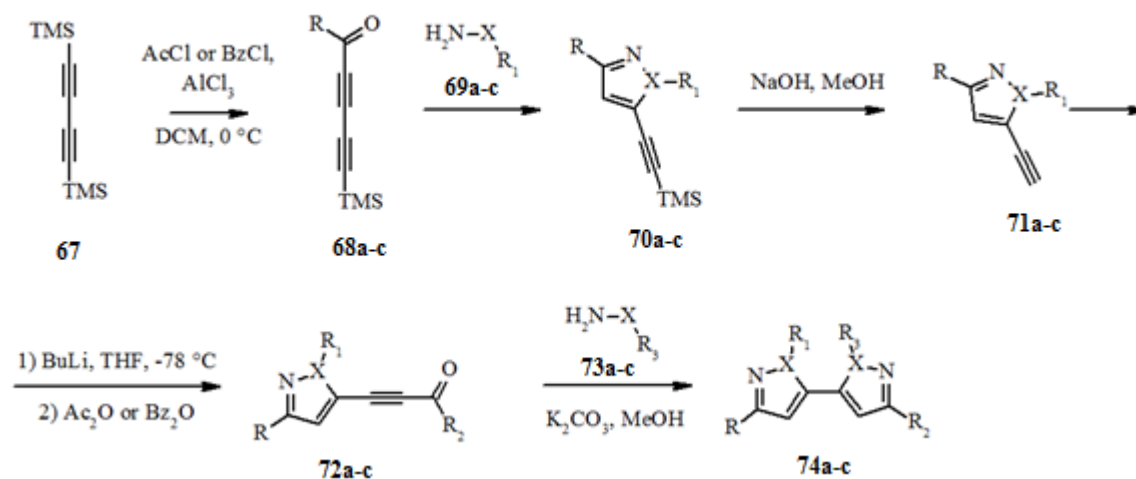
В литературе [1] есть данные о взаимодействии нитрилоксидов с незамещенным ениновым кетоном. Бензонитрилоксид присоединяется к незамещенному енинону по обеим кратным связям (Схема 30).



### 1.3. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИЛИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ КЕТОНОВ

Синтез бис-азагетероциклов привлек большое внимание в последние годы благодаря их разнообразным биологическим свойствам. Замещенные пиразолы и изоксазолы играют ключевые фармакофорные функции во многих фармацевтических препаратах [17,18,42,43,44].

Авторы предлагают два способа синтеза пиразолилизоксазолов [42]. Первый (Схема 31) позволил синтезировать несимметричные бис-гетероциклы **74a-c** и предусмотрел ступенчатое образование первого кольца, имеющего ацетиленовый заместитель, с последующей конденсацией второго кольца. Второй способ основан на использовании бис-ацетиленового дикетона **77a-c**, который при конденсации с гидразинами или гидроксилaminaми дает симметричные бис-пиразолы или бис-изоксазолы **78a-c** (Схема 32). Первый путь, хотя и длиннее второго, обеспечивает большее разнообразие ранее неизвестных производных пиразолилизоксазолов.



**67–78:** R = Me (a,c), Ph (b,c), R<sub>1</sub> = Me (a,b), Ph (a,b), H (c), R<sub>2</sub> = Me (a-c), Ph (a-c), R<sub>3</sub> = Me (a,b), Ph (a,b), H (c).

Анализ литературных данных показывает, что реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, содержащих одновременно двойную и тройную связи, с N,O- и N,N-бинуклеофилами остаются мало изученными. В тоже время в литературе не было представлено данных о разработанных методиках синтеза пиразолилизоксазолов из незамещенных симметричных ениновых кетонов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов проводился в две стадии по следующей схеме:

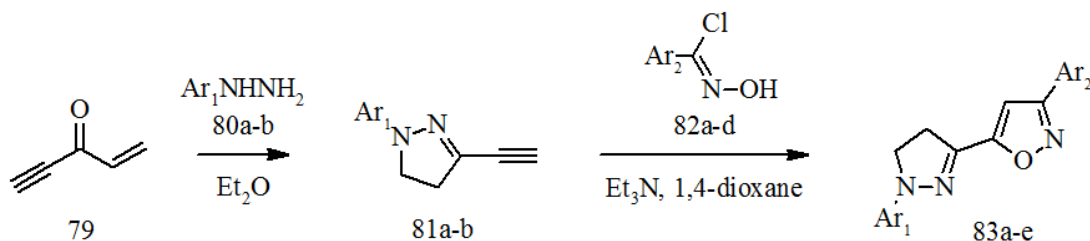


Схема 33

**80, 81:** Ar<sub>1</sub> = Ph (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); **82:** Ar<sub>2</sub> = Ph (a), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); **83:** Ar<sub>1</sub> = Ph (a,c,d,e), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); Ar<sub>2</sub> = Ph (a,b), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e).

Бензгидроксимоилхлориды получали обработкой предварительно синтезированных альдоксимов *N*-хлорсукцинимидом (Схема 34).

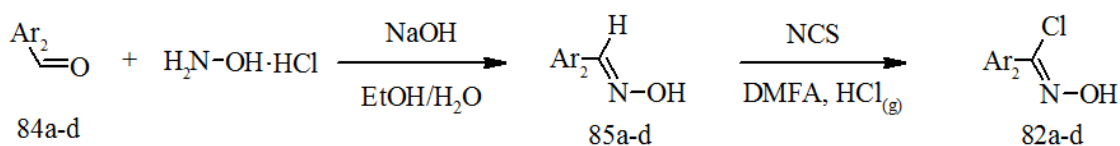


Схема 34

**82, 84, 85:** Ar<sub>2</sub> = Ph (a), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).

В качестве исходного соединения был выбран кетон **79**, содержащий одновременно двойную и тройную связи. Получали его окислением пент-1-ен-4-ин-3-ола активным диоксидом марганца. Исходя из того, что кетон **79** с бензгидроксимоилхлоридами реагирует нерегиоселективно с образованием продукта присоединения по обеим кратным связям, полученный пент-1-ен-4-ин-3-он на первой стадии вводили в реакцию с арилгидразинами, при мольном соотношении реагентов – 1 : 1.

По данным ГХ-МС установлено, что при взаимодействии кетона **79** с арилгидразинами **80a-b** образуется сложная смесь продуктов, основным среди которых является 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол **81a-b**.

Существенное влияние на выход пиразолина оказывает используемый растворитель. В отсутствие растворителя взаимодействие с фенилгидразином идет очень бурно с образованием сложной смеси олигомерных продуктов. В метаноле, бензоле и ацетонитриле реакция протекает также с образованием множества побочных продуктов (данные ГХ-МС). Выходы целевого продукта не превышали 32%, однако степень превращения кетона достаточно высока и находится в пределах 68-85% (Таблица 1).

Удовлетворительные результаты получены при проведении реакции в абсолютном диэтиловом эфире и медленном нагревании от 0 °С до комнатной температуры. Выход 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола в данных условиях достигает 40%, а конверсия кетона снижена до 63%, что уменьшает выход побочных продуктов. Стоит отметить, что увеличение загрузки кетона выше 2 ммоль снижает выход целевого продукта.

Таблица 1

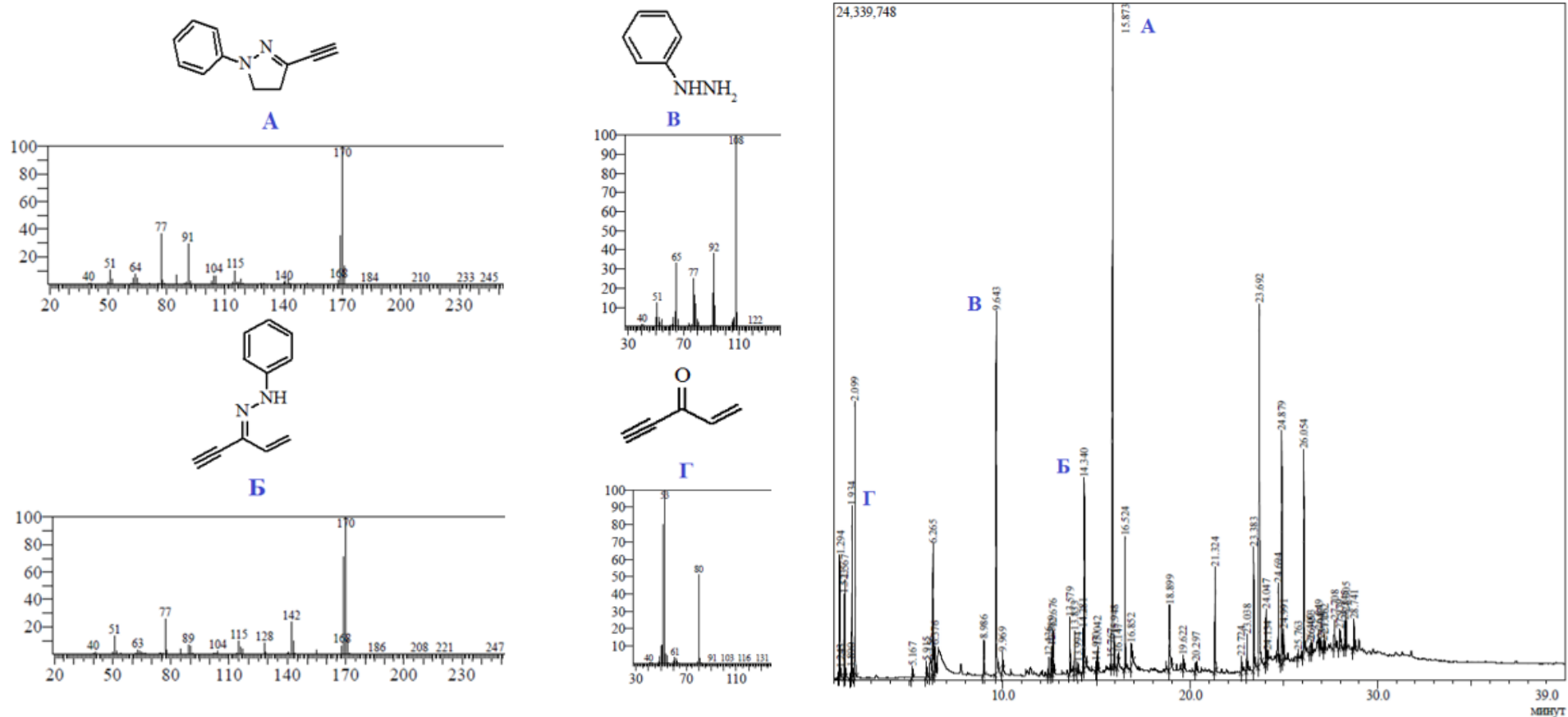
Влияние условий реакции пент-1-ен-4-ин-3-она **79** с фенилгидразином на выход пиразолина **81a**

№	Растворитель	Температура, °С	Время реакции, ч	Степень превращения кетона <b>79</b> , %*	Выход пиразолина <b>81a</b> , %*
1	MeOH	20	2	83	23
2	MeOH	5	2	68	31
3	Et <sub>2</sub> O	20	1	72	36
4	Et <sub>2</sub> O	0→20	18	63	40
5	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	1	70	25
6	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	2	76	32
7	MeCN	20	1	84	18
8	MeCN	20	2	85	20

\* По результатам газохроматографического анализа реакционной смеси.



Рис.1. Хроматограмма и масс-спектры продуктов реакции пент-1-ен-4-ин-3-она с фенилгидразином



На Рис. 1 приведена масс-хроматограмма электронного удара продуктов реакции пент-1-ен-4-ин-3-она с фенилгидразином. На хроматограмме самый высокий пик (А) с временем удерживания 15.873 мин. соответствует целевому продукту – 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолу, также в реакционной смеси присутствует фенилгидразон пент-1-ен-4-ин-3-она, которому соответствует сигнал со значением времени удерживания 14.340 мин. (Б). По данным хромато-масс-спектрометрии доля фенилгидразона пент-1-ен-4-ин-3-она была незначительна и не превышала 20% от количества целевого продукта. Непрореагировавшим фенилгидразину и кетону соответствуют пики – 9.643 мин.(В) и 1.934 мин. (Г) соответственно. Наличие продукта присоединения фенилгидразина по ненасыщенной углерод-углеродной связи по типу реакции Михаэля в реакционной смеси не обнаружено.

Пиразолины **81a-b** выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией, в качестве элюента использовалась смесь этилацетата и петролейного эфира в соотношении 1 : 50. Отмечено изменение окраски при нанесении реакционной смеси на силикагель с желтого до красного. 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы представляют собой бесцветные мелкокристаллические вещества, быстро темнеющие на воздухе.

Структура пиразолинов **81a-b** подтверждается совокупностью спектроскопических данных. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  два мультиплета в районе 3.0 и 3.8 м.д. соответствуют протонам пиразолинового цикла, а сигнал в районе 4.5 м.д. – синглету протона при тройной связи (Рис. 2). Наличие монозамещенной тройной связи также подтверждают два сигнала около 78 и 86 м.д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Брутто-формула 1-арил-3-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **81a-b** подтверждена с помощью хромато-масс спектрометрии высокого разрешения, полученные данные молекулярной массы совпадают с

вычисленными. Температуры плавления продуктов реакции измерены капиллярным методом (Таблица 2).

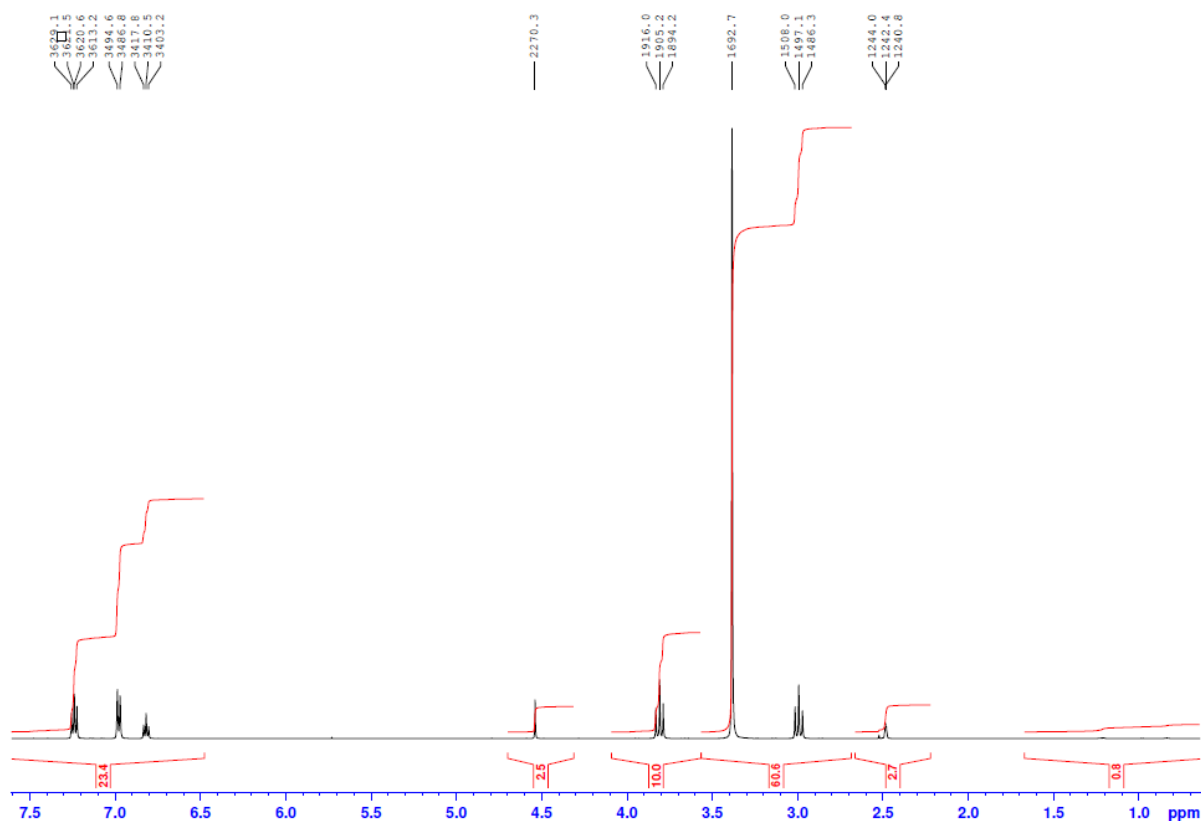


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-этинил-1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразола **81b**, 400 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

На второй стадии проводили реакцию диполярного циклоприсоединения. Арилнитрилоксины генерировали *in situ* из бензгидроксимоилхлоридов под действием основания  $\text{Et}_3\text{N}$ . Хлорбензальдоксимины были получены действием *N*-хлорсукцинимидом на соответствующие альдоксимины, с выходами 60-91%. Температура реакции варьировалась в зависимости от природы заместителя в бензольном кольце альдоксима. Для получения бензгидроксимоилхлоридов, имеющих электронодонорные заместители, температуру реакции выдерживали в интервале 30-35 °С; а имеющих электроноакцепторные группы, такие как  $\text{Cl}$ - и  $\text{NO}_2$ -, в интервалах 35-40 °С и 45-50 °С соответственно.

Синтез 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов проводился при комнатной температуре и мольном соотношении реагентов 1 : 1, в качестве растворителя использовался 1,4-диоксан. Изоксазольные производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола хорошо кристаллизуются из водного ацетона и представляют собой желтые кристаллические вещества. Выходы продуктов дипольного циклоприсоединения составляют 75-95%. Брутто-формула полученных соединений подтверждена с помощью хромато-масс спектрометрии высокого разрешения, полученные данные молекулярной массы совпадают с вычисленными. Температуры плавления продуктов реакции измерены капиллярным методом (Таблица 2).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов **83a-e** присутствуют два мультиплета в областях 3.39–4,04 м.д. и 3.34–3.37 м.д., которые соответствуют протонам пиразолинового цикла, и синглет в районе 7.23–7.53 м.д., принадлежащий протону изоксазольного цикла. Атомы водорода ароматических колец проявляются в области 6.88–7.97 м.д. (Рис.3).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **83c** можно наблюдать появление синглета в районе 3.84 м.д., благодаря наличию трех протонов метоксигруппы (Рис.3), как и в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **83b** – синглет в районе 2.27 м.д., отвечающего протонам метильной группы.

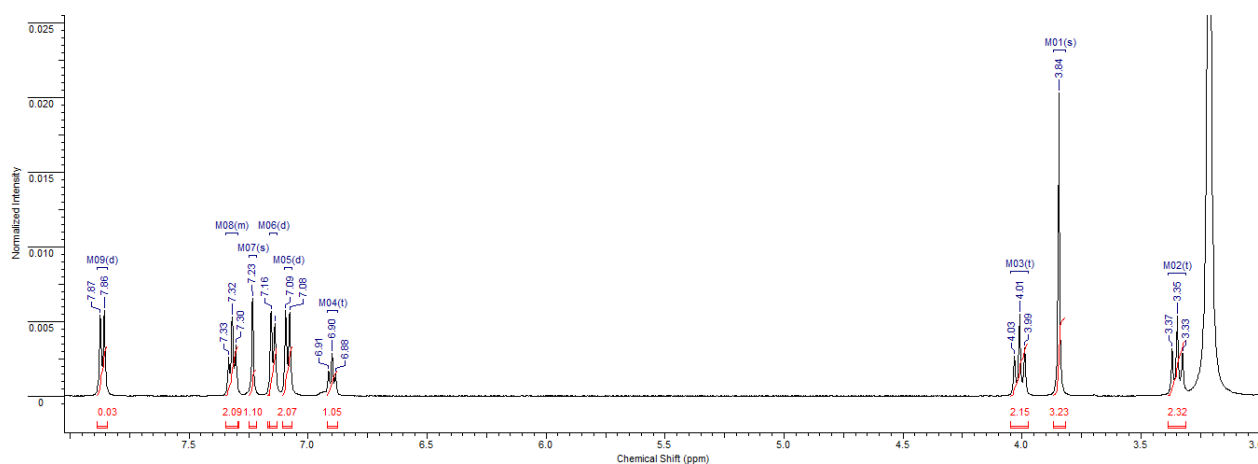
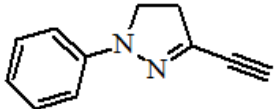
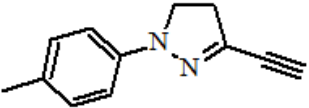
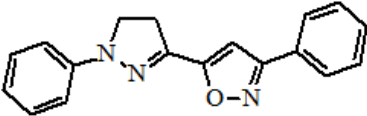
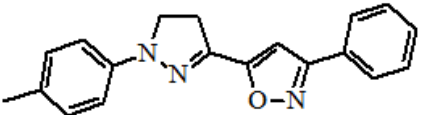
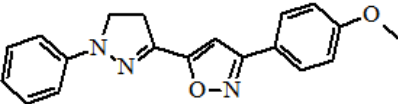
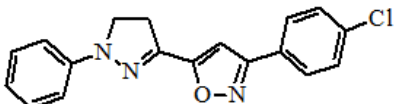
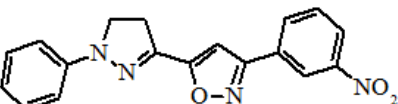


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3(4-метоксифенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоксазола **83с**, 400 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

Таблица 2. Характеристики 3-этинил-1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **81a-b** и 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов **83a-e**.

№	Структура	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	Найдено[M+H] <sup>+</sup> m/z Вычислено[M+H] <sup>+</sup> m/z
<b>81a</b>		40	86-87	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	<u>170.0841</u> 170.0844
<b>81b</b>		43	75-76	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	<u>185.1071</u> 185.1073
<b>83a</b>		91	176.5-177.5	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>290.1288</u> 290.1288
<b>83b</b>		94	184-185	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>304.1444</u> 304.1444
<b>83c</b>		75	192.5-193.5	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>320.1394</u> 320.1394
<b>83d</b>		95	204-205	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>324.0898</u> 324.0898
<b>83e</b>		95	205-206	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>335.1139</u> 335.1139

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3-(4-хлорфенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83d** сигнал протона изоксазольного цикла перекрывается с мультиплетом ароматических протонов в районе 7.30–7.36 м.д., в связи с чем интерпретировать тонкую структуру сигнала не удастся (Рис.4).

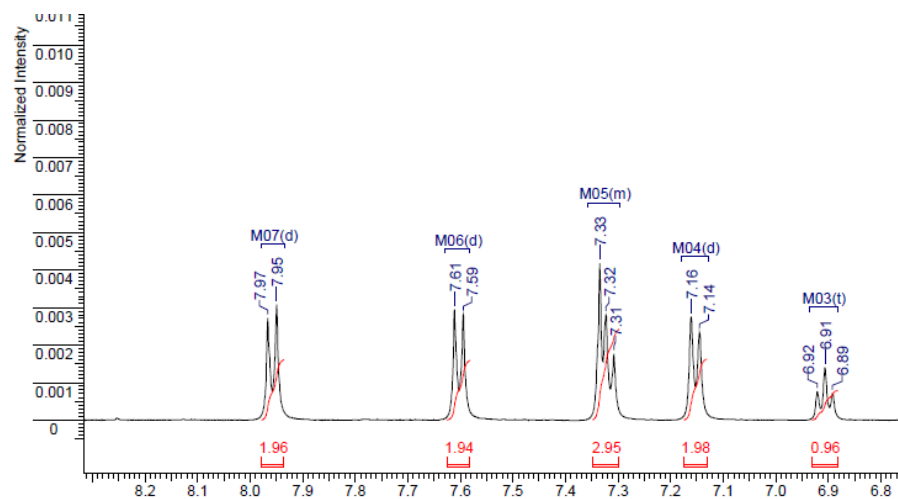


Рис. 4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(4-хлорфенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83d**, 400 МГц, растворитель – ДМСО- $d_6$

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов **83a-e** атомы углерода  $\text{CH}_2^4$  и  $\text{CH}_2^5$  пиразолинового цикла дают сигналы в районе 31.8–31.9 м.д. и 48.6–49.0 м.д., соответственно, сигналы атомов углерода изоксазольного фрагмента и бензольных колец находятся в области 100.7–165.6 м.д. (Рис. 5).

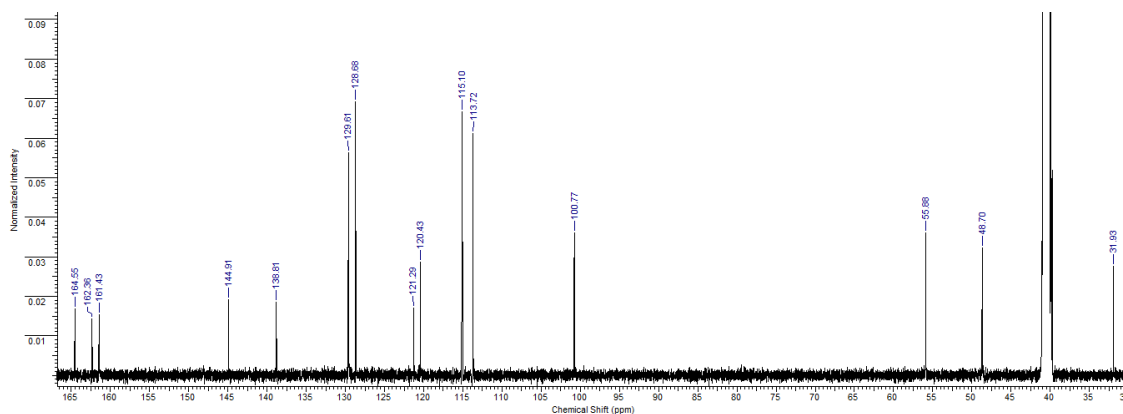
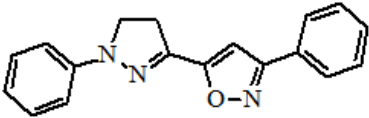
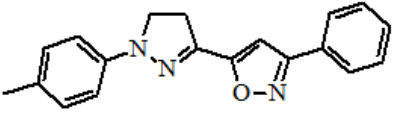
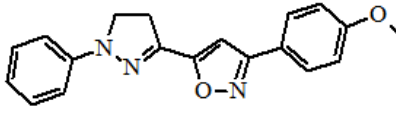
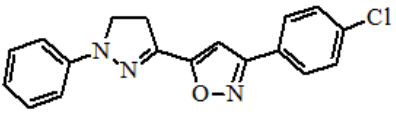
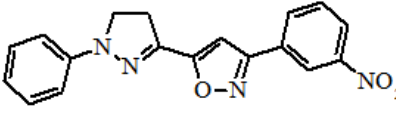


Рис. 5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3(4-метоксифенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83c**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $d_6$

Таблица 3. Спектральные характеристики 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов (**83a–e**)

Соединение	Структура	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.
<b>83a</b>		3.33–3.39 м (2H, H <sup>4</sup> ), 4.02 м (2H, H <sup>5</sup> ), 6.90 т (1H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.3 Гц), 7.38 с (1H, H <sub>изокс.</sub> ), 7.14–7.96 м (9H, H <sub>аром.</sub> )	31.8 (CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> ), 48.6 (CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 101.1, 113.6, 120.4, 127.2, 128.7, 129.6, 129.7, 130.9, 138.7, 144.7, 162.7, 164.8.
<b>83b</b>		2.27 с (3H, Me), 3.34 м (2H, H <sup>4</sup> ), 3.99 м (2H, H <sup>5</sup> ), 7.27 с (1H, H <sub>изокс.</sub> ), 7.06–7.94 м (9H, H <sub>аром.</sub> )	20.6 (Me), 31.9 (CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> ), 49.0 (CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 100.7, 113.8, 127.1, 128.9, 129.4, 129.6, 130.1, 130.7, 138.1, 142.8, 162.7, 165.0
<b>83c</b>		3.35 м (2H, H <sup>4</sup> ), 3.84 с (3H, MeO), 4.01 м (2H, H <sup>5</sup> ), 6.90 т (1H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.32 Гц), 7.23 с (1H, H <sub>изокс.</sub> ), 7.09–7.87 м (8H, H <sub>аром.</sub> )	31.9 (CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> ), 48.7 (CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 55.9 (MeO), 100.9, 113.7, 115.1, 120.4, 121.3, 128.7, 129.6, 138.8, 144.9, 161.4, 162.4, 164.6
<b>83d</b>		3.36 м (2H, H <sup>4</sup> ), 4.03 м (2H, H <sup>5</sup> ), 6.91 т (1H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.2 Гц), 7.30–7.36 м (3H, H <sub>аром.</sub> + H <sub>изокс.</sub> ), 7.15–7.96 м (6H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.6 Гц)	31.9 (CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> ), 48.8 (CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 100.9, 113.8, 120.5, 127.8, 129.0, 129.6, 129.7, 135.6, 138.6, 144.8, 161.9, 165.1
<b>83e</b>		3.37 м (2H, H <sup>4</sup> ), 4.04 м (2H, H <sup>5</sup> ), 6.91 т (1H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.3 Гц), 7.53 с (1H, H <sub>изокс.</sub> ), 7.16–8.41 м (7H, H <sub>аром.</sub> ) 8.70 с (1H, H <sub>аром.</sub> )	31.8 (CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> ), 48.8 (CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 101.1, 113.8, 120.6, 121.7, 125.3, 129.6, 130.5, 131.4, 133.4, 138.4, 144.7, 149.0, 161.3, 165.6

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **83a–e** приведены на рис. А.(1-5) и Б.(1-5) Приложения.



Особенности строения 3-арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов были изучены на примере соединения **83b** (нумерация атомов не совпадает с используемой согласно номенклатуре ИЮПАК в названиях, приведенных в экспериментальной части).

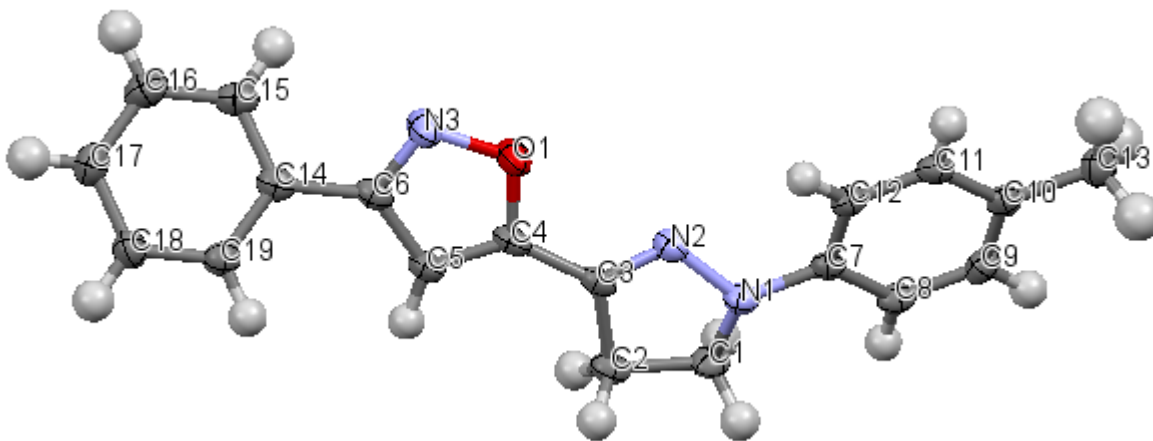


Рис. 6. Спектр серии РСА 3-фенил-5-[1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]изоксазола **83b**.

Таблица 4. Некоторые валентные углы в молекуле соединения **83b**

Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
C <sub>(4)</sub> –O <sub>(1)</sub> –N <sub>(3)</sub>	108.0(2)	C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub> –N <sub>(2)</sub>	121.3(2)
O <sub>(1)</sub> –N <sub>(3)</sub> –C <sub>(6)</sub>	105.9(2)	C <sub>(3)</sub> –N <sub>(2)</sub> –N <sub>(1)</sub>	107.8(2)
N <sub>(3)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(5)</sub>	111.4(2)	N <sub>(2)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub>	110.3(2)
N <sub>(3)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(14)</sub>	118.6(2)	N <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> –C <sub>(2)</sub>	114.0(2)
C <sub>(14)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(5)</sub>	130.0(2)	C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub> –C <sub>(2)</sub>	124.7(2)
C <sub>(6)</sub> –C <sub>(5)</sub> –C <sub>(4)</sub>	104.7(2)	C <sub>(3)</sub> –C <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub>	99.9(2)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(4)</sub> –O <sub>(1)</sub>	109.9(2)	C <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub> –N <sub>(1)</sub>	102.0(2)
O <sub>(1)</sub> –C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub>	116.5(2)	C <sub>(1)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(7)</sub>	125.0(2)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub>	133.6(2)	C <sub>(7)</sub> –N <sub>(1)</sub> –N <sub>(2)</sub>	118.6(2)

Таблица 5. Длины некоторых связей в молекуле соединения **83b**

СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$	СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$	СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$
O <sub>(1)</sub> -N <sub>(3)</sub>	1.406(3)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1.387(3)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.344(4)
O <sub>(1)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.360(3)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.284(3)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.418(4)
N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.312(3)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.515(4)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub>	1.467(4)
N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub>	1.378(3)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.499(4)		
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1.466(3)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.440(4)		

Таблица 6. Некоторые торсионные углы в молекуле соединения **83b**

Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
C <sub>(4)</sub> -O <sub>(1)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub>	-0.6(3)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	-164.9(2)
N <sub>(3)</sub> -O <sub>(1)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	-178.3(2)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -O <sub>(1)</sub>	-7.6(4)
N <sub>(3)</sub> -O <sub>(1)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	0.3(3)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	174.1(3)
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	-14.6(3)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -O <sub>(1)</sub>	173.4(2)
C <sub>(7)</sub> -N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	-168.6(2)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	-4.8(5)
N <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	23.9(3)	O <sub>(1)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	0.0(3)
C <sub>(7)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	175.9(2)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	178.4(3)
N <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	156.0(2)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -N <sub>(3)</sub>	-0.5(3)
N <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(12)</sub>	-26.0(3)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub>	178.4(3)
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	6.1(4)	N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(15)</sub>	-27.4(4)
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(12)</sub>	-175.9(2)	N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(19)</sub>	150.4(3)
N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	-1.7(3)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(15)</sub>	153.8(3)
N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	179.2(2)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(19)</sub>	-28.4(4)
O <sub>(1)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	0.7(3)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	178.3(2)
O <sub>(1)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub>	-178.3(2)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(12)</sub> -C <sub>(11)</sub>	-179.5(2)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	-22.1(2)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(14)</sub> -C <sub>(19)</sub> -C <sub>(18)</sub>	-176.7(2)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -N <sub>(2)</sub>	16.0(3)		

По данным РСА связь между пиразолиновым и изоксазольным кольцами (C<sub>(3)</sub>–C<sub>(4)</sub>), а также связи (N<sub>(1)</sub>–C<sub>(7)</sub>) и (C<sub>(5)</sub>–C<sub>(6)</sub>) значительно короче соответствующих одинарных связей. Остальные длины связей близки к стандартным значениям. Величины валентных углов изоксазольного цикла достигают 104–111°, что близко к стандартным значениям. Значения торсионных углов C<sub>(4)</sub>–O<sub>(1)</sub>–N<sub>(3)</sub>–C<sub>(6)</sub>, N<sub>(3)</sub>–O<sub>(1)</sub>–C<sub>(4)</sub>–C<sub>(5)</sub>, O<sub>(1)</sub>–N<sub>(3)</sub>–C<sub>(6)</sub>–C<sub>(5)</sub>, C<sub>(4)</sub>–C<sub>(5)</sub>–C<sub>(6)</sub>–N<sub>(3)</sub> также свидетельствуют о почти плоском строении цикла. Атомы пиразолинового цикла образуют конформацию *конверт*. Фенильное кольцо в молекуле **83b** повернуто на 28.4(4)° относительно изоксазольного цикла, толильный заместитель – на 26.0(3)° относительно пиразолинового цикла.

По данным, полученным в результате расчета вероятностей проявления биологической активности в программе PASS Online (Таблица 7), полученные соединения **83a-e** могут проявлять активность при лечении нейродегенеративных заболеваний с вероятностью 50-70%. Соединения **83a,b,d** проявляют эффект при лечении болезни Альцгеймера с ~ 50% вероятностью. Соединение **83d** с вероятностью ~ 70% может быть эффективно при лечении фобических расстройств.

Таблица 7. Биологическая активность соединений **83a-e**

№	Pa	Pi	Проявляемая биологическая активность
<b>83a</b>	0.656	0.010	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	0.571	0.034	Противоартритная
	0.567	0.058	Ингибитор 5-O-(4-кумароил)-D-хинат 3'-монооксигеназы
	0.499	0.013	Лечение болезни Альцгеймера
<b>83b</b>	0.589	0.017	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	0.519	0.044	Противоартритная
	0.462	0.025	Лечение деменции
	0.451	0.019	Лечение болезни Альцгеймера

<b>83c</b>	0.578	0.018	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	0.524	0.043	Противоартритная
	0.594	0.127	Ингибитор глюконат 2-дегидрогеназы (акцептор)
<b>83d</b>	0.709	0.072	Лечение фобических расстройств
	0.666	0.030	Ингибитор 5-O-(4-кумароил)-D-хинат 3'- монооксигеназы
	0.604	0.015	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	0.486	0.029	Анальгетик, неопиоид
	0.488	0.041	Обезболивающее
<b>83e</b>	0.444	0.020	Лечение заболеваний Альцгеймера
	0.607	0.016	Усилитель экспрессии гена HMGCS2
	0.515	0.043	Ингибитор (R) -6-гидроксиникотин-оксидазы
	0.466	0.041	Лечение нейродегенеративных заболеваний

3-Арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолы обладают способностью флюоресцировать под действием УФ-облучения. Установлено, что только нитро-замещенный аддукт не проявляет данное свойство. Способность к люминесценции определяли визуально.

Рис. 7. Растворы соединений **83a**, **83b**, **83c**, **83d**, соответственно, в спирте под действием УФ-облучения.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  300.13, для спектров  $^{13}\text{C}$  75.00 МГц), Bruker Avance III 500 MHz (рабочая частота для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  500.13, для спектров  $^{13}\text{C}$  125.76 МГц) и Bruker Avance III 400 MHz (рабочая частота для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  400.00, для спектров  $^{13}\text{C}$  101.00 МГц) для растворов в  $\text{DMSO-}d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС.

Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF, масс-спектры электронной ионизации – на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS длиной 30 м (энергия излучения 70 эВ).

Анализ реакционных смесей и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ, а также методом ГЖХ на хроматографе Кристаллюкс 4000М с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой ZB-1 (50 м  $\times$  0.25 мм). Для ТСХ использовали пластины Sorbfil с закрепленным слоем силикагеля. Элюент – система этилацетат-циклогексан в соотношении 1 : 5.

Растворители очищали по известным методам [45]. Фенилгидразин («Aldrich») предварительно перегоняли в вакууме, в атмосфере аргона. *n*-Толилгидразин получали из его гидрохлорида обработкой концентрированным раствором КОН, с последующей экстракцией эфиром. Остаток после отгонки эфира очищали сублимацией в вакууме.

Монокристалл соединения **83b** получен медленной кристаллизацией из водного ацетона; линейные размеры кристалла 0.5  $\times$  0.3  $\times$  0.2 мм. Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометре Bruker Apex II CCD areadetector при 120 К (излучение  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор,  $2\theta_{\text{max}} = 51.998^\circ$ ). Бесцветные призматические кристаллы  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  ( $M = 303.35$ ) при 120К моноклинные,  $a = 17.754(9) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.004(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 6.086(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 98.501(12)^\circ$ ,  $V = 1496.6(13)$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.346 \text{ мг/мм}^3$ . Пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ . Поглощение учитывалось с

помощью программы SADABS [46]. Структура решена с помощью программы ShelXT [47], все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по  $F^2_{\text{hkl}}$  в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены изотропно в модели «наездника» с  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$  для метильной группы и  $1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$  для остальных атомов, где  $U(\text{C})$  – эквивалентный температурный фактор атома, с которым связан соответствующий атом H. Все расчеты проведены с помощью комплексов программ SHELXL-2014 [47] и OLEX2 [48]. Соединение зарегистрировано в Кембриджской базе структурных данных (CCDC 1543866).

Получение **активного диоксида марганца** [49].

К раствору перманганата калия (292 г, 1,8 моль) в воде (1200 мл), нагретому до 80-90 °С, при перемешивании прикапывали одновременно раствор пентагидрата сульфата марганца (245 г, 1 моль) в воде (273 мл) и 40 %-ный раствор гидроксида натрия (240 мл, 2,4 моль) в течение 1 часа. Затем перемешивали еще 1,5 часа при температуре 80-90 °С. После чего реакционную смесь остудили, осадок отфильтровали и промывали дистиллированной водой до исчезновения розовой окраски промывочных вод. Полученный диоксид марганца сушили при температуре 120 °С в течение 12 часов.

Получение **пент-1-ен-4-ин-3-она 79**.

К раствору пент-1-ен-4-ин-3-ола (1 г, 0,012 моль), полученного в лаборатории НИЛ-13 по известной методике [50], в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре добавляли при перемешивании порциями активный диоксид марганца (26,1 г, 0,3 моль). После чего, перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Продукт реакции – светло-желтая жидкость, выход 77%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.31 с (1H,  $\text{H}_{\text{ацетилен.}}$ ), 6.27 дд (1H,  $\text{H}^{I(a)}$ ,  $J$  1.5, 10.3 Гц), 6.42 дд (1H,  $\text{H}^{I(b)}$ ,  $J$  10.3, 17.2 Гц), 6.64 дд (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$

1.5, 17.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 79.9 ( $\text{C}^5$ ), 82.8 ( $\text{C}^4$ ), 134.9 ( $\text{C}^1$ ), 137.5 ( $\text{C}^2$ ), 178.2 ( $\text{C}^3$ ).

Общая методика получения **3-этинил-1-арил-4,5-дигидро-1H-пиразолов 81a-b.**

К охлажденному до 0–5°C раствору пент-1-ен-4-ин-3-она (82 мг, 1.03 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (1 мл) добавляли по каплям при перемешивании раствор соответствующего арилгидразина (1.03 ммоль) в эфире (1.5 мл). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 14–16 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Пиразолин выделяли с помощью хроматографии на силикагеле (смесь EtOAc–петролейный эфир 1 : 50).

**3-Этинил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол 81a.** Бесцветные пластинки, темнеющие на воздухе, выход 40%, т.пл. 86–87°C (EtOAc–петролейный эфир). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.98 м (2H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  10.8 Гц), 3.81 м (2H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  10.8 Гц), 4.53 с (1H,  $\text{H}_{\text{ацетилен}}$ ), 6.82 т (1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.3, 14.6 Гц), 6.97 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.24 т (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.1, 15.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 35.2 ( $\text{C}^5$ ), 48.3 ( $\text{C}^4$ ), 78.4 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 86.5 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 113.4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 144.8 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 170 (100) [ $M$ ] $^+$ , 142 (4.2), 115 (10.1), 104 (6.4), 91 (29.1), 77 (36.6), 64 (7.7), 51 (10.6). Найдено,  $m/z$  170.0841 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$ . Вычислено  $M + \text{H}$  170.0844.

**3-Этинил-1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол 81b.** Бесцветные пластинки, темнеющие на воздухе, выход 43%, т.пл. 75–76°C (EtOAc–петролейный эфир). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.24 с (3H, Me), 3.01 м (2H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  10.8 Гц), 3.81 м (2H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  10.9 Гц), 4.55 с (1H,  $\text{H}_{\text{ацетилен}}$ ), 6.92 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 7.09 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.1 (Me), 37.7 ( $\text{C}^5$ ), 48.2 ( $\text{C}^4$ ), 78.0 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 85.8 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 113.0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ),

142.4 ( $C^3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 184 (100)  $[M]^+$ , 168 (4.6), 154 (1.7), 132 (3.1), 118 (5.8), 105 (21.4), 91 (38.9), 78 (6.6), 65 (12.0), 51 (4.3). Найдено,  $m/z$  185.1071  $[M + H]^+$ .  $C_{12}H_{12}N_2$ . Вычислено  $M + H$  185.1073.

Общая методика получения **арилальдоксимов 85a-d** [51].

К раствору соответствующего альдегида (0,05 моль) в смеси этилового спирта (12,5 мл), воды (12,5 мл) и льда (23 мл) добавили гидроксилламин гидрохлорид (3,82 г, 0,055 моль). Затем при перемешивании и охлаждении льдом, так чтобы температура реакции не поднималась выше 25-30 °С, прикапывали 50 %-ый раствор гидроксида натрия (5 г, 0,125 моль). После полного добавления раствора щелочи реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 20-30 °С. Непрореагировавшие нейтральные примеси экстрагировали эфиром (50 мл), водный слой при перемешивании подкислили HCl до pH=6, выдерживая температуру 20-30 °С. Продукт реакции из водного слоя экстрагировали эфиром (2x50 мл), сушили над безводным  $MgSO_4$ , затем удалили растворитель.

Общая методика получения **бензгидроксимоилхлоридов 82a-d** [51].

К перемешиваемому раствору соответствующего арилальдоксима (0,029 моль) в ДМФА (25 мл) добавили при комнатной температуре 1/5-1/10 часть *N*-хлорсукцинимиды от общего количества (3,81 г, 0,029 моль). Через 10 мин через реакционную смесь пробарботировали пары HCl. Затем при перемешивании порциями добавляли оставшийся NCS так, чтобы температура реакции не поднималась выше 35 °С (для арилальдоксимов с электронодонорными заместителями в бензольном кольце) и 40-50 °С (для арилальдоксимов с электроноакцепторными заместителями). Контроль реакции по йодкрахмальной бумаге. После этого реакционную смесь вылили в 4-кратный избыток воды (100 мл) и экстрагировали эфиром (2x30 мл), промыли водой (50 мл), сушили над безводным  $MgSO_4$ , затем удалили растворитель.



Общая методика получения **3-Арил-5-(1-арил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоксазолов 83а-е.**

К раствору пиразолина (0.24 ммоль) и соответствующего бензгидроксимоилхлорида (0.24 ммоль) в 1,4-диоксане (0.65 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (35 мг, 0.35 моль). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре до завершения реакции на 14–16 ч, после чего добавляли 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, а затем 4 мл холодного 50%-ного EtOH и сушили на воздухе.

**3-Фенил-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоксазол 83а.**

Светло-желтые игольчатые кристаллы, выход 91%, т.пл. 176.5–177.5°C (Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.33–3.39 м (2H, H<sup>4</sup>), 4.02 м (2H, H<sup>5</sup>), 6.90 т (1H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.14 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.32 т (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.38 с (1H, H<sub>изокс.</sub>), 7.52–7.57 м (3H, H<sub>аром.</sub>), 7.92–7.96 м (2H, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.8 (CH<sub>2</sub><sup>4</sup>), 48.6 (CH<sub>2</sub><sup>5</sup>), 101.1, 113.6, 120.4, 127.2, 128.7, 129.6, 129.7, 130.9, 138.7, 144.7, 162.7, 164.8. Найдено, *m/z* 290.1288 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено *M* + H 290.1288.

**3-Фенил-5-[1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-**

**ил]изоксазол 83б.** Светло-желтые игольчатые кристаллы, выход 94%, т.пл. 184–185°C (Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.27 с (3H, Me), 3.34 м (2H, H<sup>4</sup>), 3.99 м (2H, H<sup>5</sup>), 7.06 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.14 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.27 с (1H, H<sub>изокс.</sub>), 7.51–7.56 м (3H, H<sub>аром.</sub>), 7.91–7.94 м (2H, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.6 (Me), 31.9 (CH<sub>2</sub><sup>4</sup>), 49.0 (CH<sub>2</sub><sup>5</sup>), 100.7, 113.8, 127.1, 128.9, 129.4, 129.6, 130.1, 130.7, 138.1, 142.8, 162.7, 165.0. Найдено, *m/z* 304.1444 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено *M* + H 304.1444.

**3-(4-Метоксифенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-**

**ил)изоксазол 83с.** Светло-желтые игольчатые кристаллы, выход 75%, т.пл.

192.5–193.5°C (Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.35 м (2H, H<sup>4</sup>), 3.84 с (3H, MeO), 4.01 м (2H, H<sup>5</sup>), 6.90 т (1H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.32 Гц), 7.09 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.15 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.23 с (1H, H<sub>изокс.</sub>), 7.29–7.35 м (2H, H<sub>аром.</sub>), 7.87 (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.9 (CH<sub>2</sub><sup>4</sup>), 48.7 (CH<sub>2</sub><sup>5</sup>), 55.9 (MeO), 100.9, 113.7, 115.1, 120.4, 121.3, 128.7, 129.6, 138.8, 144.9, 161.4, 162.4, 164.6. Найдено, *m/z* 320.1394 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено *M* + H 320.1394.

### 3-(4-Хлорфенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-

ил)изоксазол **83d**. Желтые игольчатые кристаллы, выход 95%, т.пл. 204–205°C (Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.36 м (2H, H<sup>4</sup>), 4.03 м (2H, H<sup>5</sup>), 6.91 т (1H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.15 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.30–7.36 м (3H, H<sub>аром.</sub> + H<sub>изокс.</sub>), 7.60 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.2 Гц), 7.96 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.9 (CH<sub>2</sub><sup>4</sup>), 48.8 (CH<sub>2</sub><sup>5</sup>), 100.9, 113.8, 120.5, 127.8, 129.0, 129.6, 129.7, 135.6, 138.6, 144.8, 161.9, 165.1. Найдено, *m/z* 324.0898 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OCl. Вычислено *M* + H 324.0898.

### 3-(3-Нитрофенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-

ил)изоксазол **83e**. Желтые игольчатые кристаллы, выход 95%, т.пл. 205–206°C (Me<sub>2</sub>CO–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.37 м (2H, H<sup>4</sup>), 4.04 м (2H, H<sup>5</sup>), 6.91 т (1H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.16 д (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.33 т (2H, H<sub>аром.</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.53 с (1H, H<sub>изокс.</sub>), 7.85 т (1H, H<sub>аром.</sub>, *J* 8.1 Гц), 8.34–8.41 м (2H, H<sub>аром.</sub>) 8.70 с (1H, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.8 (CH<sub>2</sub><sup>4</sup>), 48.8 (CH<sub>2</sub><sup>5</sup>), 101.1, 113.8, 120.6, 121.7, 125.3, 129.6, 130.5, 131.4, 133.4, 138.4, 144.7, 149.0, 161.3, 165.6. Найдено, *m/z* 335.1139 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено *M* + H 335.1139.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенных экспериментов выявлено влияние условий реакции пент-1-ен-4-ин-3-она с фенилгидразином на выход продукта, наиболее эффективными условиями синтеза 3-этинил-1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов является медленное нагревание реагентов в абсолютном диэтиловом эфире от 0°C до комнатной температуры.
2. Впервые установлено, что взаимодействие пент-1-ен-4-ин-3-она с фенилгидразином и *n*-толилгидразином протекает по двойной связи и карбонильной группе с образованием 3-этинил-1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов.
3. Полученные терминальные ацетиленовые производные легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, что может служить удобным способом синтеза изоксазольных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола.
4. Получены спектральные характеристики ранее неизвестных замещенных 5-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазолов методами ЯМР и РСА. Установлено, что атомы пиразолинового цикла в молекуле 3-фенил-5-[1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]изоксазола образуют конформацию конверт, а изоксазольный цикл имеет почти плоское строение.
5. Вычислены вероятности проявления биологической активности полученными соединениями с помощью программы PASS Online.
6. В ходе предварительных испытаний установлено, что изоксазольные производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола могут обладать способностью к флуоресценции.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большедворская Р.Л. Успехи химии  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов // Успехи химии. – 1973. – №42. – С.511-542.
2. Моррисон Р. Органическая химия : Монография / Р. Моррисон, Р. Бойд. – 2-е изд. – М. : Изд-во «МИР», 1974. – 914 – 924 с.
3. Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов : Монография / С.М. Десенко, В.Д. Орлов. – Научное издание. – Харьков. : Изд-во Фолио, 1998. – 6-37 с.
4. Давыдова М.П. Новые данные о реакциях нуклеофильного присоединения аминов к  $\alpha$ -ацетиленовым кетонам: дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук. – Новосибирск, 2014. – 109-110 с.
5. Моисеев И.К. Синтез гетероциклических соединений на основе  $\beta$ -галогенвинилкетонов и енаминокетонов // Изв. ВУЗов. Сер. Хим. и хим. технол. – 2007. – Т. 50. – Вып. 8. – С. 3-6.
6. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений/Пакетт Л.// Издательство «МИР». – М. – 1971. – С.168 - 171.
7. Утехина Н.В. Свойства, реакционная способность и биологическая активность ацетиленовых и винилацетиленовых кетонов: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук/Н.В. Утехина// Тол. Политех. Институт. – Тольятти, 1987.
8. Miller R. D. The Synthesis of Electron Donor-acceptor Substituted Pyrazoles/ R. D. Miller, O. Reiser// J. Heterocyclic Chem. – 1993. – №30. – P.755-759.
9. Глухачева В.С. Синтез и некоторые свойства N-нитросемикарбазонов автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук/В.С. Глухачева// Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН. – Бийск, 2016.

- 10.«Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» Сб. науч. тр./ под ред. проф. А.П.Кривенько// Издательство «Научная книга». – Саратов. – 2008. – С 66, 73.
- 11.Singh S. P. The reaction between hydrazines and b-dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism/S. P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas, and J. Elguero//Can. J. Chem. – 2000. - Vol. 78. – P. 1109-1118.
- 12.Ковтуненко В.А. Строение 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов/В.А. Ковтуненко, Л.М. Потиха, Т.С. Бульда, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин// J. Org. and Pharm. Chem. – 2014. – Vol. 12. – Iss. 2 (46). – P. 4-9.
- 13.Ионова В.А. Синтез и химические превращения оксо- и гидроксопроизводных фенилкарбаматов/В.А. Ионова// Астр. Гос. Универ. - Астрахань. – 2015.
- 14.Li J.T. An improved synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation/ J.T. Li, X.H. Zhang and Z.P. Lin// Beilstein J. of Org. Chem. – 2007. - 3. - 13.
- 15.Sharma S. Review on Synthesis of Bioactive Pyrazoline Derivatives/ S. Sharma, Kaur S., Bansal T., Gaba J.// Chem Sci Trans.. – 2014. – 3(3). – 861-875.
- 16.Ismaeil Z.H. Synthesis, Antimicrobial and Antitumor Activity of Some 3,5-Diaryl and 1,3,5-Triaryl-2-Pyrazoline Derivatives/ Z.H. Ismaeil, M.A.F. Soliman, S.H. Abd-El Monem// Journal of American Science. – 2011. – 7(10).
- 17.Karthikeyan K. Synthesis and antinociceptive activity of pyrazolyl isoxazolines and pyrazolyl isoxazoles/ K. Karthikeyan, T.V. Seelan, K.G. Lalitha, P.T. Perumal.// Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – 19. - P. 3370–3373.

18. Kumar R. A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Novel Pyrazolyl Isoxazoline Derivatives Using Hypervalent Iodine (III) Reagent/ R. Kumar, M. Kumar, O. Prakash// *Heteroatom Chemistry*. – 2016. – 27. – 4.
19. Lévai A. Synthesis of chlorinated 3,5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of chlorochalcones with hydrazines/ A. Lévai// *ARKIVOC*. – 2005 (ix). – 344-352.
20. Agrawal N.N. Reaction of pyrazole and isoxazole in triethanolamine medium/ N. N. Agrawal, P.A. Soni// *J. Indian Chem.* – 2007. - №46B – P. 532-534.
21. Agrawal N.N. Reaction of 2'-hydroxy-5'-acetamido chalcones with dimethyl sulfoxide-iodine, pyridine-mercuric (II) acetate and triethanolamine/ N. N. Agrawal, P.A. Soni// *J. Indian Chem.* – 2005. - №44B – P. 2601-2603.
22. Шмуйлович К.С. Взаимодействие полифторированных халконов с бинуклеофильными реагентами автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук/ К.С. Шмуйлович// *НИОХ СО РАН*. – Новосибирск. – 2014.
23. Waldo J.P. Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. A Selective Route to Substituted 1-Acyl-4-iodo-1H-pyrazoles/ J. P. Waldo, S. Mehta, and R. C. Larock// *J. Org. Chem.* - 2008. - 73. - №17. - P. 6666-6670.
24. Martins M.A.P. Synthesis of new halo-containing acetylenes and their application to the synthesis of azoles/M.A.P. Martins, D.J. Emmerich, C.M.P. Pereira, W. Cunico, M. Rossato, N. Zanatta, H.G. Bonacorso// *Tetrahedron Letters*. – 2004. – 45. – P. 4935–4938.
25. Романов А.Р.  $\alpha,\beta$ -Ненасыщенные  $CF_3$ -кетоны в синтезе азаетероциклов/А.Р. Романов// *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН*. - Иркутск – 2016.
26. Буланов Д.А.  $\gamma$ -Гидроксипропинали-1,3-бизлектрофилы в реакциях гетероциклизации с N-,O-,C- моно- и бинуклеофилами/ Д.А. Буланов//

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН. - Иркутск – 2016.

- 27.Маретина И.А. Ен- и инамины винилацетиленового ряда и их карбофункциональные производные в реакциях гетероциклизации/И.А.Маретина// Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2014. – Сер. 4. – Т. -1 (59). - Вып. 2. – С. 232-237.
- 28.Wakefield B.J. Isoxazole Chemistry Since 1963/ B.J. Wakefield, D.J. Wright// Advances in Heterocyclic Chemistry. - 1980. - Vol. – 25. – P. 148-152.
- 29.Safaei-Ghomi J. Synthesis of some 3,5-diaryl-2-isoxazoline derivatives in ionic liquids media/ J. Safaei-Ghomi, M.A. Ghasemzaden// J. Serb. Chem. Soc. – 2012. – 77 (6). – 733–739.
- 30.Котяткина А.И. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в синтезе природных соединений и их аналогов/ А.И. Котяткина, В.Н. Жабинский, В.А. Хрипач// Успехи химии. – 2001. – 70. – 8. – 730-732.
- 31.Belen’kii L.I., Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: Novel Strategies in Synthesis, Second Edition, By Henry Feuer / L.I. Belen’kii, N.D. Zelinsky// Copyright © John Wiley & Sons, Inc. – 2008.
- 32.Kiegiel J. New method of in situ generation of nitrile oxides by MnO<sub>2</sub> oxidation of aldoximes/J. Kiegiel, M. Popławska, J. Jozwik, M. Kosior, J. Jurczak// Tetrahedron Letters. – 1999. – 40. – 5605-5608.
- 33.Harding S.L. Aryl nitrile oxide cycloaddition reactions in the presence of pinacol boronic acid ester/ S.L. Harding, S.M. Marcuccio, G. P. Savage// Beilstein J. Org. Chem. – 2012. – 8. – 606–612.
- 34.Kumar K.A. Nitrile oxides: a key intermediate in organic synthesis/ K.A. Kumar, M. Govindaraju, P. Jayaroopa, G.V. Kumar// IJPCBS. – 2012. – 3(1). – 91-101.

35. Xu J. Efficient Access to Isoxazoles from Alkenes/ J. Xu, A. T. H. II// Synlett. – 2008. – No. 6. – 919–923.
36. Shang Y.-J. Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles Using Poly(ethylene glycol) as Support/ Y.-J. Shang, Y.-G. Wang// Synthesis. – 2002. – No. 12. – 1663-1668.
37. Тайдаков И.В. Направленный синтез изомерных 3(5)-трифторметил-5(3)-(бромметил)изоксазолов/ И.В. Тайдаков, С.С. Красносельский// Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: К82 Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.П.Кривенько. – Саратов: Изд-во «Научная книга». – 2008. – 265-269с.
38. Bobbio C. Preparation of isoxazole, isothiazole, furan and thiophene compounds as microbicides/ Bobbio C., Corsi C., Jeanmart S.A.M., Wendeborn S.V.// PCT Int. Appl. – 2012.
39. Willy B. Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling–Cycloaddition Sequence/B. Willy, F. Rominger, T.J.J. Müller// Synthesis. – 2008. – No. 2. – 293–303.
40. Reimlinger H. Reaktionen von 1,5-Diphenyl-pentadiin-on-(3) and 1,5-Diphenylpentenin-on-(3) mit Hydrazin bzw. Hydroxylamin/ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle// Liebigs Ann. Chem. – 1968. – 720. – 117-123.
41. Один И.С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов/ И.С. Один, А.А. Голованов, В.В. Бекин, В.С. Писарева// ХГС .— 2013. — № 11. — С. 1818—1820.
42. Smith C.D. Synthesis of linked heterocycles via use of bis-acetylenic compounds/ C.D. Smith, K. Tchabanenko, R. M. Adlington, J.E. Baldwin// Tetrahedron Letters. – 2006. – 47. – 3209–3212.
43. Padmaja A. Synthesis and antioxidant activity of pyrazolyl-oxazolines/thiazolines and isoxazolyl-oxazolines/thiazolines/ A. Padmaja, C. Rajasekhar,



- S. Durgamma, B. C. Venkatesh, V. Padmavathi// *Med Chem Res.* – 2014. – 23. – 1084–1098.
44. Padmavathi V. Synthesis of a New Class of Sulfone Linked Bisheterocycles/ V. Padmavathi, N. Revathi, C. Rajasekhar, C. Premakumari// *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry.* – 2014. – Volume 53B. – Issue 10. – Pages 1295-1300.
45. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э.-М. Ин. Лит., 1958.- с. 520.
46. Sheldrick G.M., SADABS v. 2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program. Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS. – 1998.
47. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. Sec. A.* – 2015. – A71. – 3.
48. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. *Appl. Cryst.* – 2009. – 42. – 339.
49. Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. Synthesis of Vitamin A from Cyclohexanone. *J. Chem. Soc.* 1952. – P. 1094-1111.
50. Brandsma L. *Preparative Acetylenic Chemistry.* Amsterdam–Oxford–New York–Tokyo: Elsevier, 1988. – 87.
51. Liu K.-C. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors)/ K.-C. Liu, B.R. Shelton, R.K. Howe// *J. Org. Chem.* – 1980. - 45 (19). – 3916-3917.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Результаты ЯМР $^1\text{H}$ спектроскопии

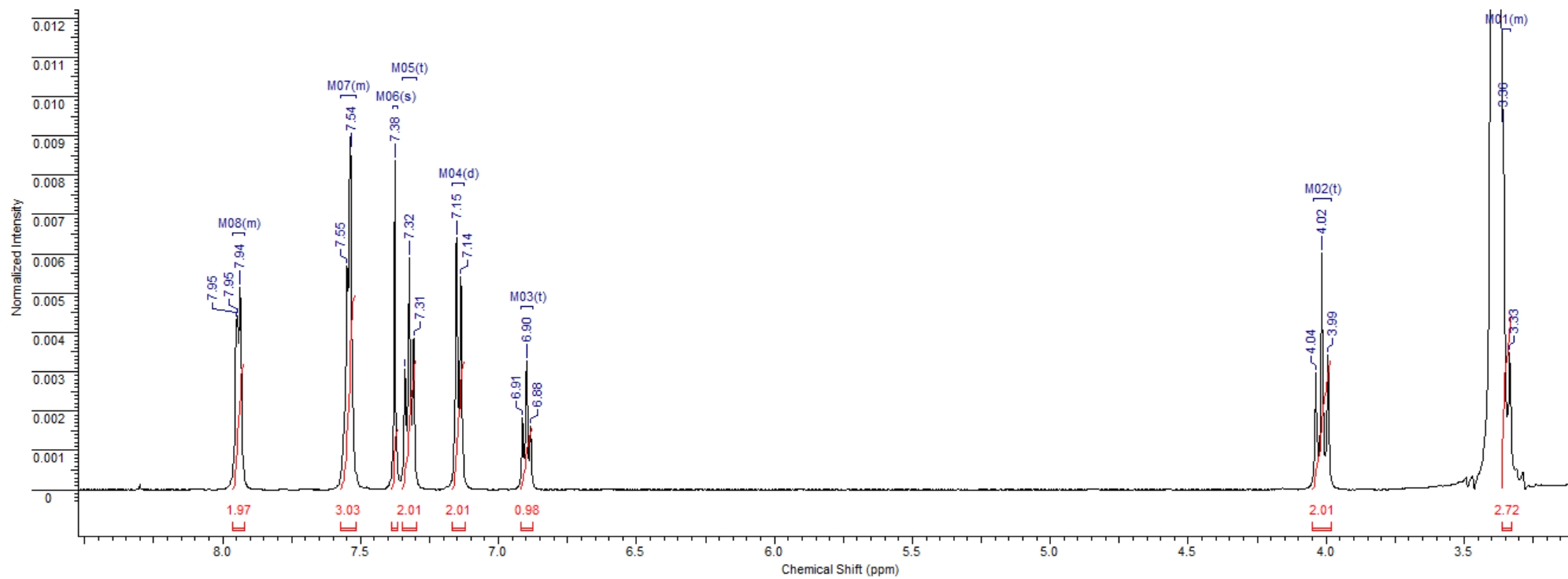


Рис. А.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-фенил-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83a**, 400 МГц, растворитель –  $\text{DMSO-d}_6$

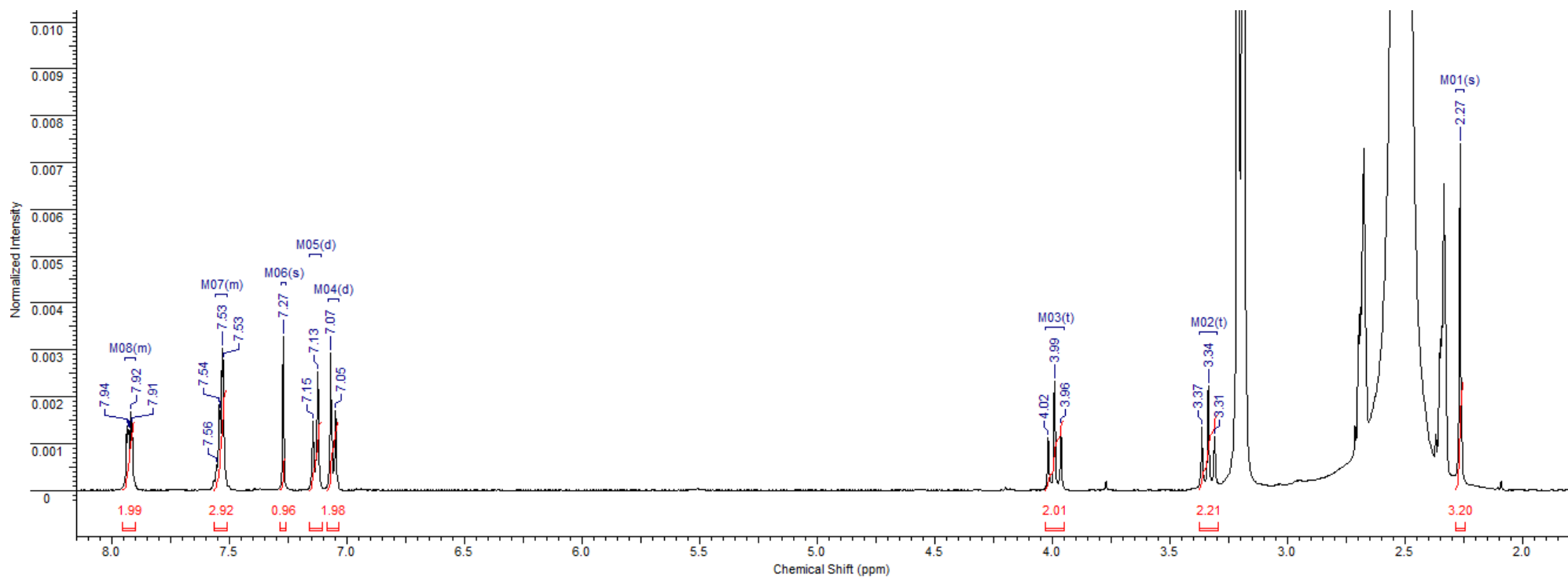


Рис. А.2. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-фенил-5-[1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]изоксазола **83b**, 400 МГц, растворитель – ДМСО-*d*<sub>6</sub>

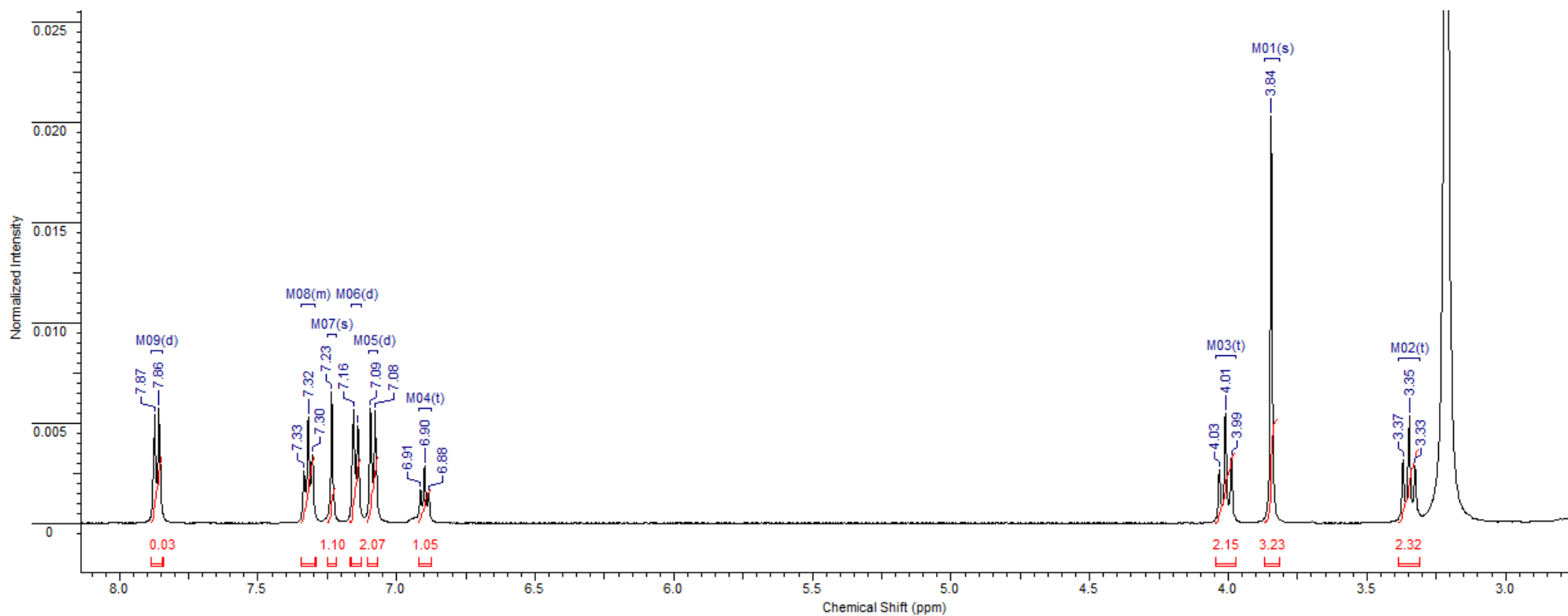


Рис. А.3. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-(4-метоксифенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83c**, 400 МГц, растворитель – ДМСО-d<sub>6</sub>

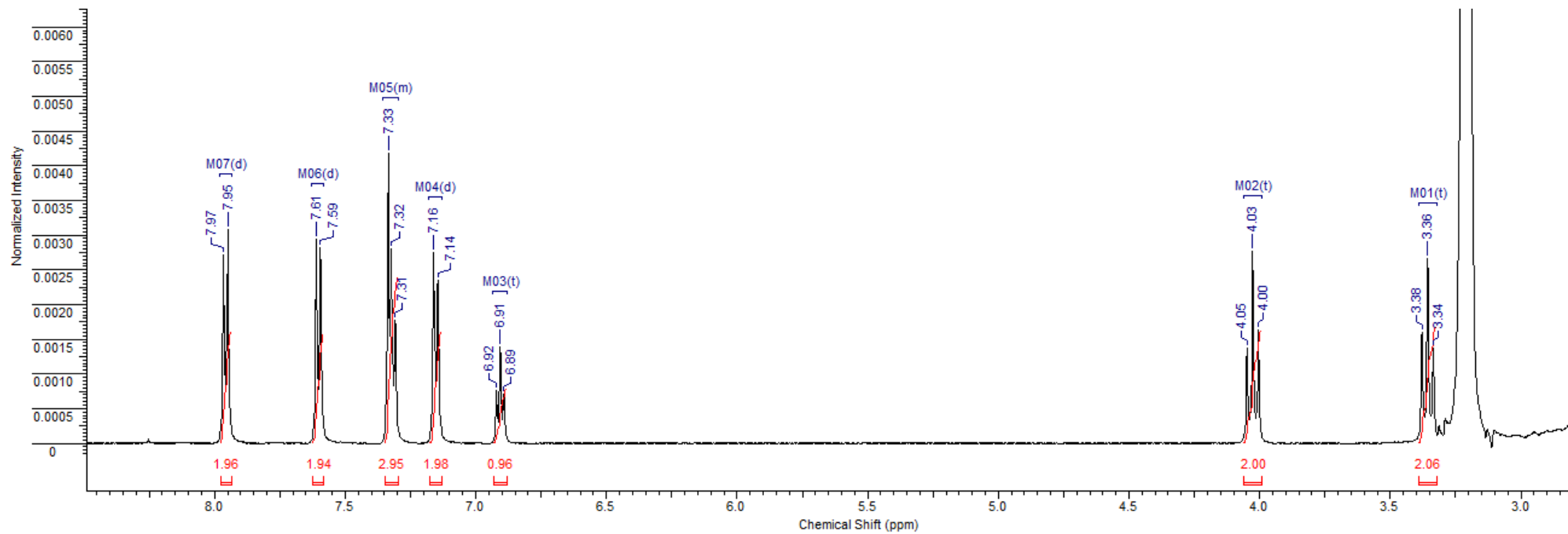


Рис. А.4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(4-хлорфенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83d**, 400 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

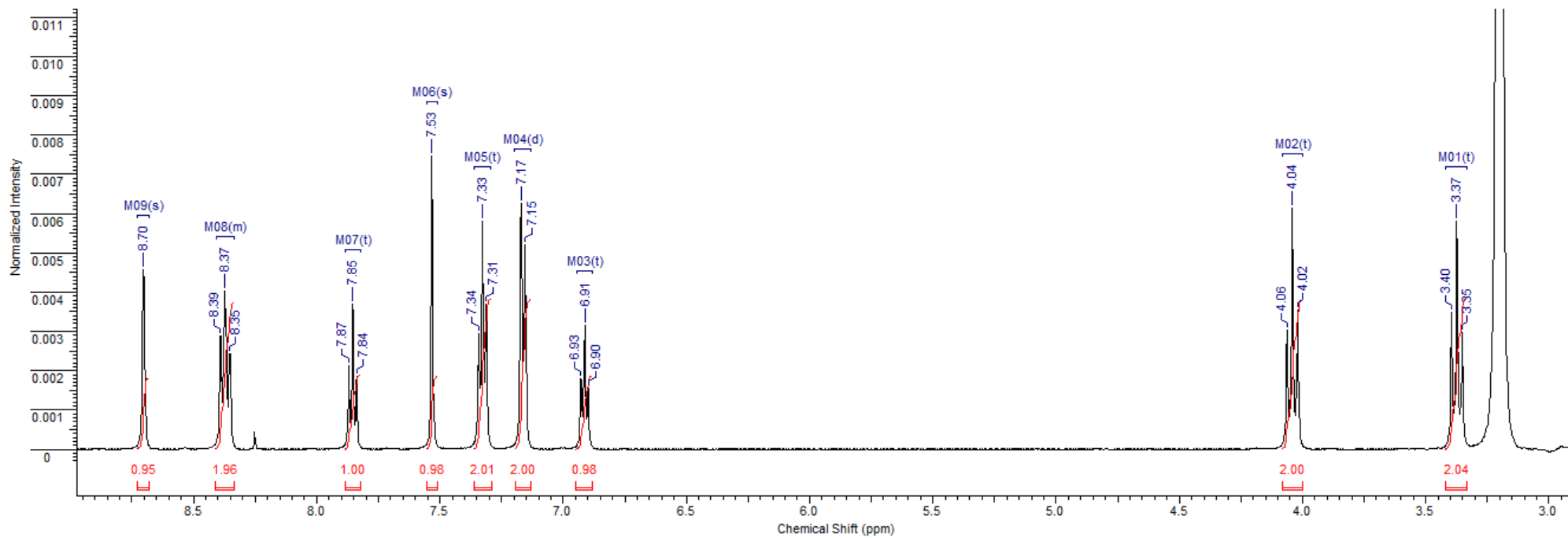


Рис. А.5. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-(3-нитрофенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83e**, 400 МГц, растворитель – ДМСО-d<sub>6</sub>

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Результаты ЯМР $^{13}\text{C}$ спектроскопии

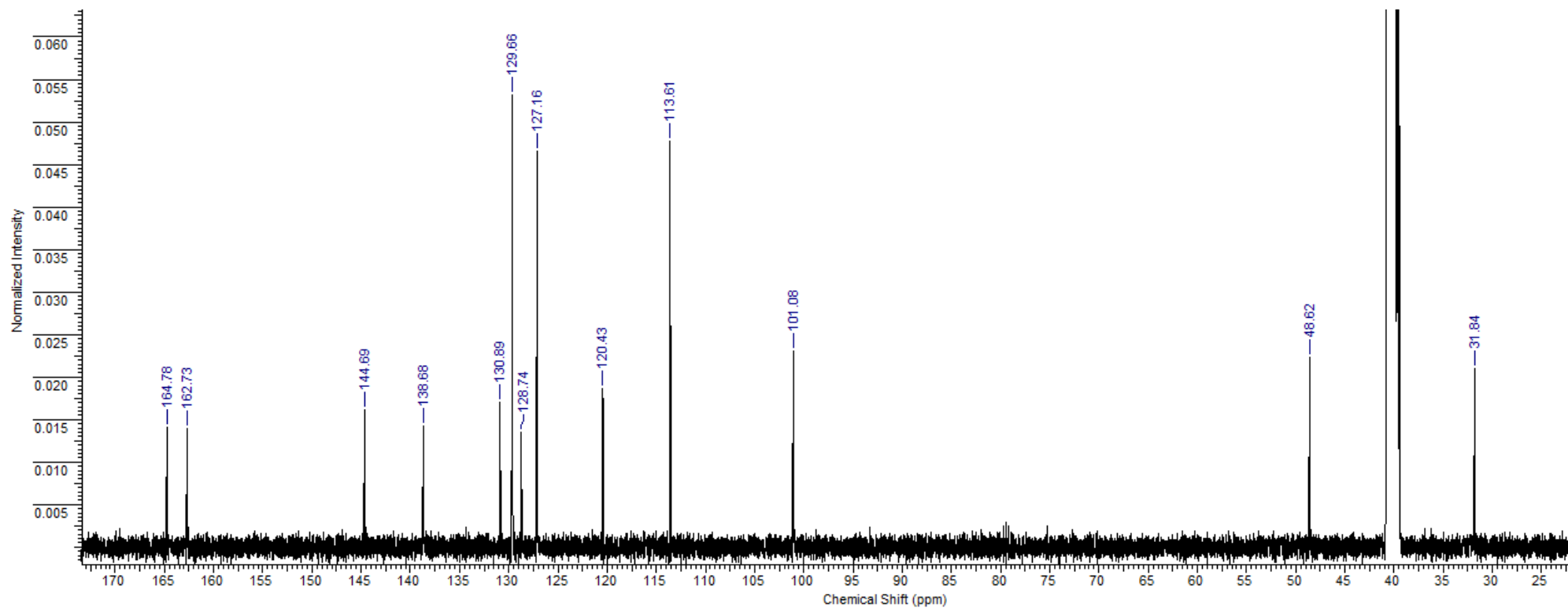


Рис. Б.1. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-фенил-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83a**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$



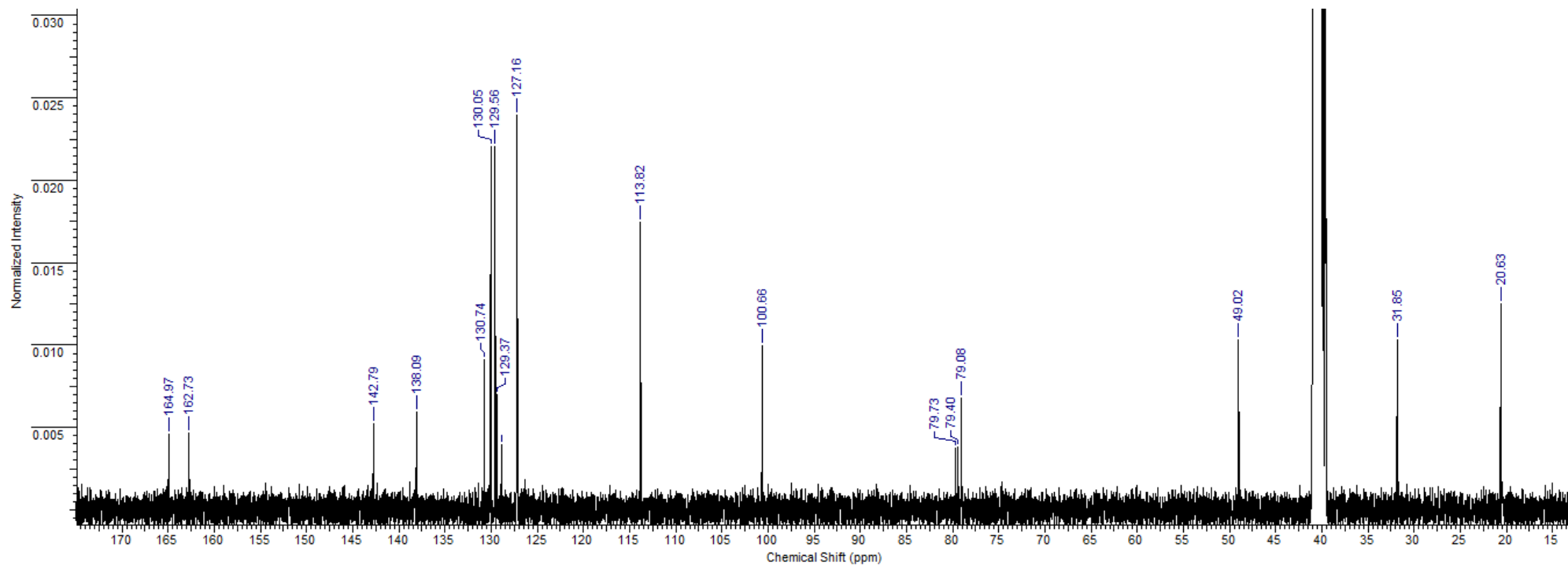


Рис. Б.2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-фенил-5-[1-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]изоксазола **83b**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

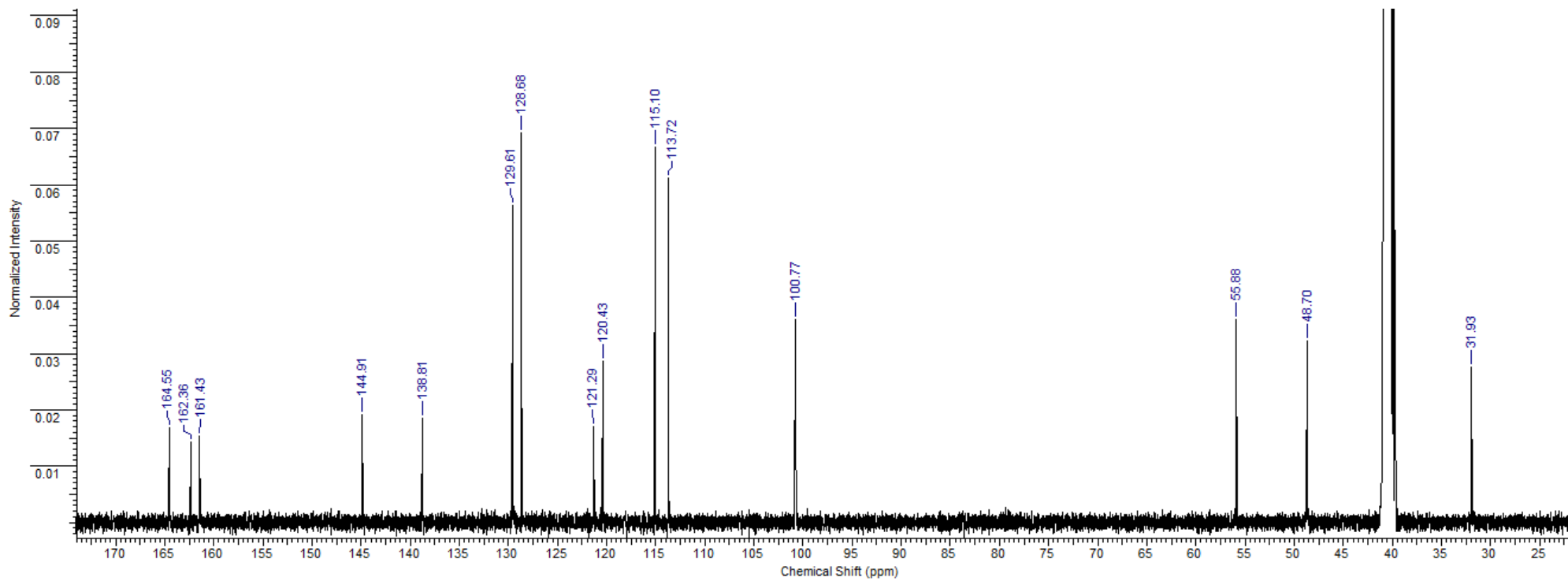


Рис. Б.3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-(4-метоксифенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83c**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

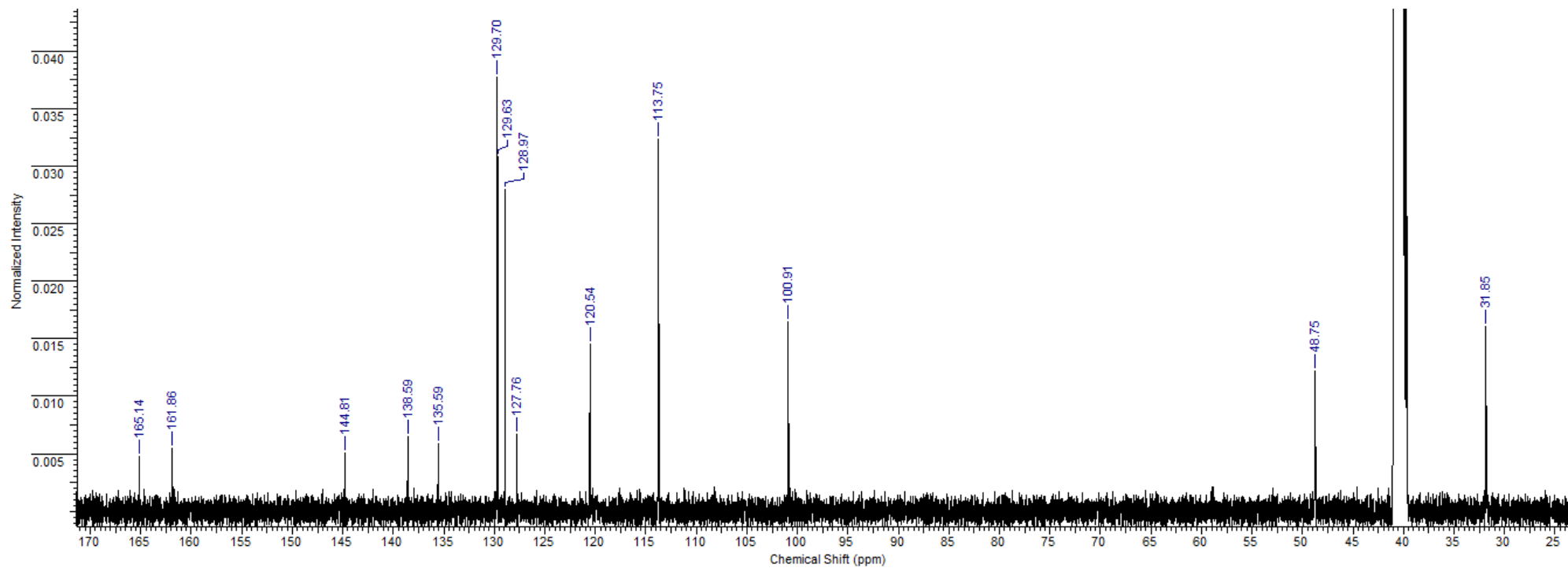


Рис. Б.4. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-(4-хлорфенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83d**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$

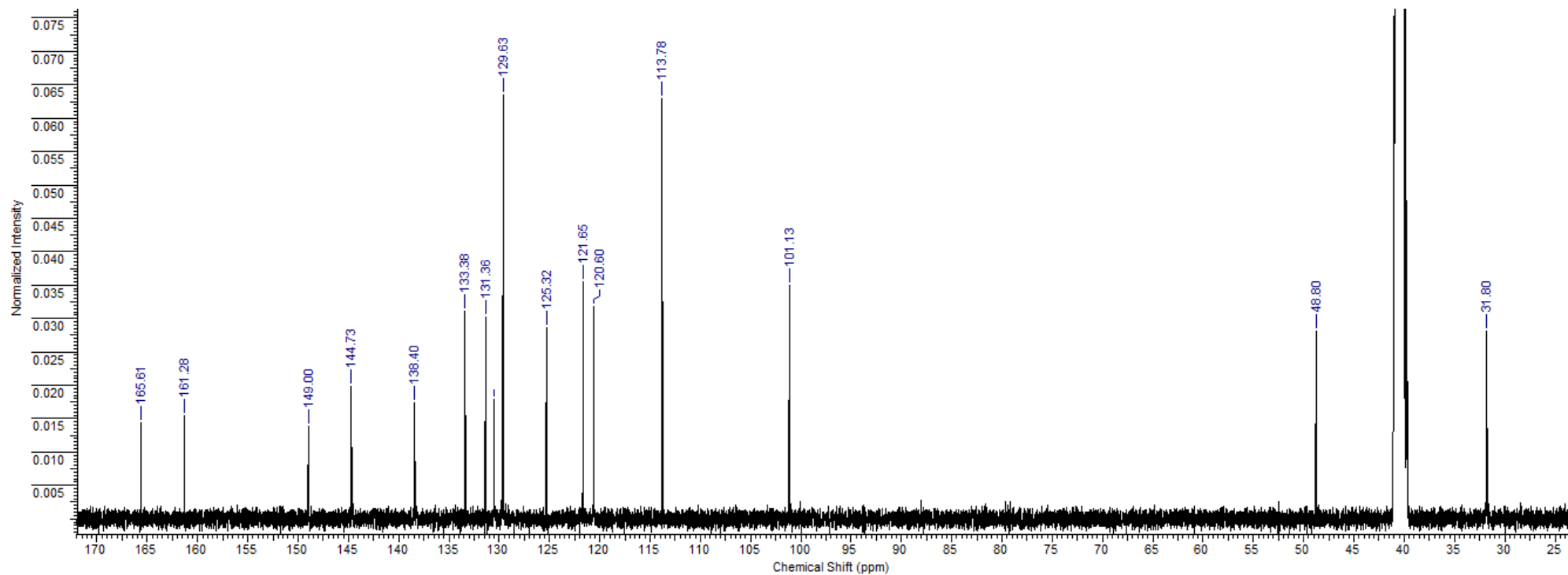


Рис. Б.5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  3-(3-нитрофенил)-5-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)изоксазола **83e**, 100 МГц, растворитель – ДМСО- $\text{d}_6$