

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.518+547.78+547.775+547.556.7
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

Поступила в редакцию 29.05.2024
Received 29.05.2024

**Е. Н. Маргун¹, И. А. Колесник¹, Е. А. Акишина¹, Е. А. Дикусар¹,
Н. А. Логвиненко², Н. С. Волчков², В. И. Поткин¹**

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*
²*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОТИАЗОЛОВ**

Аннотация. Разработаны оптимальные методы синтеза производных хлорзамещенных изотиазолов, содержащих активный атом хлора в положении 5 гетероцикла и различные функциональные группы в положении 3 (карбок- сильная, гидроксиметильная, альдегидная). С использованием этих методов получены ранее не описанные соединения: 5-морфолинозамещенные 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол, 4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота и ее метило- вый эфир. Синтезированные вещества являются реакционноспособными структурными блоками для использования в органическом синтезе соединений с высоким потенциалом биологической активности.

Ключевые слова: 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол, 4,5-дихлори- зотиазол-3-карбальдегид, метод Кори, метод Сверна, гетероциклические соединения, фармакофорные фрагменты

Для цитирования: Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

**E. N. Margun¹, I. A. Kolesnik¹, E. A. Akishina¹, E. A. Dikusar¹,
N. A. Logvinenko², N. S. Volchkov², V. I. Potkin¹**

¹*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*
²*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

SYNTHESIS OF FUNCTIONAL DERIVATIVES OF CHLORINE-SUBSTITUTED ISOTHIAZOLES

Abstract. Optimal procedures have been developed for the synthesis of substituted isothiazoles containing an active chlorine atom in position 5 of the heterocycle and various functional groups in position 3: carboxyl, hydroxymethyl, aldehyde. Based on these methods, previously undescribed compounds were obtained: 5-morpholino-substituted 3-hydroxymethyl-4-chloroisothiazole, 4-chloroisothiazole-3-carboxylic acid and its methyl ester. The resulting substances are reactive building blocks for organic synthesis of compounds with a high potential for biological activity.

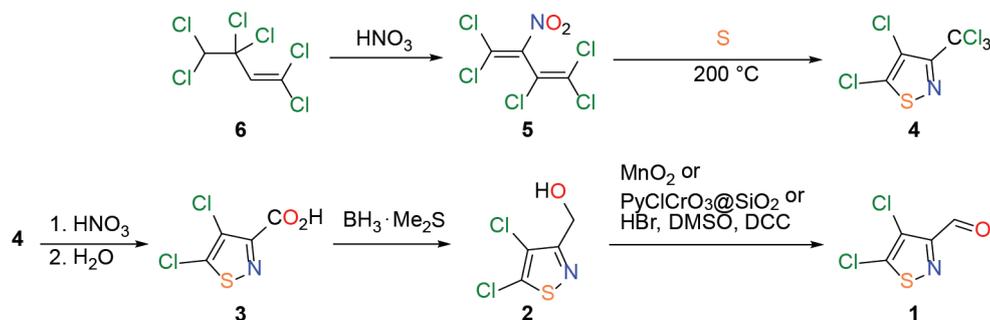
Keywords: 4-chloroisothiazole-3-carboxylic acid, 3-hydroxymethyl-4-chloroisothiazole, 4,5-dichloroisothiazole-3-carbalde- hyde, Corey method, Svern method, heterocyclic compounds, pharmacophore compounds

For citation. Margun E. N., Kolesnik I. A., Akishina E. A., Dikusar E. A., Logvinenko N. A., Volchkov N. S., Potkin V. I. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 215–221 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

Введение. В последние десятилетия активного развития органической химии большое внимание уделяется разработке различных подходов к синтезу функционально замещенных гетероциклических соединений с фармакофорными молекулярными фрагментами для их дальнейшей химической модификации и получения биоактивных производных. Привилегированными скаффолдами для конструирования биоактивных молекул являются изотиазолы, представители которых демонстрируют широкий спектр биологической активности и проявляют эффект синергизма в композициях с пестицидами и фармсустанциями [1–5]. 4,5-Дихлоризотиазол-3-карбальдегид **1** относится к числу ключевых синтетических блоков для получения молекул с высоким потенциалом биологической активности по реакциям конденсации, гетероциклизации, в том

числе многокомпонентным превращениям (схема 1). Перспективным исходным соединением для синтеза альдегида **1** является соответствующий спирт – (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанол **2**, методика синтеза которого разработан нами на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **3**, получаемой окислительным гидролизом 4,5-дихлор-3-трихлорметилизотиазола **4**, который, в свою очередь, образуется в ходе реакции гетероциклизации 2-нитропентахлор-1,3-бутадиена **5** – продукта последовательных превращений димера промышленного трихлорэтилена **6** [6].

Схема 1



Существует множество различных методов избирательного окисления спиртов до альдегидов, основные из них были апробированы нами для синтеза целевого альдегида **1**.

Методы, заключающиеся в действии на первичные спирты системы пероксомоносульфат калия – TEMPO в присутствии Et₄NBr в CH₂Cl₂ [7] или действии три(*трет*-бутокс)алюмогидрида лития [8] на хлорангидрид 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты в THF, в данном случае оказались неэффективными, поскольку приводили к образованию смолообразных продуктов и лишь незначительных количеств целевого альдегида.

Наилучшие результаты были получены при окислении спирта **2** диоксидом марганца, хлорхроматом пиридиния по методу Кори [9], а также окислении диметилсульфоксидом по методу Сверна [10] в присутствии концентрированной бромистоводородной кислоты при нагревании до 115 °С (схема 1). В последнем случае выход целевого альдегида **1** достигал 77 %. Недостатком этого метода являются проблемы с масштабированием, поскольку при увеличении загрузки спирта **2** существенно падает выход целевого альдегида (например, при загрузке 0,3 г спирта **2** выход альдегида **1** составлял 77 %, а 1,5 г – только 40 %), что приводит к необходимости постановки серии небольших параллельных синтезов, а это неудобно для наработки альдегида.

Известны различные варианты активации слабого нуклеофильного агента диметилсульфоксида путем превращения его в сильный электрофил, реагирующий со спиртами в мягких условиях. Активацию проводят с помощью триоксида серы (SO₃), трифтороуксусного ангидрида (CF₃COCl), N,N-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), оксалилхлорида (COCl)₂ и др. Предпочтительным для окисления первичных спиртов является метод Пфитцера-Моффата [11, 12], представляющий собой комбинацию ДМСО с ДЦК. Мы оценили возможность активации ДМСО с помощью ДЦК применительно к окислению спирта **2** в двух вариантах: с бромистоводородной и ортофосфорной кислотами, в присутствии ДЦК. Установлено, что с ортофосфорной кислотой реакцию можно проводить при комнатной температуре, однако не удалось увеличить выход целевого альдегида **1** по сравнению с HBr, хотя процесс окисления и протекал более интенсивно.

Были проведены исследования по оптимизации метода окисления спирта **2** хлорхроматом пиридиния по методу Кори. Ранее нами было показано [13], что действие пиридинийхлорхромата, нанесенного на силикагель, в среде хлористого метилена (кипячение в течение 20 мин и последующее перемешивание 1,5 ч при комнатной температуре) приводит к альдегиду **1** с выходом 57 %. Заменяв хлористый метилен на более высококипящий ацетонитрил, мы добились того, что целевой продукт **1** получается более чистым и не требует дополнительной очистки, хотя выход его снижается до 45 %.

Большой комплекс исследований был выполнен по оптимизации окисления изотиазольного спирта **2** диоксидом марганца, который, как известно, успешно используется для окисления алиловых, бензиловых и пропаргиловых спиртов, причем эти реакции протекают без изомериза-

ции или перегруппировки. Установлено, что в нашем случае ключевое значение имеют соотношение реагентов и условия проведения этой реакции. Оптимальными являются: проведение реакции без растворителя в твердой фазе, температура 60 °С, продолжительность 4 ч, соотношение спирт **2** : MnO₂ = 1 : 1,5, причем диоксид марганца нужно использовать свежеприготовленным и прокаленным (таблица). В этих условиях выход 4,5-дихлоризотиазол-3-ил карбальдегида **1** составлял 76 %, что выше, чем по методу Кори с использованием пиридиний хлорхромата (57 %), и соответствует выходу альдегида по методу Сверна (77 %), при этом продолжительность реакции составляет 4 ч (вместо 23 ч). Таким образом, методика окисления (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** диоксидом марганца в твердой фазе является предпочтительной для наработки 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида **1**.

Выход альдегида **1** при окислении MnO₂ в зависимости от соотношения реагентов и температуры реакции

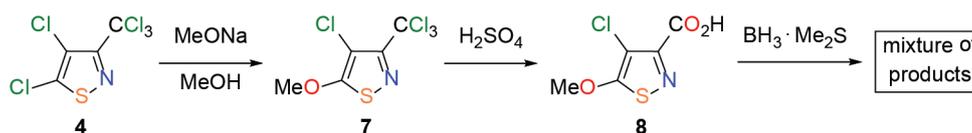
Yield of aldehyde **1** during the oxidation of MnO₂ depending on the ratio of reagents and reaction temperature

Соотношение спирт 2 : MnO ₂ , экв.	1 : 5	1 : 5	1 : 1,3	1 : 1,2	1 : 1,5
Температура реакции, °С	90	60	60	60	60
Выход 1 , %	26	30	71	57	76

С целью настройки экзофункциональности гетероцикла и расширения линейки изотиазольных субстратов для использования в дальнейших превращениях была исследована возможность синтеза 3-карбокси-, 3-хлорметильных и 3-гидроксиметильных производных с метокси- и морфолиновым остатками в положении 5.

Введение метоксигруппы в положение 5 изотиазольного кольца осуществляли по разработанным методикам (схема 2). На первой стадии проводили нуклеофильное замещение атома хлора в пятом положении молекулы 3-трихлорметилдихлоризотиазола **4** по реакции с MeONa, и далее гидролизовали трихлорметильную группу в полученном 5-метокси-3-трихлорметил-4-хлоризотиазоле **7** до карбоксильной действием концентрированной H₂SO₄. Попытки восстановить карбоксильную группу 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **8** комплексом борана с диметилсульфидом по аналогии с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислотой **3** не привели к желаемому 3-гидроксиметильному производному. Реакция проходила не избирательно с образованием сложной смеси продуктов.

Схема 2



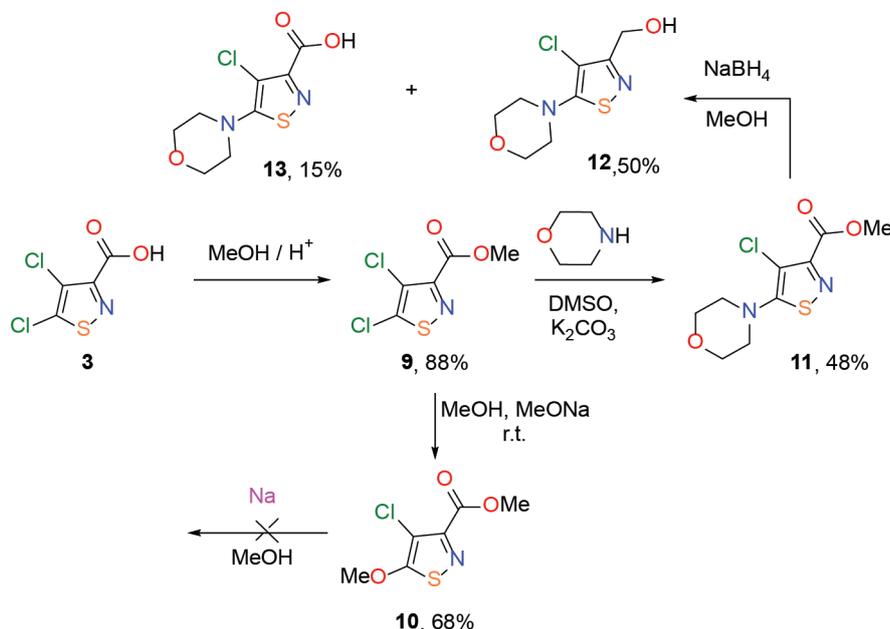
Иной вариант получения метоксипроизводных (схема 3) подразумевал этерификацию кислоты **3** метанолом. Дальнейшее замещение атома хлора метоксигруппой приводило к производному **10**. Последующее восстановление метилового эфира 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **10** натрием в метаноле не протекало.

Синтез 3-R-5-морфолино-4-хлоризотиазольных производных (R = CH₂OH, CO₂H) **12** и **13** соответственно проводили путем нуклеофильного замещения атома хлора в положении 5 молекулы метилового эфира **9** действием морфолина. Ожидаемым продуктом был соответствующий 5-морфолинозамещенный эфир, однако реакция могла осложниться протеканием конкурентного процесса амидирования с образованием морфолиламида, как это происходило при взаимодействии эфира с пиперидином в спиртовой среде [14].

Для селективного осуществления реакции мы заменили спиртовую среду на ДМСО, как было апробировано в ходе предшествующих исследований на примере *трет*-бутилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты [15], а взаимодействие проводили в присутствии K₂CO₃. Изначально невозможно было ожидать полной аналогии, поскольку *трет*-бутиловый и метиловый эфиры реагировали по-разному, например, с метилатом натрия [14, 15]. Однако оказалось, что в ДМСО реакция эфира с морфолином протекает селективно по положению 5 гетеро-

цикла без участия сложноэфирной группы, как в случае *трет*-бутилового эфира, и приводит к ранее неизвестному метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилату **11** с выходом 48 % (схема 3).

Схема 3



Ценными продуктами модификации изотиазолов для использования в качестве стартовых соединений в дальнейших химических модификациях являются соответствующие 5-гидроксипроизводные, поэтому мы попытались восстановить сложноэфирный фрагмент соединения **11** до гидроксиметильного. Для этого 5-морфолинозамещенный эфир **11** вводили в реакцию с боргидридом натрия в метаноле. В условиях кипения смеси через 8 ч конверсия исходного эфира составляет ~ 80 %. При этом по данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C образуются два продукта, а именно (4-хлор-5-морфолиноизотиазол-3-ил)метанол **12** и 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота **13**. Обработкой реакционной смеси раствором соды удалось исключить из нее кислоту **13**. 5-Морфолино-4-хлор-3-гидроксиметильное производное изотиазола **12** было выделено колоночной хроматографией на силикагеле. 5-Морфолинохлоризотиазол-3-карбоновая кислота **13** получена подкислением содового раствора, оставшегося после обработки реакционной смеси (см. схему 3).

Экспериментальная часть. ИК-спектры полученных соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в ДМСО- d_6 относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО- d_6 , δ_{H} 2,50, δ_{C} 40,1 м. д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 об.% муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄.

Синтез 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида (**1**).

Окисление хлорхроматом пиридиния по Кори. К суспензии 0,78 г (3,62 ммоль) пиридинийхлорхромата, растертого с 2 г силикагеля 100/160 μ в 20 мл безводного хлористого метилена, при перемешивании добавляли по каплям раствор 0,3 г (1,63 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолилкарбинола **2** в 15 мл CH_2Cl_2 . Смесь кипятили 20 мин, давали остыть до комнатной температуры и перемешивали еще 1,5 ч, после чего фильтровали через слой силикагеля 5/40 μ . Фильтрат про-

мывали концентрированной соляной кислотой, насыщенным раствором соды, водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме, получали 0,17 г карбальдегида **1**. Выход 57 %. При проведении реакции в кипящем ацетонитриле выход карбальдегида **1** составлял 45 %.

Окисление ДМСО по Сверну. Смесь 0,3 г (1,63 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2**, 0,3 г ДЦК и 0,4 мл концентрированной бромоводородной кислоты в 5 мл ДМСО интенсивно перемешивали 23 ч при 115 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры, приливали 5 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 15 мл). Экстракт промывали водой, раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Маслообразный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле 5/40 м, элюент – гексан. Получали 0,23 г карбальдегида **1**. Выход 77 %.

Окисление диоксидом марганца. Смесь 0,4 г (2,17 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** и 0,28 г (3,26 ммоль) диоксида марганца растирали до однородной мелкодисперсной массы и нагревали при 60 °С в течение 4 ч, после чего добавляли 40 мл хлористого метилена, перемешивали 0,5 ч и фильтровали через слой силикагеля 5/40 м. Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт очищали возгонкой в вакууме или колоночной хроматографией на силикагеле 100/160 м, элюент гексан – этилацетат 2 : 1. Получали 0,30 г карбальдегида **1**, выход 76 %.

4,5-Дихлоризотиазол-3-илкарбальдегид (1). Т. пл. 33–35 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3 408, 3 006, 2 927, 2 863, 2 835, 1 714, 1 483, 1 425, 1 383, 1 354, 1 332, 1 318, 1 307, 1 161, 1 135, 1 112, 1 096, 1 075, 983, 960, 844, 826, 746, 714, 556, 521, 484, 461. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 9,96 с (1H, CH=O). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 124,69, 151,15, 159,28, 183,57 (CH=O). Найдено, %: С 26,57; Н 0,67; Cl 39,15; N 7,81; S 17,79. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ 181. C₄HCl₂NOS. Вычислено, %: С 26,40; Н 0,55; Cl 38,95; N 7,69; S 17,61. *M* 182,03.

Метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилат (11). Раствор 0,5 г (2,36 ммоль) метилового эфира 4,5-дихлоризотиазолкарбоновой кислоты **9**, 0,31 мл (3,54 ммоль) амина и 0,14 г (1,32 ммоль) K₂CO₃ в 5 мл ДМСО перемешивали в течение 12 ч при температуре 90 °С, затем реакционную смесь выливали в 30 мл воды и добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и сушили на воздухе до постоянной массы. Получено 0,30 г целевого соединения, выход 48 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 000, 2 991, 2 950, 2 929, 2 916, 2 874, 1 728, 1 513, 1 444, 1 435, 1 411, 1 393, 1 367, 1 311, 1 285, 1 267, 1 228, 1 153, 1 120, 1 073, 1 053, 1 008, 952, 929, 888, 851, 809, 673. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 3,34 м (4H, CH₂), 3,76 м (4H, CH₂), 3,85 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 50,82 (2CH₂), 53,18 (CH₃), 65,89 (2CH₂), 107,14, 155,19, 161,04, 173,32 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 285, [M+H]⁺ 263. Найдено, %: С 41,32; Н 4,51; Cl 13,67; N 10,49; S 12,32. C₉H₁₁ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 41,15; Н 4,22; Cl 13,49; N 10,66; S 12,20. *M* 262,71.

Восстановление метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилата (11). Смесь эфира **11** и боргидрида натрия в мольном соотношении 1 : 3 кипятили в метаноле 8 ч, после чего реакционную массу выливали в воду и экстрагировали эфиром. Экстракт перемешивали с раствором соды 3 ч, сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли, из остатка хроматографией на SiO₂ выделяли 5-морфолинозамещенный 3-гидроксиметилхлоризотиазол **12**. Водный раствор соды, оставшийся после обработки реакционной смеси, подкисляли соляной кислотой до pH ~ 2 и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили сульфатом магния, растворитель удаляли, из остатка колоночной хроматографией на силикагеле выделяли 5-морфолинозамещенную хлоризотиазол-3-карбоновую кислоту **13**.

(5-Морфолино-4-хлоризотиазол-3-ил)метанол (12). Выход 50 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 262, 2 954, 2 853, 1 535, 1 448, 1 437, 1 371, 1 319, 1 215, 1 161, 1 094, 1 067, 1 048, 996, 942, 846. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 3,26 м (4H, 2CH₂N), 3,75 м (4H, 2CH₂N), 4,41 д (2H, *J* = 6,0 Гц, CH₂), 5,33 т (1H, *J* = 5,9 Гц, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*6), δ_C, м. д.: 50,85 (2CH₂N), 66,08 (2CH₂O), 60,10 (CH₂), 104,94, 167,68, 170,96. Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 257, [M+H]⁺ 235. Найдено, %: С 41,22; Н 7,92; Cl 15,32; N 11,79; S 13,49. C₈H₁₁ClN₂O₂S. Вычислено, %: С 40,94; Н 4,72; Cl 15,10; N 11,94; S, 13,66. *M* 234,70.

5-Морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота (13). Выход 15 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 241, 2 924, 2 853, 1 722, 1 519, 1 457, 1 378, 1 295, 1 201, 1 103, 979. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц,

DMSO-*d*6), δ , м. д.: 3,16 м (4H, 2CH₂N), 3,74 м (4H, 2CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*6), δ _C, м. д.: 51,15 (2CH₂N), 66,09 (2CH₂O), 113,16, 165,31, 170,23, 200,56 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 271, [M+H]⁺ 249. Найдено, %: С 38,91; Н 3,89; Cl 14,11; N 11,38; S 12,68. С₈H₉ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 38,64; Н 3,65; Cl 14,26; N 11,27; S, 12,89. *M* 248,68.

Заключение. Получены производные ряда изотиазола, содержащие активный атом хлора в положении 5 гетероциклического фрагмента и реакционноспособные группы в положении 3: карбоксильную, гидроксиметильную, альдегидную, сложноэфирную, а также 5-морфолинозамещенные 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол и 4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота. Присутствие фармакофорных фрагментов в структуре полученных соединений делает их перспективными для биотестирования в качестве пестицидов и фармацевтических субстанций различного спектра действия.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X23РНФ-051.

Acknowledgments. The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project no. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Fundamental for Basic Research, grant X23RNF-051.

Список использованной литературы

1. Мокрушин, В. С. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных средств / В. С. Мокрушин, Г. А. Вавилов. – СПб.: Проспект науки, 2009. – 496 с.
2. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
3. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors / V. A. Kulchitsky [et al.] // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 22–32. <https://doi.org/10.2174/157340612799278298>
4. Perspectives of Conjoint Application of Heterocyclic Compounds and Classical Chemotherapeutic Agents [Electronic Resource] / V. A. Kulchitsky [et al.] // *J. Cancer Sci. Treat.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 119–120. – Mode of access: <https://www.scitcentral.com/article/25/1106/atozJournals.php>. – Date of access: 25.05.2024.
5. Potkin, V. I. Isothiazoles / V. I. Potkin, A. V. Kletskov, F. I. Zubkov // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.* – 2021. – Vol. 4. – P. 482–529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X>
6. Синтез функционально замещенных гидроксипроизводных изоксазолов и изотиазолов / В. И. Поткин [и др.] // *ЖОрХ.* – 2013. – Т. 49, № 10. – С. 1543–1553. <https://doi.org/10.1134/S1070428013100205>
7. Bolm, C. Catalytic Synthesis of Aldehydes and Ketones under Mild Conditions Using TEMPO/Oxone / C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 8. – P. 1173–1175. <https://doi.org/10.1021/ol005792g>
8. Zlatoidsky, P. Preparation of N2-protected amino acid aldehydes via reduction of corresponding acid halides with lithium tris-(tert.butoxy)aluminium hydride / P. Zlatoidsky // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 40. – P. 7281–7284. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01464-S](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01464-S)
9. Corey, E. J. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds / E. J. Corey, J. W. Suggs // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – Vol. 31, № 16. – P. 2647–2650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75204-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75204-X)
10. Tidwell, T. T. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxy-sulfonium Ylides: The Moffatt, Swern, and Related Oxidations / T. T. Tidwell // *Org. Reactions.* – 1990. – Vol. 39. – P. 297–555. <https://doi.org/10.1002/0471264180.OR039.03>
11. Pfitzner, K. E. A New and Selective Oxidation of Alcohols / K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – Vol. 85, № 19. – P. 3027–3028. <https://doi.org/10.1021/ja00902a036>
12. Pfitzner, K. E. Sulfoxide-Carbodiimide Reactions. I. A Facile Oxidation of Alcohols / K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87, № 24. – P. 5661–5670. <https://doi.org/10.1021/ja00952a026>
13. Синтез и пестицидная активность в композиции с инсектицидом кербер 5-метокси(гидрокси)-замещенных 4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот и их метиловых эфиров / Ю. С. Зубенко [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2011. – № 4. – С. 53–58.
14. Zubenko, Yu. S. Efficient Fluoride-Mediated Synthesis of 5-Amino-Substituted Isothiazoles / Yu. S. Zubenko, V. I. Potkin // *Synthesis*. – 2009. – № 14. – P. 1361–1364. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216844>

References

1. Mokrushin V. S., Vavilov G. A. *Fundamentals of chemistry and technology of bioorganic and synthetic drugs*. Sankt-Peterburg, Prospect nauki Publ., 2009. 496 p. (in Russian).
2. Kletskov, A. V., Bumagin, N. A., Zubkov, F. I., Grudin, D. G., Potkin, V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
3. Kulchitsky V. A., Potkin V. I., Zubenko Y. S., Chernov A. N., Talabaev M. V., Demidchik Y. E., Petkevich S. K., Kazbanov V. V., Gurinovich T. A., Roeva M. O., Grigoriev D. G., Kletskov A. V., Kalunov V. N. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors. *Med. Chem.* 2012, vol. 8, no. 1, pp. 22–32. <https://doi.org/10.2174/157340612799278298>

apeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors. *Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 22–32. <https://doi.org/10.2174/157340612799278298>

4. Kulchitsky V., Zamaro A., Potkin V., Suziedelis K., Koulchitsky S., Kaliadzich Zh. Perspectives of Conjoint Application of Heterocyclic Compounds and Classical Chemotherapeutic Agents. *Journal of Cancer Science and Therapy*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 119–120. Available at: <https://www.scitcentral.com/article/25/1106/atozJournals.php> (accessed 25 May 2024).

5. Potkin V. I., Kletskov A. V., Zubkov F. I. Isothiazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, 2020, vol. 4, pp. 482–529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X>

6. Potkin V.I., Petkevich, S. K., Kletskov, A. V., Dikusar E. A., Zubenko, Y. S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V. V., Pashkevich S. G. Synthesis of functionally substituted hydroxy derivatives of isoxazoles and isothiazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, pp. 1523–1533. <https://doi.org/10.1134/s1070428013100205>

7. Bolm C., Magnus A. S., Hildebrand J. P. Catalytic Synthesis of Aldehydes and Ketones under Mild Conditions Using TEMPO/Oxone. *Organic Letters*, 2000, vol. 2, no. 8, pp. 1173–1175. <https://doi.org/10.1021/ol005792g>

8. Zlatoidsky P. Preparation of N2-protected amino acid aldehydes via reduction of corresponding acid halides with lithium tris-(tert.butoxy)-aluminium hydride. *Tetrahedron Letters*, 1995, vol. 36, no. 40, pp. 7281–7284. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01464-S](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01464-S)

9. Corey E. J., Suggs J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Letters*, 1975, vol. 31, no. 16, pp. 2647–2650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75204-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75204-X)

10. Tidwell T. T. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxysulfonium Ylides: The Moffatt, Swern, and Related Oxidations. *Organic Reactions*, 1990, vol. 39, pp. 297–555. <https://doi.org/10.1002/0471264180.OR039.03>

11. Pfitzner K. E., Moffatt J. G. A New and Selective Oxidation of Alcohols. *Journal of American Chemical Society*, 1963, vol. 85, no. 19, pp. 3027–3028. <https://doi.org/10.1021/ja00902a036>

12. Pfitzner K. E., Moffatt J. G. Sulfoxide-Carbondiimide Reactions. I. A Facile Oxidation of Alcohols. *Journal of American Chemical Society*, 1965, vol. 87, no. 24, pp. 5661–5670. <https://doi.org/10.1021/ja00952a026>

13. Zubenko Y. S., Kletskov A.V., Potkin V. I., Zvereva T. D., Zhukovskaya N. A., Zolotar R. M., Chepik O. P. Synthesis and pesticidal activity in composition with kerber insecticide of 5-methoxy(hydroxy)-substituted 4-chloroisothiazole-3-carboxylic acids and their methyl esters. *Vestsi Natsyynal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2011, no. 4, pp. 53–58 (in Russian).

14. Zubenko Yu. S., Potkin V. I. Efficient Fluoride-Mediated Synthesis of 5-Amino-Substituted Isothiazoles. *Synthesis*, 2009, no. 14, pp. 1361–1364. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216844>

Информация об авторах

Маргун Екатерина Николаевна – младший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: margynen0555@gmail.com

Колесник Ирина Андреевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com

Акишина Екатерина Александровна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evgen_58@mail.ru

Логвиненко Никита Александрович – студент. Российский университет дружбы народов (РУДН) (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: n.a.log291003@gmail.com

Волчков Никита Сергеевич – студент. Российский университет дружбы народов (РУДН) (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: nikitavolchkov03@gmail.com

Поткин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, академик, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Margun Ekaterina N. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margynen0555@gmail.com

Kolesnik Irina A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com

Akishina Ekaterina A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Dikusar Evgenij A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evgen_58@mail.ru

Logvinenko Nikita A. – student. RUDN University (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: n.a.log291003@gmail.com

Volchkov Nikita S. – student. RUDN University (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: nikitavolchkov03@gmail.com

Potkin Vladimir I. – Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Academician, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by