

1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ НИТРОНОВ К МЕТИЛ {4-[(2E)-3-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)- ПРОП-2-ЕНОИЛ]ФЕНИЛ}КАРБАМАТУ

© 2021 г. А. В. Великородов^{a, b, *}, Э. Н. Кутлалиева^{a, b}, В. П. Осипова^c,
М. А. Половинкина^c, А. С. Зухайраева^b

^a ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

^b ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

^c ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»,
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, просп. Чехова, 41

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.2021 г.

После доработки 13.09.2021 г.

Принята к публикации 16.09.2021 г.

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитронов к метил {4-[(2E)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]-фенил} карбамату протекает регионаправленно и приводит к образованию соответствующих 2,3,4,5-тетразамещенных изоксазолидинов с высокими (85–90%) выходами.

Ключевые слова: метил {4-[(2E)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]фенил} карбамат, нитроны, 1,3-диполярное циклоприсоединение, 2,3,4,5-тетразамещенные изоксазолидины

DOI: 10.31857/S0514749222010074

ВВЕДЕНИЕ

Халконы являются ключевыми соединениями в синтезе разнообразных гетероциклических соединений [1, 2]. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения является эффективным методом регио- и стереоконтролируемого синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Данный способ позволяет построить сложные молекулы из доступных исходных веществ в одну стадию. Ранее нами изучены реакции циклоприсоединения к метил {4-[(2E)-3-R-проп-2-еноил]фенил} карбатам и метил N-{4-[2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-илиден)ацетил]фенил} карбамату нестабилизированных азометинилидов, образующихся *in situ* декарбоксилированием аддуктов α-аминокислот (саркозина, пролина) или бензиламина с кетонами (изатином, нингидрином), параформом при нагревании, с получением конденсированных и спиросочлененных полигетероциклических со-

единений с пирролидиновым и инденопирролизинным фрагментами [3–5]. Циклоприсоединением к метил 4-[2-(оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-илиден)-1-оксоэтил]фенилкарбамату 3,4-диметоксибензонитрилоксида, генерированного из оксима соответствующего альдегида в кипящем этаноле в присутствии N-хлорбензолсульфонамида натрия (хлорамина Б), получен метил 4-[3'-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-1H,4'H-спиро[индол-2,5'-изоксазол]-4'-илкарбонил]фенилкарбамат [6]. Исследовано циклоприсоединение α-2-метоксиарилнитронов к нитростиролам и халконам и установлено, что в первом случае образуются два геометрических изомера, а во втором – только один циклоаддукт [7]. Введение в реакцию с халконами нитронов (азометиноксидов) позволяет получить производные изоксазолидина, проявляющие широкий спектр биологической активности, среди которых найдены соединения, проявляющие противогрибковую, антиканцерогенную, противови-

русную, антибактериальную и противовоспалительную активность [8–10].

Важной особенностью 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов к 1,2-замещенным алкенам является одностадийное формирование трех новых стереогенных центров [11].

[2+3]-Циклоприсоединение к халконам нитронов, полученных окислением соответствующих гомоаллиламинов пероксидом водорода в присутствии дигидрата вольфрамата натрия [12, 13], ранее практически не изучалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучено циклоприсоединение к метил {4-[(2*E*)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]фенил}карбамату (**1**) нитронов **2–8**. Реакцию осуществляли при кипячении в толуоле. Найдено, что реакция завершается через 10 ч, протекает регио-направленно и приводит к получению соответствующих 2,3,4,5-тетразамещенных изоксазолидинов **10–16** с высокими (85–90%) выходами (схема 1).

Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , спектроскопии.

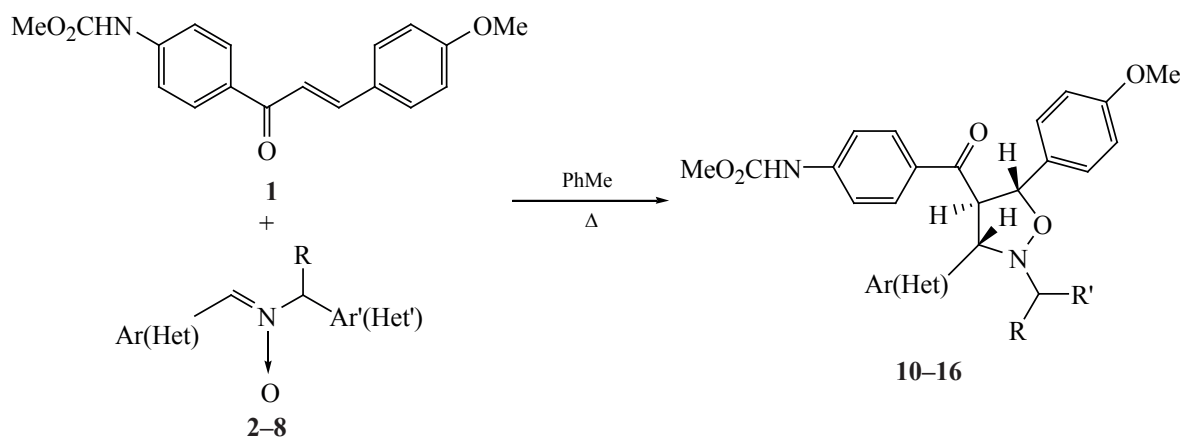
В ИК спектрах циклоаддуктов **10–16** исчезают полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}\rightarrow\text{O}$ в области 1557–1598 и 1122–1156 cm^{-1} , характерные для исходных нитронов, но

в то же время присутствуют полосы поглощения в области 3310–3325, 1708–1714 cm^{-1} соответственно $\text{C}=\text{O}$, NH групп. В ИК спектрах соединений **10–15**, кроме того, присутствуют полосы поглощения в области 1636–1650 cm^{-1} , обусловленные валентными колебаниями $\text{C}=\text{C}$ связей аллильного фрагмента.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **10–16** исчезают дублетные сигналы олефиновых протонов в области 7.26 и 7.49 м.д., характерные для исходного халкона, в то же время наряду с сигналами других протонов имеются два дублетных сигнала (δ 5.59–5.61, 5.30–5.32 м.д.) соответственно при атомах C^3 , C^5 и дублет дублетный сигнал при атоме C^4 (δ 4.40–4.42 м.д.) изоксазолидинового цикла.

Региохимия циклоаддуктов **10–16** подтверждена методами COSY, NOESY и HMBC. Так, в спектре COSY соединения **10** присутствует кросс-пик дублетного сигнала протона H^3 (δ 5.60 м.д.) с сигналом атома C^3 (δ 72.2 м.д.). Дублетный сигнал протона H^5 (δ 5.30 м.д.) и дублет дублетный сигнал протона H^4 имеют соответственно кросс-пики с сигналами атома C^4 (δ 86.1 м.д.) и атома C^5 (δ 69.0 м.д.). В спектре HMBC наблюдается кросс-пик протона H^3 (δ 5.60 м.д.) с атомом углерода карбонильной группы (δ 197.7 м.д.). Аналогичные кросс-пики наблюдаются в двумерных спектрах ЯМР других циклоаддуктов, что свидетельствует в пользу региохимии соединений **10–16**, указанной на схеме 1.

Схема 1



Ar = Ph, R = 3-бутен-1-ил, R' = 2-тиен-1-ил (**2**, **10**); Ar = Ph, R = R' = 1-аллилциклогексил (**3**, **11**);
 Ar = Ph, R = 3-бутен-1-ил, 4-пиридин-1-ил (**4**, **12**); Ar = Ph, R = 3-бутен-1-ил, R' = 1-(4-метоксифенил) (**5**, **13**);
 Ar = 2-фуран-1-ил, R = 3-бутен-1-ил, R' = 2-тиен-1-ил (**6**, **14**); Ar = Ph, R = 3-бутен-1-ил, R' = Ph (**7**, **15**);
 Ar = Ph, R = R' = *i*-Pr (**8**, **16**).

Стереохимия циклоаддуктов **10–16** подтверждается спектрами NOESY, а также небольшими величинами констант спин-спинового взаимодействия (5.7, 8.9–9.0 Гц) протонов изоксазолидинового цикла. В спектре NOESY соединения **10** имеются сильные взаимодействия пространственно сближенных протонов H^3 и H^5 и слабые взаимодействия протонов H^3 и H^4 . Небольшие величины констант $J^{3,4}$, $J^{4,5}$ свидетельствуют в пользу *транс*-геометрии заместителей, что не противоречит литературным данным [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC получены на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500, 126 МГц) в $DMCO-d_6$. Спектры ЯМР ^{13}C записаны при полном подавлении спин-спинового взаимодействия C–H. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUMFT-02 (Россия) в интервале 4000–400 cm^{-1} в KBr. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах иода. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Alfa Aesar» (США). Синтез нитронов **2–8** осуществляли по методике [7].

Метил N-[4-({5-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-[1-(2-тиенил)-3-бутенил]}тетрагидро-4-изоксазолил)карбонил)фенил]карбамат (10). Смесь 0.311 г (1 ммоль) метил {4-[(2*E*)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]фенил}карбамата (**1**), 0.275 г (1 ммоль) *N*-оксида *N*-бензилиден-1-(тиофен-2-ил)бут-3-ен-1-амин (**2**) в 10 мл безводного толуола кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли на ротационном испарителе, остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и очищали на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–гексан, 2:1). Получили 0.48 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–131°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 1710 (C=O), 1640 (C=C), 1615, 1575, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.46–2.52 м (1H, CH_2 –CH=CH₂), 2.66–2.71 м (1H, CH_2 –CH=CH₂), 3.71 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 3.83 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 4.40 д.д (1H, H^4 , J 5.7, 8.9 Гц), 5.06 д.д (1H, $H^{чис}$, CH_2 –CH=CH₂, J 10.1, 17.1 Гц), 5.17 д.д (1H, $H^{транс}$,

CH_2 –CH=CH₂, J 10.1, 17.1 Гц), 5.30 д (1H, H^5 , J 8.9 Гц), 5.43–5.53 м (1H, CH_2 –CH=CH₂), 5.59 д (1H, H^3 , J 5.7 Гц), 6.85 д (1H, 2-тиенил, J 5.0 Гц), 7.06 т (1H, 2-тиенил, J 5.0 Гц), 7.10–7.17 м (4H_{аром}), 7.20 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.23 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.34 д (1H, 2-тиенил, J 5.0 Гц), 7.38–7.41 м (3H_{аром}), 7.42 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.97 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 9.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.9 (CH₂), 52.7 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 69.3 (C⁴), 59.3 (CH), 72.1 (C³), 86.4 (C⁵), 117.0 (CH₂), 112.2, 116.3, 126.6, 126.8, 128.2, 128.8, 129.8, 130.1, 130.4, 135.6, 136.2, 138.3, 139.2, 158.4 (C_{аром}), 137.2 (CH₂CH=CH₂), 154.05 (NHCO₂Me), 197.7 (C=O). Найдено, %: C 69.39; H 5.31; N 4.62. C₃₃H₃₂N₂O₅S. Вычислено, %: C 69.72; H 5.63; N 4.93.

Метил N-(4-[2-(1-аллилциклогексил)-3-бензил-5-(4-метоксифенил)тетрагидро-4-изоксазолил]карбонил)фенил]карбамат (11) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 0.257 г (1 ммоль) *N*-оксида *N*-бензилиден(1-аллилциклогексил-1)-амин (**3**). Выход 0.51 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 134–136°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2: 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (NH), 1710 (C=O), 1636 (C=C), 1610, 1585, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.65–0.75 м (2H, CH₂, циклогексил), 1.15–1.25 м (5H, CH₂, циклогексил), 1.44–1.47 м (2H, CH₂, циклогексил), 1.66–1.75 м (1H, CH₂, циклогексил), 2.78–2.81 м (1H, CH₂Ph), 2.95–2.98 (1H, CH₂Ph), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 4.42 д.д (1H, H^4 , J 5.7, 9.0 Гц), 4.92–4.95 м (2H, CH_2 –CH=CH₂), 4.98 д.д (1H, $H^{чис}$, CH_2 –CH=CH₂, J 10.1, 17.1 Гц), 5.15 д.д (1H, $H^{транс}$, CH_2 –CH=CH₂, J 10.1, 17.1 Гц), 5.30 д (1H, H^5 , J 9.0 Гц), 5.35–5.40 м (1H, CH_2 –CH=CH₂), 5.60 д (1H, H^3 , J 5.7 Гц), 7.08 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.18 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.35 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.43–7.48 м (6H_{аром}), 7.90 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 9.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.2, 25.9, 35.8 (CH₂, циклогексил), 38.1 (CH₂–CH=CH₂), 39.9 (CH₂Ph), 52.6 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 56.2 (N–C), 69.0 (C⁴), 72.3 (C³), 86.1 (C⁵), 112.2, 115.4, 125.4, 126.1, 128.1, 128.5, 129.4, 130.4, 135.1, 137.6, 139.5, 159.1 (C_{аром}), 124.3 (CH₂–CH=CH₂), 136.3 (CH₂–CH=CH₂), 154.05 (NHCO₂Me), 197.7 (C=O). Найдено, %: C 74.03; H 6.83; N 4.70. C₃₅H₄₀N₂O₅. Вычислено, %: C 73.94; H 7.04; N 4.93.

Метил *N*-[4-({5-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-[1-(4-пиридинил)-3-бутенил]тетрагидро-4-изоксазолил}карбонил)фенил]карбамат (12) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 1 ммоль *N*-оксида *N*-бензилиден-1-(пиридин-4-ил)бут-3-ен-1-амина (**4**). Выход 0.49 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 140–142°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310 (NH), 1708 (C=O), 1650 (C=C), 1612, 1585, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.46–2.51 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 2.66–2.74 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 4.02–4.07 м (1H, H_{трет}), 4.42 д.д (1H, H⁴, *J* 5.7, 9.0 Гц), 5.03 д.д (1H, H^{чис}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.2, 16.9 Гц), 5.17 д.д (1H, H^{транс}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.2, 16.9 Гц), 5.31 д (1H, H⁵, *J* 9.0 Гц), 5.40–5.50 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 5.59 д (1H, H³, *J* 5.7 Гц), 7.08 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.12–7.15 м (2H_{аром}), 7.20 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.23–7.27 м (2H_{аром}), 7.37–7.45 м (4H_{аром}), 7.48 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 8.58 д (2H_{аром}, *J* 5.7 Гц), 9.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 37.4 (CH₂–CH=CH₂), 52.1 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 69.0 (C⁴), 61.3 (CHN), 72.2 (C³), 86.2 (C⁵), 112.2, 115.8, 122.5, 123.9, 126.6, 127.5, 128.17, 129.4, 130.1, 130.5, 137.5, 139.4, 144.1, 148.3, 158.8 (C_{аром}), 119.4 (CH₂–CH=CH₂), 134.6 (CH₂–CH=CH₂), 154.8 (NHCO₂Me), 197.7 (C=O). Найдено, %: C 72.28; H 5.54; N 7.32. C₃₄H₃₃N₃O₅. Вычислено, %: C 72.47; H 5.86; N 7.46.

Метил *N*-[4-(1-{5-(4-метоксифенил)-2-[1-(4-метоксифенил)-3-бутенил]-3-фенилтетрагидро-4-изоксазолил}карбонил)фенил]карбамат (13) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 1 ммоль *N*-оксида *N*-бензилиден-1-(4-метоксифенил)бут-3-ен-1-амина (**5**). Выход 0.52 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 149–152°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3313 (NH), 1714 (C=O), 1638 (C=C), 1610, 1580, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.46–2.51 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 2.67–2.74 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 3.83 с (3H, OMe), 3.86–3.89 м (1H, H_{трет}), 4.42 д.д (1H, H⁴, *J* 5.7, 9.0 Гц), 5.07 д.д (1H, H^{чис}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.1, 17.1 Гц), 5.19 д.д (1H, H^{транс}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.1, 17.1 Гц), 5.32 д (1H, H⁵, *J* 9.0 Гц), 5.43–5.53 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 5.61 д

(1H, H³, *J* 5.7 Гц), 6.57 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 6.98 д (1H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.10 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.12–7.15 м (1H_{аром}), 7.18 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.23 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.37 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.39–7.43 м (5H_{аром}), 7.46 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.97 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 9.57 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 38.1 (CH₂–CH=CH₂), 52.64 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 69.1 (C⁴), 61.98 (CHN), 72.4 (C³), 86.2 (C⁵), 112.1, 113.5, 116.6, 126.6, 126.9, 127.5, 128.2, 128.9, 129.5, 130.5, 132.7, 135.6, 137.5, 139.4, 159.0, 159.2 (C_{аром}), 119.7 (CH₂–CH=CH₂), 134.5 (CH₂–CH=CH₂), 154.9 (NHCO₂Me), 197.7 (C=O). Найдено, %: C 72.69; H 5.78; N 4.63. C₃₆H₃₆N₂O₈. Вычислено, %: C 72.97; H 6.08; N 4.73.

Метил *N*-[4-({3-(2-фурил)-5-(4-метоксифенил)-2-[1-(2-тиенил)-3-бутенил]тетрагидро-4-изоксазолил}карбонил)фенил]карбамат (14) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 1 ммоль *N*-оксида *N*-(фуран-2-илметил)-1-(тиофен-2-ил)-бут-3-ен-1-амина (**6**). Выход 0.49 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 133–135°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3323 (NH), 1711 (C=O), 1640 (C=C), 1610, 1580, 1570 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.46–2.51 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 2.66–2.73 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 3.83–3.88 м (1H, H_{трет}), 4.41 д.д (1H, H⁴, *J* 5.6, 8.9 Гц), 5.08 д.д (1H, H^{чис}, CH₂–CH=CH₂, *J* 9.8, 16.8 Гц), 5.17 д.д (1H, H^{транс}, CH₂–CH=CH₂, *J* 9.8, 16.8 Гц), 5.31 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 5.43–5.50 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 5.60 д (1H, H³, *J* 5.6 Гц), 6.11 т (1H_{аром}, *J* 3.3 Гц), 6.49 д (1H_{аром}, *J* 3.3 Гц), 6.89 д (1H_{аром}, *J* 3.6 Гц), 7.06 т (1H_{аром}, *J* 3.6 Гц), 7.14 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.20 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.34 д (1H_{аром}, *J* 3.6 Гц), 7.36 д (1H_{аром}, *J* 3.3 Гц), 7.41 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.49 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 8.01 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 9.57 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 31.3 (CH₂–CH=CH₂), 52.7 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 57.3 (C_{трет}), 69.0 (C⁴), 72.2 (C³), 86.2 (C⁵), 112.5, 113.4, 116.8, 117.9, 126.6, 127.0, 127.7, 128.8, 129.9, 135.2, 136.5, 145.7, 152.2, 159.1 (C_{аром}), 117.0 (CH₂–CH=CH₂), 137.3 (CH₂–CH=CH₂), 154.9 (NHCO₂Me), 197.8 (C=O). Найдено, %: C 66.37; H 5.23; N 4.83. C₃₁H₃₀N₂O₆S. Вычислено, %: C 66.67; H 5.38; N 5.02.

Метил *N*-(4-{5-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(1-фенил-3-бутенил)тетрагидро-4-изоксазо-

лил]карбонил}фенил)карбамат (15) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 1 ммоль *N*-оксида *N*-бензилиден-1-фенилбут-3-ен-1-амин (**7**). Выход 0.50 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–153°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH), 1708 (C=O), 1636 (C=C), 1612, 1585, 1572 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.45–2.50 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 2.65–2.74 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 3.84–3.87 м (1H, H_{трет}), 4.42 д.д (1H, H⁴, *J* 5.7, 9.0 Гц), 5.06 д.д (1H, H_{цис}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.1, 17.1 Гц), 5.17 д.д (1H, H_{транс}, CH₂–CH=CH₂, *J* 10.1, 17.1 Гц), 5.33 д (1H, H⁵, *J* 9.0 Гц), 5.44–5.50 м (1H, CH₂–CH=CH₂), 5.61 д (1H, H³, *J* 5.7 Гц), 7.08 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.13–7.16 м (1H_{аром}), 7.20 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.23–7.37 м (9H_{аром}), 7.40 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.50 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.98 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 9.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 38.2 (CH₂–CH=CH₂), 55.6 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 69.0 (C⁴), 62.0 (C_{трет}), 72.3 (C³), 86.3 (C⁵), 112.2, 115.9, 127.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.3, 129.5, 130.4, 138.5, 140.2, 141.1, 159.1 (C_{аром}), 120.2 (CH₂–CH=CH₂), 135.0 (CH₂–CH=CH₂), 154.9 (NHCO₂Me), 197.7 (C=O). Найдено, %: C 74.61; H 5.87; N 4.72. C₃₅H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: C 74.73; H 6.05; N 4.98.

Метил *N*-(4-{2-(1-изопропил-2-метилпропил)-5-(4-метоксифенил)-3-фенилтетрагидро-4-изоксазолил]карбонил}фенил)карбамат (16) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.311 г (1 ммоль) халкона (**1**) и 1 ммоль *N*-оксида *N*-бензилиден-2,4-диметилпентан-3-амин (**8**). Выход 0.46 г (87%), бесцветные кристаллы, т.пл. 148–151°C (силикагель, этилацетат–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 1710 (C=O), 1605, 1590, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.03 д (12H, 4CH₃, *J* 6.2 Гц), 1.16–1.23 м (2H, 2CHMe₂), 2.35 т (1H, H_{трет}, *J* 5.4 Гц), 3.70 с (3H, NHCO₂Me), 3.72 с (3H, OMe), 4.41 д.д (1H, H⁴, *J* 5.6, 8.9 Гц), 5.32 д (1H, H⁵, *J* 8.9 Гц), 5.60 д (1H, H³, *J* 5.6 Гц), 7.08 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.18 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.34–7.40 м (4H_{аром}), 7.45 д (1H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.47–7.56 м (2H_{аром}), 7.98 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 9.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.9 (2Me), 21.1 (2Me), 30.2 (2CH), 52.5 (NHCO₂Me), 55.2 (OMe), 69.1 (C⁴), 72.4 (C³), 68.3 [CH(*i*-Pr)₂], 86.2 (C⁵),

112.2, 116.4, 125.1, 125.3, 126.8, 128.8, 130.2, 134.0, 139.1, 139.5, 159.1 (C_{аром}), 155.3 (NHCO₂Me), 197.9 (C=O). Найдено, %: C 72.25; H 6.87; N 5.05. C₃₂H₃₈N₂O₅. Вычислено, %: C 72.45; H 7.17; N 5.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

транс-Стереохимия диполярофила, роль которого выполняет халкон **1**, сохраняется в циклоаддуктах **10–16**.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-03-00006 А.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Великородов Анатолий Валериевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

Кутлалиева Эльвина Нуриддиновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9712-4223>

Осипова Виктория Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2054-4956>

Половинкина Мария Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9029-8223>

Зухайраева Айшат Султановна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4690-6137>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Великородов А.В., Степкина Н.Н. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 1797–1800. [Velikorodov A.V., Stepkina N.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1788–1791.] doi 10.1134/S1070428016120137
2. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л., Степкина Н.Н. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1631–1637. [Velikorodov A.V., Ionova V.A., Temirbulatova S.I., Titova O.L., Stepkina N.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1610–1616.] doi 10.1134/S1070428013110080
3. Великородов А.В., Степкина Н.Н., Половинкина М.А., Осипова В.П. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1103–1109. [Velikorodov A.V., Stepkina N.N., Polovinkina M.A., Osipova V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 999–1004.] doi 10.1134/S1070428019070157
4. Великородов А.В., Степкина Н.Н. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 1797–1800. [Velikorodov A.V., Stepkina N.N. *Russ.*

- J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1788–1791.] doi 10.1134/S1070428016120137
5. Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Кривошеев О.О., Титова О.Л. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 409–411. [Velikorodov A.V., Poddubnyi O.Yu., Krivosheev O.O., Titova O.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 402–404.] doi 10.1134/S1070428011030122
 6. Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Куанчалиева А.К., Кривошеев О.О. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 1816–1819. [Velikorodov A.V., Poddubnyi O.Yu., Kuanchaliev A.K., Krivosheev O.O. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1826–1829.] doi 10.1134/S1070428010120092
 7. Sridharan V., Muthusubramanian S., Sivasubramanian S., Polborn K. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 8881–8892. doi 10.1016/j.tet.2004.07.021
 8. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Дегтярев О.В., Титова О.Л. *Хим. фарм. журн.* **2010**, *44*, 15–18. [Velikorodov A.V., Kovalev V.B., Degtyarev O.V., Titova O.L. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 536–539.] doi 10.1007/s11094-011-0513-2
 9. Chiacchio M.A., Giofrè S.V., Romeo R., Romeo G., Chiacchio U. *Curr. Org. Syn.* **2016**, *13*, 726–749. doi 10.2174/1570179412666150914195807
 10. Kumar K.R.R., Mallesha H., Rangappa K.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 613–619. doi 10.1016/S0223-5234(03)00077-1
 11. Alibes R., Blanco P., de March P., Fugueredo M., Font J., Alvarez-Larena A., Piniella J.F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 523–525. doi 10.1016/S0040-4039(02)02587-X
 12. Зубков Ф.И. Дис. ... канд. хим. наук. Москва. **2000**.
 13. Варламов А.В., Турчин К.Ф., Чернышёв А.И., Зубков Ф.И., Борисова Т.Н. *ХГС.* **2000**, *36*, 703–704. [Varlamov A.V., Turchin K.F., Chernyshev A.I., Zubkov F.I., Borisova T.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 621–622.] doi 10.1007/BF02290861

1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Methyl {4-[(2E)-3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-enoyl]phenyl}carbamate

A. V. Velikorodov^{a, b, *}, E. N. Kutlalieva^{a, b}, V. P. Osipova^c,
M. A. Polovinkina^c, and A. S. Zukhairaeva^b

^a Astrakhan State University, pl. Shahumyan, 1, Astrakhan, 414000 Russia

^b Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

^c Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Chekhova, 41, Rostov-on-Don, 344006 Russia

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received August 16, 2021; revised September 13, 2021; accepted September 16, 2021

1,3-Dipolar cycloaddition of nitrones to methyl {4-[(2E)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-enoyl] phenyl} carbamate proceeds regiodirectionally and leads to the formation of the corresponding 2,3,4,5-tetrasubstituted isoxazolidines in high (85–90%) yields.

Keywords: methyl {4-[(2E)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-enoyl]phenyl} carbamate, nitrones, 1,3-dipolar cycloaddition, 2,3,4,5-tetrasubstituted isoxazolidines