

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ 4-[(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-3,5-ДИМЕТИЛИЗОКСАЗОЛОВ

© Л. А. Баева^{1,*}, Л. Ф. Бикташева¹, А. А. Фатыхов¹, Н. Ф. Галимзянова^{2,**}

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71

² Уфимский институт биологии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 69

E-mail: * sulfur@anrb.ru; ** galnailya@yandex.ru

Поступила в Редакцию 4 августа 2022 г.
После доработки 18 октября 2022 г.
Принята к публикации 26 октября 2022 г.

*При взаимодействии доступных 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионон с гидроксиламином в этаноле под действием микроволнового излучения или без него получены ранее неизвестные 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолы. Установлено, что проведение гетероциклизации в условиях микроволнового воздействия позволяет сократить продолжительность реакции до 15 мин и повысить выходы до 89–95%. Найдено, что 4-[(бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол проявляет противогрибковую активность по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani* и *Fusarium oxysporum*.*

Ключевые слова: 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол; 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион; гетероциклизация; гидроксилламин солянокислый; микроволновое излучение; фунгицидная активность

DOI: 10.31857/S0044461822070143; EDN: DOCROW

Функционализированные изоксазолы активно используются в медицине и сельском хозяйстве. Замещенные изоксазолы входят в состав ветеринарных препаратов, гербицидов, пестицидов, а также фунгицидов гимексазол, пиризоксазол, оксатиапипролин, дразоксолон [1, 2]. Соединения класса изоксазолов зарекомендовали себя как эффективные вещества в борьбе с грибковыми заболеваниями растений [2–5]. В последние годы разработаны различные подходы к получению изоксазолов с алкил(арил)сульфанильными или алкил(арил)сульфонильными фрагментами [6–10], отмечена перспективность исследования данных соединений в качестве антимикробных [2]

и фунгицидных средств [9, 10]. Выявлено, что изоксазолы с диарилсульфонильными заместителями [9] проявляют большую активность, чем аналогичные соединения с диарильными фрагментами, а серосодержащие изоксазолы [10] по антимикробным свойствам превосходят серосодержащие пиразолы.

Цель работы — синтез новых (алкилсульфанил)-содержащих изоксазолов вовлечением доступных 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионон — продуктов трехкомпонентной конденсации ацетилацетона с формальдегидом и тиолами — в реакцию с гидроксиламином под действием микроволнового излучения. Исследование фунгицидной активности

полученных соединений по отношению к фитопатогенным грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani* и *Fusarium oxysporum*.

Экспериментальная часть

Синтез исследуемых соединений. Реакции осуществляли в реакторе для микроволнового синтеза Discover system 908010 (CEM Matthews NC) с максимальной мощностью излучения 300 Вт и частотой 2455 МГц. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 , внутренний стандарт — остаточные сигналы растворителя (7.27 м. д. для ядер ^1H , 77.1 м. д. для ядер ^{13}C). Контроль полноты протекания реакций, чистоты и индивидуальности соединений проводили методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Хромос 1000 (ОО «Хромос»), колонка 1 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель — гелий. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполем в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (95:5). Элементный анализ выполняли на CHNS-анализаторе Euro EA 3000 (HEKAtech GmbH). Хроматографическое разделение осуществляли на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). В качестве растворителей использовали этиловый спирт (х.ч., АО «Башспирт»), гексан, этилацетат, хлороформ (х.ч., АО «ЭКОС-1»). Растворители очищали по стандартным методикам.* В работе использовали солянокислый гидроксилламин (ч.д.а., АО «Реахим») без очистки. Пентан-2,4-дионы (1а–ж) синтезировали по методике, описанной в работе [11], соединения (3)–(5) — по методикам [12]. Индивидуальность реагентов (3)–(5) подтверждали методами элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии, их спектральные характеристики соответствовали литературным [12].

Общая методика получения 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолов (2а–ж). а) К раствору 1.5 ммоль соединения (1а–ж) в 10 мл этанола при перемешивании добавляли раствор 1.8 ммоль солянокислого гидроксилламина в 0.5 мл воды. Реакционную

смесь кипятили в течение 5 ч, после чего разбавляли водой ~1:8, продукт реакции экстрагировали хлороформом (3 × 20 мл). Экстракты промывали водой (2 × 10 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — этилацетат–гексан, 1:5).

б) Синтез под воздействием микроволнового излучения проводили в реакционном сосуде объемом 10 мл. К раствору 0.5 ммоль соединения (1а–ж) в 5 мл этанола добавляли 0.6 ммоль солянокислого гидроксилламина и перемешивали при температуре 78°C в течение 5 мин. Мощность микроволнового излучения изменялась от 50 Вт в начале реакции до 4–5 Вт при достижении температуры 78°C. Время достижения указанной температуры составляло 30 с. После завершения реакции продукт обрабатывали аналогично методу а.

4-[(Этилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2а). Выход 0.23 г (88%, а), 0.082 г (95%, б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2968, 2927, 2870, 1637 ($\text{C}=\text{N}$), 1452, 1423, 1375, 1267, 1240, 1195, 1041, 977, 889, 738. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J = 7.4$ Гц), 2.28 с (3H, CH_3C^3), 2.35 с (3H, CH_3C^5), 2.45 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J = 7.4$ Гц), 3.44 с (2H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.09, 10.98 (CH_3C^3 , CH_3C^5), 14.37 (CH_3CH_2), 23.20, 25.50 (CH_2SCH_2), 110.62 (C^4), 159.59 (C^5), 165.71 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 172 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (47), 213 [$\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (100).

Найдено (%): С 56.09, Н 7.62, N 8.10, S 18.78.
 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NOS}$.

Вычислено (%): С 56.10, Н 7.65, N 8.18, S 18.72.

4-[(2-Пропилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2б). Выход 0.23 г (82%, а), 0.084 г (91%, б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2960, 2927, 2866, 1637 ($\text{C}=\text{N}$), 1454, 1425, 1382, 1365, 1271, 1253, 1238, 1195, 1155, 1053, 889, 738. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 д [6H, (CH_3) $_2\text{CH}$, $^3J = 6.7$ Гц], 2.27 с (3H, CH_3C^3), 2.34 с (3H, CH_3C^5), 2.79 септет [2H, (CH_3) $_2\text{CH}$, $^3J = 6.7$ Гц], 3.45 с (2H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.19, 11.07 (CH_3C^3 , CH_3C^5), 22.33 (CH_2S), 23.17 [(CH_3) $_2\text{CH}$], 34.82 [(CH_3) $_2\text{CH}$], 112.00 (C^4), 160.98 (C^5), 166.94 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (68), 227 [$\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (100).

Найдено (%): С 58.29, Н 8.13, N 7.51, S 17.36.
 $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NOS}$.

Вычислено (%): С 58.34, Н 8.16, N 7.56, S 17.31.

4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2в). Выход 0.25 г (83%, а), 0.094 г (94%, б).

* Лабораторная техника органической химии / Под ред. Б. Кейла. М.: Мир, 1966, С. 592–609.

ИК-спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствуют опубликованным ранее [12].

4-[(1,1-Диметилпропил)сульфанил]метил]-3,5-диметилизоксазол (2г). Выход 0.25 г (77%, а), 0.095 г (89%, б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2966, 2929, 2877, 1639 ($\text{C}=\text{N}$), 1454, 1423, 1379, 1363, 1271, 1238, 1195, 1157, 1134, 1008, 887, 740. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.97 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J = 7.4$ Гц), 1.30 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1.59 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J = 7.4$ Гц), 2.28 с (3H, CH_3C^3), 2.35 с (3H, CH_3C^5), 3.38 с (2H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.13 (CH_3CH_2), 10.09, 11.06 (CH_3C^3 , CH_3C^5), 19.55 (CH_2S), 28.02 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 34.55 (CH_3CH_2), 46.33 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 110.14 (C^4), 159.67 (C^5), 165.78 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100), 255 [$\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (91).

Найдено (%): С 61.85, Н 8.95, N 6.49, S 15.11.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$.
 Вычислено (%): С 61.93, Н 8.98, N 6.57, S 15.03.

4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2д). Выход 0.25 г (77%, а), 0.101 г (94%, б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2956, 2927, 2870, 2858, 1637 ($\text{C}=\text{N}$), 1454, 1423, 1379, 1271, 1242, 1193, 1037, 1028, 979, 889, 742. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 т [3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$, $^3J = 7.0$ Гц], 1.24–1.35 м [4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$], 1.54 квинтет [2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц], 2.25 с (3H, CH_3C^3), 2.32 с (3H, CH_3C^5), 2.38 т [2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{S}$, $^3J = 7.4$ Гц], 3.40 с (2H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.05, 10.93 (CH_3C^3 , CH_3C^5), 13.86 [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$], 22.19, 23.49 (CH_2S , CH_3CH_2), 28.92, 31.03, 31.58 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 110.65 (C^4), 159.53 (C^5), 165.62 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (39), 255 [$\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (100).

Найдено (%): С 61.87, Н 8.96, N 6.51, S 15.08.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$.
 Вычислено (%): С 61.93, Н 8.98, N 6.57, S 15.03.

4-[(Циклогексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2е). Выход 0.28 г (84%, а), 0.102 г (90%, б). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2929, 2852, 1637 ($\text{C}=\text{N}$), 1448, 1423, 1381, 1340, 1269, 1242, 1193, 1028, 999, 887, 740. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.20–1.38 м (5H, CH_2), 1.57–1.63 м (1H, CH), 1.73–1.79 м (2H, CH_2), 1.90–1.97 м (2H, CH_2), 2.27 с (3H, CH_3C^3), 2.34 с (3H, CH_3C^5), 2.51 т.т (1H, CH, $^3J = 10.4$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц), 3.45 с (2H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.15, 11.01 (CH_3C^3 , CH_3C^5), 21.80 (CH_2S), 25.78, 26.04, 33.42 ($\text{C}^{2',6'}\text{H}_2$, $\text{C}^{3',5'}\text{H}_2$, C^4H_2), 43.29 (C^1H), 110.90 (C^4), 159.68 (C^5), 165.59 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 226 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (39), 267 [$\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}$] $^+$ (100).

Найдено (%): С 63.90, Н 8.46, N 6.27, S 14.27.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOS}$.

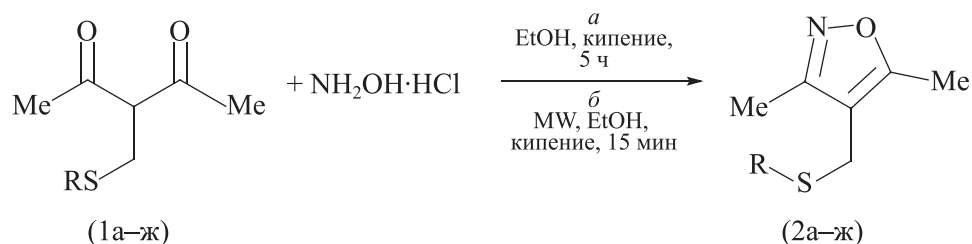
Вычислено (%): С 63.96, Н 8.50, N 6.22, S 14.23.

4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2ж). Выход 0.24 г (70%, а), 0.100 г (88%, б). ИК-спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствуют опубликованным ранее [12].

Исследование противогрибковой активности.
 В качестве тест-объектов использовали фитопатогенные грибы *Bipolaris sorokiniana* (ИБ Г-12), *Fusarium oxysporum* (ВКМ F-137 ИБ Г-20) и *Rhizoctonia solani* (ВКМ F-895 ИБ Г-62) из коллекции Уфимского института биологии УФИЦ РАН. Антифунгальную активность в отношении патогенов определяли диффузионным методом в картофельно-глюкозный агар [13]. На поверхность картофельно-глюкозного агара, разлитого по 20 мл в стандартные чашки Петри диаметром 90 мм, наносили 100 мкл суспензии тест-культуры и тщательно растирали шпателем для получения равномерного сплошного роста гриба. Пробочным сверлом в среде вырезали 4 лунки, в которые вносили по 100 мкл исследуемого вещества (2в), (3)–(5). Соединения (2в), (3)–(5) испытывались в виде 0.5%-ных растворов в диметилформамиде. Диметилформамид не оказывал негативного влияния на рост тест-культур. В качестве контроля использовали стерильную водопроводную воду, которую в количестве 100 мкл вносили в лунки взамен исследуемого вещества. Стерилизацию водопроводной воды проводили в паровом стерилизаторе ВК-75-01 (ОАО «Медико») под давлением 1 атм. в течение 20 мин. В качестве положительно-го контроля применяли флуконазол [Дифлюкан®, раствор для инфузий, Pfizer Ink., состав на 1 мл: 2.0 мг 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанола, 9.0 мг NaCl, вода для инъекций до 1 мл]. Раствор флуконазола в количестве 100 мкл вносили в лунки, как и исследуемые вещества. Результаты оценивали по диаметру зоны подавления роста тестируемых фитопатогенных грибов в течение 7 сут при температуре инкубирования 22°C. Измерения проводили в двух взаимно перпендикулярных направлениях, диаметр зоны действия рассчитывали как среднее арифметическое из полученных значений. Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p = 0.05\%$.

Обсуждение результатов

Взаимодействие 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионон (1а–ж) с 1.2 экв солянокислого ги-



где 1, 2 R = Et (а), *i*-Pr (б), Bu (в), *t*-C₅H₁₁ (г), *n*-C₅H₁₁ (д), *цикло*-C₆H₁₁ (е), *n*-C₆H₁₃ (ж).

дроксиламина при кипячении в этаноле в течение 5 ч приводит к соответствующим 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолам (2а–ж) с выходами 70–88%. При проведении синтеза в условиях микроволновой активации гетероциклизация завершается за 15 мин, а выходы целевых продуктов (2а–ж) достигают 89–95%.

Синтез изоксазолов (2в) и (2ж) и новых соединений (2а), (2б), (2г–е) проводили по способу [12] при уменьшении количества гидроксиламина, в отсутствие основания и без очистки исходных соединений. На примере пентан-2,4-дионов (1д) и (1ж) показано, что при уменьшении количества гидроксиламина выходы целевых продуктов снижаются или изменяются незначительно, проведение взаимодействия в условиях микроволновой активации позволяет сократить продолжительность реакции в 20 раз и повысить выходы изоксазолов почти до количественных (табл. 1). Так, при кипячении в этаноле для полного прохож-

дения реакции требуется 5 ч, под действием микроволнового излучения взаимодействие завершается в течение 5–15 мин. Без этанола реакция не протекает, однако солянокислый гидроксиламин можно использовать без предварительного растворения в воде.

Строение изоксазолов (2а–ж) подтверждено данными ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В ИК-спектрах всех изоксазолов (2а–ж) имеется интенсивная полоса поглощения валентных колебаний связи C=N в области 1637–1639 см⁻¹. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H соединений (2а–ж) является присутствие трех синглетных сигналов протонов метильных групп CH₃C³, CH₃C⁵ (δ 2.25–2.28, 2.32–2.35 м. д.) и метиленового фрагмента SC¹H₂ (δ 3.38–3.45 м. д.) наряду с сигналами протонов алкилсульфанильного заместителя. В ЯМР ¹³C спектрах углеродным атомам C³, C⁵ изоксазольного цикла соответствуют характеристичные сигналы в области 165.62–166.94 и 159.53–160.98 м. д., а атомам C⁴ —

Таблица 1

Характеристики процесса конденсации 3-[(пентилсульфанил)метил]- и 3-[(гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с солянокислым гидроксиламином при кипячении в этаноле

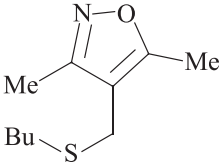
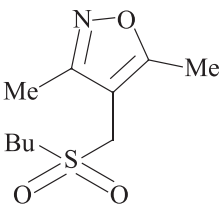
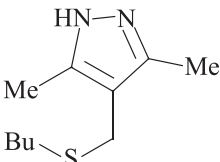
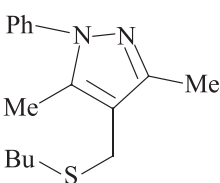
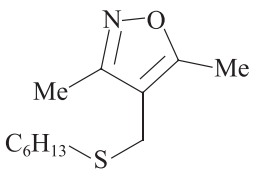
Пентан-2,4-дион	Молярное соотношение дикетон:NH ₂ OH·HCl	Микроволновое излучение	Время, ч	Выход изоксазола, %
3-[(Гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:2	Отсутствует	5	72
3-[(Гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	5	70
3-[(Гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2*	Присутствует	15 мин	88
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:2	Отсутствует	5	78
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	5	77
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	12	80
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	1	22
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	Присутствует	30 мин	93
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	15 мин	94
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2*	»	15 мин	94
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2	»	5 мин	86
3-[(Пентилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион	1:1.2**	»	15 мин	—

* Без предварительного растворения солянокислого гидроксиламина в воде.

** Без этанола.

Таблица 2

Противогрибковая активность некоторых 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолов и -1H-пиразолов

Соединение	Диаметр зоны ингибирования роста на газоне тест-культуры, мм, фитопатогенных грибов		
	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол 	—	18.3 ± 1.2	+
4-[(Бутилсульфонил)метил]-3,5-диметилизоксазол 	—	—	—
4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол 	—	—	—
4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол (5) 	—	—	—
4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2ж) 	—	11.2 ± 1.0	—
Флуконазол (2 г·л ⁻¹)	20.7 ± 1.2	25.8 ± 2.1	—

Примечание. 0.5%-ные растворы в диметилформамиде, растворитель не влияет на рост тест-объектов; «—» — отсутствие зоны ингибирования, «+» — подавление развития воздушного мицелия.

при 110.14–112.00 м. д. В масс-спектрах положительных ионов химической ионизации соединений (2а–ж) наблюдаются пики молекулярных протонированных ионов $[M+H]^+$ и ионов $[(M + H) + MeCN]^+$.

Для оценки биологической активности выбраны 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2ж), а также 4-[(бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (2в), соответствующий ему сульффон (3) и пиразолы (4), (5), имеющие аналогичный 4-бутилсульфанилметильный заместитель (табл. 2). Установлено, что 1Н-пиразолы (4) и (5) не оказывают ингибирующего влияния на развитие фитопатогенных грибов *Bipolaris sorokinian*, *Rhizoctonia solani* и *Fusarium oxysporum*. В отличие от пиразолов изоксазол (2в) проявляет фунгистатическую активность по отношению к грибам *Fusarium oxysporum* и фунгицидную активность с образованием стерильной зоны к грибам *Rhizoctonia solani*. Изоксазол (2в) хуже ингибирует рост грибов *Rhizoctonia solani*, чем препарат группы триазолов флуконазол. Однако соединение (2в) в отличие от флуконазола проявляет фунгистатическую активность против грибов *Fusarium oxysporum*, уступая при этом гимексазолу (5-метилизоксазол-3-олу) [14]. При увеличении углеводородного радикала в алкилсульфанилметильном заместителе изоксазолов (2) фунгицидная активность уменьшается. Окисление атома серы в 4-[(бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазоле до сульфона приводит к исчезновению фунгицидных свойств.

Выводы

Разработана методика синтеза 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолов взаимодействием 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидроксиламином в условиях микроволнового излучения, которая значительно сокращает продолжительность реакции (до 15 мин) и обеспечивает высокий выход получаемых соединений (89–95%). Синтезированный 4-[(бутилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол оказывает фунгистатическое действие на фитопатогенные грибы *Fusarium oxysporum* и фунгицидное — на *Rhizoctonia solani*. Замена тиоэфирного атома серы на сульфонильную группу в изученном изоксазоле приводит к потере противогрибковых свойств.

Благодарности

Исследования методами ИК-, ЯМР ^{13}C и 1H спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, а также ана-

лиз элементного состава проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Финансирование работы

Работа выполнена по темам государственных заданий (№ 122031400274-4 и № 122031100163-4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Баева Лариса Асхатовна, к.х.н., доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4475-8556>
Бикташева Ляйсан Фаритовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-4858>
Фатыхов Ахнэф Амирович, к.х.н.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7839-7402>
Галимзянова Науля Фауатовна, к.б.н.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-6472>

Список литературы

- [1] Lamberth C. Oxazole and isoxazole chemistry in crop protection // J. Heterocycl. Chem. 2017. V. 55. N 9. P. 2035–2045. <https://doi.org/10.1002/jhet.3252>
- [2] Agrawal N., Mishra P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs // Med. Chem. Res. 2018. V. 27. N 5. P. 1309–1344. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6>
- [3] Lin X., Li Y., Zhong W., Hong T., Li L., Song S., He D. Synthesis, bioactivity, and QSAR study of 3,4-dichlorophenyl isoxazole-substituted stilbene derivatives against the phytopathogenic fungus *botrytis cinerea* // J. Agric. Food Chem. 2021. V. 69. N 33. P. 9520–9528. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01816>
- [4] Chen F., Han P., Liu P., Si N., Liu J., Liu X. Activity of the novel fungicide SYP-Z048 against plant pathogens // Sci. Rep. 2014. V. 4. ID 6473. <https://doi.org/10.1038/srep06473>
- [5] Sun J., Zhou Y. Synthesis and antifungal activity of the derivatives of novel pyrazole carboxamide and isoxazolol pyrazole carboxylate // Molecules. 2015. V. 20. N 3. P. 4383–4394. <https://doi.org/10.3390/molecules20034383>
- [6] Morita T., Yugandar S., Fuse S., Nakamura H. Recent progresses in the synthesis of functionalized isoxazoles // Tetrahedron Lett. 2018. V. 59. N 13. P. 1159–1171. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.020>
- [7] Vasilenko D. A., Dronov S. E., Parfiryev D. U., Sadovnikov K. S., Sedenkova K. N., Grishin Y. K.,

- Rybakov V. B., Kuznetsova T. S., Averina E. B. 5-Nitroisoxazoles in S_NAr reactions: Access to polysubstituted isoxazole derivatives // *Org. Biomol. Chem.* 2021. V. 19. P. 6447–6454.
<https://doi.org/10.1039/d1ob00816a>
- [8] Gao W., Cheng Y., Chang H., Li X., Wei W., Yang P. Synthesis of 4-Sulfenyl isoxazoles through $AlCl_3$ -mediated electrophilic cyclization and sulfenylation of 2-alkyn-1-one O-methyloximes // *J. Org. Chem.* 2019. V. 84. N 7. P. 4312–4317.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00256>
- [9] Padmaja A., Payani T., Dinneswara Reddy G., Padmavathi V. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of substituted pyrazoles, isoxazoles, pyrimidine and thioxopyrimidine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. N 11. P. 4557–4566.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.024>
- [10] Lavanya G., Reddy L. M., Padmavathi V., Padmaja A. Synthesis and antimicrobial activity of (1,4-phenylene) bis(arylsulfonylpyrazoles and isoxazoles) // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 73. P. 187–194.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.041>
- [11] Баева Л. А., Бикташева Л. Ф., Фатыхов А. А., Ляпина Н. К. Конденсация ацетилацетона с формальдегидом и тиолами // *ЖОрХ.* 2013. Т. 49. № 9. С. 1300–1303 [Baeva L. A., Biktasheva L. F., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. Condensation of acetylacetone with formaldehyde and thiols // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. V. 49. N 9. P. 1283–1286.
<https://doi.org/10.1134/S1070428013090078>].
- [12] Баева Л. А., Нугуманов Р. М., Фатыхов А. А., Ляпина Н. К. Синтез 4-[алкилсульфанил(сульфонил)метил]изоксазолов и 1Н-пиразолов на основе 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. № 3. С. 439–446 [Baeva L. A., Nugumanov R. M., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. Synthesis of 4-[alkylsulfanyl(sulfonyl)methyl]isoxazoles and -1H-pyrazoles from 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. N 3. P. 444–451.
<https://doi.org/10.1134/S1070428018030120>].
- [13] Bonev B., Hooper J., Parisot J. Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008. V. 61. N 6. P. 1295–1301.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>
- [14] Jin R. Y., Sun X. H., Liu Y. F., Long W., Chen B., Shen S. Q., Ma H. X. Synthesis, crystal structure, biological activity and theoretical calculations of novel isoxazole derivatives // *Spectrochim. Acta. A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2016. V. 152. P. 226–232.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.07.057>
-