

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Каретников Георгий Леонидович**

**Синтез галогенарлизоксазолов и их функционализация: разработка подходов к новым тубулин-ингибирующим противоопухолевым агентам**

1.4.3 – Органическая химия

1.4.16 – Медицинская химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Бондаренко О.Б.

Москва – 2023

# Оглавление

<b>1. Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Обзор литературы. Гетероциклические аналоги Комбретастина А4.....</b>	<b>9</b>
2.1. Синтез трех- и четырехчленных гетероциклических аналогов КА-4 .....	12
2.2. Синтез пятичленных гетероциклических аналогов КА-4 .....	15
2.2.1. Аналоги КА-4 с одним гетероатомом .....	15
2.2.2. Аналоги КА-4 с двумя гетероатомами .....	21
2.2.3. Аналоги КА-4 с тремя и четырьмя гетероатомами .....	35
2.3. Синтез шестичленных и др. гетероциклических аналогов КА-4.....	39
<b>3. Обсуждение результатов.....</b>	<b>46</b>
3.1. Синтез 3,5-диарилзоксазолов.....	46
3.1.1. Синтез исходных 2-арил-1,1-дибромциклопропанов .....	46
3.1.2. Нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропанов .....	47
3.1.3. Использование 3-арил-5-бромизоксазолов в синтезе несимметричных 3,5-диарилзоксазолов 52	
3.2. Новая галогенирующая система $R_4NHAl/NOHSO_4$ .....	56
3.3. Синтез аналогов КА-4 ряда 3,4-диарилзоксазола .....	66
3.3.1. Компьютерное моделирование .....	66
3.3.2. Синтез 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов .....	68
3.3.3. Синтез 3,4-диарил-5-фторизоксазолов .....	73
3.3.4. Синтез 3,4-диарил-5- <i>H</i> -изоксазолов .....	74
3.3.5. Синтез 3,4-диарил-5-метилизоксазолов .....	79
3.3.6. Синтез 3,4-диарил-5-дифторметоксиизоксазолов .....	79
3.4. Синтез гибридных изоксазол-триазолов.....	82
3.5. Синтез Комбретастин А4-фосфата .....	84
3.6. Биологические исследования.....	86
3.6.1. Исследование цитотоксичности изоксазолов <i>in vitro</i> методом МТТ на избранных клеточных линиях 86	
3.6.2. Ингибирование полимеризации тубулина <i>in vitro</i> .....	93
3.6.3. Исследования противоопухолевой активности <i>in vivo</i> на мышах .....	95
<b>4. Экспериментальная часть.....</b>	<b>102</b>
4.1. Общие сведения .....	102

4.2. Синтез 3-арил-5-галогенизоксазолов (общая методика) .....	106
4.2.1 Получение 3-арил-5-бромизоксазолов (13, 15-24) .....	106
4.2.2 Получение 3-арил-5-хлоризоксазолов (87, 98-105) .....	109
4.2.3 Получение 3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (125) .....	111
4.3. Синтез 3-арил-4,5-дибромизоксазолов (25-29) (общая методика) .....	111
4.4. Синтез 5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (147) .....	113
4.5. Синтез 3-арилизоксазолов (132-134) (общая методика) .....	114
4.6. Синтез 5-диформетокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (152) .....	116
4.7. Синтез 4-галогенизоксазолов, -пиразолов и др. арилгалогенидов (общая методика) .....	117
4.7.1 Синтез 4-галогенизоксазолов (56(а-в)-70(а-в), 83-84, 88, 106-112, 126, 135-139, 148, 153) .....	117
4.7.2 Синтез 4-галогенпиразолов (72(а-в)-74(а-в), 85) .....	132
4.7.3 Синтез других галогенсодержащих соединений (75(а-в)-80(а-в), 81, 82, 86) .....	134
4.8. One-pot синтез 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов 56(а-в), 57(а-в), 71(а-в) (общая методика). .....	136
4.9. Синтез 3,5- и 3,4-диарилизоксазолов (общая методика). .....	137
4.9.1 Синтез 3,5-диарилизоксазолов (30-50, 52-55) .....	138
4.9.2 Синтез 3,4-диарилизоксазолов (113-120, 127, 140-142, 149, 154) .....	147
4.10. Дегидрохлорирование 5-хлоризоксазолов (общая методика) .....	152
4.11. Синтез 3-арил-4-этилизоксазолов (156-159) (общая методика). .....	153
4.12. Синтез гибридных изоксазол-триазолов (160-167) (общая методика) .....	155
4.13. Восстановление ароматической нитро группы (общая методика). .....	158
4.13.1 Синтез 3,5-диарилизоксазола (51) .....	159
4.13.2 Синтез 3,4-диарилизоксазолов (121-123, 143-145, 150, 155) .....	159
4.13.3 Синтез изоксазол-триазолов (168-171) .....	162
4.14. Синтез 3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (146). .....	164
<b>5. Заключение. Основные результаты и выводы .....</b>	<b>165</b>
<b>6. Список литературы .....</b>	<b>166</b>

# 1. Введение

**Актуальность работы.** В последние годы все больше исследований направлено на поиск противоопухолевых препаратов в связи с актуальностью проблемы опухолевых заболеваний. Только в 2020 году в мире было выявлено более 19 млн онкологических заболеваний, более 10 млн которых привели к летальному исходу. Противоопухолевые препараты классифицируются на три группы в зависимости от кинетики пролиферации клеток. Лекарства первой группы мешают биосинтезу нуклеиновых кислот и транскрипции ДНК и влияют на структуру и функцию ДНК. Вторая группа препаратов влияет на эндокринную систему организма, а третья группа подавляет активность белка. Третья группа противоопухолевых препаратов наиболее распространена в клинической практике из-за их эффективного терапевтического действия и низкой токсичности. Одной из наиболее привлекательных мишеней для этой группы препаратов является белок тубулин, с которым они могут связываться и влиять на динамику микротрубочек – основу цитоскелета клетки. Отдельного упоминания заслуживает Комбретастин А4 (КА-4), *цис*-стильбеноид, который до сих остается одним из самых мощных ингибиторов полимеризации тубулина. Однако сам Комбретастин А4 не используется в терапевтической практике, в связи с плохой растворимостью в биологических системах и низким барьером перехода из активной *цис*- в неактивную *транс*-форму. Актуальным направлением является решение конфигурационной проблемы Комбретастина-А4 посредством фиксации *цис*-формы гетероциклическим фрагментом, в частности, изоксазолным.

**Степень разработанности темы.** К настоящему времени опубликовано значительное число исследований по синтезу разнообразных аналогов Комбретастина А4. В литературе также представлены исследования гетероциклических аналогов, которые показывают хорошие результаты в рамках биологических испытаний. На момент начала диссертационной работы, было опубликовано несколько исследований по синтезу аналогов КА-4 ряда изоксазола, однако подходы к их синтезу не обладают общностью, а биологические исследования полнотой SAR-анализа.

**Целью исследования является** разработка подходов к галогенарилизоксазолам – универсальным базовым синтонам, их функционализация фармакофорными фрагментами, дизайн и синтез новых гетероциклических аналогов Комбретастина А4 ряда диарилизоксазолов, а также исследование антипролиферативных свойств полученных соединений.

**Задачами исследования были:** 1) Оптимизация реакции нитрозирования 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов: региоселективный синтез 3-арил-5-галогенизоксазолов. 2) Разработка региоселективного подхода к несимметричным 3,5-диарилизоксазолам путем комбинации реакций нитрозирования/кросс-сочетания Сузуки. 3) Разработка новой галогенирующей системы на основе  $\text{NOHSO}_4/\text{NOSO}_3\text{Cl}$  и тетраметиламмоний галогенидов. 4) Исследование аффинности 3,4-диарилизоксазолов методом молекулярного докинга и выявление наиболее перспективных структур с точки зрения потенциальной биологической активности. 5) Разработка подходов к 3,4-диарилизоксазолам на основе данных компьютерного моделирования. 6) Синтез серий 3,5- и 3,4-диарилизоксазолов с применением разработанных синтетических стратегий. 7) Использование промежуточных 3-арил-4-иодизоксазолов в синтезе гибридных изоксазол-триазолов. 7) Изучение цитотоксичности полученных диарилизоксазолов и гибридных изоксазол-триазолов *in vitro*: выявление наиболее активных соединений. 8) Исследование механизма действия наиболее активных соединений. 9) Исследование противоопухолевой активности наиболее активных соединений *in vivo*.

**Объектами исследования** являлись 2-арил-1,1-дигалогенциклопропаны, 3-арил-5-галоген- и 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолы, 3,5- и 3,4-диарилизоксазолы, гибридные изоксазол-триазолы.

**Предметом исследования** являлись методы конструирования и функционализации изоксазольного цикла: нитрозирование 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов и [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к кратным связям, галогенирование изоксазолов с использованием  $\text{NOHSO}_4/\text{Me}_4\text{NHal}$  и  $\text{NOSO}_3\text{Cl}/\text{Me}_4\text{NHal}$ , использование 5-бром- и 4-иодизоксазолов в синтезе 3,5- и 3,4-диарилизоксазолов, комбинация реакций Соногаширы и азид-алкинового циклоприсоединения в синтезе гибридных изоксазол-триазолов, а также исследование зависимости цитотоксичности полученных соединений от их структуры.

**Научная новизна** состоит в том, что: 1) разработан высокорегииоселективный двухстадийный подход к несимметричным 3,5-диарилизоксазолам, исходя из 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, на основе комбинации реакций нитрозирования/кросс-сочетания Сузуки; 2) разработана новая препаративная галогенирующая система на основе нитрозирующих реагентов и тетраметиламмоний галогенидов; 3) впервые получены аналоги Комбретастина А4 ряда 3,4-диарилизоксазола с учетом структурно-ориентированного варьирования заместителя в 5-м положении изоксазольного цикла, предсказанного методом молекулярного докинга; 4) разработан новый подход к гибридным

4-триаколилизоксазолам. 5) исследована антипролиферативная активность полученных соединений, установлена ее зависимость от структуры, выявлены 2 наиболее активных 3,4-диарилизоксазола, проявляющие более высокую активность *in vivo*, чем КА-4.

**Практическая и теоретическая значимость работы:** 1) Разработана методология региоселективного двухстадийного синтеза 3,5-диарилизоксазолов. 2) Разработана новая система для галогенирования изоксазолов, пиразолов и других ароматических субстратов донорного характера. 3) Синтезирована панель новых аналогов Комбретастина А4 ряда диарилизоксазолов. 4) Показана возможность синтеза гибридных 4-триаколилизоксазолов. 5) Исследована биологическая активность полученных соединений *in vitro* и *in vivo*: выявлено два перспективных противоопухолевых агента.

**Методология диссертационного исследования.** Методологическая часть исследования состояла в разработке подходов к синтезу высокозамещенных изоксазолов, в том числе диарил- и триаколилизоксазолов. Для этого был использован широкий спектр синтетических и инструментальных методов. Синтез исходных соединений включал в себя реакции Виттига, циклопропанирования по Макоши, и конденсации карбонильных соединений. Конструирование изоксазольного цикла осуществлялось с использованием реакций нитрозирования, нитрилоксидного синтеза и взаимодействия арилацетоуксусного эфира с гидросиламином. Функционализация изоксазолов проводилась посредством реакций галогенирования (иодирования), кросс-сочетания Сузуки и Соногаширы, азид-алкинового циклоприсоединения и дифторметоксилирования. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перекристаллизации, вакуумной перегонки и экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения, ГХ-МС, элементного анализа и РСА. Молекулярное моделирование проводилось с использованием программных пакетов AutoDockTools, AutoDockVina и Chem3D.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- 1) Варьирование условий нитрозирования 2-арил-1,1-диброциклопропанов хлорсульфатом нитрозония позволяет региоселективно получать как 3-арил-5-бромизоксазолы, так и 3-арил-4,5-дибромизоксазолы.
- 2) Введение 3-арил-5-бромизоксазолов в реакцию Сузуки открывает возможность комбинаторного синтеза и позволяет эффективно и региоселективно получать несимметричные 3,5-диарилизоксазолы.

- 3) Галогенирующая система на основе  $\text{NOHSO}_4/\text{NOSO}_3\text{Cl}$  и тетраметиламмоний галогенидов является универсальной для галогенирования изоксазолов, пиразолов и других ароматических субстратов донорного характера.
- 4) Использование различных подходов к формированию изоксазольного цикла, включающих нитрозирование дигалогенциклопропанов, нитрилоксидный синтез и модификацию изоксазолонов, позволяет варьировать заместитель в 5-м положении.
- 5) 3-Арил-4-иодизоксазолы – базовые структуры для синтеза как 3,4-диарилизоксазолов в условиях реакции Сузуки, так и гибридных изоксазол-триазолов путем комбинации реакций Соногаширы и азид-алкинового циклоприсоединения.
- 6) Синтезированные новые аналоги Комбретастина А4 ряда 3,5- и 3,4-диарилизоксазолов обладают высокой биологической активностью *in vitro* и *in vivo* в качестве тубулин-ингибирующих противоопухолевых агентов.

**Личный вклад автора.** Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автор принимал участие в разработке синтетических стратегий составления плана исследований. Автором осуществлен дизайн структур методом молекулярного докинга, синтез целевых соединений, регистрация спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях. Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причем вклад соискателя был основополагающим.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.3 – органическая химия, 1.4.16 – медицинская химия.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2019, 2020), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (2019, 2020, 2021, 2022), Международная конференция «Advances in synthesis and catalysis» (2019, 2022), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ (2021).

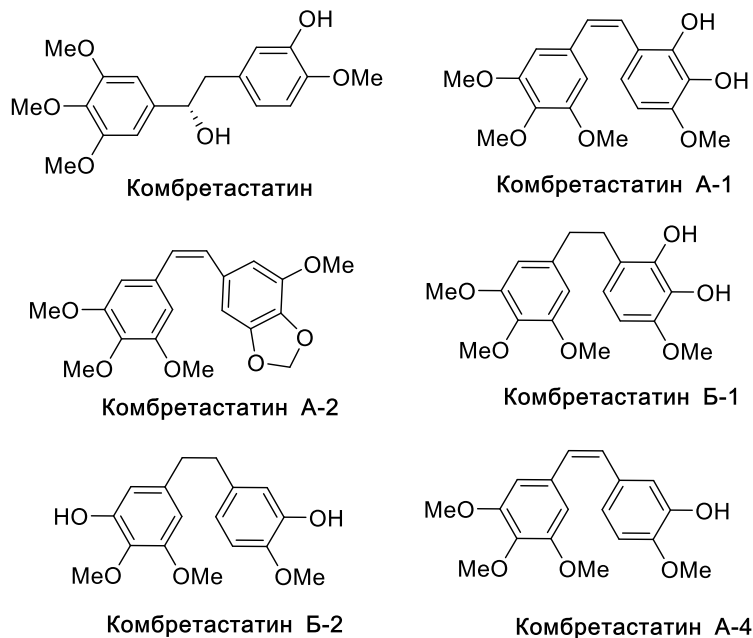
**Структура и объем работы.** Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Гетероциклические аналоги Комбретастина А4 – природного

цитостатика», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 184 листах машинописного текста, содержит 95 схем, 18 рисунков, 15 таблиц. Список цитируемой литературы включает 163 наименования.



## 2. Обзор литературы. Гетероциклические аналоги Комбретастина А4.

Комбретастины представляют собой группу близкородственных стильбенов (комбретастины А), дигидростильбенов (комбретастины В), фенантронов (комбретастины С) и макроциклических лактонов (комбретастины D), обнаруженных в коре растения *Combretum saffrum*, широко известного как южноафриканская кустовая ива. В рамках исследования NCI (National Cancer Institute) по поиску противораковых агентов среди видов *Combretum* (Combretaceae) было обнаружено, что экстракты *Combretum Molle* и *Combretum Caffrum* значительно активны против мышинового лимфоцитарного лейкоза P-388 [1]. Многообещающие результаты NCI стимулировали выделение биологически активных компонентов из представителей рода *Combretum*. Петтит и др. провели дальнейшие исследования фитохимической и биологической активности коры корней *C. Caffrum* в сотрудничестве с NCI Natural Products Branch и смогли выделить соединение, названное комбретастином [2]. После того, как было обнаружено, что комбретастин неактивен, исследования были сосредоточены на поиске биоактивных производных комбретастина (комбретастин А-1, В-1, А-2, А4 и др.) [1,3,4].



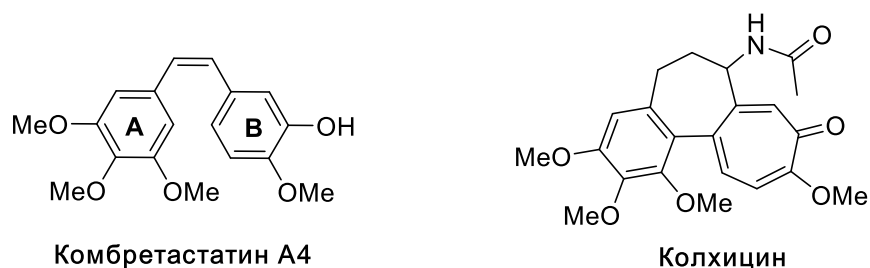
**Рис. 1.** Некоторые представители семейства Комбретастинов.

Интерес к комбретастинам (прежде всего серии А) обусловлен их мощными противоопухолевыми свойствами за счет ингибирования полимеризации тубулина и нарушения формирования сосудистой сети опухоли. Тубулин, свою очередь, является

субъединицей микротрубочек - белковых внутриклеточных структур, входящих в состав цитоскелета. В клетке микротрубочки играют роль структурных компонентов и участвуют во многих клеточных процессах, включая митоз, цитокинез и везикулярный транспорт. Поскольку микротрубочки – это динамическая система, которая одновременно собирается с одной стороны и разбирается с другой, посредством полимеризации и деполимеризации тубулина, то ингибирование этих процессов приводит к нарушению обмена и транспорта веществ в клетке, моторные белки теряют возможность переносить по микротрубочкам транспортные везикулы, что ведет к нарушению цитоскелета и апоптозу клеток.

Кроме того, исследования комбретастинов *in vitro* и *in vivo* показали, что эти соединения также обладают антиоксидантным, противовоспалительным и противомикробным действием. Среди них Комбретастин А-4 (КА-4) оказался наиболее сильнодействующим противоопухолевым средством [5].

Комбретастины, в том числе и Комбретастин А4, имеют три основных структурных особенности: 3,4,5-триметоксифенильное-кольцо «А», арильное кольцо «В», содержащее заместители, часто расположенные в положениях С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub>, и этеновый мостик (стильбеноиды), соединяющий эти два кольца, что обеспечивает необходимую жесткость конструкции. Оба бензольных кольца повернуты друг относительно друга под углом 50-60°. Более того, комбретастины имеют сходную молекулярную структуру с колхицином, так как все они содержат триметоксифенильное кольцо А, а ароматическое тропоновое кольцо колхицина родственно изованилиновому кольцу В комбретастинов (рис. 2).

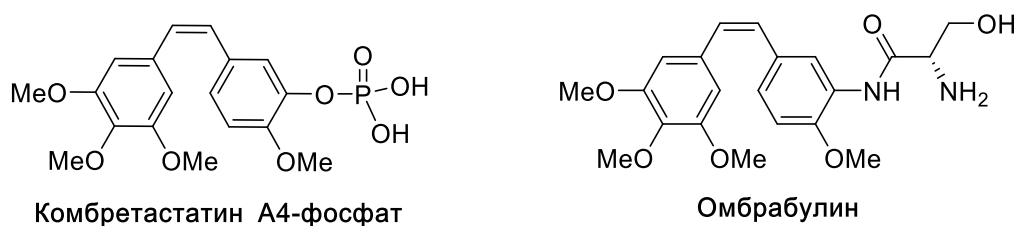


**Рис 2.** Структурные формулы Комбретастина А-4 и Колхицина.

Среди комбретастинов наиболее ярко выраженное антимитотическое действие проявляет КА-4. Он легко взаимодействует с тубулином через колхициновый сайт связывания. Исследования взаимосвязи структура/активность (SAR) показали, что двойная связь с двумя бензольными кольцами и ее цис-конфигурация являются важными характеристиками для ингибирования полимеризации тубулина. Олефиновая связь позволяет размещать ароматические кольца соответствующим образом, чтобы придать

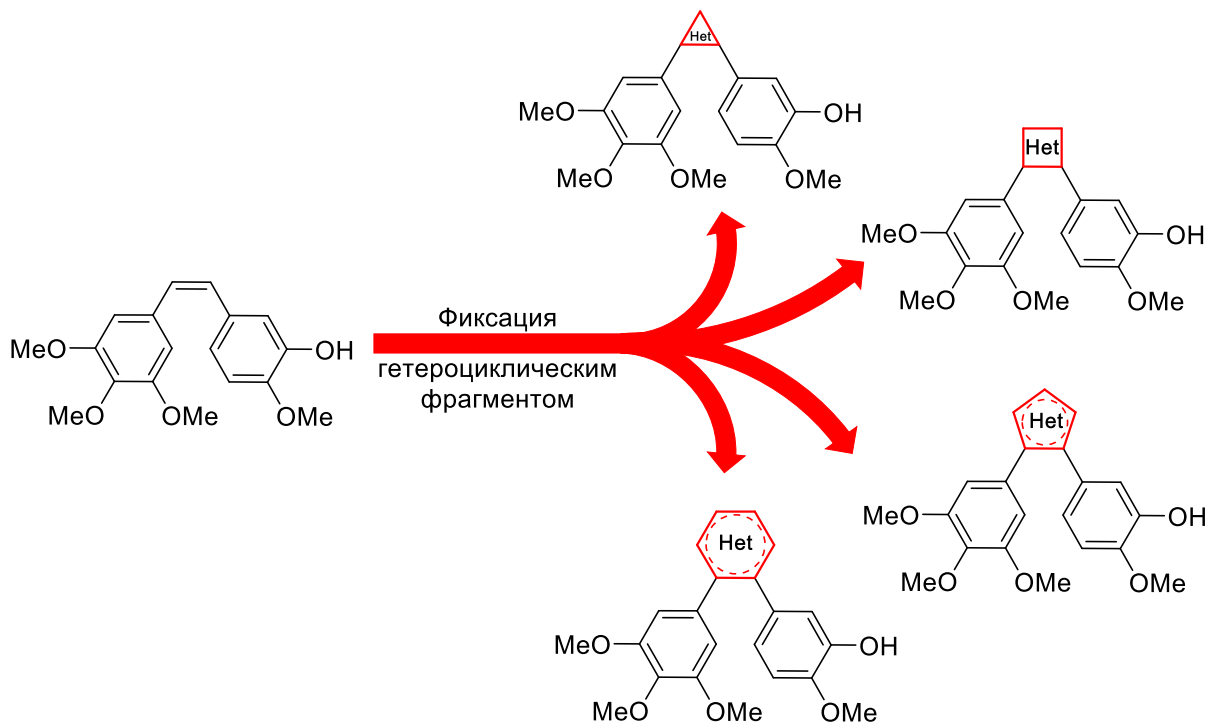
молекуле необходимую гибкость для достижения правильного двугранного угла (50-60°) и обеспечить максимальное ее взаимодействие с сайтом связывания. Действительно, *Z*-конфигурация двойной связи имеет решающее значение для активности. Исследования показали значительное снижение активности *E*-стильбенов по сравнению с *Z*-стильбенами [6–8]. Кроме того, многочисленные исследования по замене классических заместителей Комбретастина А4 показали, что замена даже одной метокси-группы в кольце **A** ведет к резкому снижению цитотоксических свойств, как и замена метокси-группы в положении С<sub>4</sub> кольца **B**. Отсутствие гидроксигруппы в положении С<sub>3</sub>, напротив, не оказывает решающего влияния на цитотоксические и антитубулиновые свойства Комбретастина А4, а ее замена на аминогруппу и вовсе позволяет повысить не только цитотоксические и антитубулиновые свойства, но и водорастворимость и, как следствие, биодоступность соединений [7,9–12].

В клинической практике сам Комбретастин А4 не используется вследствие низкой биодоступности и острой общей токсичности, однако активно исследовались его пролекарственные формы – Комбретастин А4-фосфат (КА-4-Ф) и Омбрабулин (рис. 3). Из них КА-4-Ф является наиболее часто тестируемым соединением в доклинических и клинических испытаниях, и хотя сам он не является активным агентом, связывающим тубулин, но быстро расщепляется в плазме до КА-4 под действием соответствующего фермента [13–16]. В настоящее время для КА-4-Ф завершены клинические испытания фазы II в лечении распространенного анапластического рака щитовидной железы (идентификатор ClinicalTrials.gov:NCT00060242), патологической близорукости (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01423149) и полипозной хориоидальной васкулопатии (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01023295), но клинические испытания фазы III для резистентного к платине рака яичников (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00507429) были прекращены, поскольку промежуточный анализ не показал преимуществ его действия. Исследования Омбрабулина также прекратили в 2013 году на III стадии клинических испытаний, в связи с неудовлетворительными результатами [17].



**Рис. 3.** Пролекарственные формы Комбретастина А4.

Одной из главных проблем Комбретастина А4 и его пролекарств является низкий барьер перехода из активной цис- в неактивную транс-форму, что сопровождается практически полной потерей цитотоксических свойств [18]. Многообещающей стратегией стабилизации олефинового фрагмента является его фиксация гетероциклическим фрагментом. На данный момент разработано множество аналогов КА-4 на основе широкого спектра гетероциклов и далее будут подробно рассмотрены методы синтеза трех-, четырех-, пяти-, шестичленных и других гетероциклических аналогов Комбретастина А4.

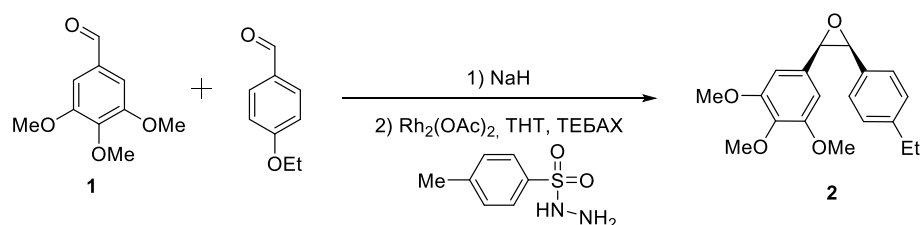


**Рис. 4.** Стратегия фиксация олефинового фрагмента КА-4 гетероциклами.

## 2.1. Синтез трех- и четырехчленных гетероциклических аналогов КА-4

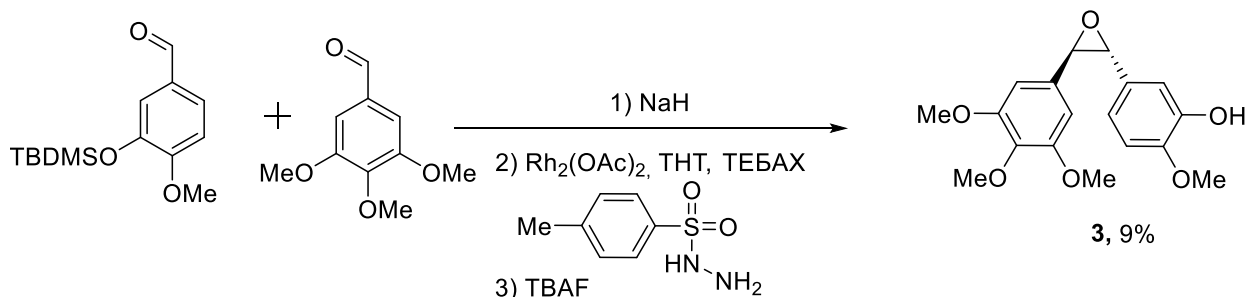
Ряд трехчленных гетероциклических аналогов КА-4 представлен всего несколькими примерами – оксираны, азирины и азиридины.

В работе [19], на первом этапе исследования, была предпринята попытка синтеза оксирановых аналогов КА-4. Используя *one-pot* реакцию, 3,4,5-триметоксибензальдегида **1** с 4-этилбензальдегидом при катализе димером ацетата родия (II), был получен цис-эпоксид **2** с умеренными выходами. Транс-эпоксид образовывался лишь в следовых количествах (схема 1). При этом авторы отмечают, что попытки эпоксидирования по Якобсену [20] или с использованием надуксусной кислоты [21] не привели к образованию эпоксидов.



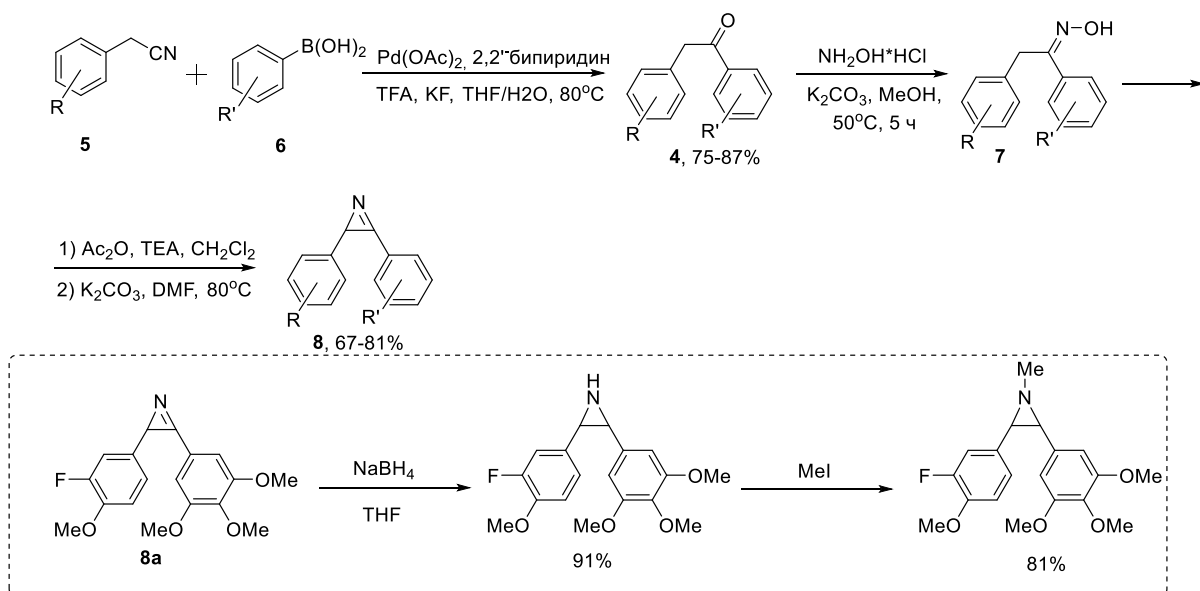
**Схема 1.**

Однако при замене 4-этилбензальдегида на изованилин с защищенной OH-группой для получения прямого аналога КА-4, авторами был синтезирован исключительно малоактивный транс-изомер **3** (схема 2).



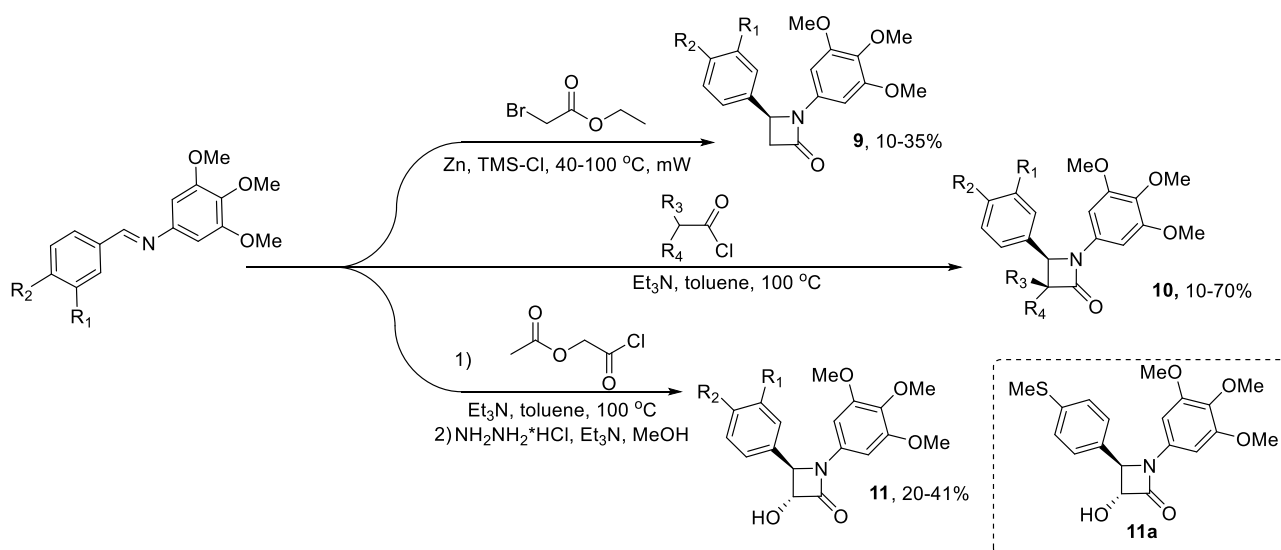
**Схема 2.**

Авторы [22] синтезировали широкую панель азириновых аналогов КА-4, исследовали их цитотоксические свойства и на основе наиболее цитотоксически активного соединения сделали азиридиновые аналоги. При конструировании связующего 2-углеродного мостика использовали реакцию между арилацетонитрилами **4** и арилборными кислотами **5** с получением на первой стадии диарилэтанонов **6**, которые далее трансформировали в кетоксимы **7**. Последние вводили в реакцию гетероциклизации с получением 2*H*-азиринов **8** (схема 3). Азиридиновые аналоги не показали заметной цитотоксической активности (в сравнении с КА-4). В свою очередь 2*H*-азирины **8** оказались более активны, а цитотоксичность **8a**, исследованная на 4 клеточных линиях, лежит в диапазоне 0.24-1.4 мМ. Кроме того, авторами подтвержден механизм действия азирина **8a** посредством ингибирования полимеризации тубулина.



**Схема 3.**

Ряд 4-х членных гетероциклических аналогов КА-4 представлен, главным образом азетидиноновыми ( $\beta$ -лактамными) аналогами [23,24] (схема 4).



**Схема 4.**

В этом подходе ароматические кольца соединяют иминной связью. Затем на базе иминного фрагмента конструируют азетидиновый цикл, используя для этого реакцию Реформатского (азетидиноны **9**) или циклоприсоединение ацетилхлоридов по Штауденгеру (азетидиноны **10** и **11**), что позволяет зафиксировать взаимное расположение ароматических колец. Авторы отмечают, что предложенный ими подход позволяет получать максимальный выход более биологически активного *транс*-изомера для азетидинона **11**. Важно отметить, что цитотоксическая активность всех полученных  $\beta$ -

лактамов располагается в наномолярном диапазоне, а для некоторых аналог (**11a**, IC<sub>50</sub>= 5-15 нМ), превосходит непосредственно КА-4.

## 2.2. Синтез пятичленных гетероциклических аналогов КА-4

Пятичленные гетероциклические аналоги КА-4 представлены в литературе наиболее широко, поскольку именно 5-членные гетероциклы с орто-арильными заместителями позволяют добиться нужного угла в 50-60° между арильными кольцами для наиболее эффективного взаимодействия аналогов КА-4 с колхициновым сайтом связывания [25–27]. Значительный объем проведенных исследований позволяет выделить разделы по синтезу пятичленных гетероциклических аналогов КА-4 с одним, двумя, тремя и четырьмя гетероатомами.

### 2.2.1. Аналоги КА-4 с одним гетероатомом

Авторы [28] синтезировали серию 3,4-диарилмалеимидов, в том числе, прямой аналог КА-4 (схема 5), используя для этого конденсацию типа Перкина между арилацетамидом **13** и арилглиоксильным эфиром **14** под действием трет-бутилата калия. Образующийся промежуточно кетоимид **15** в условиях реакции подвергается внутримолекулярной конденсации под действием избытка трет-бутилата калия и дегидратации с образованием малеимида **16**. Авторы отмечают, что аналогичный малеимид **16b** с индолилным заместителем нестабилен в растворе и образует карбазол **17** в процессе окислительной циклизации. Структуры обоих соединений были подтверждены методом РСА. Карбазол **17** и его малеимид **16b**, в отличие от **16a**, не проявляют антитубулиновые свойства, однако, проявляют высокую аффинность в качестве ингибитора VEGF-R2 тирозин киназы.

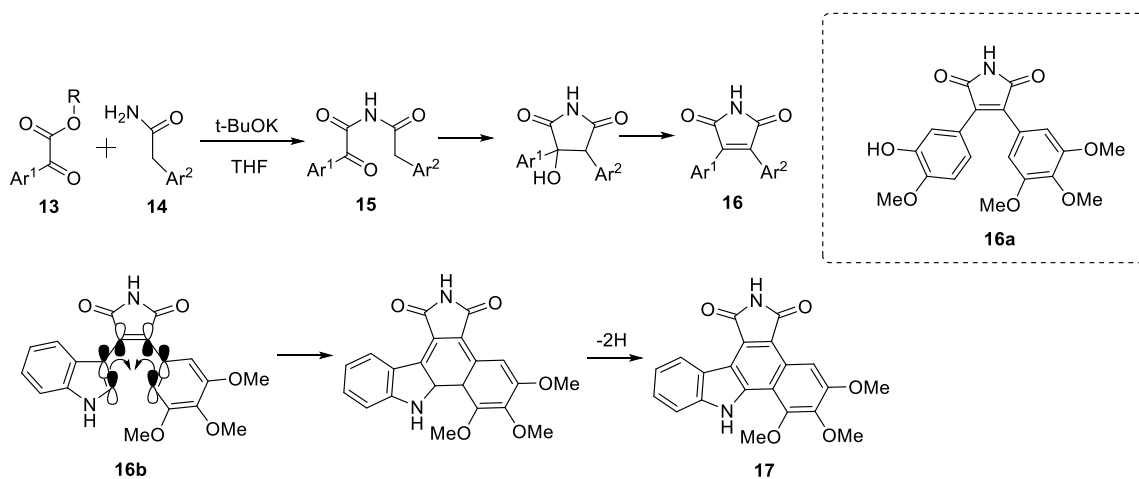
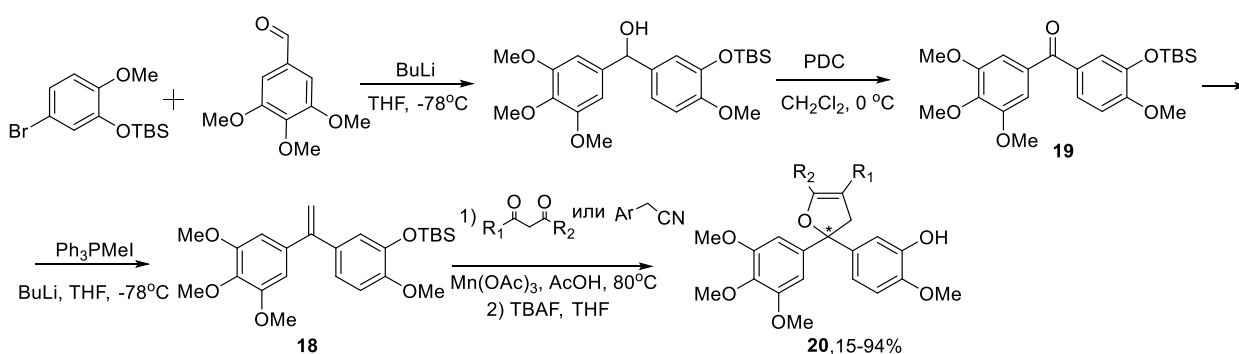


Схема 5.

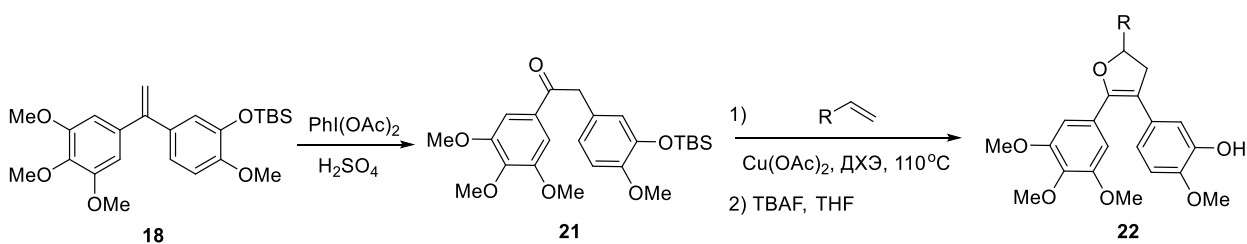
В статье [29] был разработан подход к дигидрофурановым аналогам, где ключевые арильные кольца находятся при одном атоме углерода, а варьирование заместителей происходит в самом дигидрофурановом кольце. Исходный для всей серии дигидрофуранов 1,1-диарилэтен **18**, синтез которого представлен на схеме 6, вводили в реакцию радикальной [3+2] циклизации с различными арилацетонитрилами и β-дикетонами в присутствии ацетата марганца(III). Авторы отмечают, что при длительном выдерживании, в связи с высоким окислительным потенциалом Mn(III), из реакции выделялся исключительно кетон **19**, образующийся в процессе деградации соединения **20**. Также, стоит заметить, что целевые дигидрофураны **20** получались в виде смеси двух оптических изомеров. Несмотря на заметную цитотоксическую активность нескольких полученных дигидрофуранов на клеточной линии рака простаты PC-3 (0.7-0.9 μM), она оказалась не сопоставима с КА-4, а механизм действия авторами не изучался, поскольку в качестве наиболее активного соединения было выбрано соединение другого класса (схема 21).



### Схема 6.

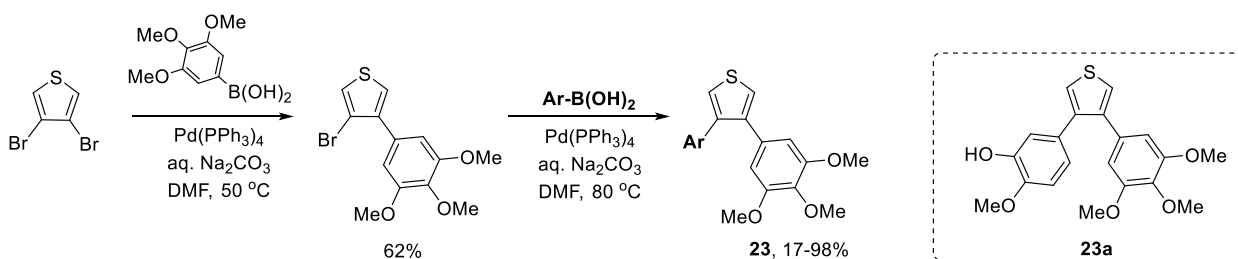
Те же авторы, в своем следующем исследовании [12], синтезировали новые дигидрофурановые аналоги КА-4, в которых, в отличие от предшественников **20**, арильные заместители расположены у соседних атомов углерода, что делает их более приближенными к самому КА-4. В качестве ключевого исходного соединения авторы использовали все тот же этилен **18**, который подвергали окислительной перегруппировке с участием двойной связи под действием диацетоксибензола и серной кислоты, в качестве активатора. Синтезированный в результате перегруппировки кетон **21**, вводили в свободно-радикальную реакцию [3+2] циклоприсоединения с замещенными олефинами в присутствии Cu(OAc)<sub>2</sub>, в качестве одноэлектронного окислителя, для получения целевых дигидрофуранов **22** (схема 7). Авторы отмечают, что в данной реакции ацетат марганца, который они использовали ранее для получения серии соединений **20** давал крайне низкие выходы. Однако дигидрофураны **22** оказались малоактивными на клеточной линии рака печени HepG2 (IC<sub>50</sub>>10 μM) и дальнейшее исследование их не проводилось.





**Схема 7.**

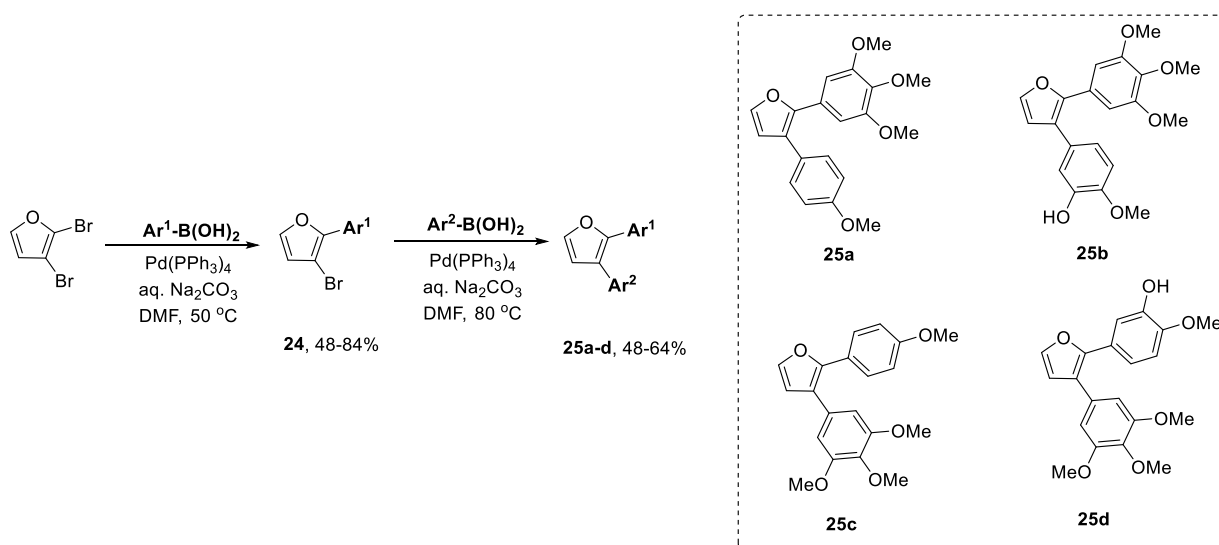
Интересный комбинаторный подход к тиофеновым (схема 8) и фурановым (схема 9) аналогам КА-4 предложили авторы [30]. Им удалось селективно осуществить двойное арилирование 3,4-дибромтиофенового кольца в условиях реакции Сузуки, сначала используя 3,4,5-триметоксифенилборную кислоту, а затем замещенные арилборные кислоты, и таким образом получить библиотеку из 25 комбретатиофенов **23**, среди которых был и прямой аналог КА-4 (тиофен **23a**) с 4-метокси-3-гидроксифенильным фрагментом. Авторы подчеркивают, что реакция Сузуки не требует защиты ОН-группы и, тем самым, сокращает число стадий и увеличивает общий выход продукта [31].



**Схема 8.**

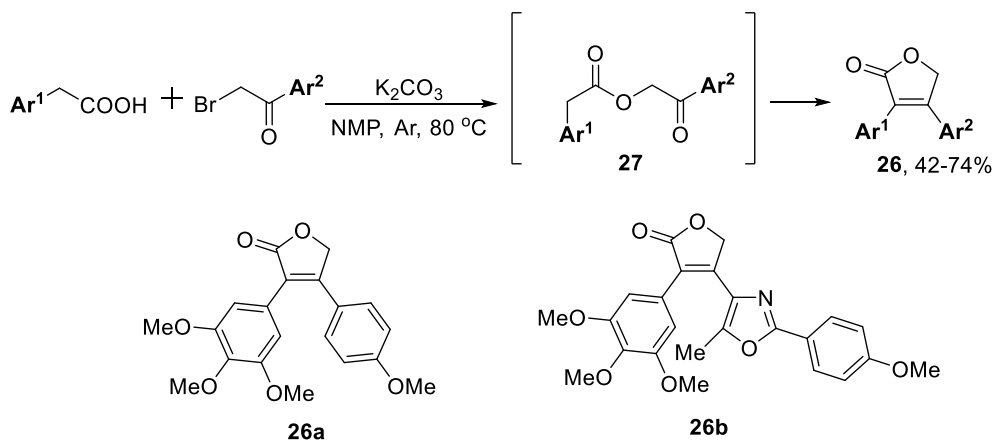
Для синтеза фурановых аналогов в реакции Сузуки была использована разная реакционная способность между двумя С-Вг связями в несимметричном 2,3-дибромфуране. Авторы селективно провели первичную функционализацию по 2-му положению фуранового цикла без образования бис-ариллированного производного. Затем моноариллированные фураны **24** вводились повторно в реакцию Сузуки с получением целевых комбретафуранов **25a-d**. В случае фурановых аналогов авторы ограничились всего 4-мя соединениями с классическими комбретастиновыми заместителями и не стали проводить варьирование в кольце **B**, однако синтезированные фураны **25a** и **c** и **25b** и **d** отличаются друг от друга взаимозаменой заместителей, что позволило изучить влияние положения арильных колец **A** и **B** в фурановом цикле на активность. Среди биологических испытаний авторами была исследована лишь цитотоксичность полученных тиофенов **23** и фуранов **25**. Интересно отметить, что в случае фуранов **25b,d** расположение арильных заместителей играет ключевую роль и соединение **25b** ( $IC_{50}=3.1$  нМ) оказывается в 6 раз более активным

на клеточной линии опухоли шейки матки HeLa, чем **25d** ( $IC_{50}=20$  нМ). Кроме того, сравнение тиофена **23a** ( $IC_{50}=200$  нМ) и фурана **25b** показывает, что последний оказывается в 65 раз более активным.



### Схема 9.

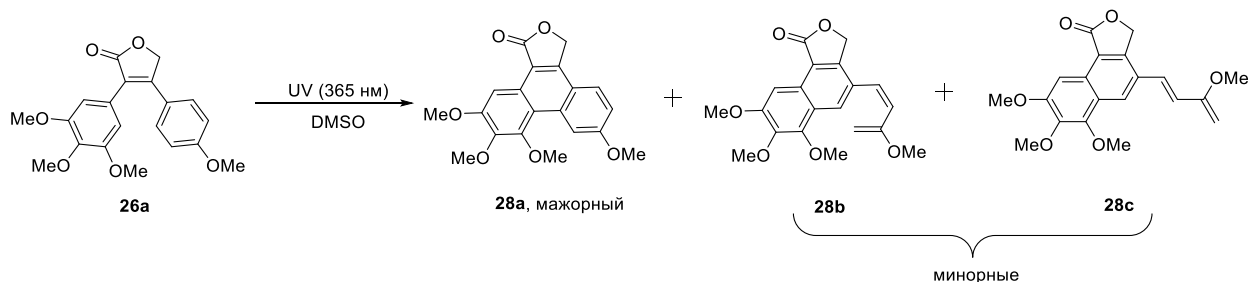
В литературе описаны аналоги КА-4 ряда фуранона [32], где авторы, применив известную стратегию [33], получили серию фотоактивируемых аналогов КА-4 **26**, с использованием реакции между арилуксусными кислотами и  $\alpha$ -бромкетонами через промежуточное образование кетоэфиров **27** (схема 10).



### Схема 10.

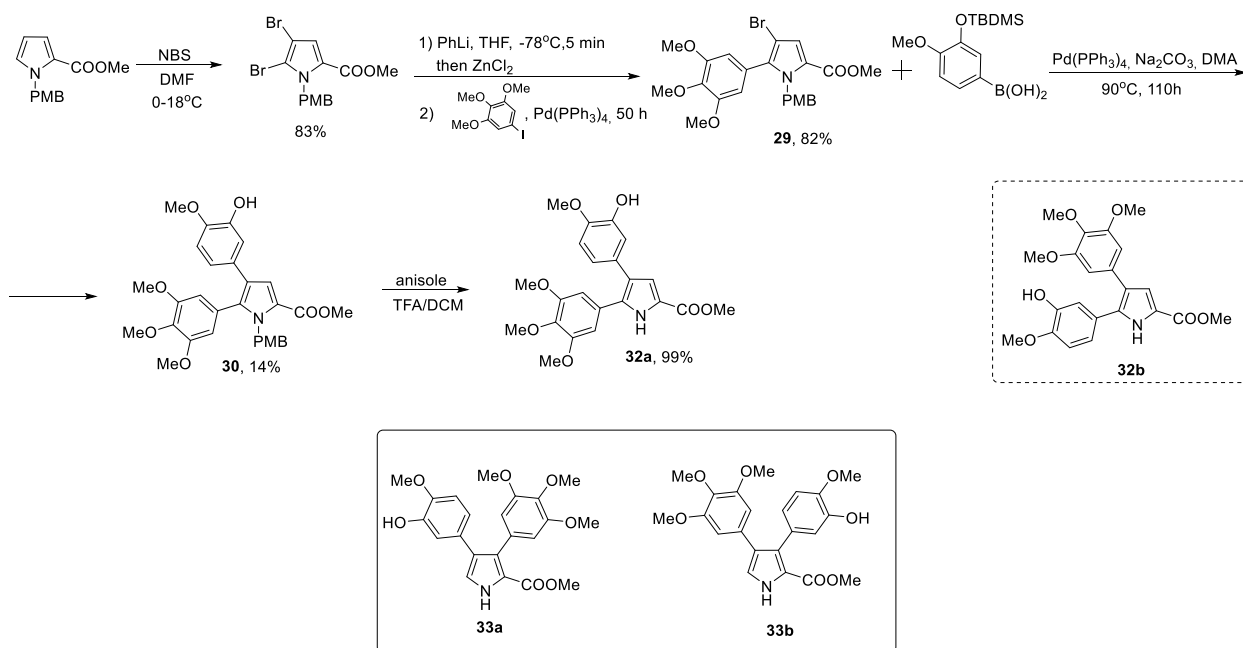
Несмотря на большую серию полученных соединений, в дальнейшем, в статье делается упор на обсуждение фуранонов **26a** и **26b** ввиду их наиболее показательных антипролиферативных свойств. Кроме этого, авторами было показано, что под воздействием УФ-излучения или даже солнечного света, эти соединения претерпевают

фотодеградацию с образованием конденсированных фуранонов **28a-c** с относительно низкой антипролиферативной активностью (схема 11). По мнению авторов, наблюдаемая способность соединений этого ряда подвергаться фотодеградации может быть использована для создания нового класса кандидатов в лекарства, которые особенно интересны для лечения кожной меланомы. Также, авторы считают, что нейтрализация токсического воздействия на окружающие нормальные ткани с помощью облучения позволит создать новые препараты с улучшенными терапевтическими свойствами.



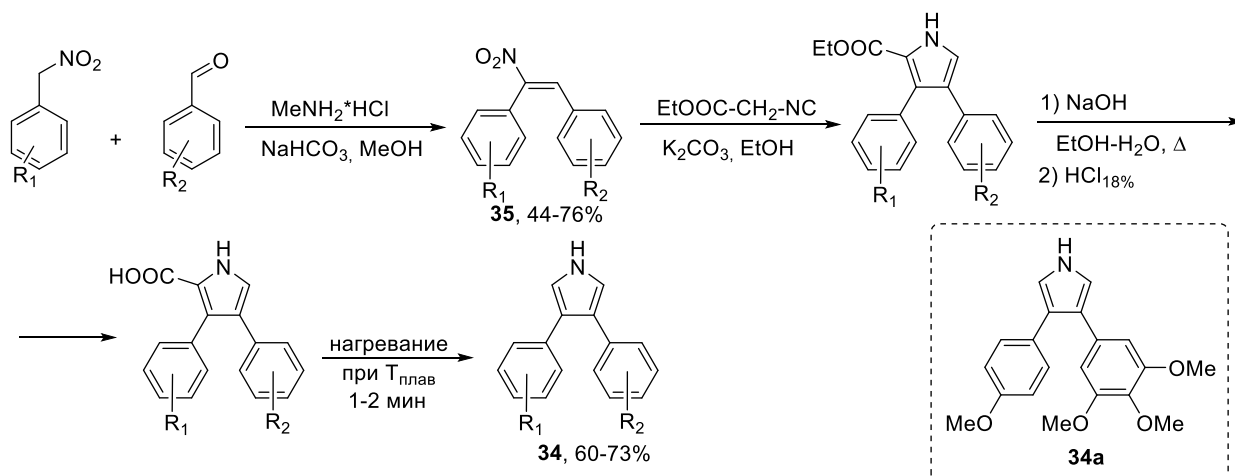
### Схема 11.

В статье [34] описаны аналоги КА-4 ряда пиррола, синтез которых во многом похож на ранее обсуждаемые подходы к фурановым и тиофеновым аналогам [30]. Однако, в данном исследовании, для введения первого арильного заместителя по одному из бромированных положений пиррола, применялась реакция Негиши, приводящая к пирролу **29**. К сожалению, последующее кросс-сочетание Сузуки для введения второго арильного заместителя и получения диарилпиррола **30** прошло с крайне низким выходом (14%). (схема 12). Аналогичным методом, был синтезирован пиррол **31b**. Ранее эти же авторы получили изомерные комбретапирролы **32a,b**, которые, однако, не показали антипролиферативную активность [35]. Авторы полагают, что отсутствие активности может возникать из-за конформационных препятствий, создаваемых C2-карбометоксигруппы. При этом отмечается, что положение карбометоксигруппы будет иметь решающее значение при разработке соединений, модифицированных различными метками, линкерами и пептидными фрагментами, которые смогут облегчить распознавание опухоли и обеспечить меньшую токсичность и большую селективность противоопухолевых агентов.



### Схема 12.

К заключению о сравнительно низкой биологической активности 3,4-диарилкомбретапирролов пришли авторы [36], хотя в этом случае биологические исследования проводились на соединениях без сложноэфирной группы во втором положении пиррольного цикла. В данном исследовании был проведен синтез и сравнение биологической активности широкого спектра гетероциклических аналогов КА-4, в том числе и пиррольных **34**, которые были синтезированы по классической реакции Бартона-Зарда, из 1,2-диарилнитроэтеннов **35**. Последние в свою очередь были получены конденсацией арилнитрометанов с ароматическими альдегидами для создания ключевого стильбенового звена. Общие выходы для целевых соединений указаны по трем стадиям.



### Схема 13.

В заключение к данному разделу следует упомянуть работы, в которых синтезированы пиррол-содержащие аналоги КА-4 с неклассическим строением [37,38]. Несмотря на отсутствующий структурный мотив, присущий всем аналогам КА-4 (за исключением ключевого 3,4,5-триметоксифенильного фрагмента), серия пирролов **35** показала высокую антитубулиновую активность и связывание с колхициновым сайтом, как и в случае КА-4. Подход к ним основан на реакции  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов **36** с 4-толуолсульфонилметил изоцинидом с последующим снятием тозилльной группы (пирролы **37**) и реакции Чана-Эванса-Лама с соответствующей арил(гетарил)борной кислотой, с получением целевых пиррольных производных **35** (схема 13). Соединения **35a** и **35b** являются наиболее биологически активными во всей серии.

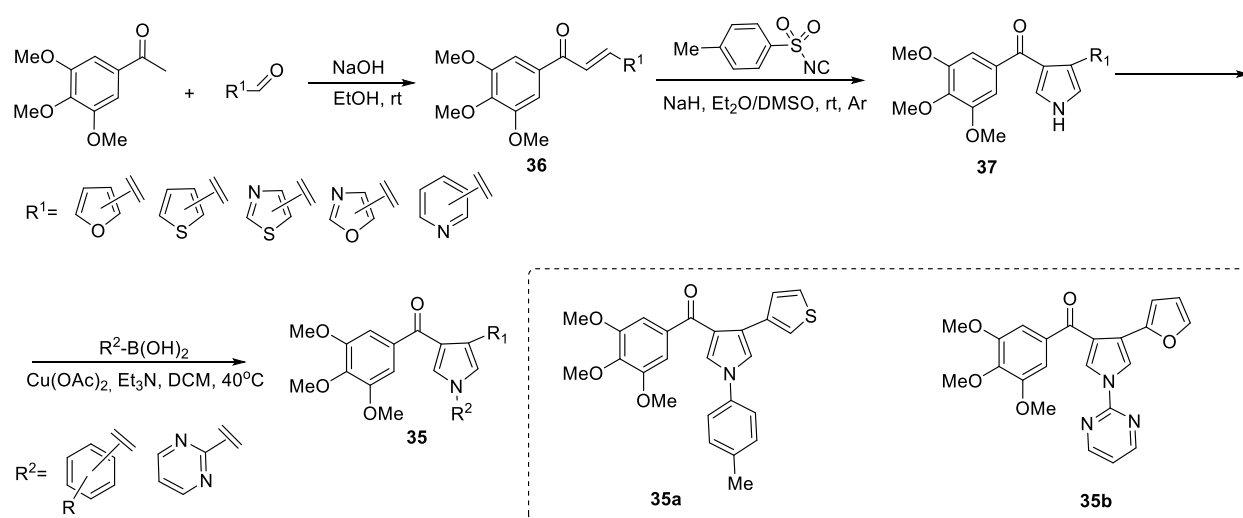


Схема 14.

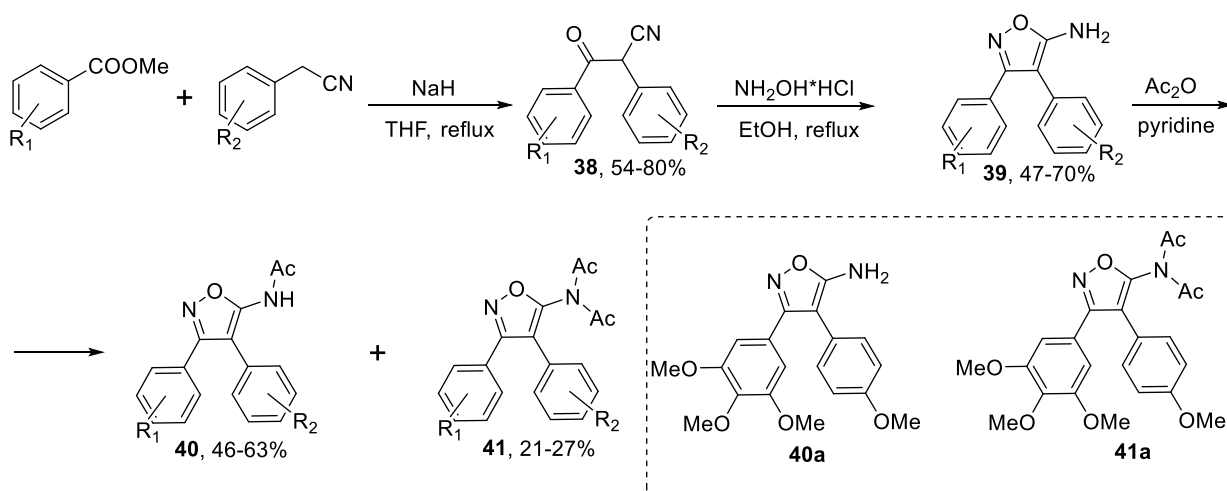
### 2.2.2. Аналоги КА-4 с двумя гетероатомами

Даже среди пятичленных гетероциклов, наиболее широко представлены аналоги с 2-мя гетероатомами. В литературе встречается множество исследований по синтезу изоксазольных и изоксазолиновых [29,36,39–45], оксазольных и оксазолоновых [46–48], имидазольных и имидазолоновых [48–50], пиразольных [13,36,46,48,51], тиазольных [51–53] и даже диоксолановых [54] аналогов КА-4.

В области исследования аналогов КА-4 часто встречаются работы по синтезу изоксазолов и изоксазолинов, поэтому стоит отметить, что существуют два принципиальных подхода к их синтезу. Первый основан на взаимодействии соединений, имеющих фрагменты  $\text{C}-\text{C}$  и  $\text{C}-\text{N}-\text{O}$  и представлен, в основном, широким спектром вариантов и модификаций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к кратным

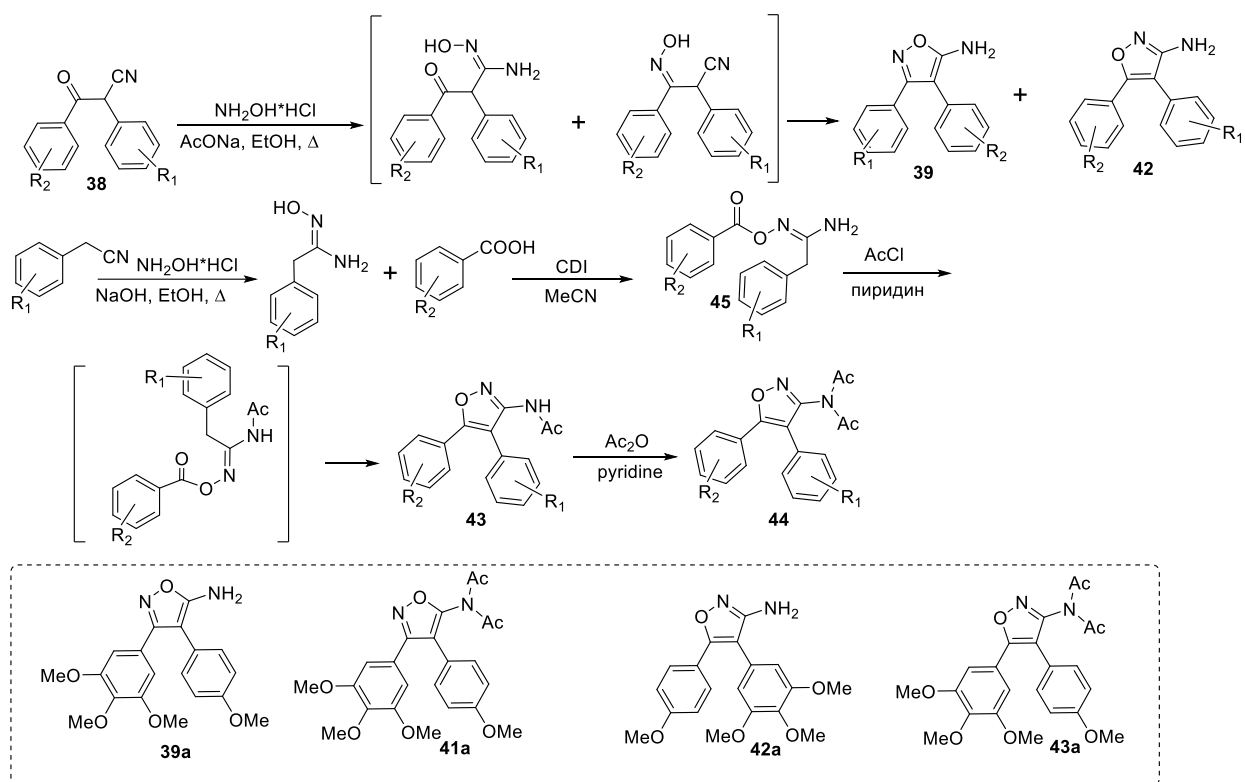
связям. Второй подход (фрагменты  $C-C-C$  и  $N-O$ ) основан на взаимодействии 1,3-дикетонов и их синтетических эквивалентов с гидроксиламином [55].

Авторы [42] разработали подход к аналогам КА-4 ряда 3,4-диарил-5-аминоизоксазолов, в котором цианокетон **38**, синтез которого представлен на схеме 15, вводят в конденсацию с гидроксиламином с получением целевых 3,4-диарил-5-аминоизоксазолов **39**. Кроме того, авторы синтезировали ацилированные производные аминоизоксазолов **40** и **41**. Важно отметить, что цитотоксичность наиболее активных соединений в серии (**40a** и **41a**) на клеточной линии эритролейкемии человека K562 сопоставима со значениями КА-4 и располагается в наномолярном диапазоне (40-68 нМ).



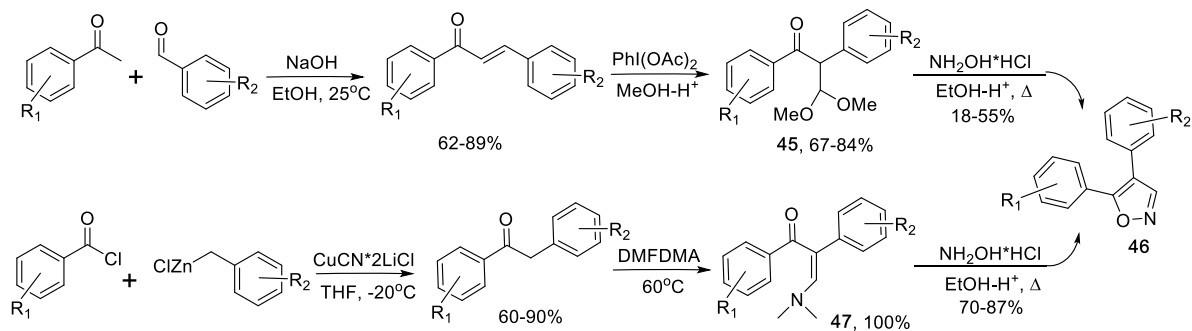
**Схема 15.**

В работе [39] были получены не только 5-амино-, но и 3-аминоизоксазолы - аналоги КА-4, и проведено сравнение их биологической активности между собой. Авторы использовали тот же метод, что и в работе [42], однако, отмечали отсутствие региоселективности на стадии конденсации цианокетонов **38** с гидроксиламином. Региоизомеры **39** и **42**, образующиеся в соотношении примерно 1:1, выделили в индивидуальном виде и охарактеризовали методом РСА для однозначного установления структуры. Селективный синтез N-ацилированных 3-аминоизоксазолов **43** и **44** осуществляли посредством гетероциклизации промежуточных соединений **45**, происходящей в процессе ацилирования amino группы (схема 16).



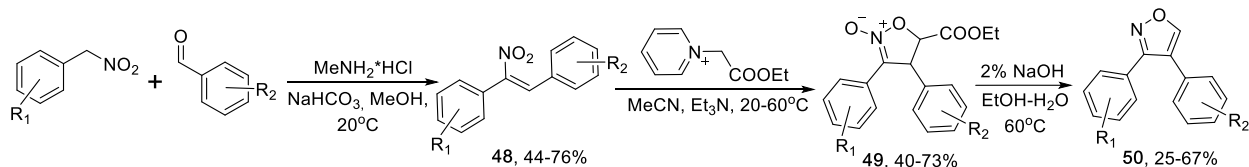
### Схема 16.

Те же авторы, основываясь на результатах работ [41,45], реализовали подходы к 4,5- и 3,4-диарилloxазолам [36,40,44]. В свою очередь аналоги КА-4 ряда 4,5-диарилloxазола были получены двумя способами. Первый способ основан на получении кеталей **45** посредством перегруппировки халконов под действием диацетоксибензола. Последующая реакция с гидросиламином давала целевые 4,5-диарилloxазолы **46**. Отмечается, что во многих случаях кетали **45** не выделялись в индивидуальном виде, а сразу пускались в реакцию гетероциклизации. Во втором способе в качестве *C-C-C* компоненты использовались соединения **47**, синтез которых приведен на схеме 17. Последующее введение их в реакцию с гидросиламином позволило получить целевые 4,5-диарилloxазольные аналоги **46**, причем с более высокими выходами, чем в первом способе (схема 17.1).



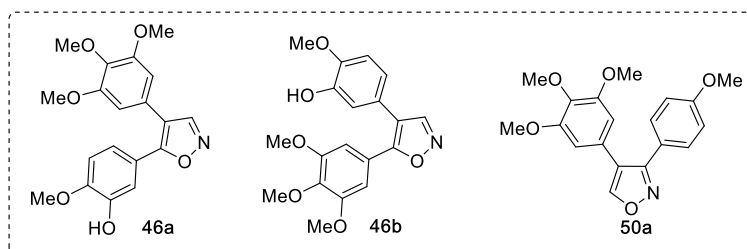
### Схема 17.1

Подход к 3,4-диарилизоксазолам основан на взаимодействии диарилнитростильбенов **48** с бромидом этоксикарбонилметилпиридиния с получением N-оксид-5-карбоксилатов **49**. Выдерживание в 2% NaOH позволило выделить целевые 3,4-диарилизоксазольные аналоги КА-4 **50** (схема 17.2).



**Схема 17.2**

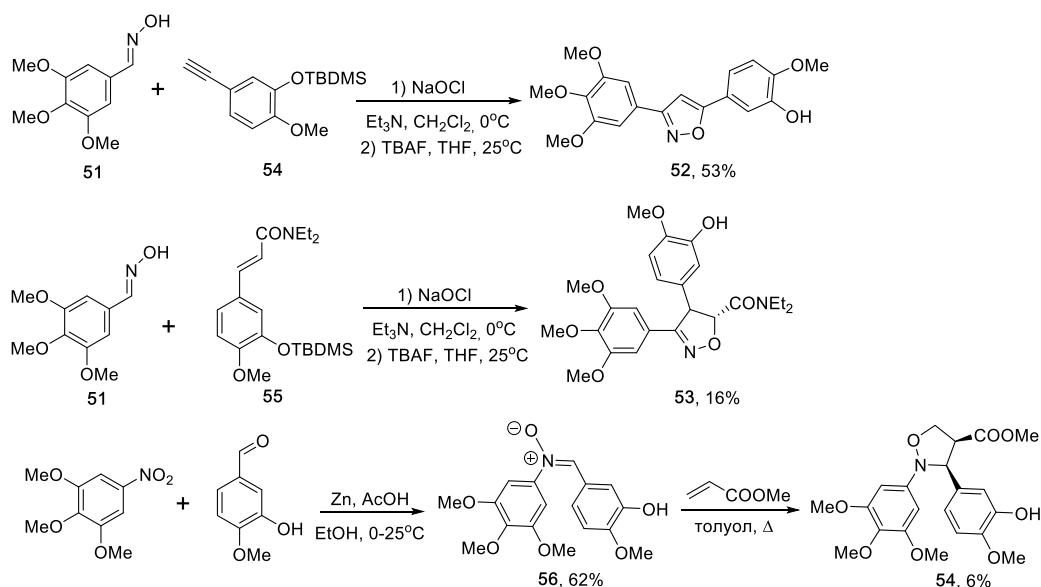
Соединения **46a**, **46b** и **50a**, полученные всеми тремя методами, отвечают классическим комбретастиновым заместителям в кольцах **A** и **B** (схема 17.3).



**Схема 17.3**

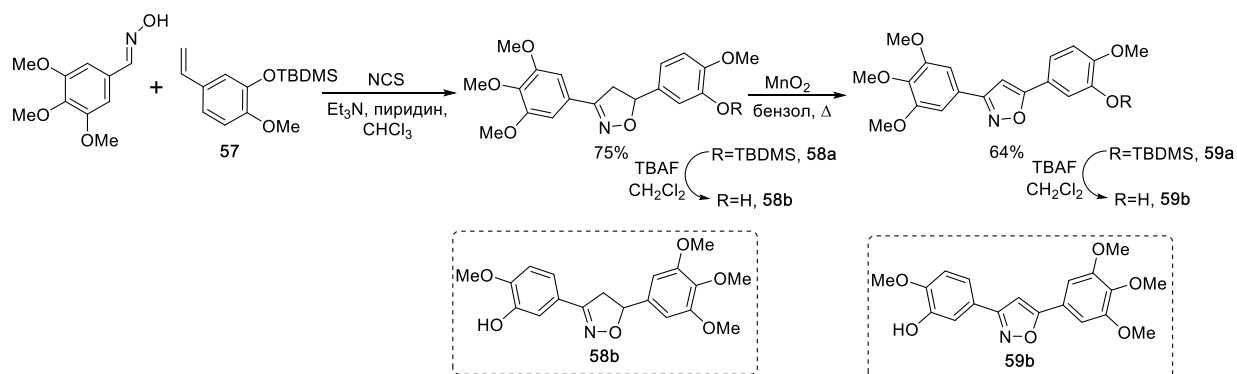
Также заявлено о нескольких исследованиях аналогов КА-4 ряда 3,5-диарилизоксазолов и изоксазолинов [43,45]. Подход в обоих случаях основан на реакцию [3+2] циклоприсоединения нитрилоксидов к кратным связям. Авторы [45], посредством *one-pot* генерирования нитрилоксида из бензальдоксима **51** получили 3,5-диарилизоксазол **52** и 3,4-диарилизоксазол **53**. Интересно отметить, что в случае присоединения нитрилоксида к арилацетилену **54**, в качестве продукта заявляется только один региоизомер с умеренным выходом, тогда как в случае присоединения к олефину **55**, авторами заявляется выход 25% на смесь региоизомеров (соотношение 3:2), где в индивидуальном виде удалось выделить только соединение **53**. Кроме того с низким выходом получен изоксазолидиновый аналог **54** по реакции между нитроном **56** и метилакрилатом (схема 18).





**Схема 18.**

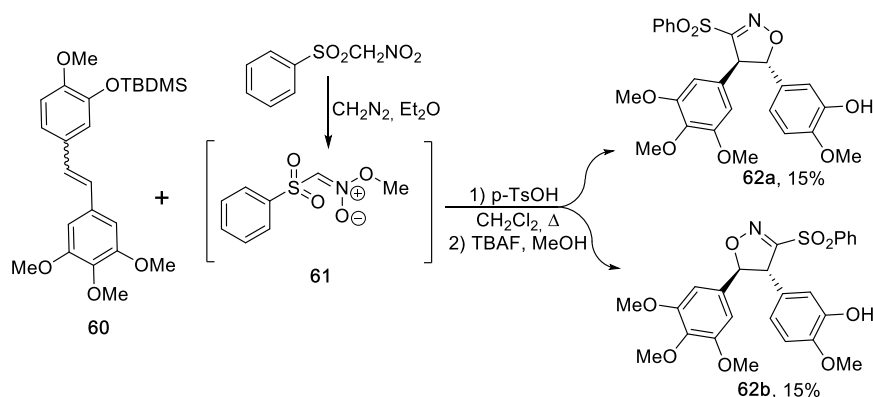
В статье [43], для получения аналогов КА-4 ряда 3,5-диарилизоксазола также используется реакция нитрилоксидного синтеза, однако здесь, в качестве дипольрофила выступает замещенный стирол **57**. Образующийся изоксазолин **58a** далее вводится в реакцию окисления с  $MnO_2$  с получением целевого 3,5-диарилизоксазола **59a**. Таким образом, в рамках одной синтетической цепочки авторы получили как изоксазолиновый, так и изоксазолиновый аналоги КА-4. Аналогичным образом получены изоксазолины **58b** и **59b**. Несмотря на подобную КА-4 структуру соединений **52-54**, **58b**, **59b**, значения их цитотоксичности находятся в микромолярном диапазоне (3-25  $\mu M$ ) и сильно уступают КА-4, а тест на связывание с тубулином для них не проводился, что говорит о неподтвержденном механизме действия.



**Схема 19.**

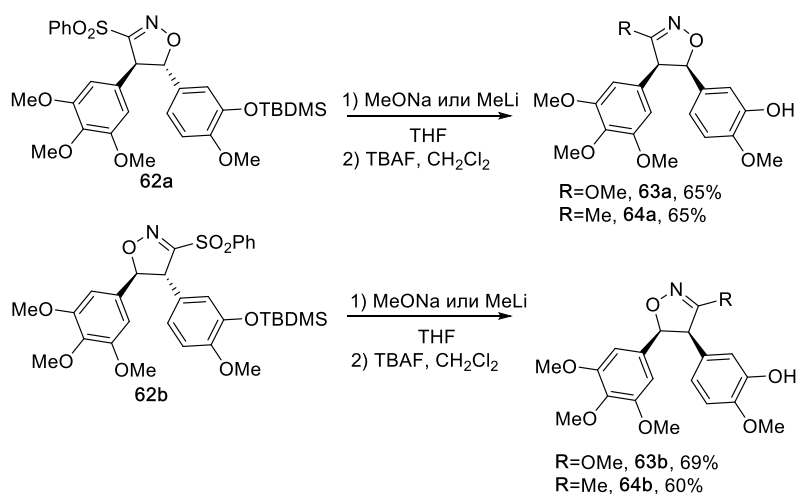
Кроме того, в данной статье описан подход к орто-диарилизоксазолиновым аналогам КА-4. Необычность подхода заключается в получении гетероциклических производных непосредственно из смеси *цис*- и *транс*-изомеров КА-4 **60**, который вводят в реакцию с

метилнитроновым эфиром **61**. В результате получается смесь изомерных изоксазолинов **62a** и **62b**. Важно отметить, что, несмотря на использование смеси комбретастатинов, на выходе получаются не 4 изомера, а только 2, обусловленные присоединением диполя к двойной связи, а положение арильных колец оказывается исключительно *анти* (строение доказано методом 2D ЯМР NOESY. Авторы выдвинули теорию, что изомеризация *цис*-изомера в *транс*-, происходит нацело в процессе реакции и связывают это с жесткими условиями ее проведения.



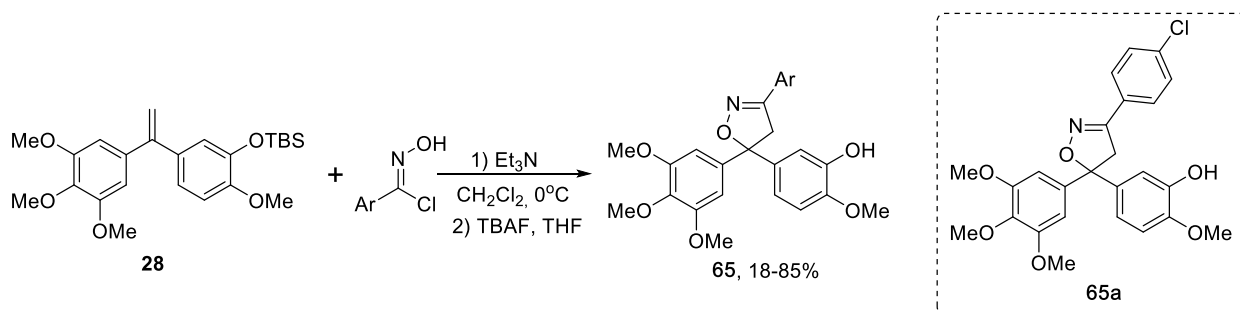
### Схема 20.1

После разделения соединений **62a** и **62b**, их оба вводили в реакцию нуклеофильного замещения с метиллитием или метоксидом натрия. Интересно, что при этом образовывались исключительно *цис*-изоксазолины **63a** и **63b** с метокси-группой, а также **64a** и **64b** с метильной группой. Авторы сделали такой вывод на основе КССВ между изоксазолиновыми водородами в положения 4 и 5. При этом они отмечают, что в литературе встречаются упоминания о инверсии *транс*-изомеров в *цис*- при нуклеофильном замещении, однако лишь в следовых количествах [56].



### Схема 20.2

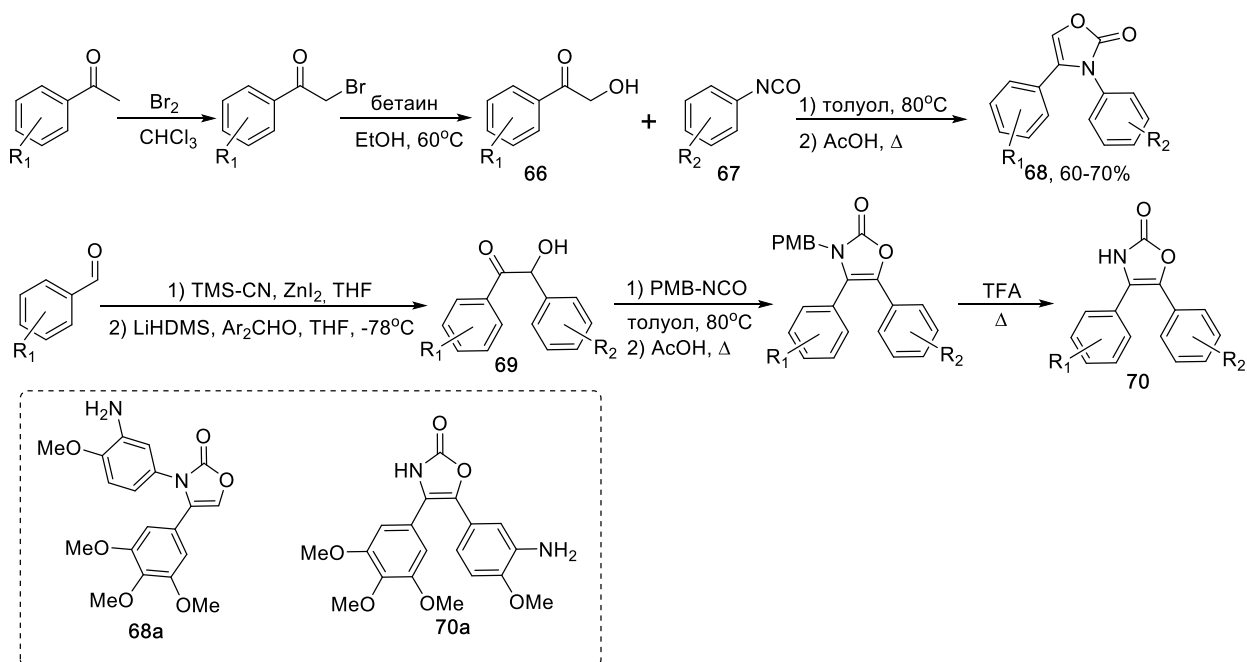
Наконец, подход к изоксазолиновым аналогам КА-4 предложили также в статье [29], которая ранее обсуждалась в синтезе дигидрофурановых аналогов (схема 6). Синтетический подход также основан на реакции [3+2] циклоприсоединения нитрилоксидов к кратным связям и отличается от предыдущего лишь тем, что, как и в случае дигидрофурановых аналогов, арильные кольца **A** и **B** находятся при одном атоме изоксазолинового цикла. Целевые изоксазолины **65** получались с большим разбросом в выходах, что авторы связывают с влиянием электронодонорных и акцепторных групп в арильном кольце нитрилоксидов, образующихся в процессе реакции. Изоксазолин **65a** оказался наиболее активным во всей серии с цитотоксической активностью 0.47  $\mu\text{M}$  на клеточной линии рака простаты РС-3. Кроме того, он проявляет антитубулиновые свойства, что подтверждено тестом на связывание с тубулином.



### Схема 21.

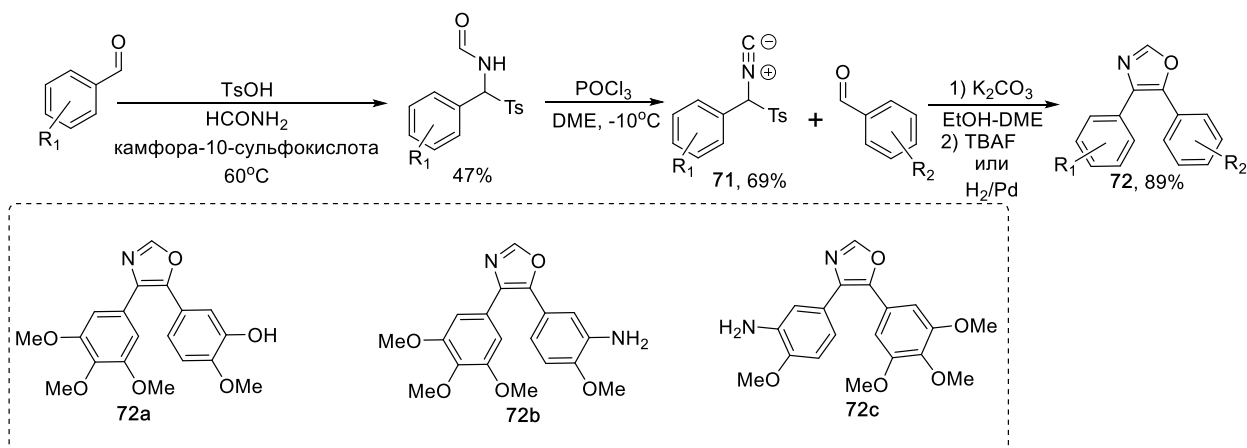
Гетероциклические аналоги КА-4, содержащие оксазолоновый или оксазольный фрагменты, представлены не так широко и обозначены всего несколькими статьями.

В одном из первых исследований [47] было показано 2 синтетических подхода к 3,4- и 4,5-диариллоксазолоновым аналогам КА-4 соответственно. В случае 3,4-диариллоксазолонов проводили реакцию  $\alpha$ -гидроксиацетофенонов **66** с арилизоционатами **67** с образованием желаемых оксазолонов **68**. В случае же 4,5-диариллоксазолонов ацилоин **69** вводили в реакцию с РМВ-изоционатом с последующим снятием РМВ-группы и получением целевых 4,5-диариллоксазолоновых аналогов КА-4 **70**. Цитотоксичность комбреооксазолонов **70** и **68** была исследована на 5 клеточных линиях и выявлены 2 наиболее активных соединения **68a** и **70a** с диапазоном цитотоксической активности 1.1-4.9 нМ, сравнимой с КА-4. Кроме того, соединение **68a** было исследовано *in vivo* на мышинной меланоме В16 в дозах 10, 30 и 100 мг/кг. Максимальная скорость ингибирования была достигнута в дозе 100 мг/кг (67%), которая, однако, ненамного превосходит значение скорости ингибирования в дозе 30 мг/кг (61%).



### Схема 22.

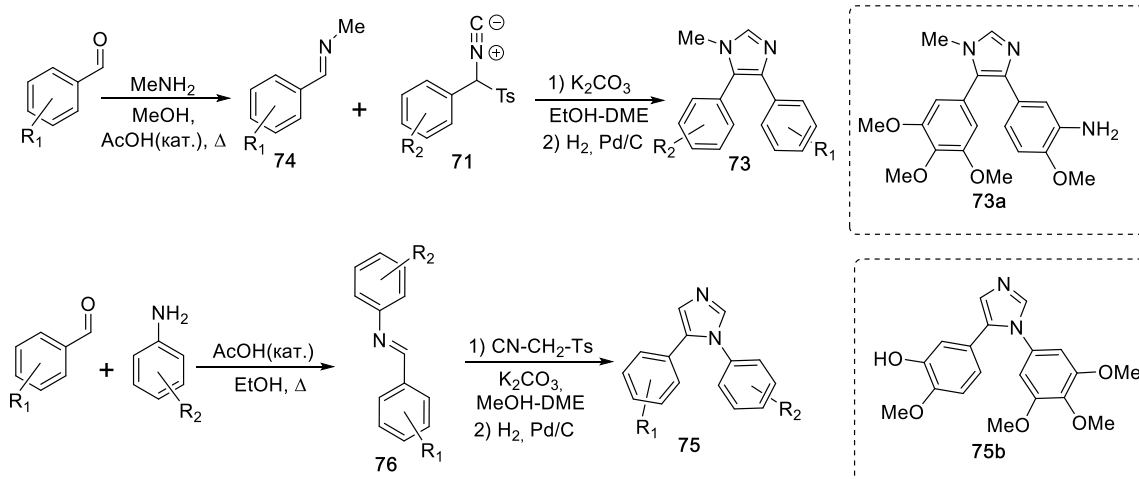
Следом, авторы [48] показали подход к оксазольным аналогам КА-4, который базируется на реакции между тосмическими реагентами (TosMIC, тозилметилизотиоцианид) **71** и замещенными бензальдегидами. Реакция проходит по аналогии с реакцией Пассерини, однако, в отсутствие 3-го компонента, происходит внутримолекулярная циклизация с образованием целевых 4,5-диарилоксазолов **72** (схема 23).



### Схема 23.

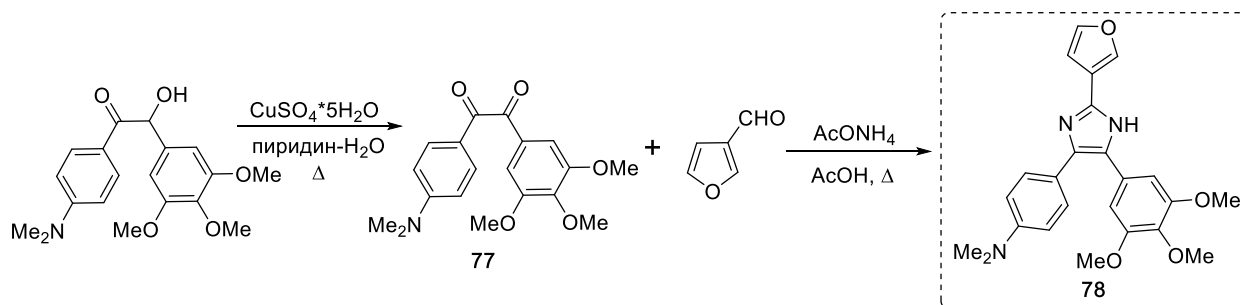
В том же исследовании были показаны подходы к 1,5- и 4,5-диарилимидазольным аналогам КА-4 (схема 24). Для синтеза 4,5-диарилимидазолов **73** была использована аналогичная стратегия с использованием тосмических реагентов **71**, однако в данном случае, в качестве второй компоненты использовались имины **74**, вместо бензальдегидов. Для получения 1,5-диарилимидазольных аналогов **75** использовалась реакция между N-арилимидами **76** и

тозилметилиизоцианидами. Имидазол **73a** проявил умеренную цитотоксичность на клеточной линии колоректального рака НСТ-15 (220 нМ), а также был протестирован *in vivo* на мышинных моделях ретикулумклеточной саркомы М5076. Критерием эффективности было увеличение продолжительности жизни мышей, которое, в среднем, составило 40.5%.



### Схема 24.1

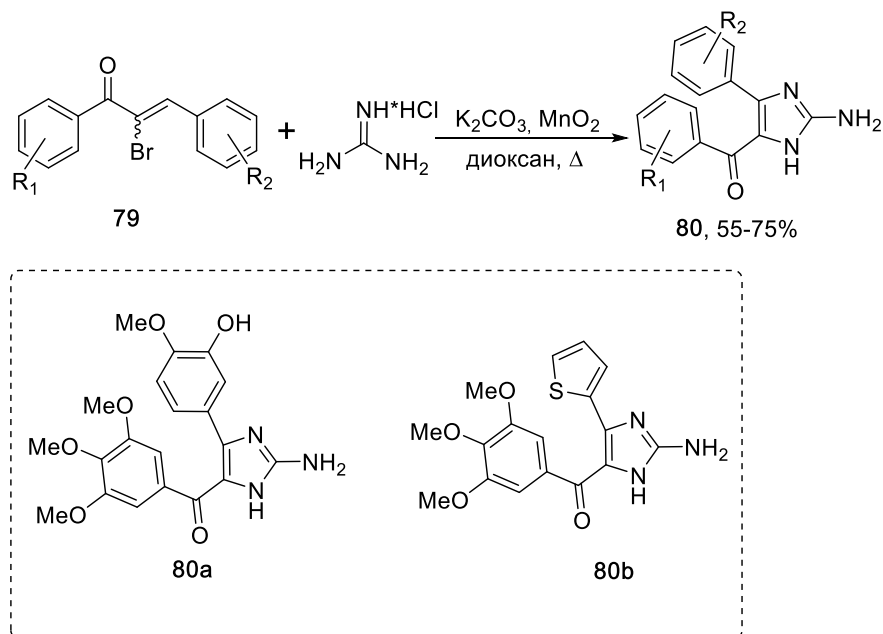
В качестве альтернативного подхода к 4,5-диарилимидазолам применялась конденсация diketона **77** с 3-фуранкарбальдегидом в присутствии ацетата аммония с получением 4,5-диарил-2-фурилимидазола **78**.



### Схема 24.2

В свою очередь, авторы [49,57] разработали альтернативный подход к имидазольным аналогам КА-4. Более того, их стратегия позволяет получить аналоги неклассического строения, где арильное кольца **A** связано с гетероциклом не напрямую, а через кето-группу. Подход основан на каскадной реакции между  $\alpha$ -бромхалконами **79** и гуанидином в присутствии  $K_2CO_3$  и  $MnO_2$ . Авторы отмечают, что наиболее вероятный механизм реакции включает в себя аза-присоединение Михаэля,  $S_N2$ -нуклеофильное замещение и уникальный редокс-нейтральный процесс. Интересно, что наибольшей

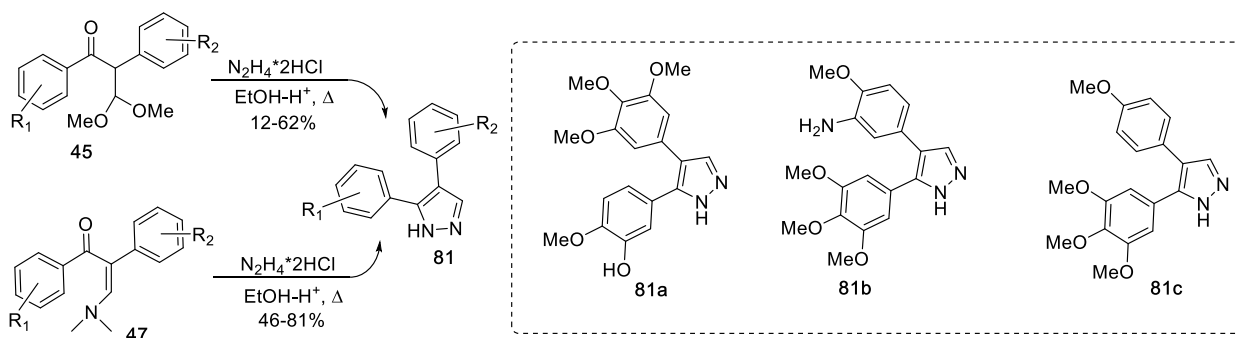
цитотоксичностью и антитубулиновой активностью из всей серии полученных аминоимидазолов **80** обладает соединение **80b** с тиофенильным фрагментом вместо классического комбретастинового кольца **B**, как в аминоимидазоле **80a**. Стоит также отметить, что цитотоксичность соединения **80a** (38 нМ) на клеточной линии аденокарциномы легкого A549 выше, чем у КА-4 (112 нМ). Однако значения цитотоксичности, полученные для КА-4, расходятся с другими литературными данными, что ставит под сомнение справедливость оценки.



**Схема 25.**

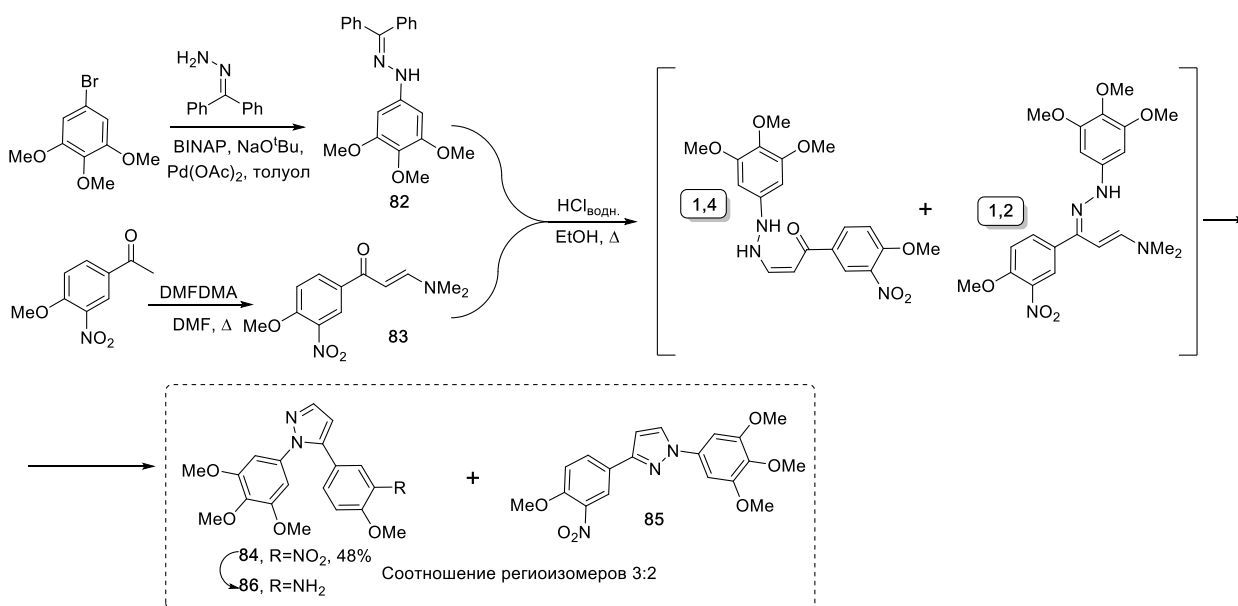
Вторым наиболее представительным классом пятичленных гетероциклических аналогов КА-4, после изоксазольных, являются соединения, содержащие пиразольное кольцо. Кроме того, важно отметить, что подходы к синтезу пиразолов сходны с подходами к изоксазолам, поскольку исходят из одних и тех же 1,3-ретронов (1,3-дикарбонильных соединений и их близких аналогов) с разницей лишь в используемом реагенте для гетероциклизации (гидроксиламин, в случае изоксазолов и гидразин, в случае пиразолов).

Так, авторы [36], помимо ранее обсуждаемых пиррольных (схема 13) и изоксазольных (схема 17) аналогов КА-4, синтезировали серию 4,5-диарилпиразолов. В качестве исходных соединений, синтез которых приведен на схеме 17.1, были использованы кетоны **45** и **47**. Реакция с гидразином позволила получить целевые диарилпиразолы **81**.



**Схема 26.**

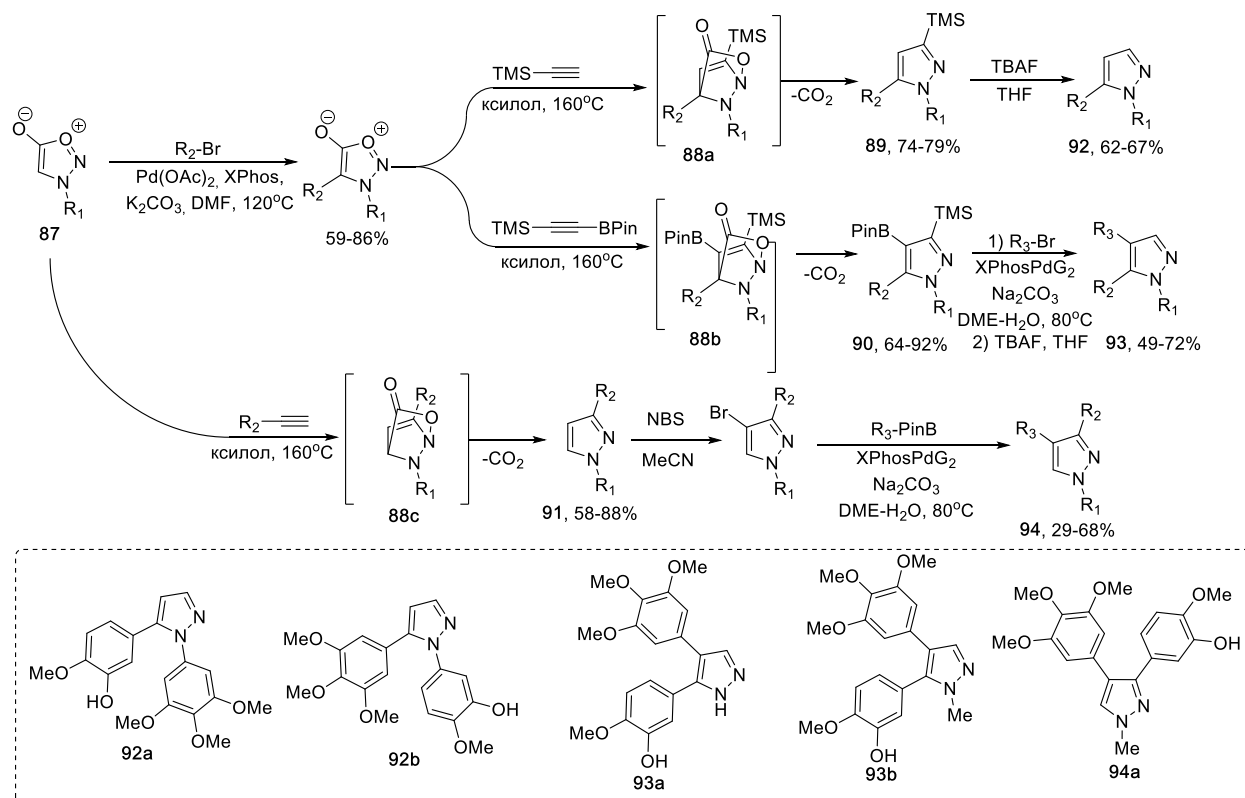
В ранее обсуждавшейся статье [48], где были получены оксазольные аналоги КА-4 (схема 23), авторы применили подход к 1,5-диарилпиразолам, предложенный в группе Бухвальда [58]. В качестве реагентов использовались арилгидразон **82** и  $\alpha,\beta$ -непредельный кетон **83**. Несмотря на то, что данный метод заявлен для получения 2,3-диарилпиразола **84**, на ряду с ним, в качестве второго региоизомера, образуется 1,3-диарилпиразол **85** в соотношении 3:2. Это обусловлено возможностью реакции арилгидразона с  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном по пути 1,4 и 1,2 присоединения, соответственно. При этом, авторы не выделили индивидуально второй региоизомер и, в дальнейшем, никак его не обсуждали.



**Схема 27.**

В исследовании [13] был использован достаточно оригинальный подход к 1,5-, 4,5- и 3,4-диарилпиразолам. В качестве исходных соединений использовались мезоионные сидноны **87**. Введение их в циклоприсоединение с замещенными ацетиленами приводило к образованию интермедиатов **88a-c**, которые, при элиминировании  $\text{CO}_2$  давали промежуточные пиразолы **89-91**. Для получения 1,5-диарилпиразолов **92** из **89**, проводили

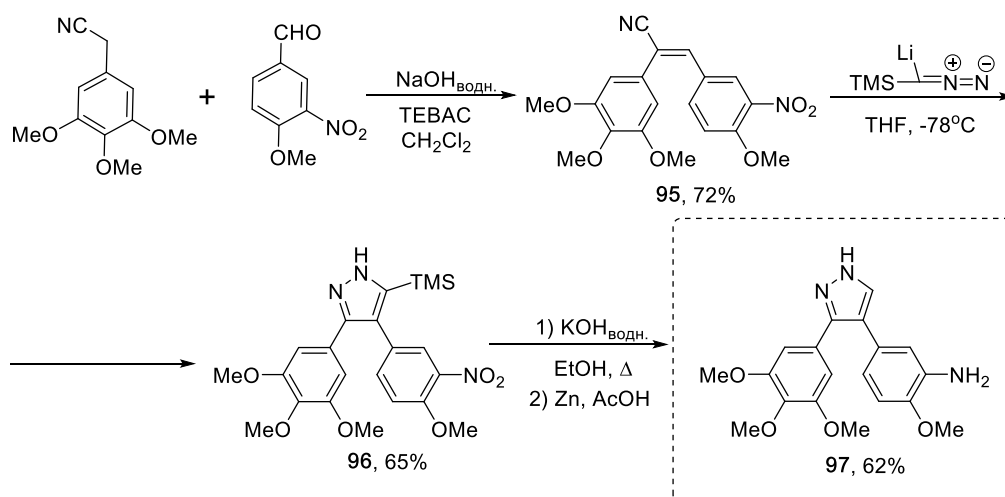
простое снятие TMS-группы. Получение 4,5-диарилпиразолов **93** требовало введения дополнительно арильного кольца  $R_3$  в положение 4 пиразольного цикла посредством реакции Сузуки. А в случае 3,4-диарилпиразолов, первичный арильный заместитель вводился на этапе циклоприсоединения с получением промежуточного пиразола **91**, введение которого последовательно в реакции бромирования/Сузуки приводило к целевым соединениям **94**. Таким образом, авторами были получены непосредственные аналоги КА-4 **92a,b**, **93a,b**, **94a**.



**Схема 28.**

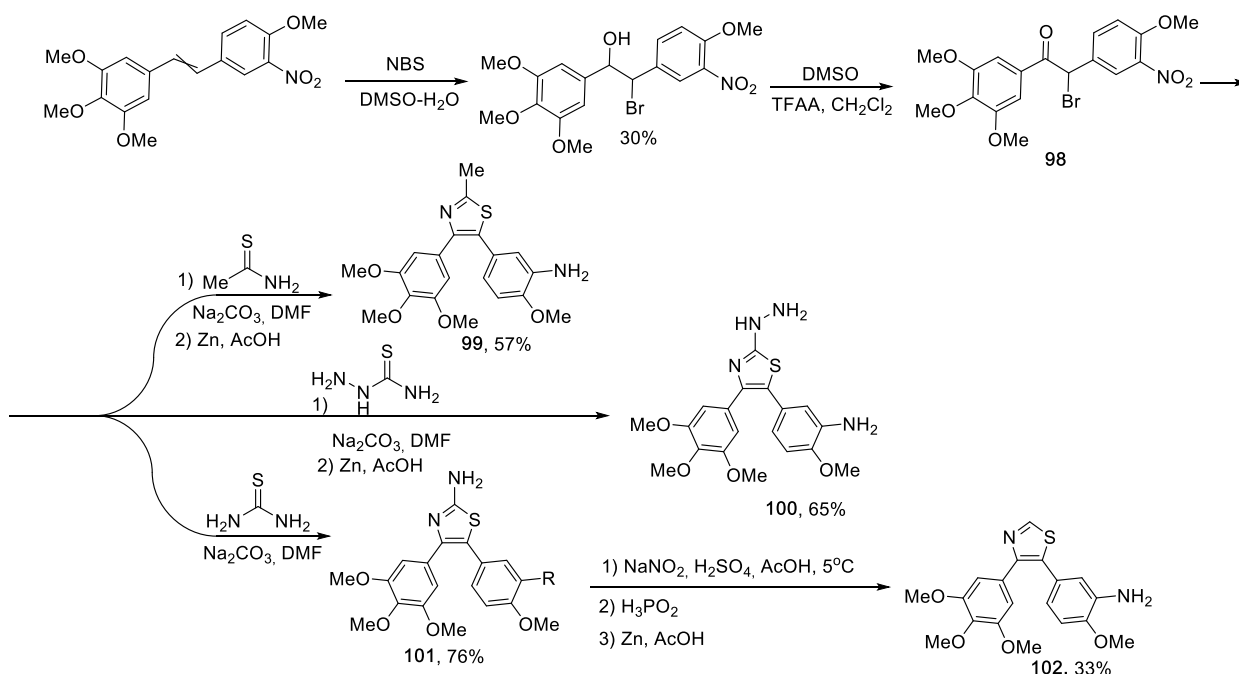
Наконец, в статье [51] также приведен синтез 4,5-диарилпиразолов, однако авторами был выбран другой подход: акрилонитрил **95** вводили в [3+2] циклоприсоединение с TMS-диазометил литием. Последующее снятие TMS-группы с пиразола **95** и восстановление нитро группы позволило получить 4,5-диарилпиразольный аналог КА-4 **97**, цитотоксичность которого на клеточной линии Colon 26 составила 8 нМ.





### Схема 29.

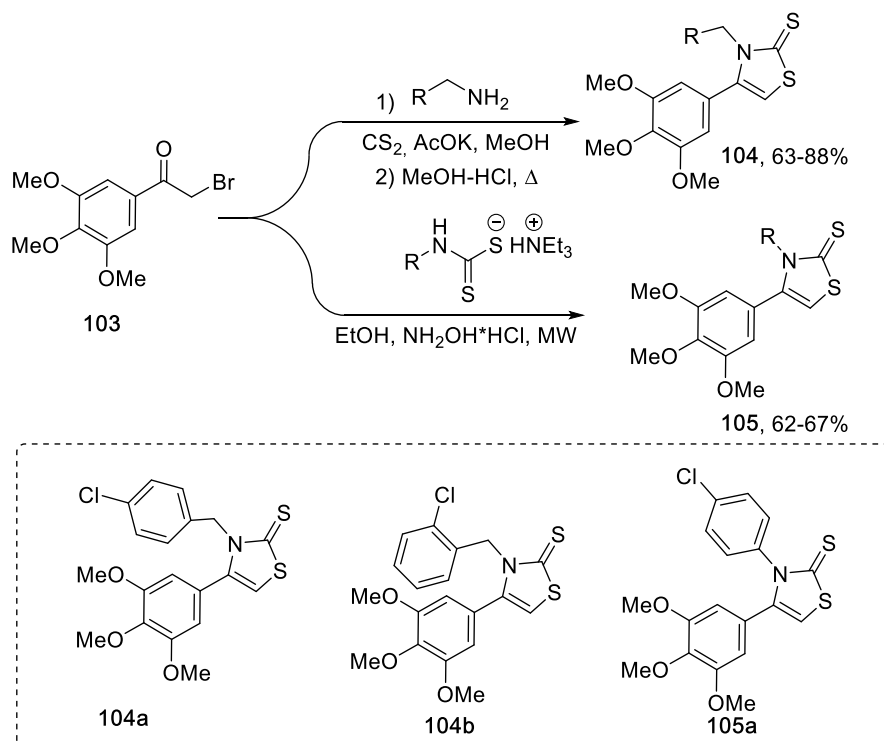
В этой же статье были получены аналоги КА-4 ряда тиазола. Исходный  $\alpha$ -бромдиарилкетон **98** вводили в реакцию с тиоацетамидом, тиосемикарбазидом и тиомочевинной для получения 4,5-диарилтиазолов с метильной (**99**), гидразильной (**100**) и амино (**101**) группами во втором положении тиазольного цикла. Незамещенный по 2-му положению тиазол **102** получали путем диазотирования соединения **101**. Интересно отметить, что тиазолы **100** и **102**, при более низкой активности *in vitro* (14-21 нМ), по сравнению с пиразолом **97**, показали более высокую скорость ингибирования *in vivo*.



### Схема 30.

В исследовании [53] были синтезированы 3,4-дизамещенные тиазолтионовые аналоги КА-4. Подход к ним заключается в реакции  $\alpha$ -бромацетофенона **103** с

карбодитионатом, генерируемым *in situ* из сероуглерода и амина с получением тиазолтионов **104**, либо с солью N-арилдителиокарбамата с получением тиазолтионов **105**. Стоит отметить, что наиболее биологически активные соединения **104a,b**, **105a**, не вполне соответствуют типичной комбретастиновой структуре. Кроме того, их цитотоксическая активность лежит в микромолярном диапазоне (3-9  $\mu\text{M}$ ) и не сравнивалась с КА-4.



**Схема 31.**

Завершена раздел по пятичленным аналогам КА-4 с двумя гетероатомами, нельзя не упомянуть диоксолановые производные [54]. Используя, в качестве исходного соединения, MOM-защищенный *транс*-КА-4 **106**, авторы провели асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу с использованием смесей реагентов AD-mix- $\alpha$ , для получения S,S-диола **107a**, и AD-mix- $\beta$ , для получения R,R-диола **107b**. Последующая реакция с дибромметаном в 50 % NaOH позволила получить энантиоочищенные диоксолановые аналоги КА-4 **108a,b**. Интересно отметить что оба изомера **108a** и **108b** ингибируют полимеризацию тубулина, однако S,S-изомер **108a** достигает максимума эффективности ингибирования уже в концентрации 5  $\mu\text{M}$ , а R,R-изомер **108b** лишь в концентрации 120  $\mu\text{M}$ .

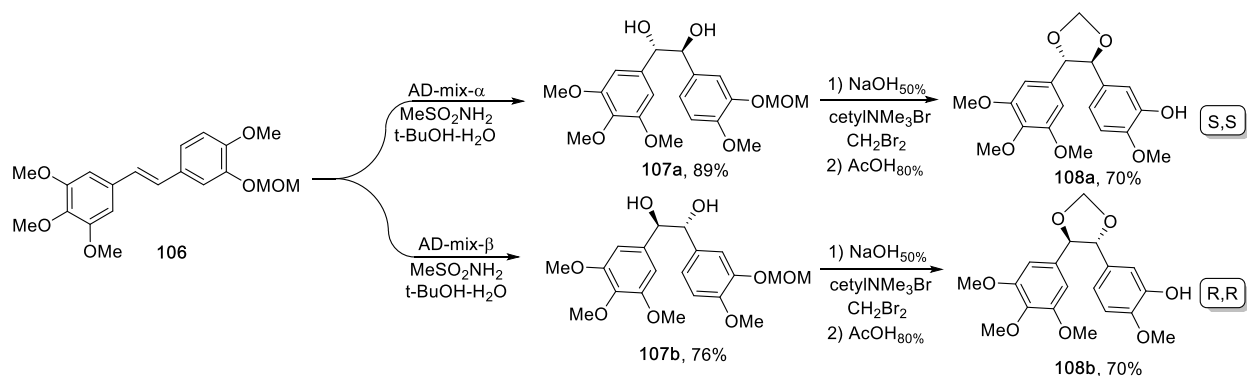


Схема 32.

### 2.2.3. Аналоги КА-4 с тремя и четырьмя гетероатомами

Ряд пятичленных гетероциклических аналогов КА-4, содержащих три гетероатома, ожидаемо, ограничивается исследованиями по синтезу триазолов [51,59], фуразанов [60], оксодиазолов [61] и диоксазолинов [45].

Авторами [51] разработан подход к аналогам КА-4 ряда 1,2,4-триазола. Гидразон **109**, синтез которого представлен на схеме 33, вводили в реакцию с триметилортоформиатом, триметилортоацетатом, бромцианом или этилхлорформиатом, для получения 1,5-диарилтриазолов **110-112** и 1,5-триазолонна **113**. Используемые реагенты были выбраны таким образом, чтобы варьировать заместитель во втором положении триазольного кольца.

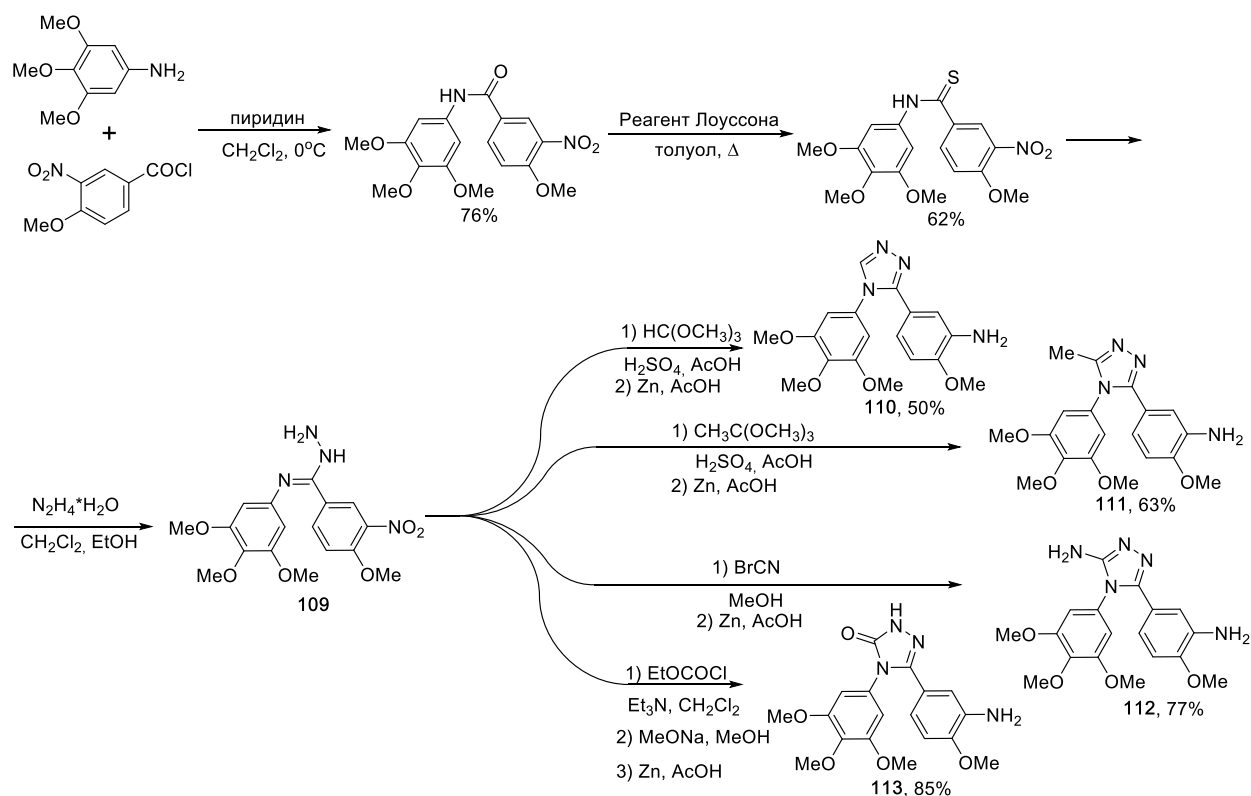
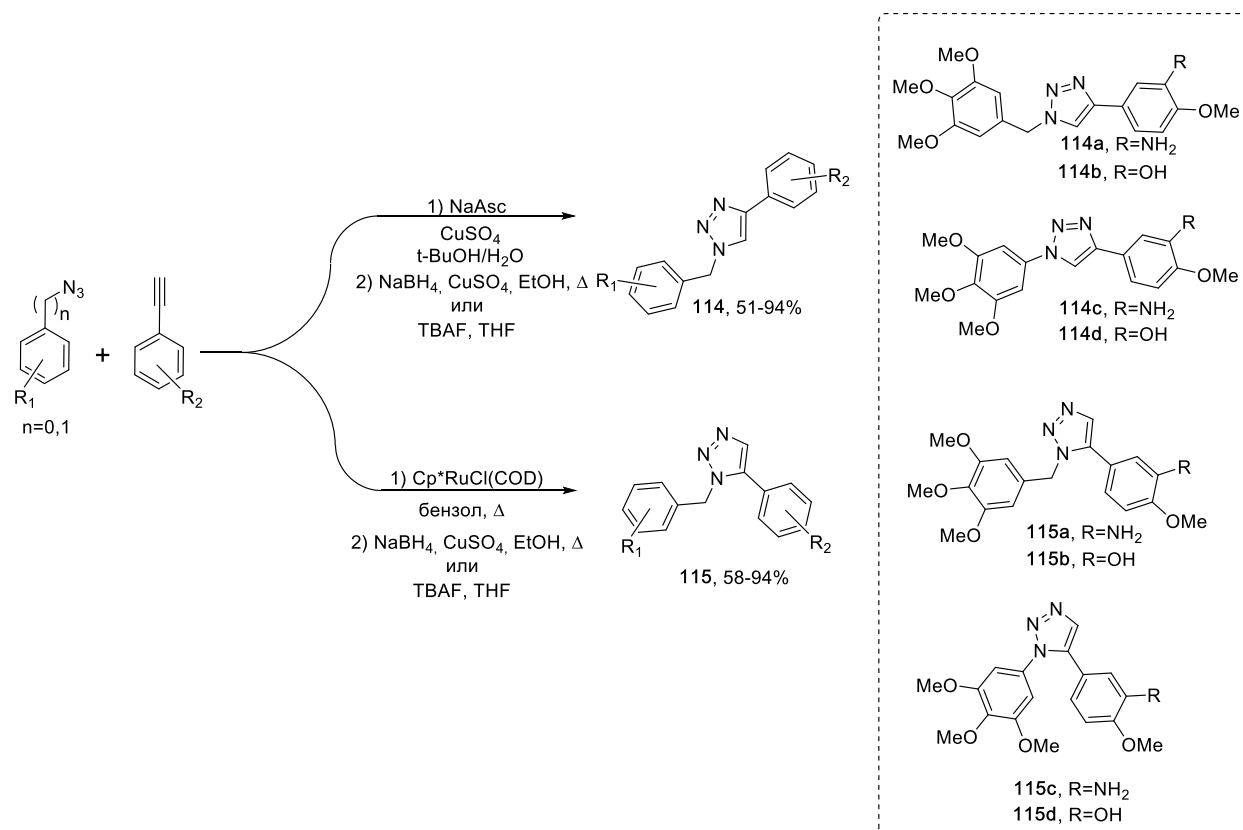


Схема 33.

Однако, в отличие от ранее обсуждаемых аналогов КА-4 ряда пиразола и триазола (схемы 29,30), полученные триазолы практически не имели цитотоксической активности.

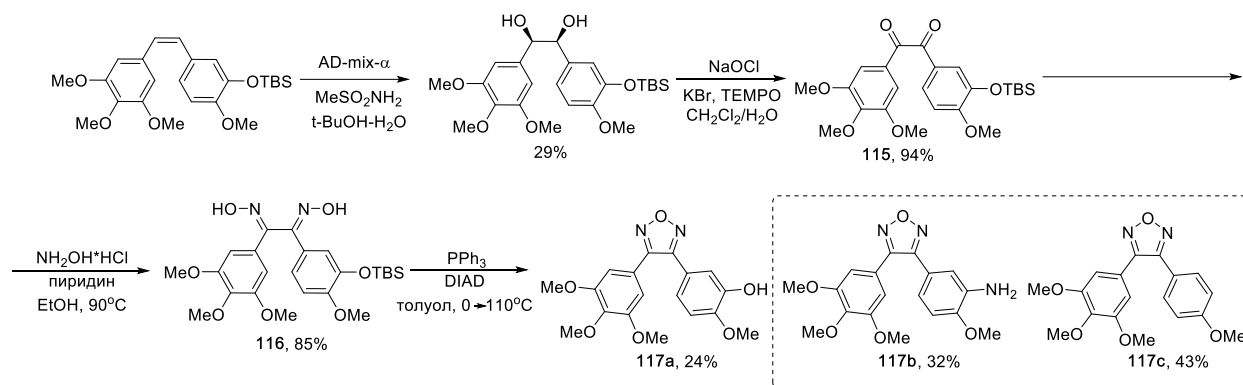
Для получения 1,2,3-триазолов в работах [59,62] использовался классический подход через азид-алкиновое циклоприсоединение. Стоит отметить, что авторы получили не только легкодоступные 1,4-диарилтриазолы **114** с использованием медного катализа, но и более труднодоступные 1,5-диарилтриазолы **115** с применением катализа рутением. Более того, были также получены соединения **114a,b** и **115a,b** с нежесткой конформацией арильных колец, для сравнения биологической активности с жестко закрепленными триазолами **114c,d** и **115c,d**.



### Схема 34.

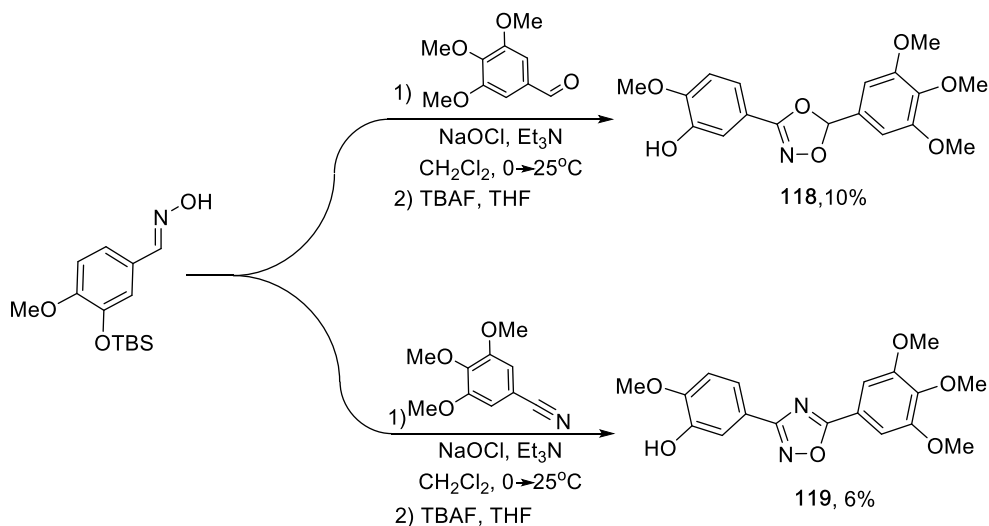
Для получения аналогов КА-4 ряда фуразана, авторы [60] исходили из 1,2-дикетона **115**, синтез которого приведен на схеме 35. Его реакцией с гидросиламином был получен диоксим **116**, введение которого в реакцию Мицунобу привело к целевому диарилфуразану **117a**. Соединения **117b,c** были получены аналогичным методом. Несмотря на большое количество побочных процессов (что обуславливает низкие выходы целевых соединений), авторы получили фуразановые аналоги КА-4 **117a-c** со всеми классическими комбретастиновыми заместителями, цитотоксичность которых была протестирована на

клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y. Значения цитотоксичности располагаются в низком наномолярном диапазоне (1.4-8.9 нМ) и сопоставимы со значениями КА-4.



### Схема 35.

В статье [45], помимо ранее обсуждаемых изоксазолинов, изоксазолов и изоксазолидинов (схема 18), были получены аналоги КА-4 ряда диоксазолина и 1,2,4-оксадиазола. Методом получения, как и в случае изоксазолов, было выбрано [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к кратным связям. Однако, в данном случае, в качестве диполярофилов, выступали альдегид (для получения диоксазолина **118**) и нитрил (для получения 1,2,4-оксадиазола **119**). Цитотоксичность обоих соединений была измерена на трех клеточных линиях, но они оказались неактивны (>50 μM).



### Схема 36.

Единственными представителями аналогов КА-4 с четырьмя гетероатомами являются тетразолы, синтез и исследования которых опубликовали две научные группы [51,63].

Авторы [51], помимо ранее обсуждаемых 1,2,4-триазолов (схема 33), с использованием того же исходного гидразона **109** посредством реакции нитрозирования/гетероциклизации, получили тетразольный аналог КА-4 **120**.

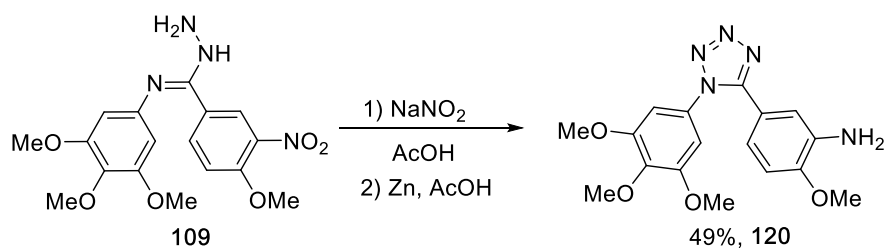


Схема 37.

Во втором исследовании была получена целая серия аналогов КА-4 ряда тетразола. На первой стадии проводилось эффективное построение тетразольного цикла посредством реакции замещенных анилинов с азидом натрия и триэтилортоформиатом. Полученные тетразолы **121** либо бромировали в 5-е положение, а затем вводили в реакцию кросс-сочетания с арилборной кислотой, либо проводили прямое арилирование тетразольного цикла. Авторы отмечают, что низкий выход на стадии бромирования тетразолов побудил их использовать прямое арилирование для синтеза части целевых диарилтетразолов **122**. Интересно, что наиболее биологически активные тетразолы **122a** и **122b** содержат этокси-группу, вместо метокси в кольце **B**, что не влияет на общие цитотоксические и тубулин-ингибирующие свойства полученных соединений.

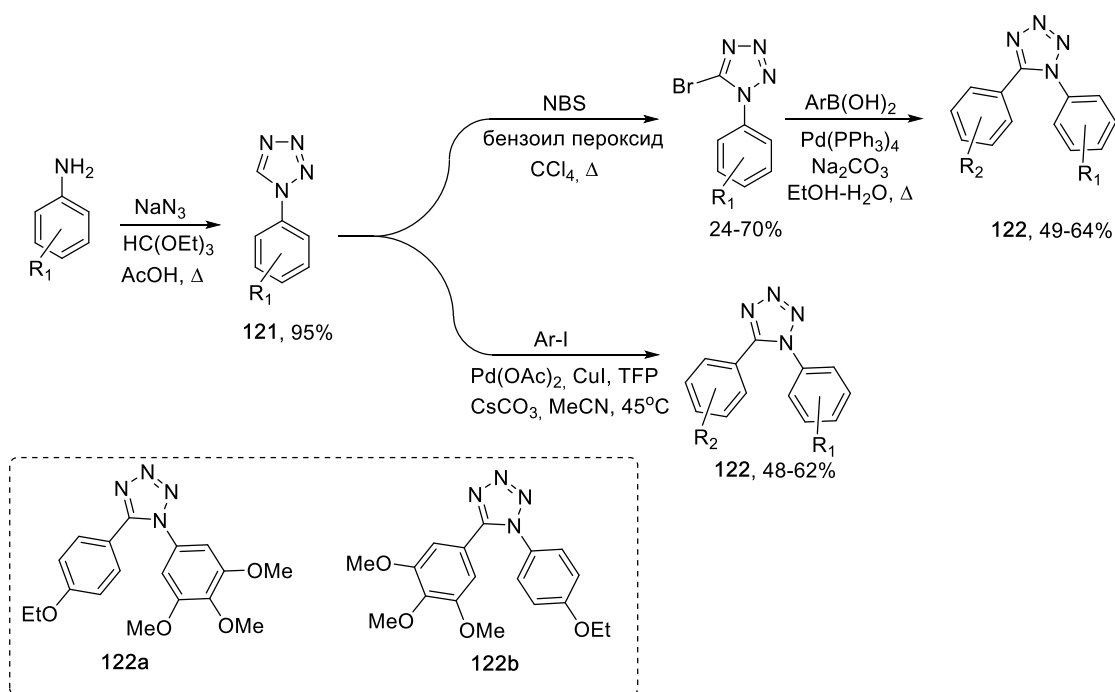
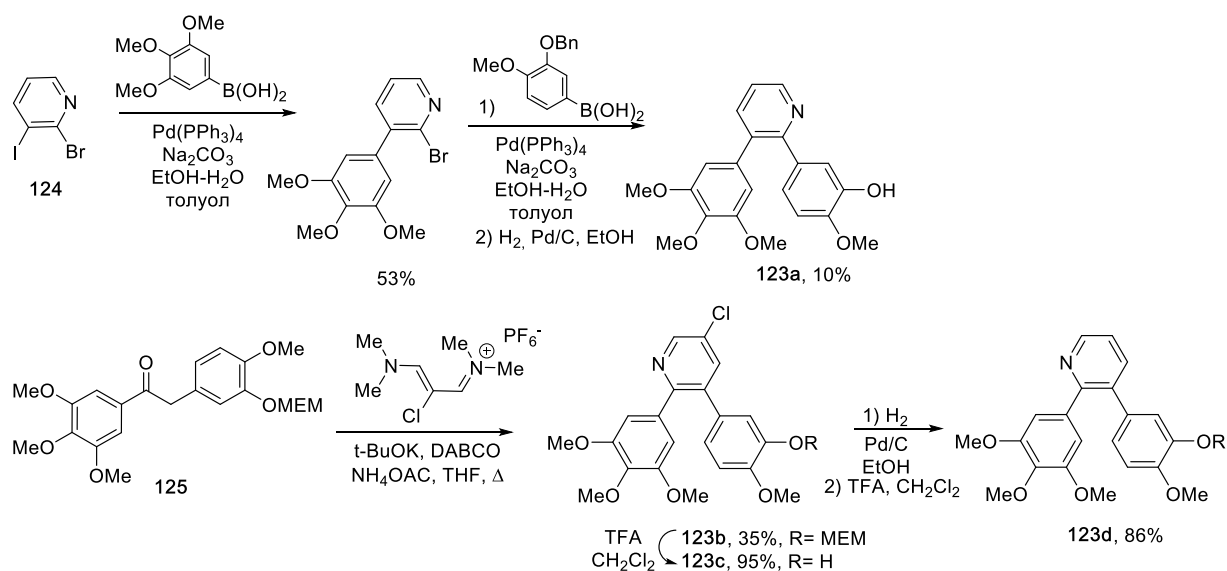


Схема 38.

### 2.3. Синтез шеститичленных и др. гетероциклических аналогов КА-4

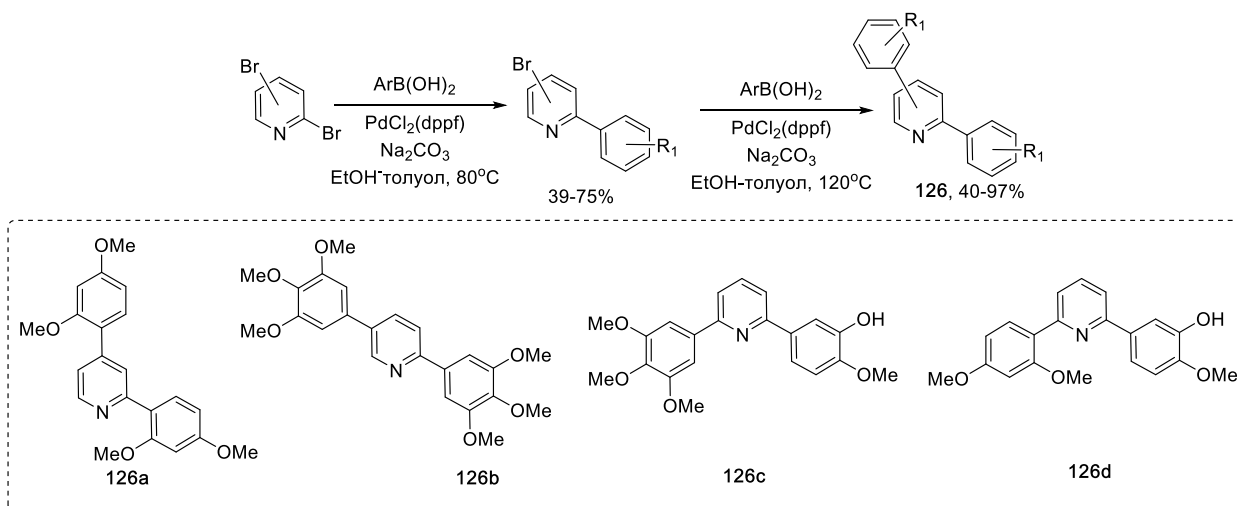
Среди аналогов КА-4, в которых шестичленный гетероцикл заменяет олефиновый фрагмент, встречаются пиридины [43,64,65], пиримидины [66,67] и пиазин [48].

Авторы [43] предложили в своей статье два подхода к аналогам КА-4 ряда 2,3-диарилпиридина **123**. Первый основан на последовательном арилировании по Сузуки иодбромпиридина **124** и базируется на разной скорости арилирования по иоду и по бром. Второй, в свою очередь, идет через построение пиридинового цикла посредством реакции между кетоном **125** и солью гексафторфосфата виниламидиния (CDT-фосфат). Однако их биологическая активность в статье не приведена.



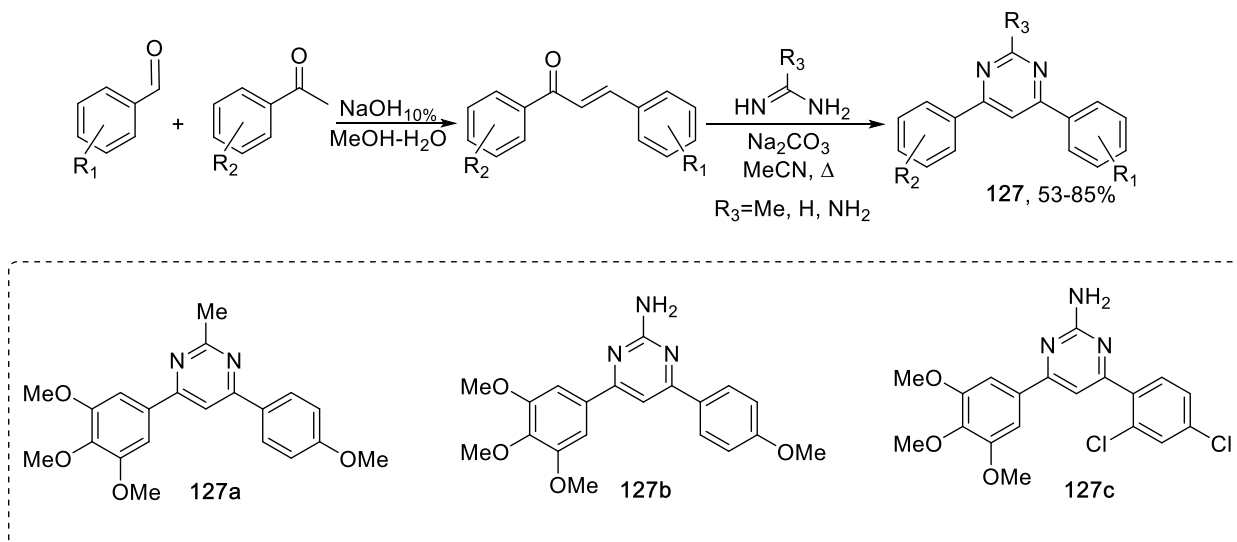
#### Схема 39.

В исследовании [65] используется аналогичный подход с последовательным арилированием в реакции кросс-сочетания, однако, здесь авторы получили 2,4-, 2,5-, и 2,6-диарилпиридины **126**. Наибольшая выборка соединений была получена для 2,6-диарилпиридинов, так как 2,4- и 2,5-диарилпиридины оказались намного менее биоактивны. Хотя, стоит отметить, что для них не были получены аналоги с комбретастиновыми заместителями в кольцах **A** и **B**.



#### Схема 40.

Аналоги КА-4 ряда пиридина были синтезированы и исследованы в статье [16]. Простой и доступный метод их получения заключался в реакции халконов с ацетамидином, гуанидином или формамидином, для получения диарилпиридинов **127** с метильной, amino или «Н» группами во втором положении гетероцикла. Цитотоксичность полученных пиридинов была исследована на двух клеточных линиях, однако полученные значения относятся к микромолярному диапазону и не сравнивались со значениями КА-4.

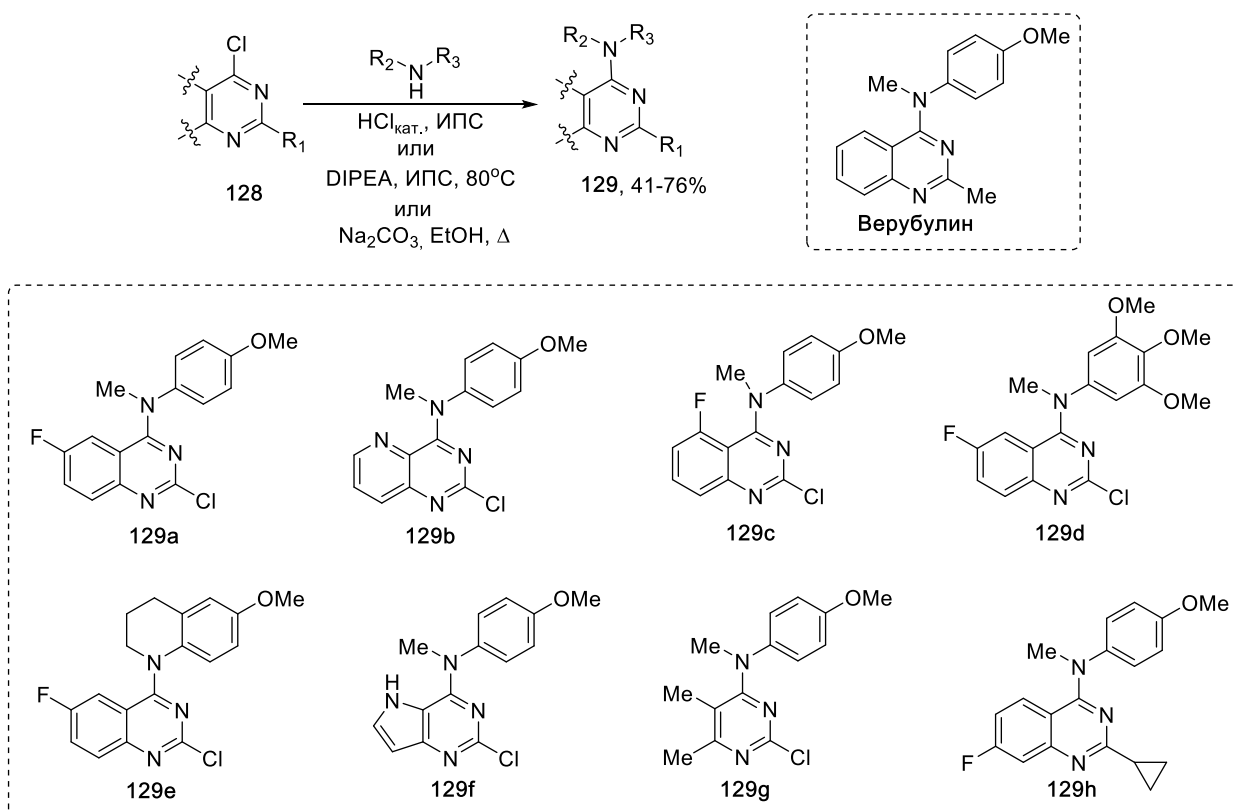


#### Схема 41.

Большая серия пиридинов (хиназолинов) была получена авторами [67]. Стоит отметить, что в данном исследовании были получены и оптимизированы не столько аналоги КА-4, сколько производные Верубулина – тубулин-ингибирующего препарата, который, на данный момент, проходит клинические испытания (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04575727). Механизм действия Верубулина, также как и в случае

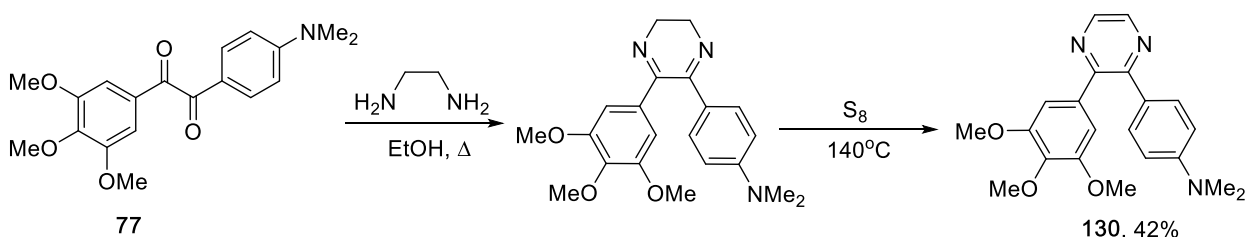


КА-4, заключается в ингибировании полимеризации тубулина посредством связывания с колхициновым сайтом. Подход, описанный авторами, заключается в нуклеофильном замещении хлора в 4-ом положении пиримидинов **128** широким спектром вторичных аминов. Причем, на первой стадии исследования, был выращен со-кристалл соединения **129a** с тубулином и изучен методом РСА для установления ключевых мест связывания с колхициновым сайтом. С учетом этого, была получена широкая серия аналогов Верубулина **129**, часть из которых представлена на схеме 42.



**Схема 42.**

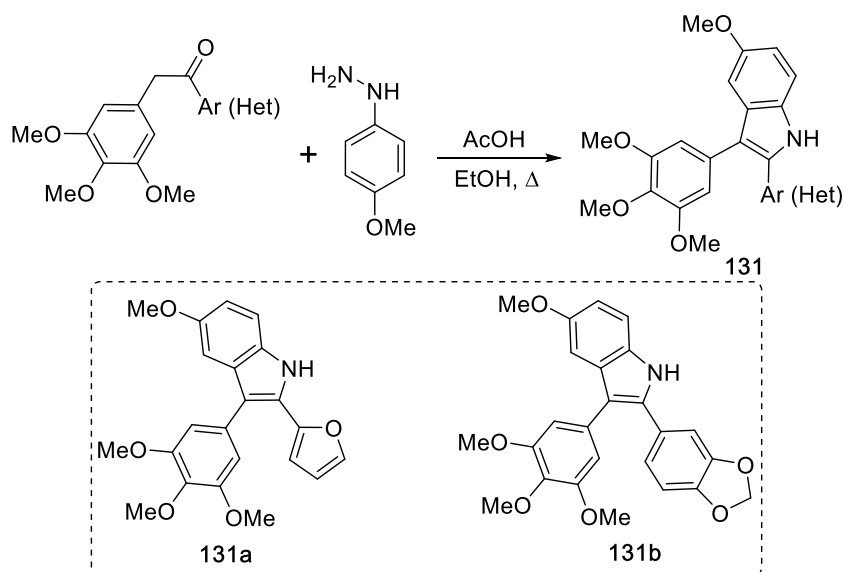
Также сообщалось о синтезе пиазинового аналога КА-4 [48]. Помимо ранее обсуждаемого диарилимидазола (схема 24.2), авторы, с использованием того же исходного diketone **77**, получили диарилпиазин **130**, посредством конденсации с этилендиамином и последующей ароматизации элементарной серой.



**Схема 43.**

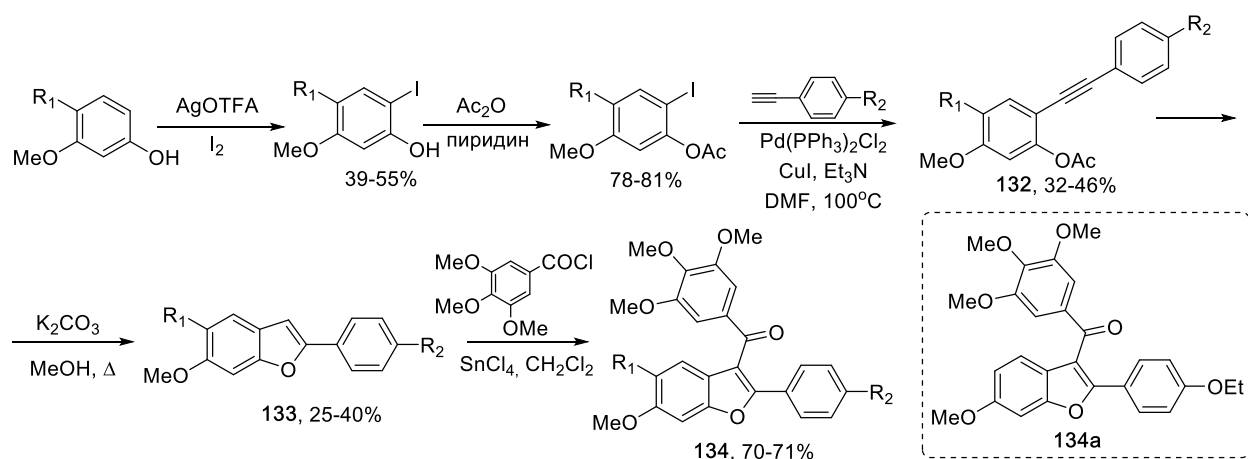
Кроме вышеперечисленных гетероциклов, в литературе найдено так же несколько исследований по синтезу конденсированных гетероциклических аналогов КА-4, в том числе индолов [68,69], бензофуранов [69], триазолохинозалинонов [70] и триазолотиодиазинов [71].

Авторы синтезировали серии аналогов КА-4 ряда индола [69]. В качестве подхода к ним был выбран классический синтез индолов по Фишеру из кетонов и замещенного гидразина. Таким образом, были получены индолы **131**, из которых два наиболее биологически активных со средними значениями  $IC_{50} = 0.7-2.5 \mu M$  представлены на схеме 44



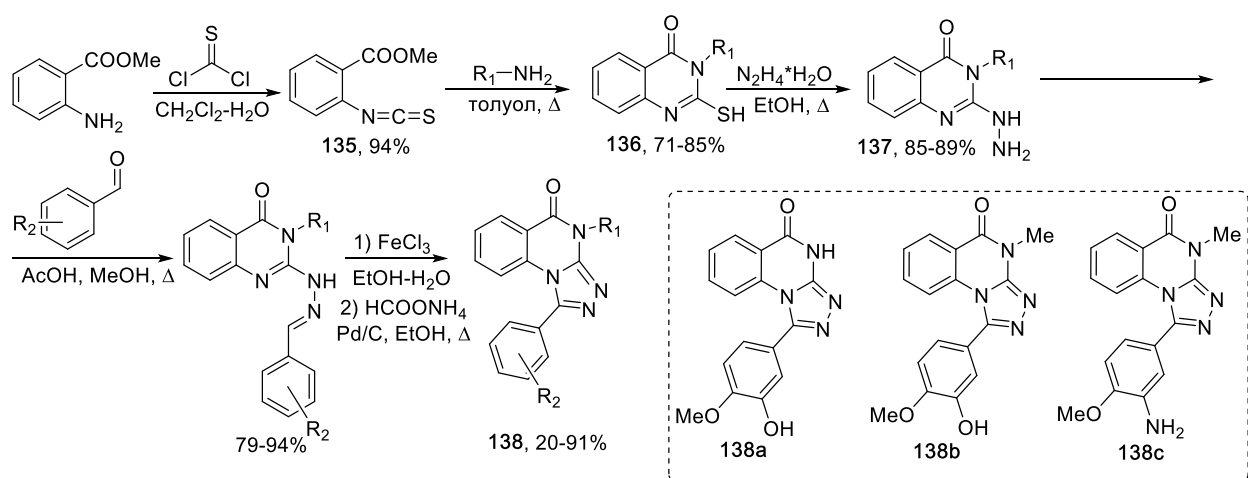
**Схема 44.**

В статье [68] были получены аналоги КА-4 неклассического строения ряда бензофурана с увеличением длины цепи между арильными кольцами, аналогичные ранее обсуждаемым пирролам (схема 14) и аминокимидазолам (схема 25). Диарилацетилен **132**, синтез которого приведен на схеме 45, подвергали *endo-dig* циклизации с получением бензофурана **133**, ацилированием которого 3,4,5-триметоксибензоил хлоридом получили целевые бензофураны **134**.



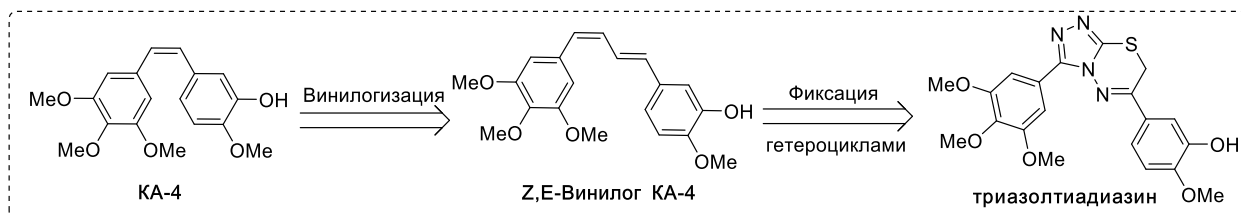
**Схема 45.**

Для синтеза аналогов КА-4 ряда триазолхиназолинонов авторы [70] выбрали стратегию последовательной сборки обоих конденсированных гетероциклов. Реакция между изотиоцианатом **135** и замещенными аминами позволила получить меркаптохиназолинон **136**. Дальнейшее нуклеофильное замещение тиольной группы, конденсация полученного гидразинилпроизводного **137** с бензальдегидом и гетероциклиция, под действием  $\text{FeCl}_3$ , привела к целевым триазолхиназолинонам **138**. Однако, несмотря на характерный «В» фрагмент Комбретастина в соединениях **138a-c**, в данном исследовании не было получено ни одного соединения с ключевым «А» фрагментом, содержащим 3,4,5-триметоксифенильный заместитель. При этом, триазолхиназолиноны **138b,c** были протестированы на широкой панели клеточных линий и показали наномолярную цитотоксичность, сравнимую, а в некоторых случаях превосходящую КА-4.



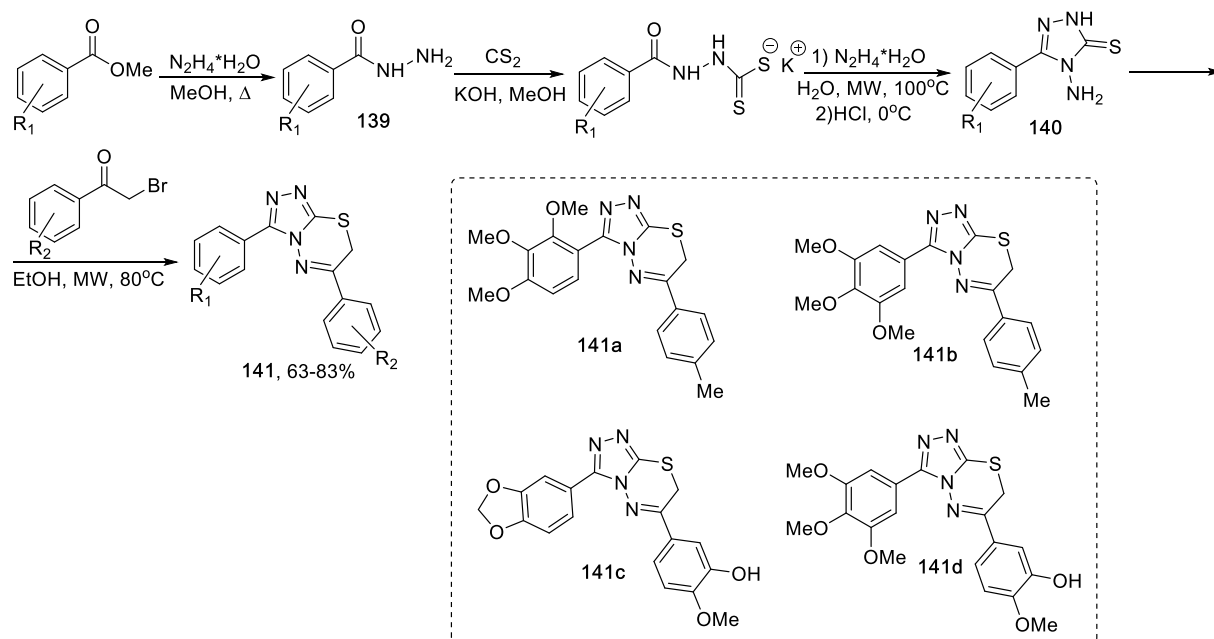
**Схема 46.**

На основе статьи [72], где был получен Z,E-винилол КА-4 и продемонстрирована его высокая цитотоксическая активность, однако, при этом высокая нестабильность, авторы [71] предложили синтез триазолтиадиазин, которые, по сути, являются биоизостерической заменой Z,E-диеновому мостику винилола КА-4 (схема 47.1).



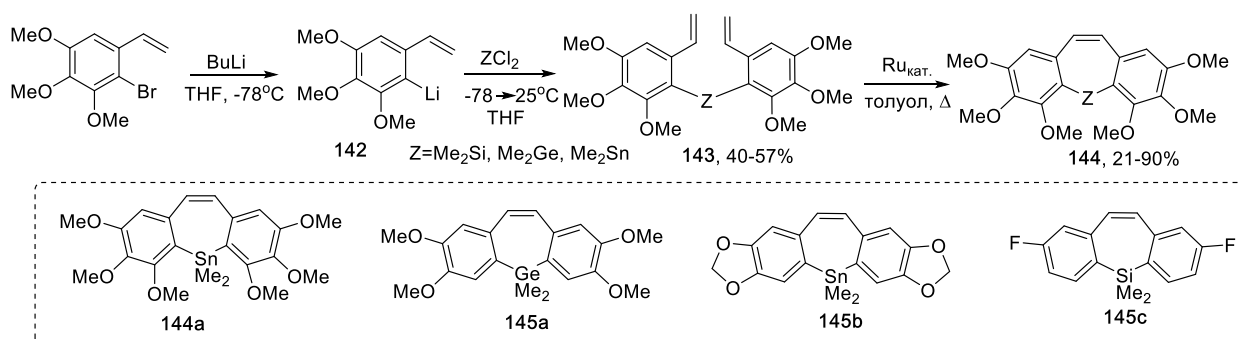
**Схема 47.1**

Подход, как и в предыдущем исследовании, основан на последовательном построении конденсированных гетероциклов. Бензоилгидразид **139** вводят в реакцию с сероуглеродом и затем проводят гетероциклизацию, под действием гидразина. Полученный триазолтион **140** конденсируют с  $\alpha$ -бромацетофеноном с получением целевых триазолтиодиазинов **141**. Наиболее биоактивные соединения **141a-d**, цитотоксичность которых сопоставима с КА-4, часть из которых полностью отвечает комбретастатиновым заместителям, представлены на схеме 47.2. Авторы отмечают, что, согласно исследованиям SAR, 3,4-метилендиоксифенил может заменить классический 3,4,5-триметоксифенил в структуре КА-4 с сохранением антипролиферативной активности (**141c**).



**Схема 47.2**

В заключение, хотелось бы упомянуть нетипичное исследование [73], где авторы решили сделать германий, олово и кремний содержащие трициклические аналоги КА-4. Подход основан на получении промежуточного литийорганического соединения **142**, которое вводят в реакцию с диметилдихлорсиланом, -германом и -станнаном. Полученные диалкены **143** подвергали метатезису в присутствии рутениевого катализатора, что приводило к целевым трициклическим производным **144**. Соединения **145a-c** были получены аналогичным образом. В статье подробно обсуждаются различные попытки получить соединения с разными фенильными заместителями, однако авторам не удалось получить диалкен посредством перекрестной реакции с  $\text{Me}_2\text{Ge}/\text{Sn}/\text{SiCl}_2$ , поэтому они остановились на синтезе симметричных трициклов.



#### Схема 48.

Данные, представленные в обзоре литературы показывают, что на сегодняшний день известно много разнообразных по своему строению гетероциклических аналогов КА-4, в том числе ряда диарилизоксазола. Однако все описанные подходы к 3,5-диарилизоксазолам и 3,4-диарилизоксазолам достаточно разрознены и не обладают общей концепцией. Кроме того, в совокупности представленных исследований, недостаточно полно изучено влияние разных заместителей на биологическую активность.

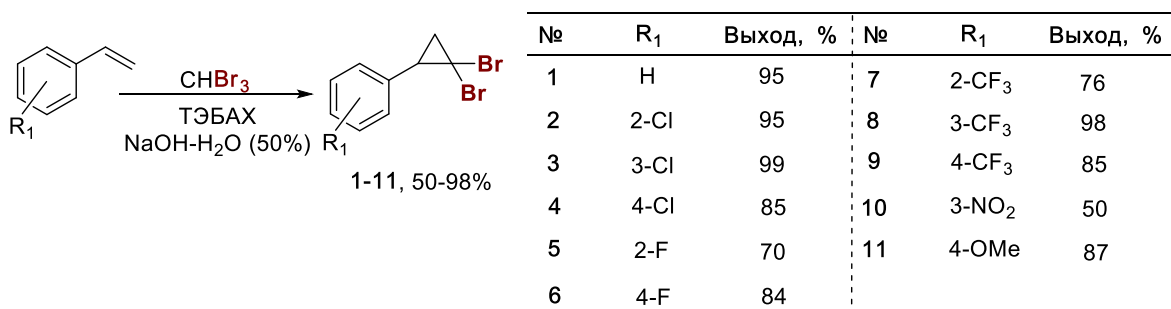
### 3. Обсуждение результатов

Ранее, в нашей научной группе, был разработан подход к синтезу 3-арил-5-галогенизоксазолов нитрозированием *гем*-дигалогенарилциклопропанов с применением различных нитрозирующих реагентов [74–77]. Галогенизоксазолы, в свою очередь, позволяют модифицировать изоксазольный цикл и расширять класс представителей ди- и тризамещенных изоксазолов, в том числе аналогов КА-4.

#### 3.1. Синтез 3,5-диарилизоксазолов

##### 3.1.1. Синтез исходных 2-арил-1,1-дибромциклопропанов<sup>1</sup>

Исходные 2-арил-1,1-дибромциклопропаны **1-11** получали взаимодействием замещенных стиролов с дибромкарбеном в условиях межфазного катализа. Реакция отличается высокими выходами, полной конверсией алкена, а также широкой базой доступных исходных стиролов.



#### Схема 1.

Циклопропан **12** получали нитрованием 2-(4-метоксифенил)-1,1-дибромциклопропана **11**:

<sup>1</sup> При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация автора, в которой, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Karetnikov G.L., Skvortsov D.A., Lopatukhina E. V., Nikolaeva S.N., Bondarenko O.B. Two-stage Regioselective Access to Non-symmetric 3,5-Diarylisoxazoles: Synthesis of Combretastatin A-4 analogues // Asian Journal of Organic Chemistry. — 2021. — Vol. 10, № 12. — P. 3343–3348.

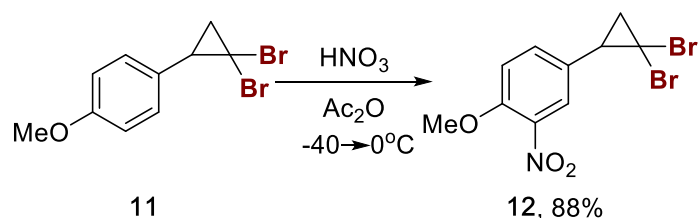


Схема 2.

### 3.1.2. Нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропанов

Ранее было установлено, что хлорсульфат нитрозония ( $\text{NOSO}_3\text{Cl}$ ) является удобным реагентом для получения 5-хлоризоксазолов из *гем*-дихлорциклопропанов [78]. В случае 2-арил-1,1-дибромциклопропанов было найдено, что при образовании 3-арил-5-бромизоксазолов **II** выделяющийся в ходе спонтанной ароматизации изоксазолинового цикла **A** бромид-анион окисляется *in situ* до электрофильного брома и атакует вновь образовавшийся изоксазольный цикл, приводя к 3-арил-4,5-дибромизоксазолам **III**. Установлено, что окисление выделяющегося бромид-аниона, а также галогенирование изоксазола в условиях реакции происходит быстрее, чем нитрозирование циклопропана **I**. Также наблюдалось образование небольших количеств ациклических продуктов **IV** в результате нитрозохлорирования и/или галогенирования трехчленного карбоцикла **I** в случае, когда ароматическое кольцо способно эффективно стабилизировать образующиеся интермедиаты **C** и/или **B** [79].

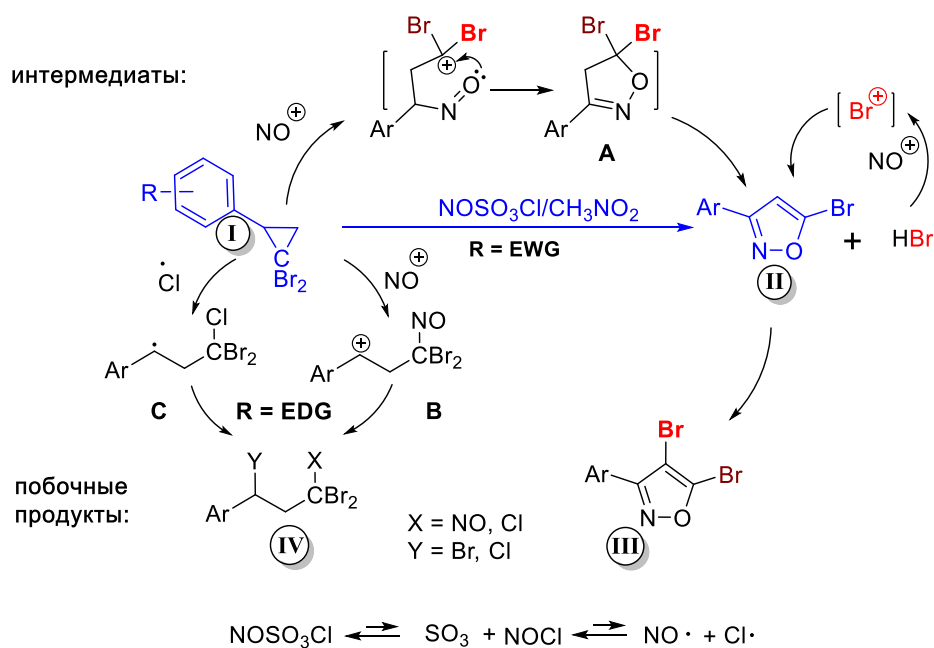
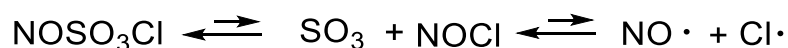


Схема 3.

Образование побочных продуктов **IV** в значительной степени зависит от природы и положения заместителей в бензольном кольце. Акцепторные заместители, дестабилизируя бензильный катион, приводят преимущественно к образованию дибромметильного катиона и, в последующем, к 5-галогенизоксазолу. В случае заместителей, способных к стабилизации бензильного катиона возможно конкурентное раскрытие трехчленного цикла с промежуточным образованием бензильного катиона, приводящего к появлению побочных продуктов **IV**, изображенных выше. На практике в случае донорных заместителей (R = 4-Me, 4-MeO) вообще не удается выделить 3-арил-5-бромизоксазолы.

Исходя из вышеизложенного, на начальном этапе работы была поставлена задача оптимизации условий нитрозирования 2-арил-1,1-дибромциклопропанов с тем, чтобы добиться селективного получения как 3-арил-5-бромизоксазолов, так и 3-арил-4,5-дибромизоксазолов. С этой целью варьировали температуру проведения реакции, концентрацию хлорсульфата нитрозония, концентрацию исходного дибромциклопропана и порядок прибавления реагентов. В качестве растворителя для проведения реакций использовали нитрометан, который, будучи полярным растворителем, способствует протеканию ионных процессов, а также способен растворять хлорсульфат нитрозония, при этом не взаимодействуя с ним.

*Порядок прибавления реагентов:* Хлорсульфат нитрозония обладает высокой гигроскопичностью и при этом имеет низкую растворимость в органических растворителях, в связи с чем, ранее он использовался в реакциях в виде суспензии, к которой прибавляли раствор циклопропана. При этом  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$ , как правило, присутствовал в избытке по отношению к добавляемому циклопропану. В ходе эксперимента стало понятно, что добавление раствора дибромциклопропана к раствору  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  приводит к образованию смеси 5-бром-, 4,5-дибромизоксазолов, значительных количеств ациклических продуктов галогенирования трехчленного карбоцикла, а также к сильному осмолению, поскольку в растворе хлорсульфата нитрозония находится в равновесии с нитрозилхлоридом и триоксидом серы:



Было показано, что гораздо эффективнее проводить прикапывание раствора хлорсульфата нитрозония к раствору дибромциклопропана. На начальном этапе реакции при таком порядке смешения реагентов отсутствует избыток  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$ , что снижает осмоление исходного циклопропана. Это также позволило минимизировать количество

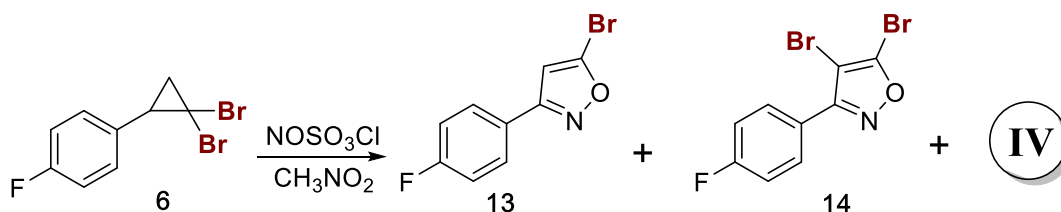


продуктов галогенирования **IV** трехчленного карбоцикла для всех циклопропанов, кроме соединений **6** и **12**.

*Влияние концентрации 2-арил-1,1-дибромциклопропанов I и  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  на результат нитрозирования:* Ранее были предложены условия для селективного получения 3-арил-5-бромизоксазолов **II** нитрозированием дибромциклопропанов аддуктом нитрозилхлорида с триоксидом серы, при которых количество дибромизоксазолов **III** сводится к минимуму [77]. Реакцию проводили в большом количестве нитрометана при концентрации циклопропана 0.015 моль/л в присутствии десятикратного избытка нитрозирующего реагента. Недостатком данной методики является огромный расход нитрозирующего реагента и нитрометана, что особенно неудобно при масштабировании реакции. Для преодоления этих ограничений была проведена оптимизация соотношения реагирующих веществ и их концентраций.

Концентрацию циклопропанов **I** варьировали в пределах  $0.05 < C_1 < 0.2$  моль/л. В результате проведенных экспериментов было установлено, что при концентрации  $C_1 > 0.1$  М преимущественно образуются дибромизоксазолы **III**, поэтому в качестве оптимальной была принята концентрация 0.05 М. Также было установлено, что растворимость  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  в нитрометане при 25-30 °С составляет 0.2 М, что соответствует четырем эквивалентам реагента по отношению к циклопропану.

*Оптимизация температурного режима реакции:* Оптимизацию температурного режима реакции проводили на примере наиболее проблемного циклопропана **6**. В циклопропане **6** атом фтора в *пара*-положении бензольного кольца, проявляя положительный мезомерный эффект, способен стабилизировать бензильный катион, что приводит к побочным реакциям, в числе которых образование продуктов галогенирования **IV**.



**Схема 4.**

Температуру реакции варьировали от 0 до 35 °С. При более низкой температуре скорость реакции нитрозирования заметно снижалась, при температуре выше 35 °С наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. Реакции контролировали методом ТСХ и прерывали, когда исчезало пятно исходного соединения.

**Таблица 1.** Влияние температуры реакции на соотношение продуктов нитрозирования циклопропана **6**.

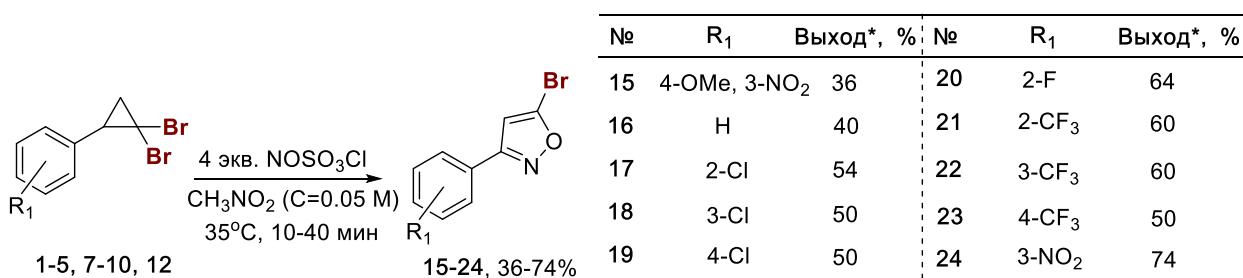
№ опыта	T, °C	t, мин	<b>13</b> , %*	<b>14</b> , %*	<b>IV</b> , %*
1	0	120	37	0	63
2	25	40	40	0	60
3	35	30	46	23	31
4**	35	15	68	5	17

\*Соотношение продуктов реакции определяли, исходя из данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей.

\*\*Реакция прерывалась на моменте начала образования дибромизоксазола **14**. Конверсия исходного циклопропана 90%, выход **13** - 40%.

В результате было установлено, что при температуре 35 °C наблюдалось минимальное количество побочных продуктов **IV** (опыт 4), уменьшалось время протекания реакции, однако, к моменту полной конверсии исходного циклопропана **6** через 30 минут, дибромизоксазола **14** уже образовалось 23% (опыт 3). Поскольку 5-бром- и соответствующие 4,5-дибромизоксазолы имеют близкие значения R<sub>f</sub> их хроматографическое разделение затруднено. В такой ситуации целесообразнее прерывать реакцию в момент начала образования 4,5-дибромизоксазола (контроль ТСХ), через 10-40 минут, в зависимости от активности субстрата, и регенерировать исходный дибромциклопропан.

Ранее отмечалось, что наличие донорных заместителей в ароматическом кольце дигалогенциклопропанов резко снижает выходы 5-бромизоксазолов. Тем не менее на примере соединения **12** было показано, что комбинация донорного (метокси) и акцепторного (нитро) заместителей позволяет получать изоксазолы, содержащие метокси группы в бензольном фрагменте. Хотя в спектре ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси также наблюдались побочные продукты, как и в реакции с циклопропаном **6**, в итоге был получен целевой продукт **15** с выходом 36%.

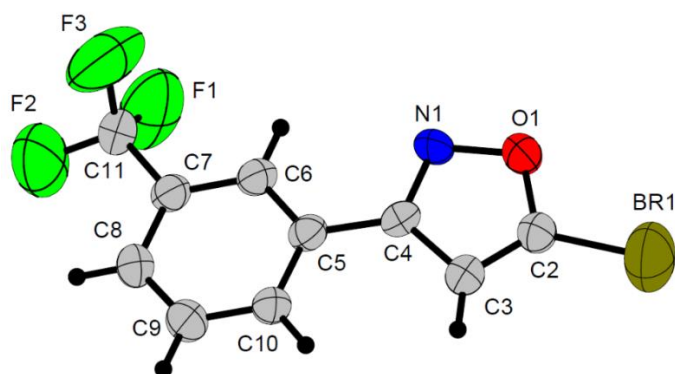


\*Выход, в пересчете на прореагировавшие дибромциклопропаны 1-12

### Схема 5.

Таким образом, оптимальные условия для селективного синтеза 3-арил-5-бромизоксазолов – это 4-кратный избыток хлорсульфата нитрозония по отношению к исходному дибромциклопропану, количество нитрометана соответствующее 0.05 М концентрации циклопропана и температура 35°C. Чтобы при этих условиях сохранить высокую скорость нитрозирования циклопропана и минимизировать образование дибромизоксазолов, был изменен порядок смешения реагентов: к циклопропану в минимальном количестве нитрометана добавляли свежеприготовленный раствор хлорсульфата нитрозония. По мере разбавления раствора циклопропана, реакция нитрозирования затухала, но при этом реакции окисления брома и бромирования изоксазола сводились к минимуму. Непрореагировавшие исходные соединения выделяли методом колоночной хроматографии и, при необходимости, повторно вводили в реакцию.

Однозначное строение 5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола **22** подтверждено методом РСА:



**Рис. 1.** Общий вид молекулу 5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола **22** в кристалле по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ( $p=50\%$ ). Номер CCDC – 2093698.

Также было установлено, что увеличение концентрации циклопропана до 0.2 М при 4-кратном избытке  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  позволяет с высокими выходами и высокой региоселективностью получать соответствующие 3-арил-4,5-дибромизоксазолы спустя 6-8 ч после начала реакции. В случае циклопропанов **2**, **7**, **10** для полноты конверсии 5-бромизоксазолов **17**, **21**, **24** в соответствующие 4,5-дибромизоксазолы **25**, **27**, **29**, в реакционную смесь, спустя 3 часа после начала реакции, добавляли 1 эквивалент  $\text{Me}_4\text{NBr}$  как дополнительный источник бромид анионов.

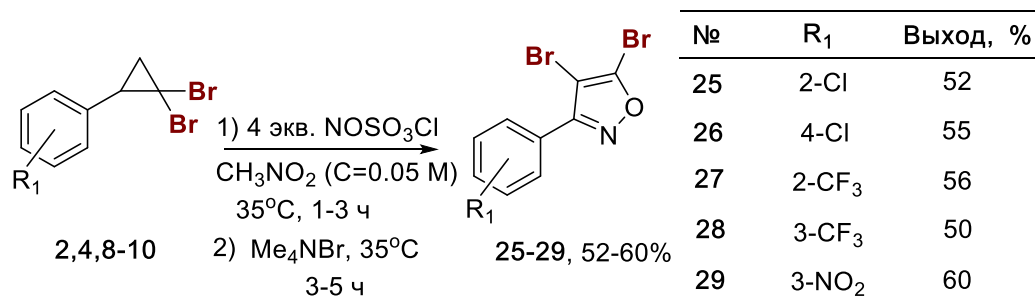


Схема 6.

### 3.1.3. Использование 3-арил-5-бромизоксазолов в синтезе несимметричных 3,5-диариллизоксазолов

Галогенизоксазолы являются удобными прекурсорами для функционализации изоксазольного цикла. Используя галогенизоксазолы (Hal = Br, I) в реакции Сузуки, можно проводить арилирование гетероцикла [80]. Известно, что одним из существенных недостатков при получении 3,5-диариллизоксазолов несимметричного строения, зачастую, является отсутствие региоселективности, приводящее к образованию смесей региоизомеров. В ряде случаев эту проблему удастся решать либо путем подбора заместителей по электронным требованиям [81,82], либо повышением региоселективности реакции с помощью металлокомплексного катализа [80,81,83–85].

В связи с этим следующей задачей настоящей работы была разработка условий синтеза несимметричных 3,5-диариллизоксазолов, исходя из доступных 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, путем комбинации реакций нитрозирования/кросс-сочетания Сузуки:

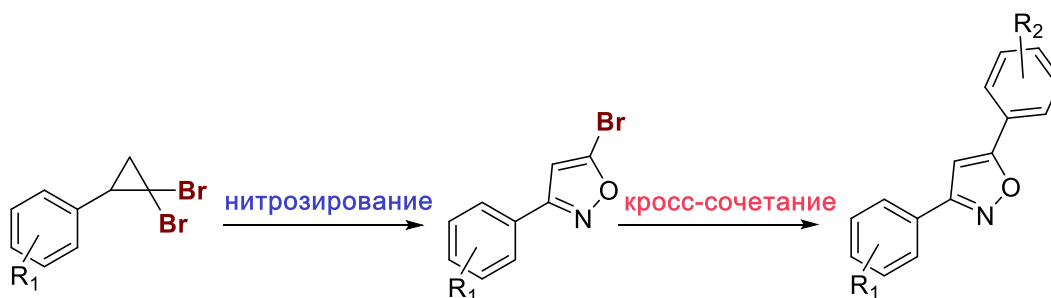
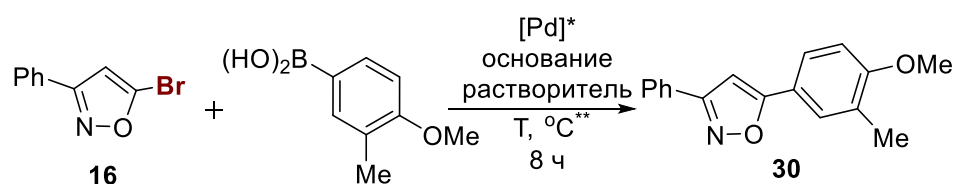


Схема 7. Общая схема подхода к несимметричным 3,5-диариллизоксазолам

Следует отметить, что некоторые производные 5-бромизоксазола уже были изучены в реакции Сузуки, однако именно в случае 3-арил-5-бромизоксазолов такие попытки не увенчались успехом [86]. Оптимизацию условий реакции арилирования проводили на 5-бром-3-фенилизоксазоле **16** и 3-метил-4-метоксифенилборной кислоте в качестве

модельных субстратов. Поскольку в реакции Сузуки температура и растворители играют важную роль [87], были опробованы некоторые из них, включая ТГФ/Н<sub>2</sub>О, 95% EtOH, смеси диоксан/Н<sub>2</sub>О и ДМЭ/Н<sub>2</sub>О, а также безводные этанол и диоксан. Реакции проводили при кипячении с использованием Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, в качестве катализатора, и NaHCO<sub>3</sub>, в качестве основания. В результате смесь ДМЭ/Н<sub>2</sub>О оказалась предпочтительным растворителем. В среде безводного этанола или диоксана реакция не происходила (табл. 2, оп. 7, 10), и исходные соединения выделялись из реакционной смеси в неизменном виде, очевидно, из-за чрезвычайно низкой растворимости основания в этих растворителях. Также было исследовано влияние основания на реакцию и обнаружено, что более сильные основания снижают выход целевого диарилзоксазола **30**, что может быть обусловлено деструкцией изоксазольного цикла в сильно основных средах [88]. Замена катализатора на Pd(OAc)<sub>2</sub> снижает выход изоксазола **30**, однако использование Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> влияет на выход незначительно (табл. 2, опыт 1, 2).

**Таблица 2.** Оптимизация условий реакции кросс-сочетания Сузуки на примере изоксазола **16**.

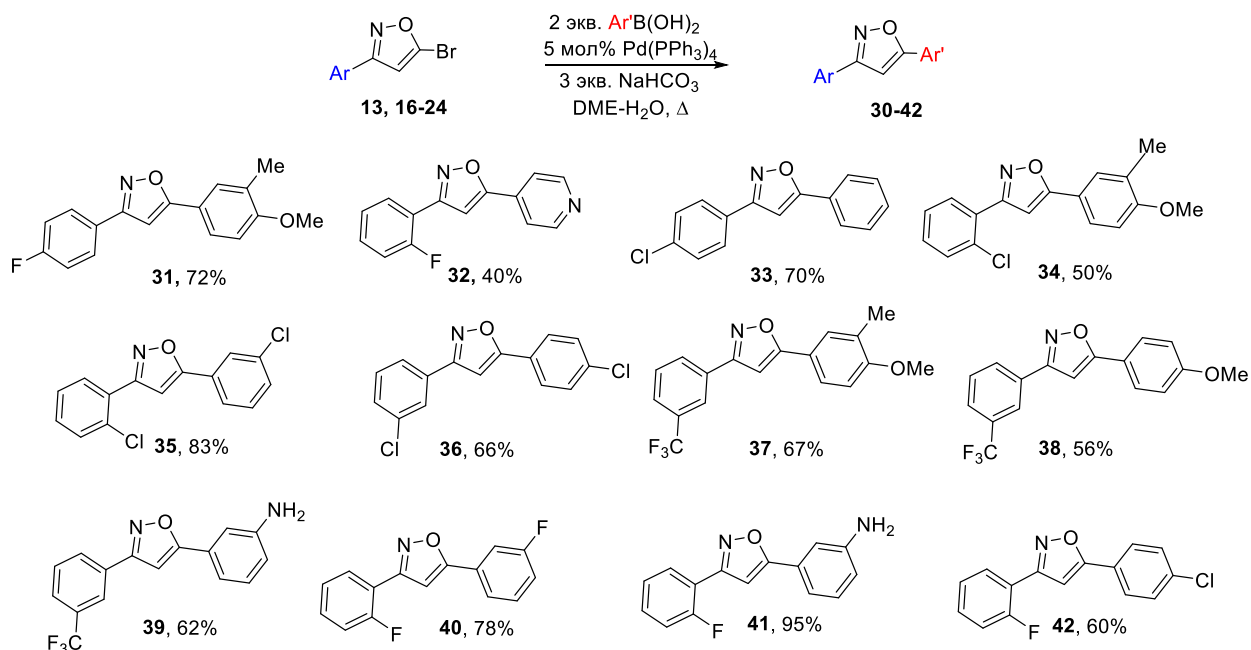


Номер опыта	Катализатор	Основание	Растворитель***	Выход, %
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	DME-H <sub>2</sub> O	62
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	DME-H <sub>2</sub> O	73
<b>3</b>	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>	<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	<b>DME-H<sub>2</sub>O</b>	<b>80</b>
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	EtOH (95%)	75
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	THF-H <sub>2</sub> O	50
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME-H <sub>2</sub> O	54
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	Диоксан <sub>а6с</sub>	0
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME-H <sub>2</sub> O	72
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Диоксан-H <sub>2</sub> O	57
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	EtOH <sub>а6с</sub>	0

\*Соотношение реагентов (экв.) изоксазол/борная кислота/катализатор/основание = 1 : 2 : 0,05 : 3.

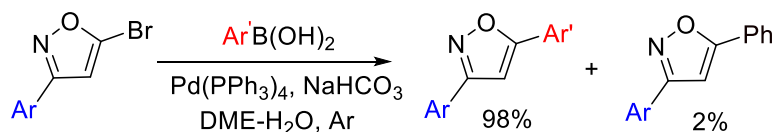
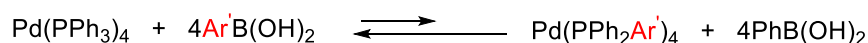
\*\*Реакцию проводили при кипячении. \*\*\*Соотношение Растворитель/Н<sub>2</sub>О = 2 : 1 об.%.

В оптимизированных условиях реакции была получена серия несимметричных 3,5-диарилизоксазолов с различными заместителями в бензольных кольцах. Во всех случаях реакция протекала гладко с выходами от умеренных до высоких (схема 8).



**Схема 8.**

В ходе исследования было установлено, что при масштабировании реакции между 5-бромизоксазолами и арилборной кислотой образуется соответствующий 3,5-диарилизоксазол в качестве основного продукта, а также небольшое количество 3-арил-5-фенилизоксазола в качестве побочного продукта.

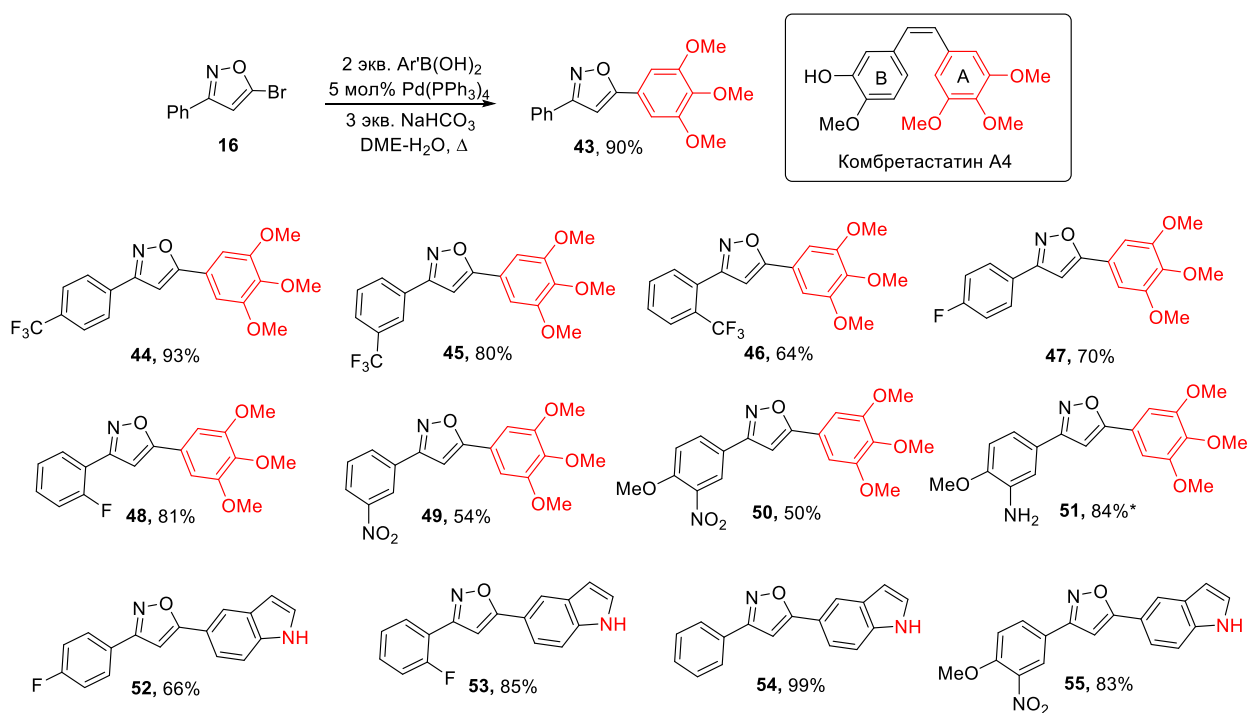


**Схема 9.** Образование побочного 5-фенилизоксазола в результате трансарилирования.

Появление 3-арил-5-фенилизоксазола объясняется существованием равновесия между катализатором и арилборной кислотой, которое устанавливается в ходе каталитического цикла (схема 9) [89]. В результате этого, новообразованная фенилборная кислота независимо вступает в каталитический цикл, приводя к появлению побочного продукта кросс-сочетания. Поскольку количество фенилборной кислоты очень мало, образование побочного продукта можно обнаружить только в случае масштабирования

реакции. Однако целевые продукты легко разделить методом колоночной хроматографией из-за значительной разницы в значениях  $R_f$ .

Разработанная стратегия была использована для синтеза изоксазолов **43-51** (схема 10) — аналогов КА-4, для исследования их цитотоксических свойств. Ключевой фрагмент Комбретастина А-4, 3,4,5-триметоксифенильную группу, вводили в молекулу 3-арил-5-бромизоксазола в оптимизированных условиях реакции Сузуки используя 3,4,5-триметоксифенилборную кислоту. Кроме того, были получены 5-индолил-замещенные изоксазолы **52-55**, поскольку данный фрагмент также является фармакофорным [90].



\*Изоксазол 51 был получен восстановлением 50 ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  in  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ )

### Схема 10.

На основании полученных данных удалось сделать несколько выводов:

- 1) Большое влияние на выходы продуктов арилирования оказывают заместители в арильном кольце борной кислоты. Чем больше они проявляют донорные свойства, тем выше выходы 3,5-диарилisоксазолов (**30** – 80%, **43** – 90%, **54** – 99%), так как наличие повышенной электронной плотности на атоме углерода, связанном с атомом бора, облегчает стадию трансметаллирования и, соответственно, облегчает протекание каталитического цикла.
- 2) Влияние заместителей в бензольном кольце при изоксазольном цикле однозначно установить не удалось, но можно привести некоторые наблюдения:

а) Нитро группа в *мета*-положении к изоксазольному циклу сильно снижает выходы целевых продуктов, даже, несмотря на донорные заместители в борных кислотах (49 - 54%, 50 - 50%)

б) Положение CF<sub>3</sub>-группы оказывает линейное влияние на выходы продуктов арилирования. Выходы увеличивались в ряду *о*-CF<sub>3</sub> (46) -64%; *м*-CF<sub>3</sub> (45) – 80%, *п*-CF<sub>3</sub> (44) – 93%, вероятно, благодаря уменьшению отрицательного индуктивного эффекта, создаваемого заместителем. Сравнение проводилось в реакциях с одной и той же борной кислотой.

в) Положение фтора также влияет на выходы реакций, которые оказываются выше, в случае *о*-F и ниже, в случае *п*-F:

- - *о*-F(81%, 48), *п*-F(70%, 47) R<sub>2</sub>=3,4,5-*три*-OCH<sub>3</sub>
- *о*-F(85%, 53), *п*-F(66%, 52) Ar<sub>2</sub>=5-индол -

Таким образом, в ходе проведенного исследования было показано, что 3-арил-5-бромизоксазолы являются удобными прекурсорами для получения 3,5-диарилизоксазолов, а предложенный двухстадийный подход позволяет с хорошими выходами и высокой региоселективностью получать 3,5-диарилизоксазолы несимметричного строения.

### 3.2. Новая галогенирующая система R<sub>4</sub>NHal/NOHSO<sub>4</sub><sup>2</sup>

Одним из способов получения 4-галогенизоксазолов является электрофильное замещение. Показав, что в условиях реакции нитрозирования идет окисление бромид аниона до электрофильного брома и атака последнего по 4-му положению изоксазольного цикла, мы изучили возможность галогенирования изоксазолов в условиях нитрозирования. Используемые для галогенирования 3,5-диарилизоксазолы были получены по известной методике из дибромхалконов [82]. Оптимизацию реакции начали с бромирования модельного 3,5-дифенилизоксазола **56**. В ходе исследования варьировали источник галогена, нитрозирующие реагенты и растворители. В качестве источников брома был опробованы бромиды калия, аммония и тетраметиламмония. Реакция 3,5-дифенилизоксазола с бромистым калием в присутствии хлорсульфата нитрозония в нитрометане оказалась неэффективной, очевидно, из-за низкой растворимости реагента. Однако та же реакция с бромидом аммония или тетраметиламмония привела к

---

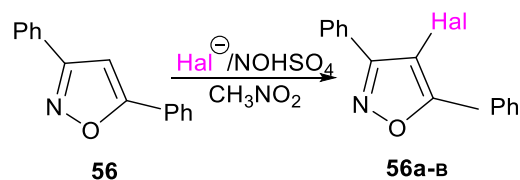
<sup>2</sup> При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация автора, в которой, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Bondarenko O.B., Karetnikov G.L., Komarov A.I., Pavlov A.I., Nikolaeva S.N. R<sub>4</sub>NHal/NOHSO<sub>4</sub>: A Usable System for Halogenation of Isoxazoles, Pyrazoles, and beyond // Journal of Organic Chemistry. — 2021. — Vol. 86, № 1. — P. 322–332.



положительному результату. В реакции с 3 экв. Me<sub>4</sub>NBr/NO<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Cl при 20 °C изоксазол **56** в течение 20 мин количественно превращался в соответствующий 4-бромизоксазол **56a**.

В качестве окислителя бромид аниона были изучены также тетрафторборат нитрозония (NOBF<sub>4</sub>) и нитрозилсерная кислота (NOHSO<sub>4</sub>). Во всех экспериментах были получены хорошие результаты, однако, для дальнейших исследований в качестве предпочтительного окислителя была выбрана нитрозилсерная кислота благодаря ее доступности, дешевизне и относительной стабильности. Результаты приведены в Таблице 3.

**Таблица 3.** Оптимизация условий галогенирования 3,5-дифенилизоксазола **56** в присутствии R<sub>4</sub>NHal/NOHSO<sub>4</sub>.



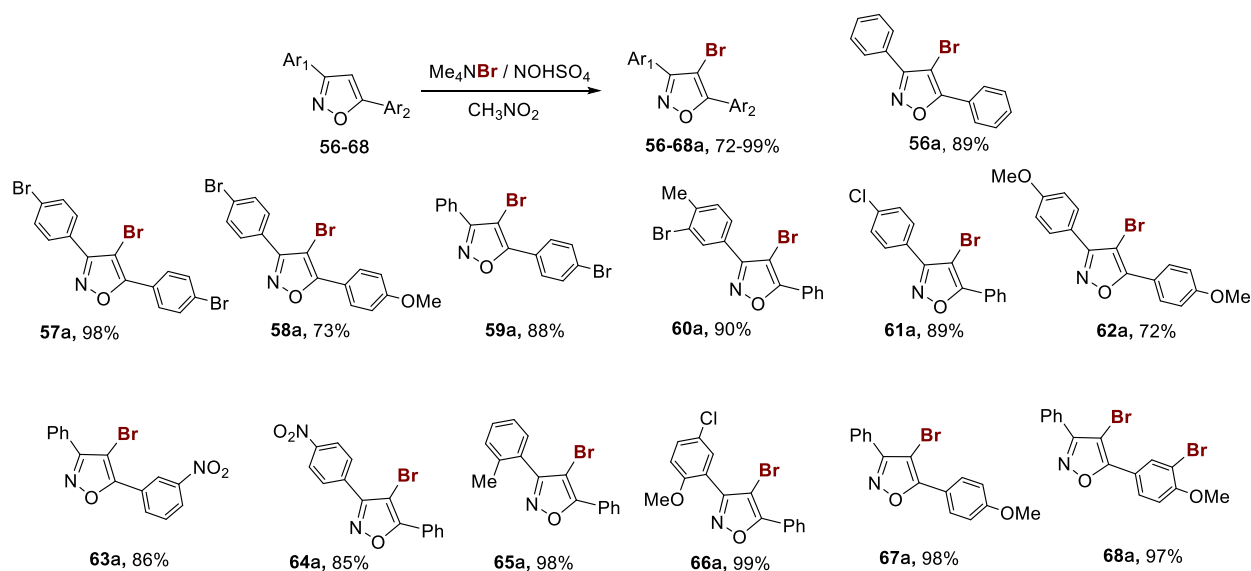
Номер опыта	Источник галогена, экв.	экв.	NOHSO <sub>4</sub> , экв.	Т (°C)	τ (ч)	продукт	галоген	конверсия <sup>а</sup>	Выход (%)
1	Me <sub>4</sub> NBr	1.1	1.1	20	1	56a	Br	30	- <sup>б</sup>
2	Me <sub>4</sub> NBr	1.2	3	20	1	56a	Br	100	89
3	NH <sub>4</sub> Br	1.2	3	20	3	56a	Br	100	70
4	Me <sub>4</sub> NI	1.2	3	20	1	56б	I	100	87
5	NH <sub>4</sub> I	1.2	3	20	3	56б	I	100	89
6	I <sub>2</sub>	0.6	3	20	2	56б	I	100	82
7	Me <sub>4</sub> NCl	1.2	3	20	24	56в	Cl	45	- <sup>б</sup>
8	NH <sub>4</sub> Cl	1.5	4	20	24	56в	Cl	20	- <sup>б</sup>
9	Me <sub>4</sub> NCl	3.0	3	20	24	56в	Cl	100	87

а) конверсию определяли по данным ЯМР <sup>1</sup>H; б) продукт не выделяли

На следующем этапе проводилось исследование влияния температуры, продолжительности реакции и соотношения реагентов на конверсию 3,5-дифенилизоксазола **56** в 4-бромизоксазол **56a**. Было показано, что избыток обоих компонентов бромлирующей системы или даже только избыток нитрозилсерной кислоты значительно ускоряют реакцию (табл. 3, оп. 1 и 2): конверсия изоксазола **56** в присутствии Me<sub>4</sub>NBr/NOHSO<sub>4</sub>, взятых в соотношении 2 : 3 экв. на 1 экв. исходного изоксазола составила 100% при 20 °C в течение 1 ч, приводя к 4-бромизоксазолу **56a** с выходом 89%. Замена Me<sub>4</sub>NBr на NH<sub>4</sub>Br в тех же условиях реакции привела к 100% конверсии изоксазола **56** за 3 часа (табл. 3, оп. 3). Важной особенностью данных реакций является простота выделения,

закрывающаяся в последовательной обработке полученной смеси водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и водой. Получаемые продукты, как правило, не требуют какой-либо дополнительной очистки.

На серии диарилізоксиазолов с различными заместителями в арильных кольцах была изучена область применения реакции.

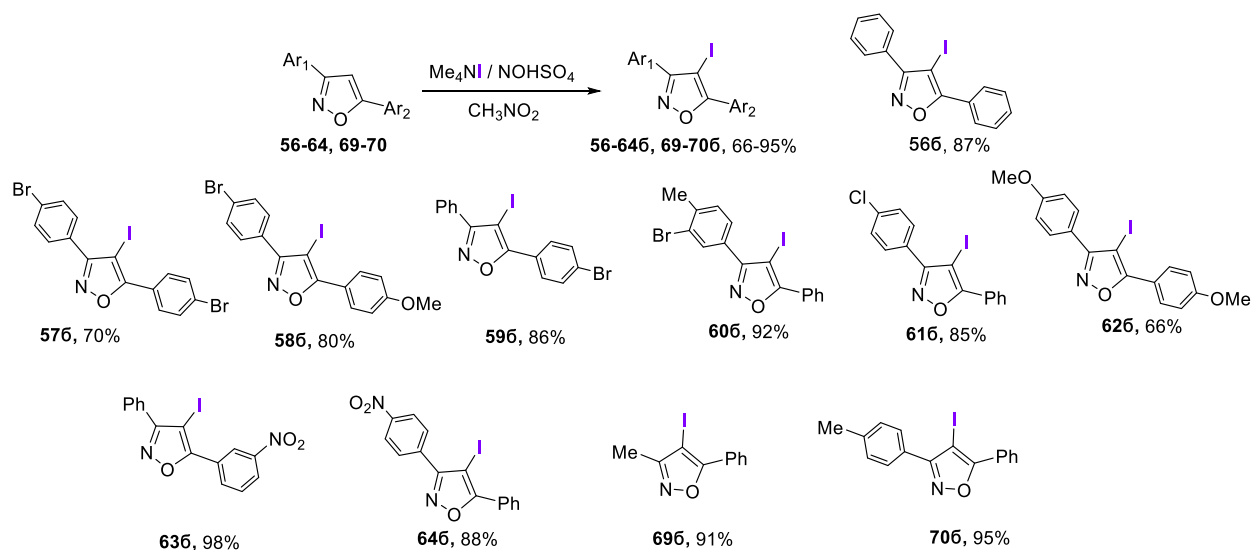


### Схема 11.

Большинство изоксиазолов, представленных на схеме 11, легко бромруются при комнатной температуре в течение 1–5 ч в зависимости от реакционной способности субстрата, а повышение температуры ускоряет реакцию. Например, реакция изоксиазолов **63** и **64**, содержащих акцепторные заместители, с 3 экв.  $\text{Me}_4\text{NBr}/\text{NOHSO}_4$  достигает полной конверсии при 20 °С за 24 ч или при 60 °С за 3 ч. Отметим, что для всех исследованных изоксиазолов мы наблюдали высокую региоселективность галогенирования изоксиазольного кольца, несмотря на избыток галогенирующих реагентов. Исключение составляют соединения с сильно электронодонорными заместителями в бензольных кольцах 3,5-диарилізоксиазолов. Так, в случае изоксиазола **67** 100%-ное бромирование изоксиазольного кольца достигается уже через 30 мин реакции с 1.2 экв.  $\text{Me}_4\text{NBr}/\text{NOHSO}_4$  при 20 °С. Обработка изоксиазола **67** 3-кратным избытком реагентов в течение 20 ч привела исключительно к дибромизоксиазолу **68a** с практически количественным выходом.

Была также изучена возможность иодирования и хлорирования 3,5-диарилізоксиазолов. Чтобы получить 4-иодізоксиазолы, бромиды аммония были заменены на соответствующие соли иода. Иодиды аммония и тетраметиламмония в присутствии нитрозилсерной кислоты с одинаковым успехом приводили к образованию 4-иод-3,5-

дифенилизоксазола **566** (табл. 3, оп. 4 и 5). В этом случае использование избытка нитрозилсерной кислоты по отношению к источникам иода необходимо, особенно в случае акцепторных заместителей в бензольных кольцах (изоксазолы **61**, **63** и **64**). Дезактивированное изоксазольное кольцо менее реакционноспособно по отношению к электрофильному галогенированию, а часть форм  $I^+$ , образующихся в ходе окислительно-восстановительной реакции, рекомбинирует с иодид анионами соли аммония и выводится из раствора в виде элементарного иода. Повышение температуры оказывает большее влияние на иодирование, в отличие от бромирования, по-видимому, из-за того, что для бромирования изоксазолов возможно использовать сам элементарный бром [91]. Однако присутствие избытка нитрозилсерной кислоты обеспечивает некоторое постоянное количество ионов  $I^+$  в реакционной среде, что позволяет исправить ситуацию и, как следствие, получить в результате высокие выходы 4-иодизоксазолов (схема 12). Благодаря низкой равновесной концентрации электрофильного иода, система  $Me_4NI/NOHSO_4$  является очень мягкой и селективной даже для изоксазолов, содержащих арильные кольца с электронодонорными заместителями. Например, метилзамещенный изоксазол **69** оказался крайне активным в реакции иодирования и продукт **696** был получен с выходом 91%.



### Схема 12.

Элементарный иод также можно применять для иодирования изоксазолов. В этом случае в процессе участвуют оба атома иода; следовательно, для завершения реакции достаточно 0.5–0.6 моль иода на 1 моль изоксазола (табл. 3, опыт 6). Это положительным образом отличает предлагаемые условия галогенирования от иодирования, например, при помощи N-иодсукцинимид, когда для полного превращения 3,5-диарилизоксазолов в соответствующие 4-иодизоксазолы требуется 3-кратный избыток NIS [92]. Система

$I_2/NOHSO_4$  обеспечивает отличную конверсию 3,5-диарилизоксазолов с дезактивированными бензольными кольцами и выходы соответствующих 4-иодизоксазолов. Реакция изоксазола **61** с  $I_2/NOHSO_4$ , взятыми в мольном соотношении 1:1.2:3, завершалась за 1 ч при комнатной температуре и был получен соответствующий 4-иодизоксазол **61б** с выходом 85%, для сравнения конверсия **61** в реакция с  $Me_4NI/NOHSO_4$  (молярное соотношение 1:1.2:3) за то же время составила 60%. Чтобы проверить возможность масштабирования реакции, были также проведены эксперименты на граммовые количества изоксазолов **56**, **60** и **61** либо с  $Me_4NI/NOHSO_4$ , либо с  $I_2/NOHSO_4$  с получением соответствующих 4-иодизоксазолов **56б**, **60б** и **61б** и выходами 72–83%.

Аналогично бромированию и иодированию при помощи разработанной галогенирующей системы можно также проводить хлорирование с использованием хлоридов аммония или тетраметилламмония. При этом было замечено, что хлорирование изоксазолов протекает медленнее по сравнению с бромированием и иодированием, по-видимому, из-за более высокого окислительного потенциала хлорид иона (табл. 3, оп. 7). В общем случае реакции следует проводить с 3 экв. нитрозилсерной кислоты и источника хлора по отношению к изоксазолу при комнатной температуре в течение длительного времени реакции (около 20–24 ч), особенно для дезактивированных субстратов. Кратковременное нагревание реакционной смеси (30 мин при 60°C, затем 20°C) ускоряет реакцию, что приводит к 30% конверсии за 3 ч и полному завершению реакции через 20 ч. Длительное нагревание может спровоцировать выделение газообразного хлора из раствора (желто-зеленые пары в реакционном сосуде), что заметно снижает выходы в реакции. В результате нашего исследования получена серия 3,5-диарил-4-хлоризоксазолов **56-62в**, **67в** и **70в** с такой же превосходной региоселективностью и высокими выходами (схема 13).

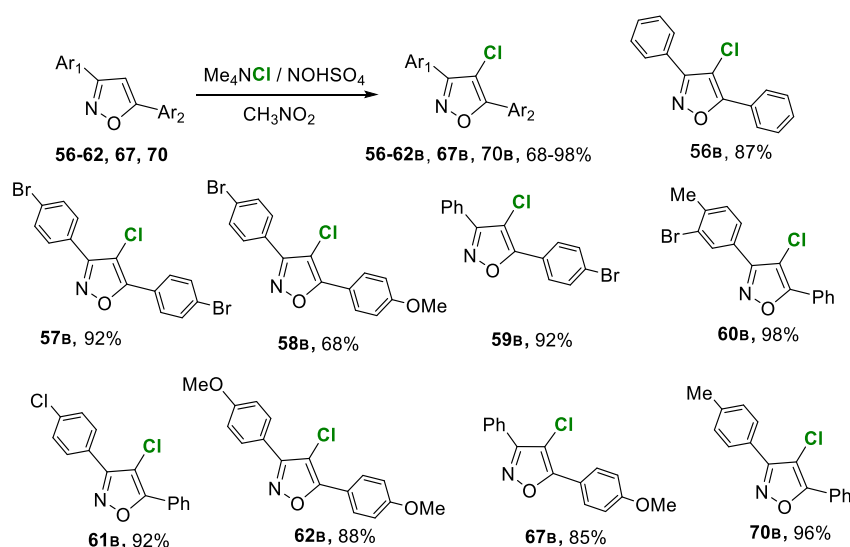
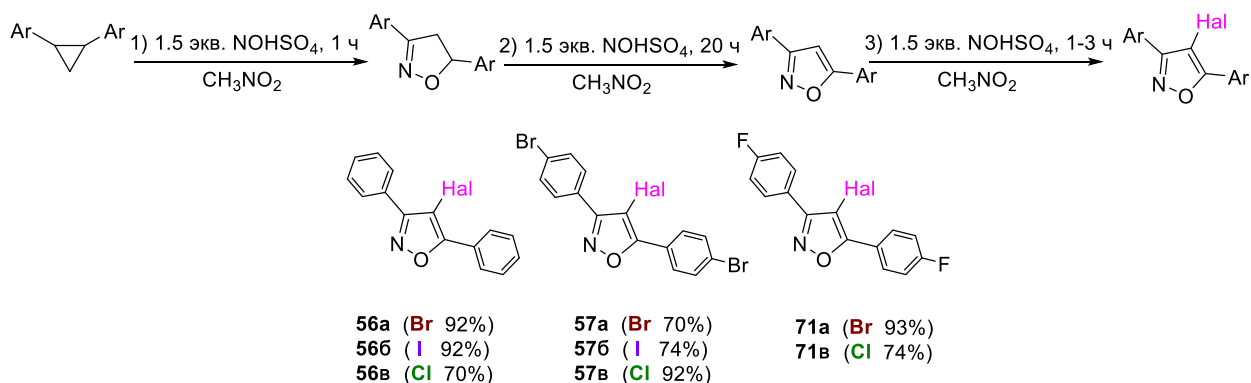


Схема 13.

Одним из путей синтеза 3,5-диарилизоксазолов и изоксазолинов является нитрозирование диарилциклопропанов [76,93–95]. Недавно в нашей научной группе было показано, что нитрозилсерная кислота может быть успешно использована в синтезе 3,5-диарилизоксазолов из соответствующих 1,2-диарилциклопропанов [96,97]. Используя свойства нитрозилсерной кислоты как нитрозирующего реагента и окислителя был разработан одnoreакторный метод синтеза 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из симметричных 1,2-диарилциклопропанов:

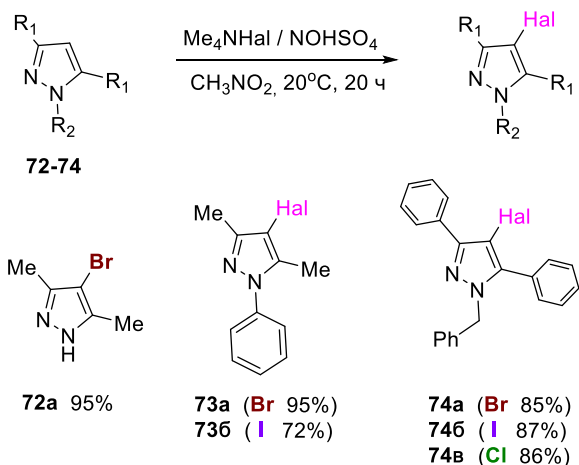


#### Схема 14.

В данном случае методика предполагает контроль ТСХ за ходом реакции. Первый эквивалент нитрозилсерной кислоты расходуется на нитрозирование циклопропана с получением изоксазолина, второй – на его окисление (ароматизацию) до изоксазола. Последующее добавление соответствующего тетраметиламмоний галогенида позволяет получить целевые 3,5-диарил-4-галогенизоксазолы.

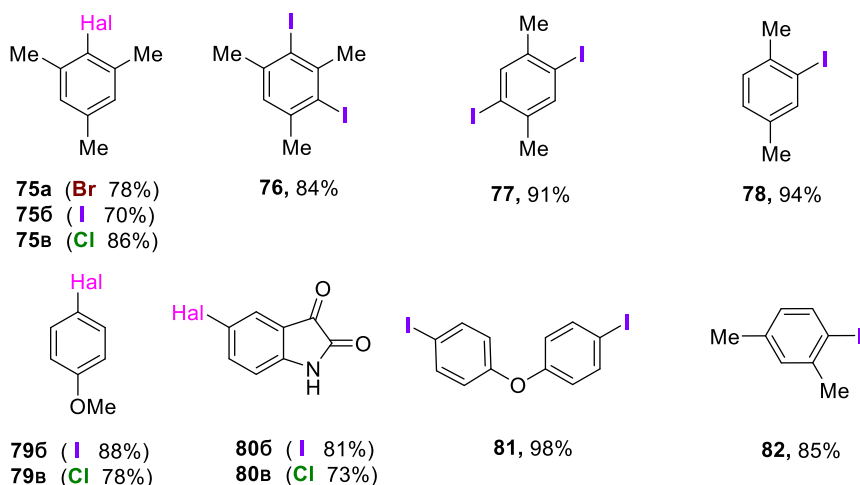
Важно отметить, что последнюю стадию - галогенирование изоксазольного кольца, следует начинать только после полного завершения предшествующих процессов нитрозирования-окисления, поскольку нитрозирование 1,2-диарилциклопропанов является лимитирующей стадией в последовательности этих реакций. Окисление 4,5-дигидроизоксазола до соответствующего изоксазола, а также окисление галогенид анионов до электрофильных частиц протекает гораздо энергичнее. В результате поспешное добавление галогенида тетраметиламмония в реакционную среду приводит к преимущественному расходу нитрозилсерной кислоты на окисление галогенид-иона, а не на нитрозирование циклопропана. Проведенное исследование позволяет рассматривать нитрозилсерную кислоту как тандемный реагент в процессе нитрозирования-окисления 1,2-диарилциклопропанов.

Результаты по галогенированию изоксазолов побудили нас к дальнейшему изучению субстратной базы реакции. Ряд пиразолов **72-74** галогенировали в стандартных условиях с одинаково хорошими выходами соответствующих 4-галопиразолов **72a**, **73a-б**, **74a-в** (схема 15).



### Схема 15.

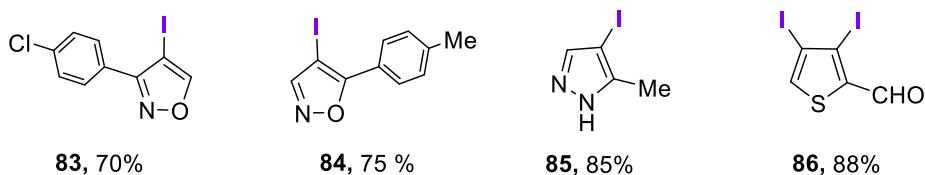
Кроме того, были исследованы некоторые другие ароматические системы на их способность к галогенированию в найденных условиях реакции. Галогениды **75-82**, изображенные на схеме 16, были получены с хорошими выходами. Однако галогенирование бензолов с электроноакцепторными группами, а именно: нитробензола, бромбензола и 4-нитротолуола, провести не удалось.



### Схема 16.

Поскольку для мезитилена и *n*-ксилола продукты бис-иодирования **76** и **77** легко образуются при использовании избытка тетраметиламмоний галогенида, мы попробовали несколько монозамещенных пятичленных гетероциклов с более чем одной связью С-Н в

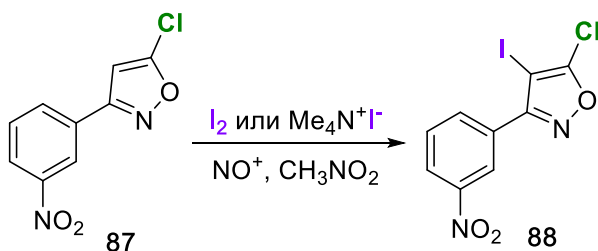
гетероцикле. Во всех случаях, кроме 2-тиофенкарбальдегида, были получены моно-иодпроизводные **83-86** (схема 6).



### Схема 17.

Наконец, была исследована возможность галогенирования 3-арил-5-хлоризоксазолов, которые проявляют более акцепторный характер, по сравнению с 3-арил-5-бромизоксазолами. В качестве модельного субстрата для иодирования был выбран 3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазол **87**. Проводилось варьирование температуры проведения реакции, окислительного реагента и источника иода. Каждую реакцию выдерживали либо в течении 10 часов, либо до достижения полной конверсии.

**Таблица 4.** Оптимизация условий иодирования 3-арил-5-хлоризоксазола **87**.



№ опыта	Окислительный реагент (3 экв.)	Источник галогена	экв.	T, °C	Конверсия, %
1	NOHSO <sub>4</sub>	Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	3	25	0
2	NOHSO <sub>4</sub>	I <sub>2</sub>	1.5	25	0
3	NOHSO <sub>4</sub>	I <sub>2</sub>	1.5	50-60	0
4	NOSO <sub>3</sub> Cl	Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	3	25	0
5	NOSO <sub>3</sub> Cl	Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	3	50-60	40%
6	NOSO <sub>3</sub> Cl	I <sub>2</sub>	1.5	50-60	100%*

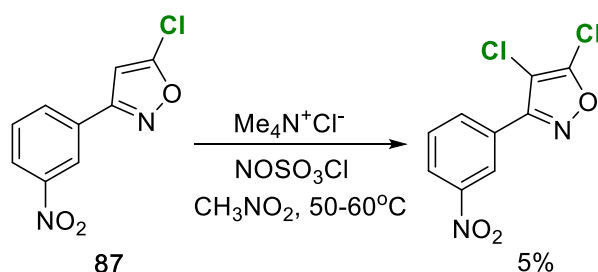
\*Полная конверсия через 5 часов, выход **73%**

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы:

1. При использовании нитрозилсерной кислоты (табл. 4, оп. 1-3), в качестве окислителя, вообще не удается провести иодирование, что, вероятно, связано с низкой растворимостью последней в нитрометане.

2. Напротив, использование хлорсульфата нитрозония (табл. 4, опыты 4-6) приводит к образованию 4-иод-5-хлоризоксазола **88** с выходом 73%.
3. Решающее влияние имеет температура проведения реакции: при комнатной температуре наблюдалась нулевая конверсия исходного 5-хлоризоксазола **87** (таб.4, оп 1,2,4), выше 70°C наблюдается разложение обоих окислительных реагентов, о чем свидетельствует бурное выделение бурых паров и полная остановка протекания реакций. Температура 50-60°C является оптимальной для проведения реакции и стабильности хлорсульфата нитрозония.
4. В качестве источника иода оказалось эффективнее использовать молекулярный иод (табл. 4, опыт 6), чтобы ускорить протекание реакции и не тратить дополнительный эквивалент окислительного реагента на превращение иодид аниона в I<sub>2</sub>.

Провести аналогичное хлорирование 5-хлоризоксазола **87** в отработанных для иода условиях, оказалось невозможным: 4,5-дихлоризоксазол получился в следовых количествах в смеси с исходным соединением. Вероятно, это связано с относительно высоким окислительным потенциалом хлора и с наличием акцепторного хлора в 5-м положении изоксазольного цикла, который дезактивирует изоксазольное кольца по отношению к электрофильному замещению.

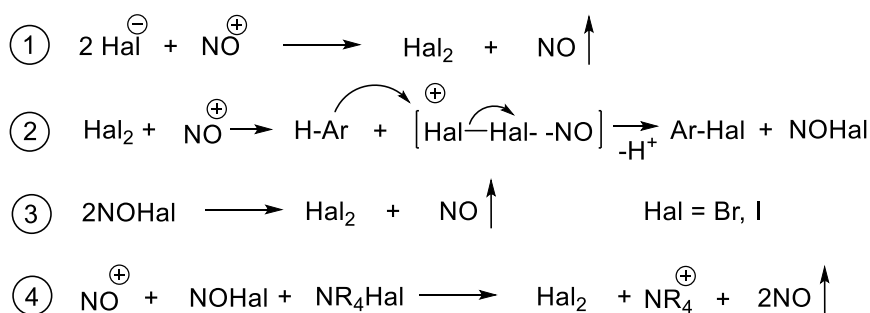


### Схема 18.

Хотя механизм галогенирования при использовании системы R<sub>4</sub>NHal/NOHSO<sub>4</sub> специально не исследовался, можно предложить рациональную схему превращений на основе имеющихся литературных данных [82,98–102] (схема 19).

На начальной стадии наблюдается окисление галогенид анионов в галогены, что сопровождается интенсивным окрашиванием раствора (уравнение 1). Затем происходит образование галоген-катиона, которая вступает в реакцию S<sub>E</sub>Ar с ароматическим соединением, при этом катион нитрозония может играть роль кислоты Льюиса (уравнение 2). Заключительный этап — это генерирование Hal<sub>2</sub>, схематично представленное уравнениями 3 и 4.





**Схема 19.** Предположительный механизм галогенирования с использованием системы  $\text{R}_4\text{NHal}/\text{NOHSO}_4$ .

На основании полученных данных, можно выделить следующие характеристики разработанной галогенирующей системы:

- 1) Универсальность - возможность бромирования, хлорирования, а также иодирования ароматических субстратов.
- 2) Высокие выходы целевых соединений.
- 3) Доступные реагенты:
  - а) Нитрозилсерная кислота достаточно просто получается в лабораторных условиях. Отработанная методика позволяет масштабировать процесс получения, а также обеспечивать высокую чистоту реагента. Срок хранения, при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  под слоем хлористого метилена составляет около полугода.
  - б) Тетраметиламмоний галогениды являются коммерчески доступными дешевыми реагентами, которые не портятся в течение длительного времени. По сравнению с *N*-галогенсукцинимидами, используемыми для аналогичных целей, стоимость  $\text{Me}_4\text{NI}$  почти в 10 раз меньше, чем стоимость NIS, а синтез ароматических иодидов представляет значительный интерес.
  - в) Нитрометан является доступным растворителем, однако, достаточно дорогим. Для удешевления процесса была разработана методика его регенерации, что позволило свести потери нитрометана до минимума.
- 4) Мягкие условия реакции. Слабокислая среда реакции позволяет расширить область применения разработанной галогенирующей системы, по сравнению с галогенированием *N*-галогенсукцинимидами, где в качестве растворителя используется уксусная или трифторуксусная кислоты. Варьирование условий позволяет получать как моногалоген- так и полигалоген-производные.

В заключение следует отметить, что галогенирующая частица представляет собой комплексный катион, что согласуется с высокой селективностью и мягким характером

системы  $R_4NHal/NOHSO_4$ . Ключевая роль  $NO^+$  заключается в содействии образованию галоген-катионов. Это согласуется с тем, что хлорирование протекает труднее бромирования, а последнее труднее иодирования, что можно объяснить более высоким окислительным потенциалом хлора и брома по сравнению с потенциалом иода.

### 3.3. Синтез аналогов КА-4 ряда 3,4-диарилизоксазола

#### 3.3.1. Компьютерное моделирование

Третьим этапом диссертационной работы стала разработка подхода к 3,4-диарилизоксазолам с целью получения более близких к КА-4 аналогов с орто-расположением арильных колец **A** и **B**.

Для предсказания перспективных структур, с точки зрения эффективного связывания с колхициновым сайтом в тубулине, было использовано компьютерное моделирование методом молекулярного докинга. В качестве программного пакета для подготовки структур использовались Chem3DPro 12.0.2 и AutoDockTools 1.5.6. Непосредственно докинг проводился с использованием программного пакета AutoDockVina [103], а визуализация полученных результатов в PyMol 2.3.3.

Как известно [6–12], основные критерии эффективности взаимодействия КА-4 с колхициновом сайтом связывания– это наличие 3,4,5-триметоксифенильного фрагмента и *цис*-конфигурация арильных колец **A** и **B**. Кроме того, к этому моменту нами были уже получены первичные данные о цитотоксичности аналогов КА-4 ряда 3,5-диарилизоксазолов **43-55** (раздел 3.6.1, табл. 7), поэтому, в качестве заместителей в кольце **B** для проведения молекулярного докинга, были выбраны 4-метокси и 3-амино группы, по аналогии с наиболее активным изоксазолом **51**, представленным на рис. 2.

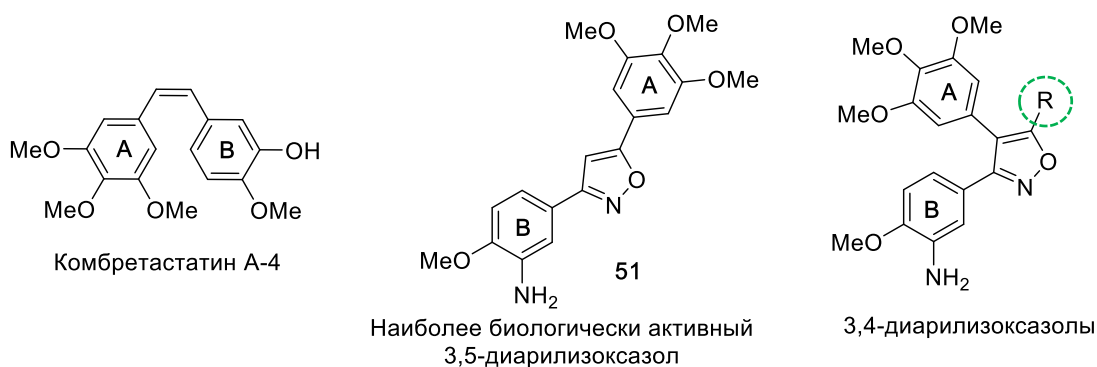
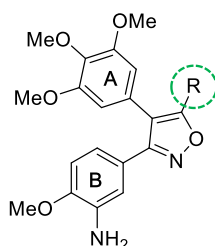


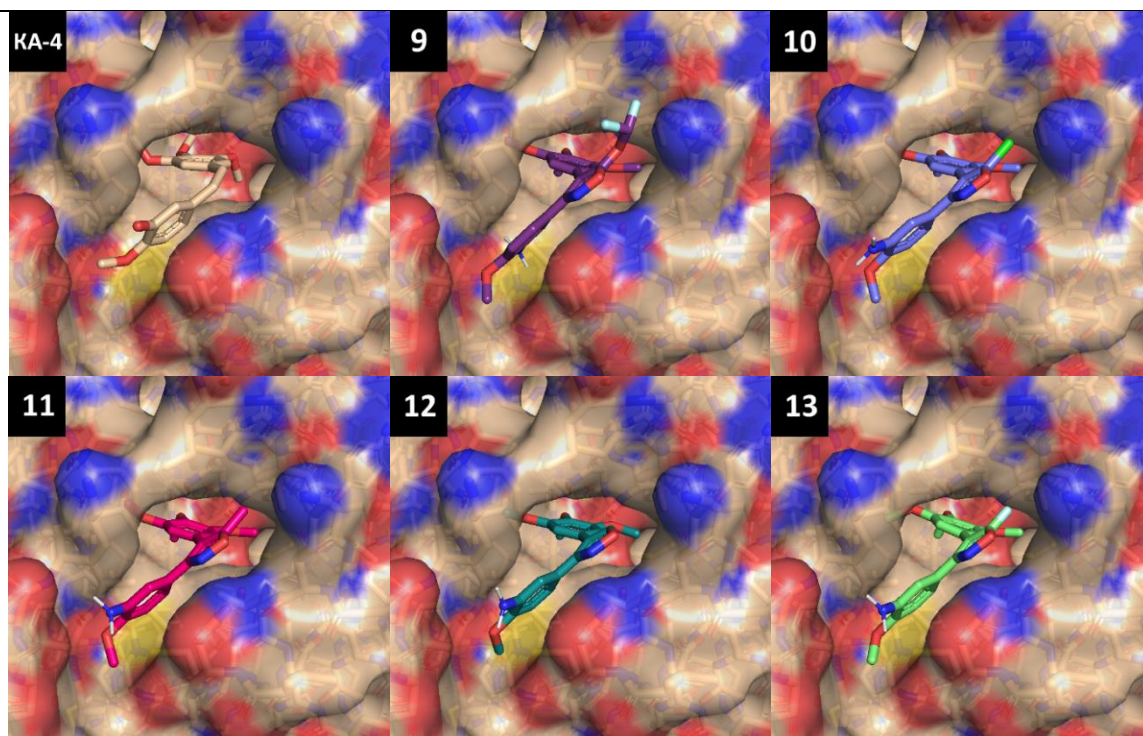
Рис. 2.

Исходя из всего вышесказанного, молекулярный докинг 3,4-диарилизоксазолов проводился с варьированием заместителя исключительно в 5-м положении изоксазольного цикла.

**Таблица 5.** Результаты молекулярного докинга 3,4-диарилизоксазолов с учетом варьирования заместителя в 5-ом положении изоксазольного цикла.

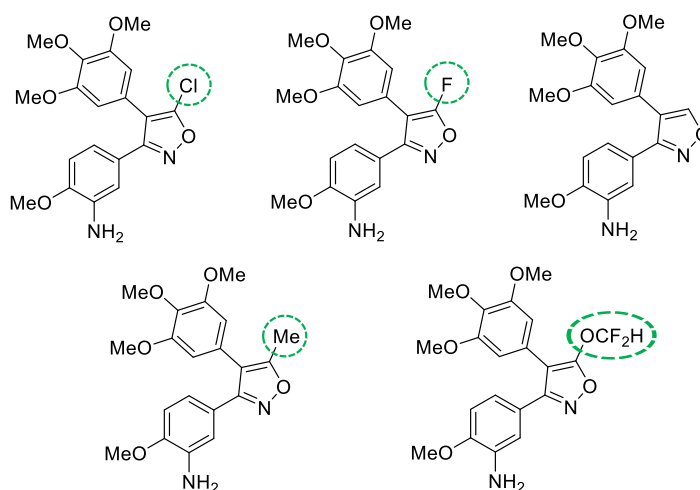


№	R	Аффинность, Ккал/моль	№	R	Аффинность, Ккал/моль
S1	Морфолин	-4.9	S8	CF <sub>3</sub>	-8.0
S2	Ph	-6.1	<b>KA-4</b>	-	<b>-8.1</b>
S3	NMe <sub>2</sub>	-7.1	<b>S9</b>	<b>OCF<sub>2</sub>H</b>	<b>-8.1</b>
S4	Br	-7.6	<b>S10</b>	<b>Cl</b>	<b>-8.4</b>
S5	CONH <sub>2</sub>	-7.7	<b>S11</b>	<b>Me</b>	<b>-8.5</b>
S6	COOH	-7.8	<b>S12</b>	<b>H</b>	<b>-8.6</b>
S7	OEt	-8.0	<b>S13</b>	<b>F</b>	<b>-9.1</b>



**Рис. 3.** Геометрия связывания 3,4-диарилизоксазолов **S9-S13** с колхициновым сайтом связывания в тубулине.

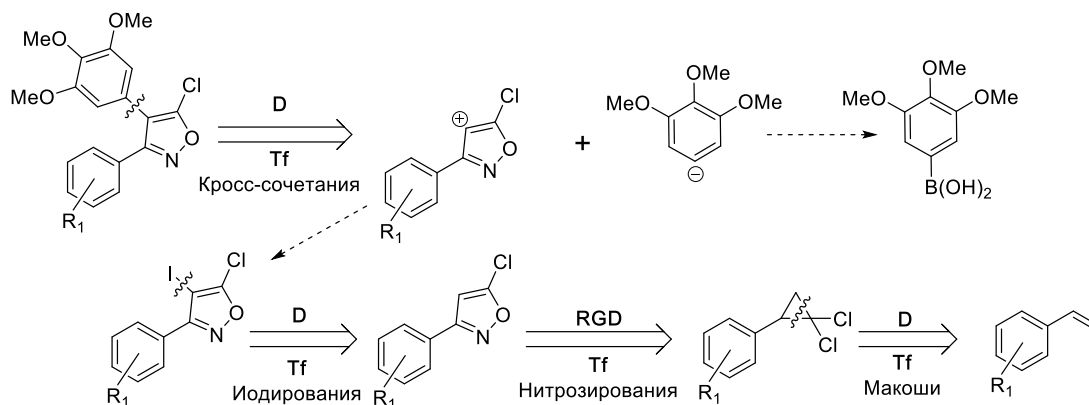
Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что заместитель в 5-м положении изоксазольного цикла, в ряде случаев (табл. 5, номера S10, S11, S13), увеличивает аффинность к колхициновому сайту связывания, по сравнению с самим КА-4. Кроме того, незамещенный в 5-м положении изоксазол (табл. 5, номер S12) также показывает один из лучших результатов, а аффинность изоксазола с дифторметоксильной группой (табл. 5, номер S9) равна таковой у КА-4. На основании этих данных, для разработки подходов к синтезу 3,4-диарилизоксазолов, аналогов КА-4, были выбраны следующие структуры:



**Рис. 4.** 3,4-Диарилизоксазолы с наибольшей аффинностью к колхициновому сайту связывания в тубулине.

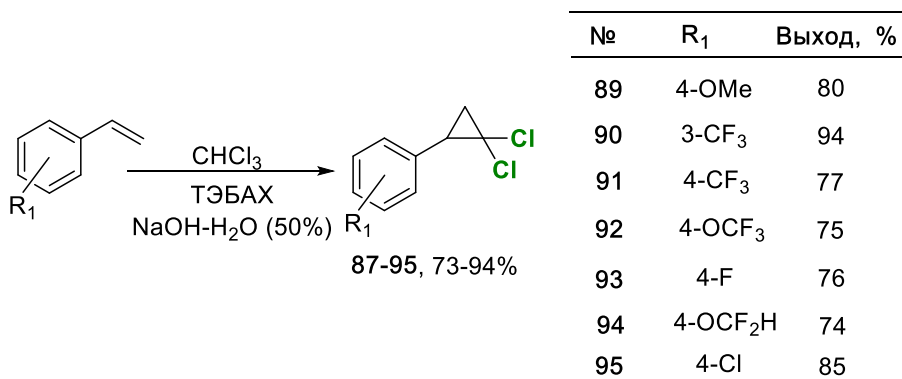
### 3.3.2. Синтез 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов

В предыдущих исследованиях нашей научной группы был разработан подход к 5-хлор- и 5-фторизоксазолам [74,104]. Основываясь на базе ранее отработанных синтетических приемов, была предложена следующая ретросинтетическая схема для 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов:



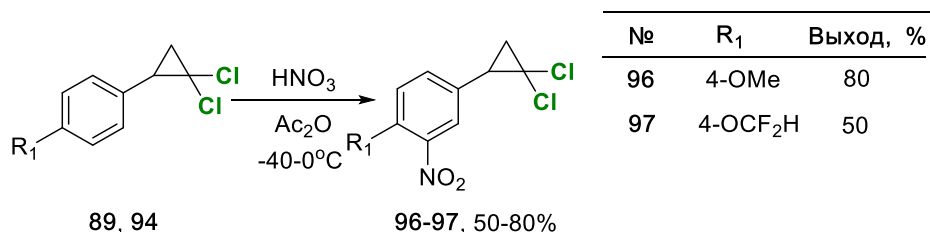
**Схема 20.** Ретросинтетический анализ синтеза 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов.

Согласно ретросинтетической схеме, исходными соединения являются 2-арил-1,1-дихлорциклопропаны, легко и с высокими выходами получаемые из замещенных стиролов. В силу коммерческой недоступности или неоправданной дороговизны некоторых стиролов, последние получали, исходя из еще более доступных бензальдегидов по реакции Виттига [105] или замещенного ацетофенона путем восстановления/элиминирования [106]. Дифторметоксибензальдегид получали из 4-гидроксибензальдегида взаимодействием с дифторкарбеном в условиях, описанных в работе [107].



### Схема 21.

Для получения арилдихлорциклопропанов **96**, **97** с нитро группой в бензольном кольце, проводили нитрование соответствующих арилциклопропанов **80**, **94** под действием HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O:

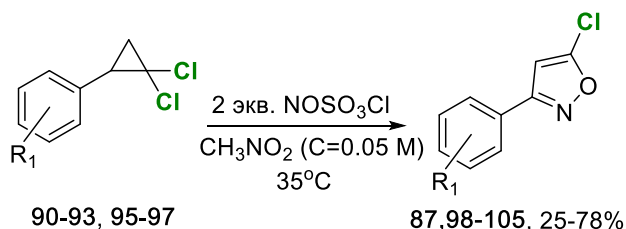


### Схема 22.

Исходя из предварительных данных по биологической активности 3,5-диарилизоксазолов **43-55**, были определены структуры 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов с наиболее перспективными заместителями в арильном кольце **В**, а также с заместителями биоизостерными метокси группе - дифторметокси и трифторметокси. Такие аналоги КА-4 неизвестны, а данные группы обладают широким спектром биологической активности и уникальными электронными свойствами [108].

Полученные 2-арил-1,1-дихлорциклопропаны **88-97** далее нитризировались под действием NOSO<sub>3</sub>Cl в условиях, оптимизированных для 2-арил-1,1-дибромциклопропанов.

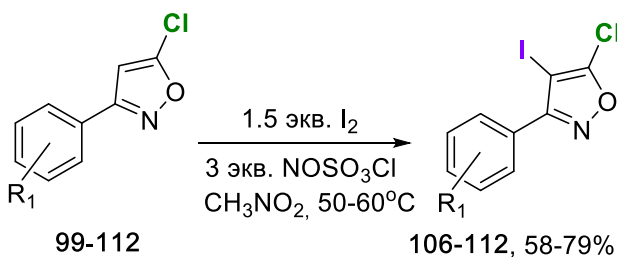
Стоит отметить, что в отличие от 5-бромизоксазолов, в данном случае не наблюдалось побочного хлорирования изоксазольного цикла, поэтому количество мольных эквивалентов хлорсульфата нитрозония было уменьшено до 2.



№	R <sub>1</sub>	Выход, %
87	3-NO <sub>2</sub>	78
98	H	35
99	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	32
100	3-CF <sub>3</sub>	60
101	4-CF <sub>3</sub>	55
102	4-OCF <sub>3</sub>	44
103	4-F	25
104	4-Cl	60
105	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	69

### Схема 23.

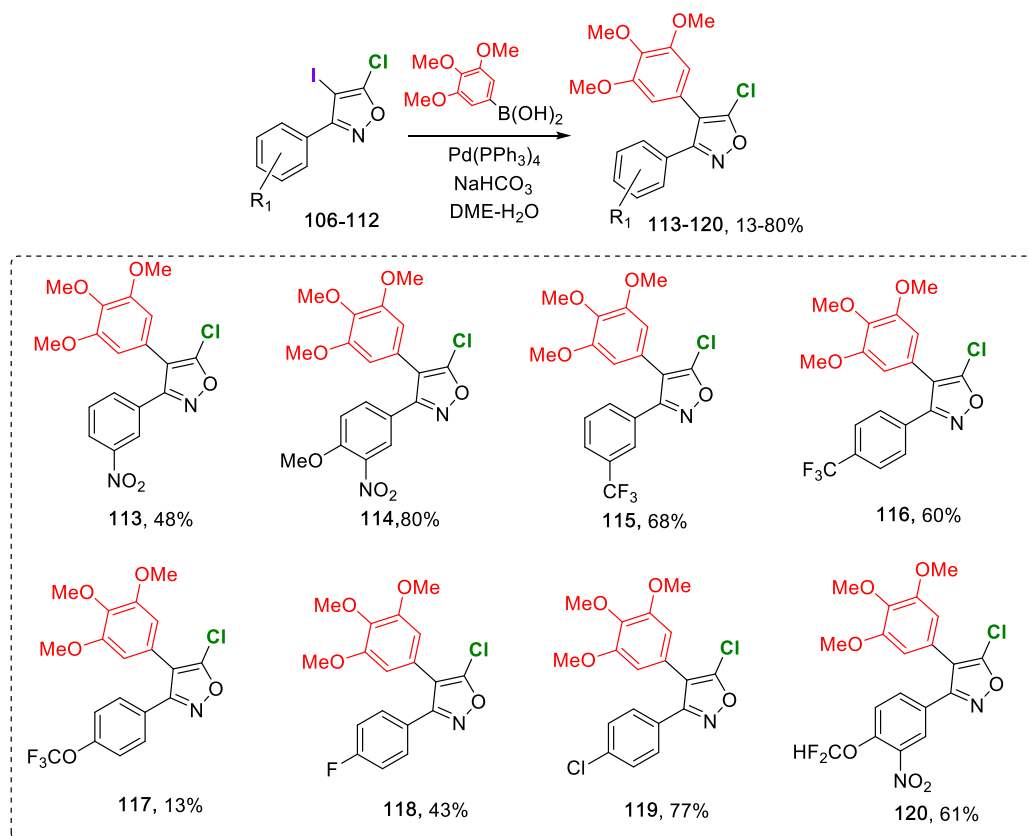
В ранее оптимизированных условиях иодирования 3-арил-5-хлоризоксазолы **99-112** были превращены в соответствующие 3-арил-4-иод-5-хлоризоксазолы **106-112**:



№	R <sub>1</sub>	Выход, %
106	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	58
107	3-CF <sub>3</sub>	79
108	4-CF <sub>3</sub>	66
109	4-OCF <sub>3</sub>	67
110	4-F	66
111	4-Cl	69
112	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	70

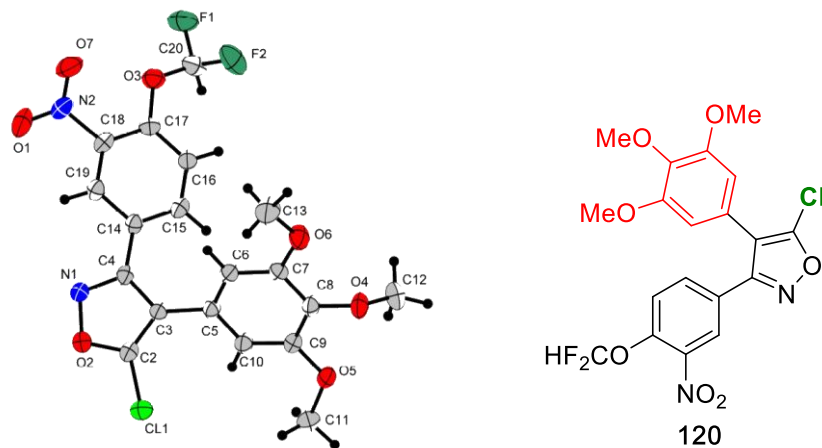
### Схема 24.

Иодизоксазолы **106-112** вводили в реакцию Сузуки с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой в оптимизированных ранее условиях для серии 3,5-диарилизоксалов:



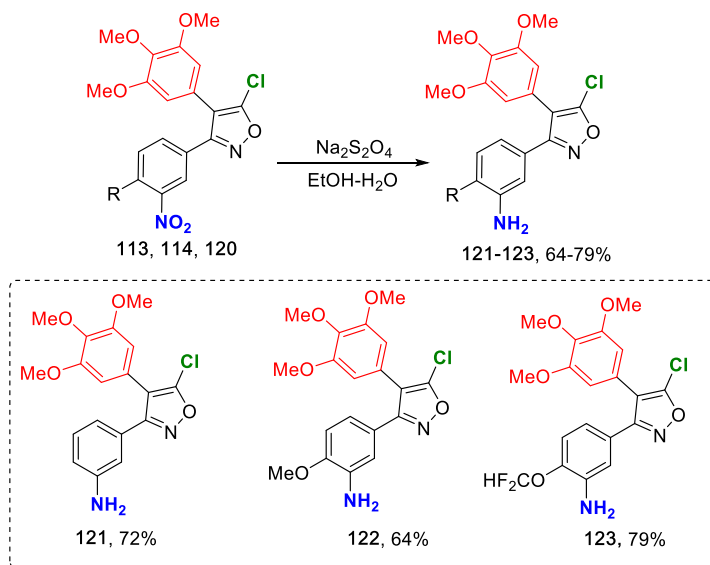
### Схема 25.

Для однозначного подтверждения структуры изоксазола **120** с дифторметокси и нитро заместителями в кольце **B**, были получены данные РСА:



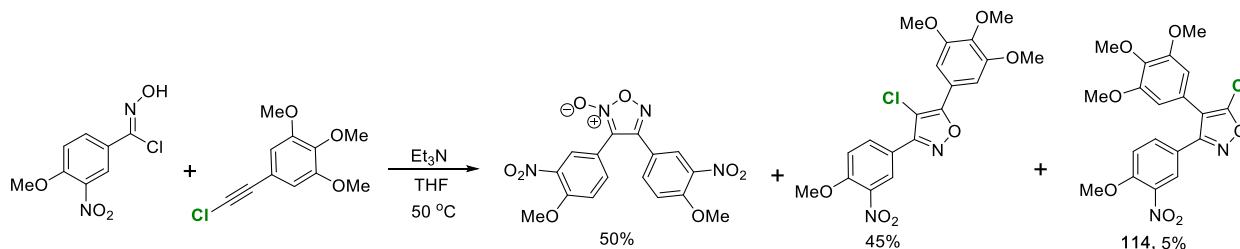
**Рис. 5.** Общий вид молекулы 3-(3-нитро-4-дифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола **120** в кристалле по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ( $\rho=50\%$ ). Номер CCDC - 2286042

Изначально, для получения 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов с амино группой в кольце **В** планировалось на последней стадии восстанавливать нитро группу. Однако, как известно, 5-хлоризоксазолы нестабильны в сильноосновной среде в силу высокой электронодефицитности С(5) атома углерода. Кроме того, существует несколько работ [109–111] которые показывают, что изоксазольный цикл легко раскрывается по лабильной связи N-O в присутствии сильных восстановителей. Поэтому, в качестве селективного восстановителя нитро группы был выбран дитионит натрия:



### Схема 26.

Наконец, была предпринята попытка встречного синтеза изоксазола **114** нитрилоксидным синтезом. Проводилось варьирование используемого основания и температуры. Результат наиболее удачного опыта, в котором изоксазол **114** в принципе образовался, представлен на схеме 27:



### Схема 27.

Оценка соотношения продуктов проводилась на основе ЯМР  $^1\text{H}$  спектра реакционной смеси. Преобладающим продуктом реакции оказался фуроксан, который зачастую образуется в реакциях нитрилоксидного синтеза в процессе димеризации нитрилоксидов. Преобладающим изомером оказался 3,5-диарил-4-хлоризоксазол, образование которого,



вероятно, связано с меньшими стерическими затруднениями; 3,4-диарилизоксазол **114** был получен в количестве всего лишь 5%.

### 3.3.3. Синтез 3,4-диарил-5-фторизоксазолов

Следующим этапом работы стал синтез изоксазолов с атомом фтора в 5-м положении. Подход к 5-фторизоксазолам, впервые показанный в нашей научной группе [74], основан на нитрозировании 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов (схема 28):

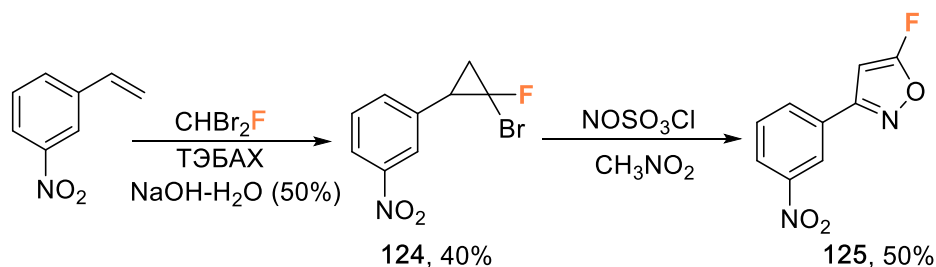


Схема 28.

Полученный 5-фторизоксазол **125** иодировали в условиях, отработанных для 5-хлоризоксазолов, и вводили в кросс-сочетание с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой:

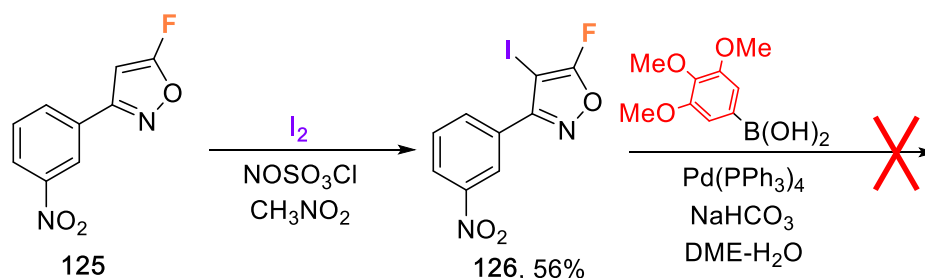
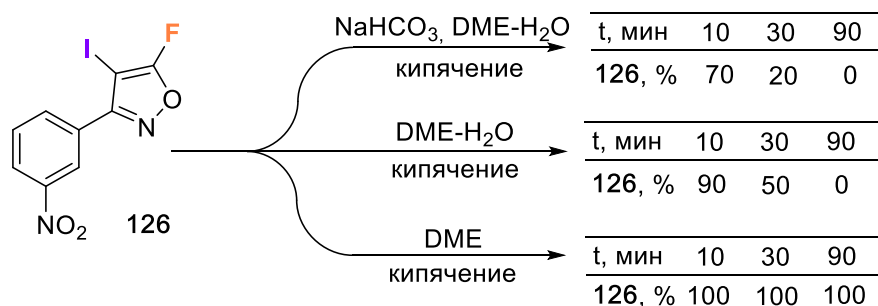


Схема 29.

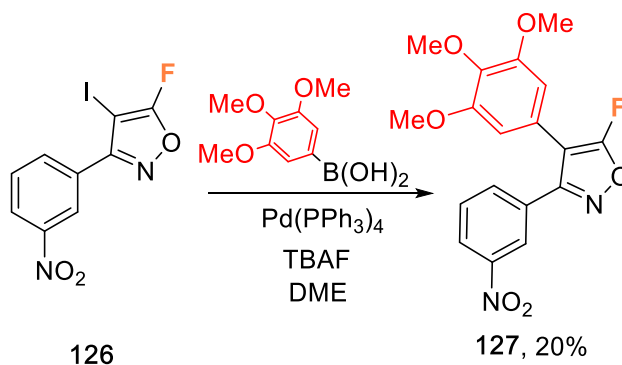
Однако реакцию кросс-сочетания провести не удалось и на выходе была получена лишь сложная осмолившаяся смесь. Причиной этого, скорее всего, является еще более высокая восприимчивость 5-фторизоксазолов к нуклеофильным атакам и гидролизу, по сравнению с 5-хлоризоксазолами, а классическая реакция Сузуки проводится в водно-органической среде. Исходя из этого, было решено отдельно проверить стабильность 5-фторизоксазола **126** в условиях реакции Сузуки. Для этого параллельно кипятили 3 раствора с исходным соединением в среде растворителей с добавлением соды, в растворителях без основания и в чистом безводном диметоксиэтаноле и следили за процентным содержанием исходного 4-иод-5-фторизоксазола **126** относительно контрольного раствора. В результате стало понятно, что выдерживания 5-фторизоксазола при температуре даже в безосновной, но

водной среде, ведет к его полной деградации через 1.5 часа. В безводном диметоксиэтаноле, напротив, 5-фторизоксазол оставался в неизменном виде.



### Схема 30.

Таким образом, было установлено, что реакцию Сузуки необходимо проводить в безводных условиях. Для этого в качестве растворителя выбрали безводный DME, а в качестве основания TBAF (схема 31), однако, даже в этих условиях выход 3,4-диарил-5-фторизоксазола **127** составил всего лишь 20%.



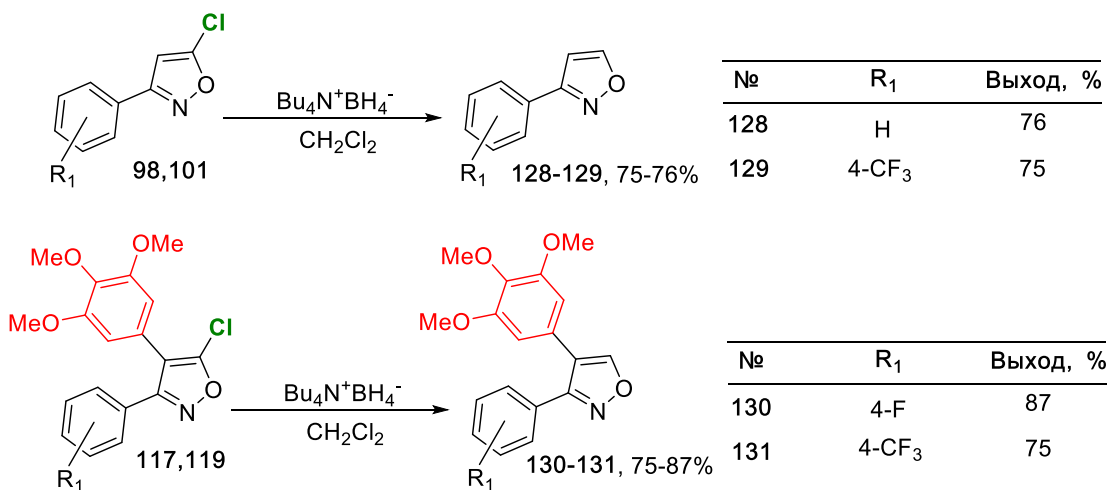
### Схема 31.

Полученные данные показали, что аналоги КА-4 ряда 3,4-диарил-5-фторизоксазола могли оказаться подвержены гидролизу внутри клетки с полной потерей цитотоксических свойств, поэтому синтез остальных 5-фторизоксазолов без проведения предварительных биологических испытаний единственного полученного 3,4-диарил-5-фторизоксазола **127** посчитали нецелесообразным.

#### 3.3.4. Синтез 3,4-диарил-5-Н-изоксазолов

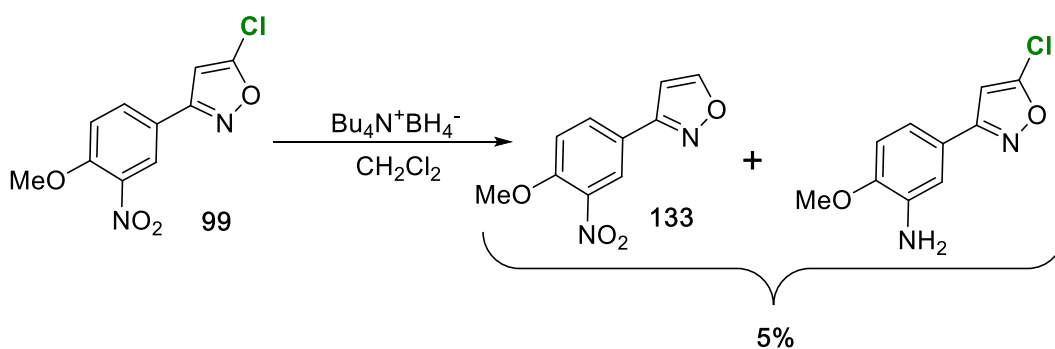
Следующая стадия исследования была направлена на разработку подходов к незамещенным в 5-м положении 3,4-диарилизоксазолам. Фабио П. [112] показал возможность эффективного дегидрохлорирования 5-хлоризоксазолов под действием тетрабутиламмоний боргидрида. Преимуществом данной методики является простота

лабораторного получения  $Bu_4N^+BH_4^-$ , а также возможность проведения реакции в дихлорметане. Данная методика была опробована на 3-арил-5-хлоризоксазолах **98,101** и 3,4-диарил-5-хлоризоксазолах **117, 119**. Выходы соответствующих 3-арилизоксазолов **128, 129** и 3,4-диарилизоксазолов **130, 131** приведены в таблицах на схеме 32:



### Схема 32.

Была предпринята попытка получения таким же образом 3-арилизоксазола **132** с нитро группой в арильном кольце, но наблюдалось заметное осмоление реакционной смеси и в результате, после очистки, была получена смесь двух соединений: изоксазола **132** и продукта восстановления нитро группы, при этом суммарный выход данной смеси составил около 5%.

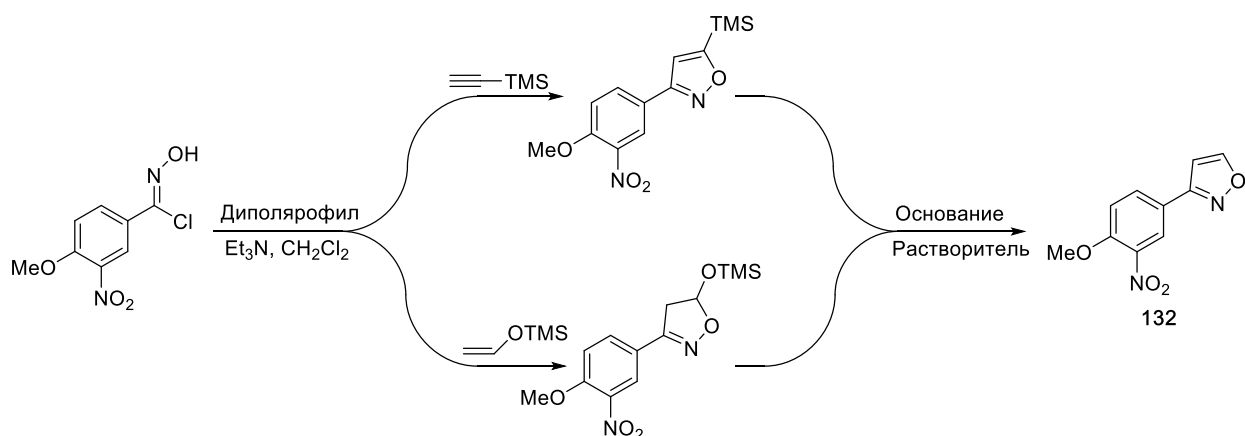


### Схема 33.

Поскольку нитропроизводные – одни из ключевых соединений в данной работе (так как являются прекурсорами аминопроизводных), был опробован иной подход к формированию незамещенного в 5-м положении изоксазольного цикла, а именно - [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к кратным связям. В процессе оптимизации условий

реакции, в качестве диполярофила, использовали TMS-ацетилен, винилокси-TMS и, непосредственно, газообразный ацетилен.

**Таблица 6.** Синтез изоксазола **132**: оптимизация условий реакции



№ опыта	Диполярофил	Основание	Растворитель	<b>132</b> выход*, %
1	≡-TMS	TBAF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	32
2	≡-TMS	TBAF	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	45
3	≡-TMS	TBAF	MeOH	65
4	≡-TMS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	<b>84</b>
5	≡**	-	-	<b>90</b>
6	CH <sub>2</sub> =CH-OTMS	NaOH	EtOH	20***

\*Общий выход по двум стадиям. \*\*Реакцию проводили в DMF для упрощения стадии выделения. \*\*\* Хотя винилокси-TMS оказался удобным диполярофилом для формирования 3,5-дизамещенного изоксазолин, на стадии элиминирования был получен крайне низкий выход (опыт 6).

Исходные N-гидроксидимидоилхлориды были получены из соответствующих бензальдегидов в две стадии, в соответствии с общепринятыми в литературе методиками [113]. Дополнительно был оптимизирован процесс снятия TMS-группы (табл. 6). Удаление TMS-группы с помощью TBAF в апротонных растворителях приводило к низким выходам изоксазола **132** из-за образования в качестве побочного продукта 4-метокси-3-нитробензонитрила [114], а также образования фуроксана (табл. 6, опыты 1- 2). Более высокие выходы были получены при проведении реакции в метаноле (табл. 6, опыты 3-4). Максимальный выход изоксазола **132** был достигнут в граммовом синтезе при использовании непосредственно газообразного ацетилена (табл. 6, опыт 5). Данный способ исключает образование фуроксана из-за избытка диполярофила, а также не требует дополнительной стадии удаления TMS-группы.

Таким образом было показано, что наиболее оптимальными для синтеза 3-арилизоксазолов в субграммовых количествах являются использование в качестве диполярофила TMS-ацетилена с последующим снятием TMS-защиты в среде K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, а при масштабировании синтеза - газообразного ацетилена.

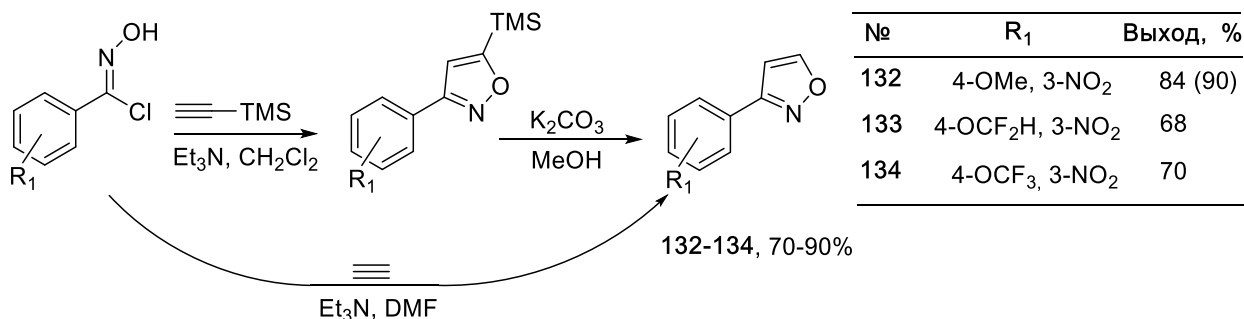


Схема 34.

Полученные 3-арилизоксазолы **132-134** вводились в уже отработанную последовательность реакций иодирование/кросс-сочетание/восстановление. Стоит отметить, что при иодировании, в качестве окислительного реагента удобнее использовать нитрозилсерную кислоту вместо хлорсульфата нитрозония, поскольку изоксазольный цикл, в отсутствие акцепторного хлора в 5-м положении, достаточно лабилен для электрофильного замещения.

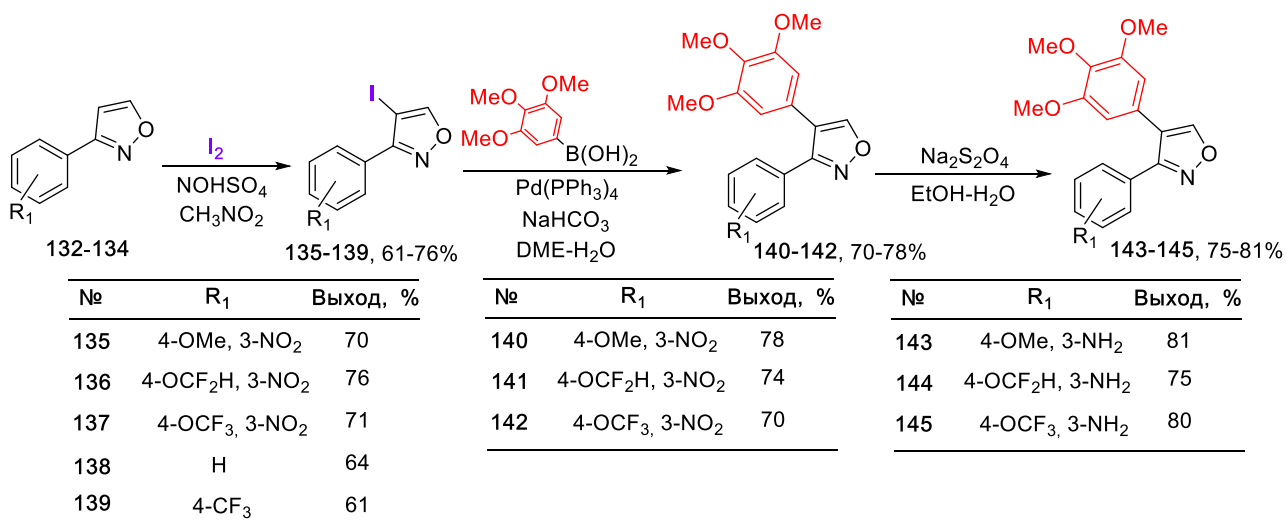


Схема 35.

После этого, мы предприняли попытку замены амино группы в соединении **143** на гидроксигруппу посредством реакции диазотирования, для максимального сходства с КА-4, однако на выходе был получен неожиданный результат: в отсутствие восстанавливающих агентов и H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> был получен изоксазол **146** в индивидуальном виде.

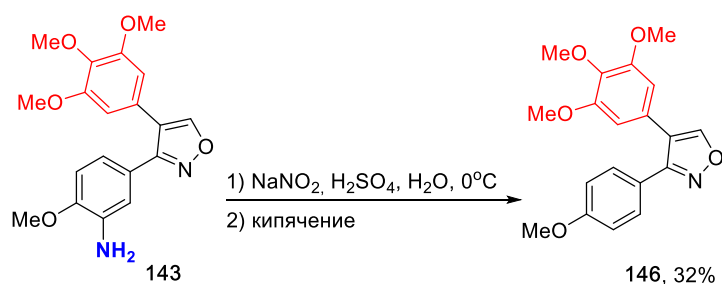


Схема 36.

В итоге, с использованием 3-х методов, получена следующая серия 3,4-диарил-5-*H*-изоксазолов:

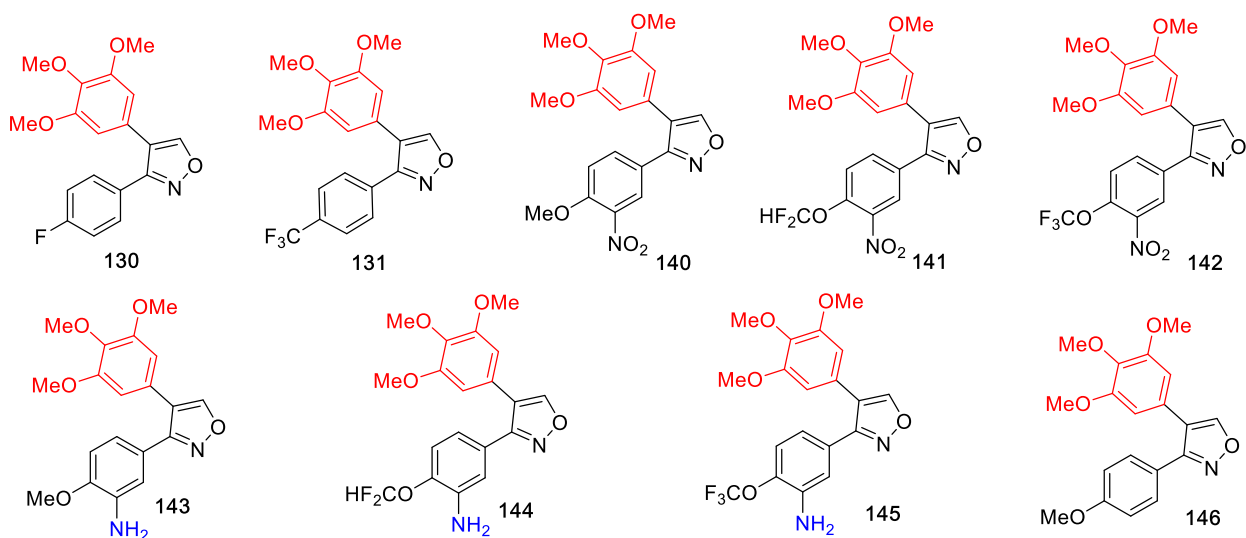


Рис. 6.

Для однозначного подтверждения структуры соединения **142**, были получены данные РСА:

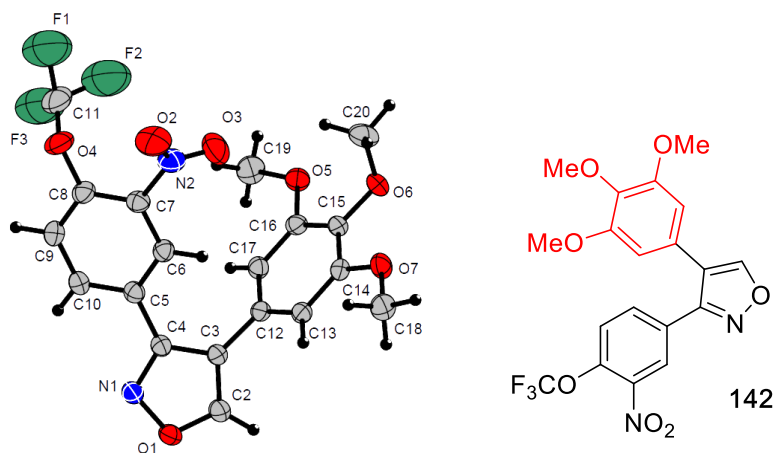
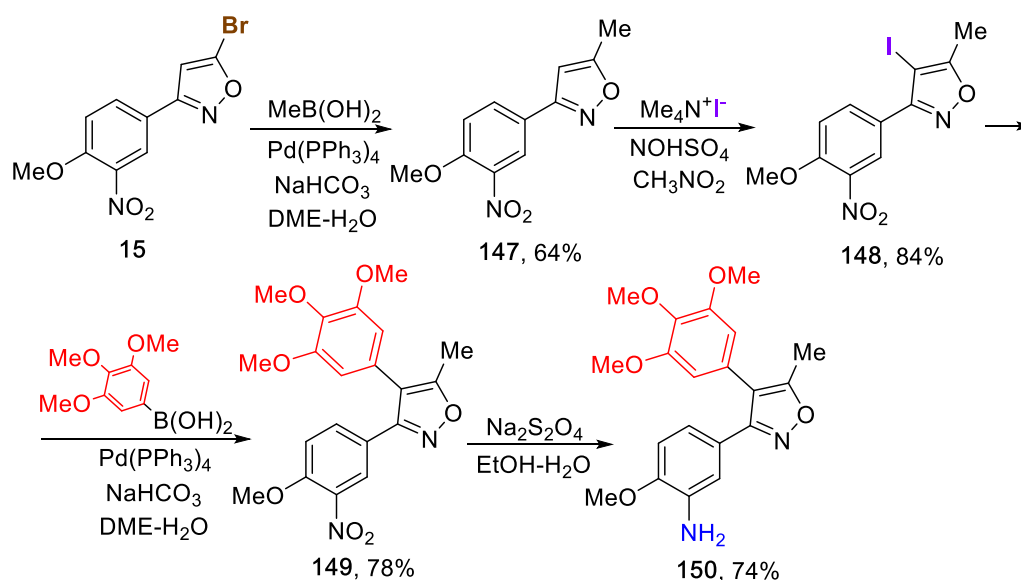


Рис. 7. Общий вид молекулы 3-(3-нитро-4-трифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола **142** в кристалле по данным РСА в представлении

неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ( $\rho=50\%$ ). Номер CCDC - 2286040

### 3.3.5. Синтез 3,4-диарил-5-метилизоксазолов

На основании совокупности предложенных подходов к 3,5- и к 3,4-диарилизоксазолам, была разработана следующая синтетическая стратегия к аналогам КА-4 ряда изоксазола с метильной группой в 5-м положении: 5-бромизоксазол **15** вводили в реакцию Сузуки с метилборной кислотой и, далее, в отработанную последовательность реакций по функционализации 4-го положения изоксазольного цикла:

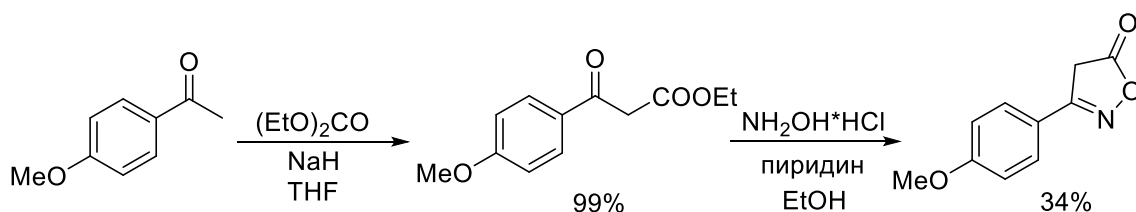


#### Схема 37.

Стадия иодирования, в данном случае, проходит еще более просто, чем в случае изоксазолов, незамещенных по 5-му положению, поэтому оказывается возможным использовать еще более мягкое иодирование с  $\text{Me}_4\text{NI}$ , в качестве источника галогена.

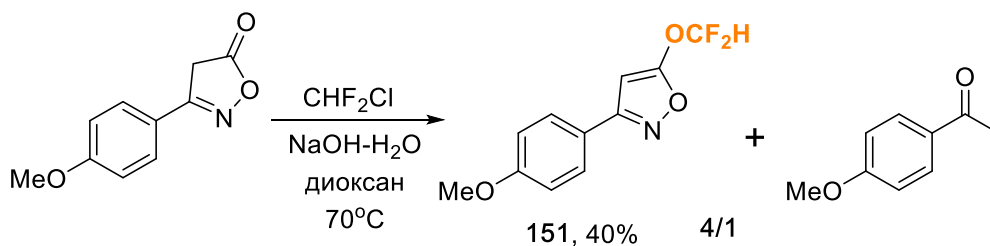
### 3.3.6. Синтез 3,4-диарил-5-дифторметоксиизоксазолов

На основании данных молекулярного докинга и литературы, было решено получить 3,4-диарилизоксазолы с дифторметоксильной группой в 5-м положении. Кроме того, к этому моменту уже была отработана методика получения 4-дифторметоксибензальдегида посредством реакции с дифторкарбеном, генерируемом в щелочных условиях из доступного дифторхлорметана (фреон R22). Соответственно, для проведения реакции дифторметоксилирования, необходимо было получить 5-гидроксиизоксазолы. С другой стороны, последние являются таутомерной формой изоксазолонов, подход к которым широко известен в литературе [115,116].



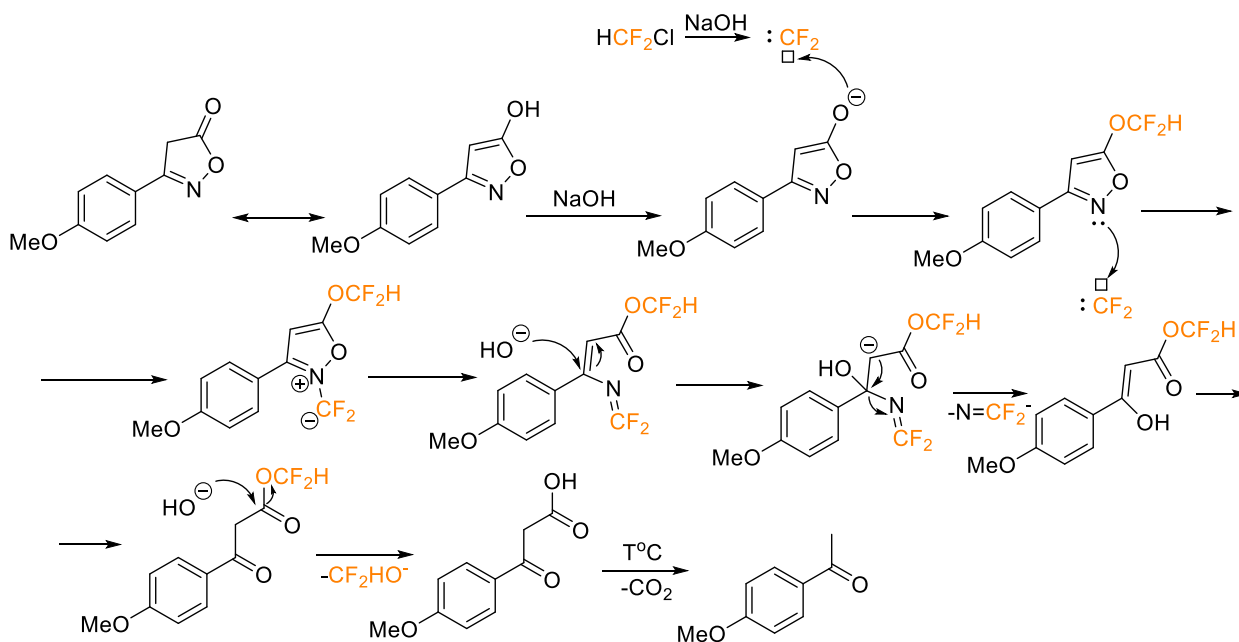
**Схема 38.**

Изоксазолон вводили в реакцию дифторметоксилирования:



**Схема 39.**

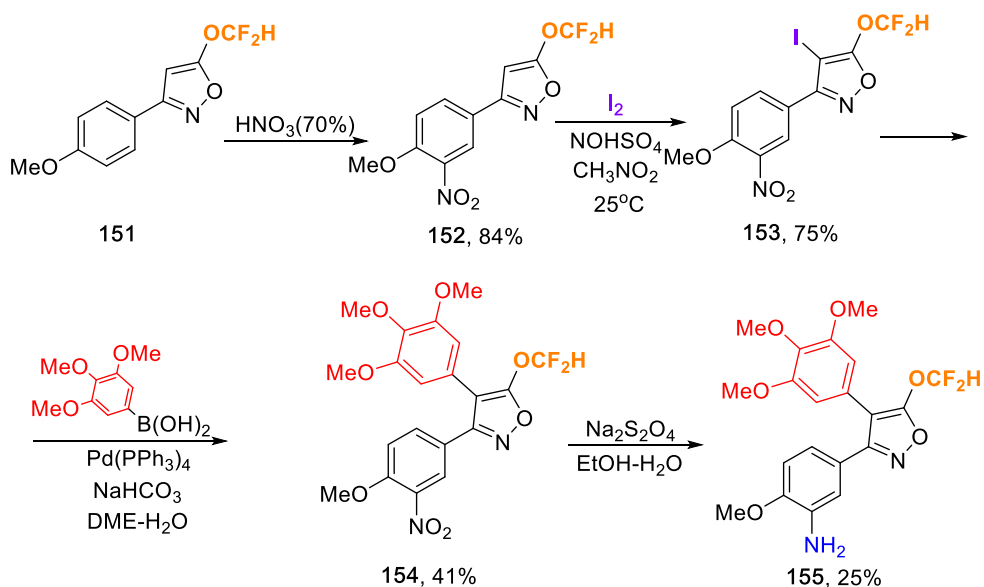
Был получен достаточно интересный результат: 3-арил-5-дифторметоксиизоксазол **151** получался в смеси с 4-метоксиацетофеноном в соотношении 4/1 и выходом 40%. Анализ литературных данных показал, что изоксазолы, в присутствии карбенов, способны присоединять их пиридиновой парой азота и претерпевать раскрытие цикла [117]. Дальнейшее нуклеофильное замещение имидоилдифторидной группы, гидролиз сложного эфира и декарбоксилирование приводит к образованию побочного ацетофенона:



**Схема 40.** Предположительный механизм образование побочного 4-метоксиацетофенона.



Несмотря на побочный процесс, желаемый 3-арил-5-дифторметоксиизоксазол достаточно просто выделялся методом колоночной хроматографии, нитровался в арильное кольцо **B** под действием  $\text{HNO}_3$  (70%) и вводился в уже классическую последовательность реакций:



**Схема 41.**

Подводя итог, все предложенные подходы к 3,4-диарилизоксазолам различаются лишь способом формирования изоксазольного цикла, среди которых нитрозирование, для получения 5-хлор-, 5-фтор- и 5-бромизоксазолов, реакция арилацетоускусного эфира с гидросиламином с последующим дифторметоксилированием, для получения 5-дифторметоксиизоксазолов и [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к тройным связям, для получения 5-*H*-изоксазолов. Последние, в свою очередь, так же возможно получить посредством гидрогенолиза 5-хлоризоксазолов, при условии отсутствия других лабильных к восстановлению заместителей. Дальнейшее иодирование с использованием разработанной галогенирующей системы и кросс-сочетание Сузуки открывает новый общий метод синтеза аналогов КА-4 ряда 3,4-диарилизоксазола. Таким образом, суммировать все предложенные подходы можно следующей схемой:

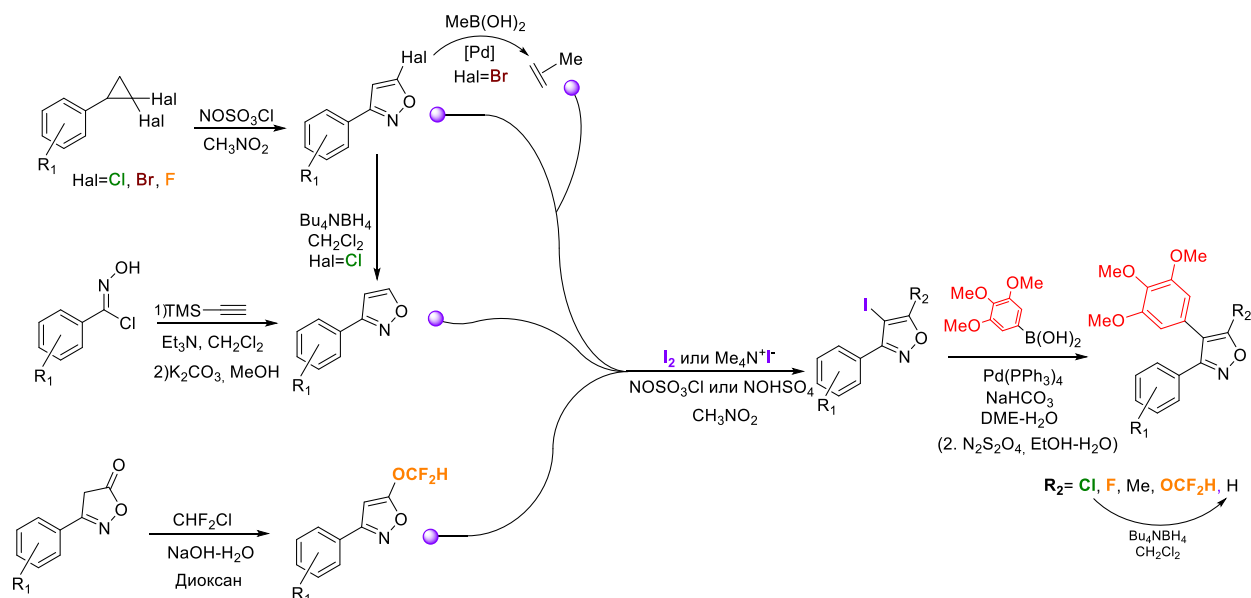


Схема 42.

### 3.4. Синтез гибридных изоксазол-триазолов<sup>3</sup>

Анализ литературных данных показал, что существует ряд исследований по синтезу гибридных структур, содержащих как изоксазольный, так и триазольный цикл [118–123]. Более того, некоторые из них проявляют заметную биологическую активность. Поскольку удлинение фиксированного мостикового фрагмента посредством введения дополнительного гетероцикла, могло повысить цитотоксические и тубулин-ингибирующие свойства аналогов КА-4, было решено разработать стратегию синтеза гибридных 4-триазолилизоксазолов.

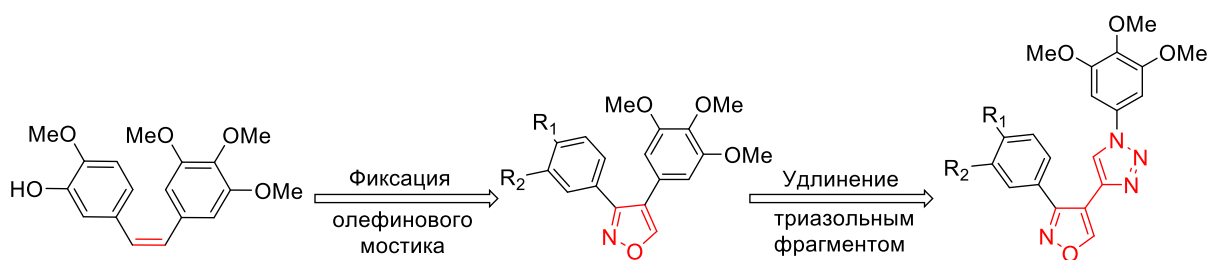
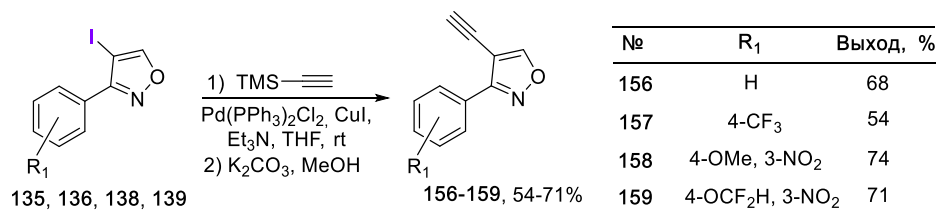


Рис. 8.

<sup>3</sup> При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация автора, в которой, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Karetnikov G.L., Skvortsov D.A., Moseicheva A.A., Zyk N. V., Bondarenko O.B. Synthesis of Hybrid Isoxazole-triazole Compounds as Potential Antiproliferative Agents // Asian Journal of Organic Chemistry. — 2023. — Vol. 12, № 7, e202300131.

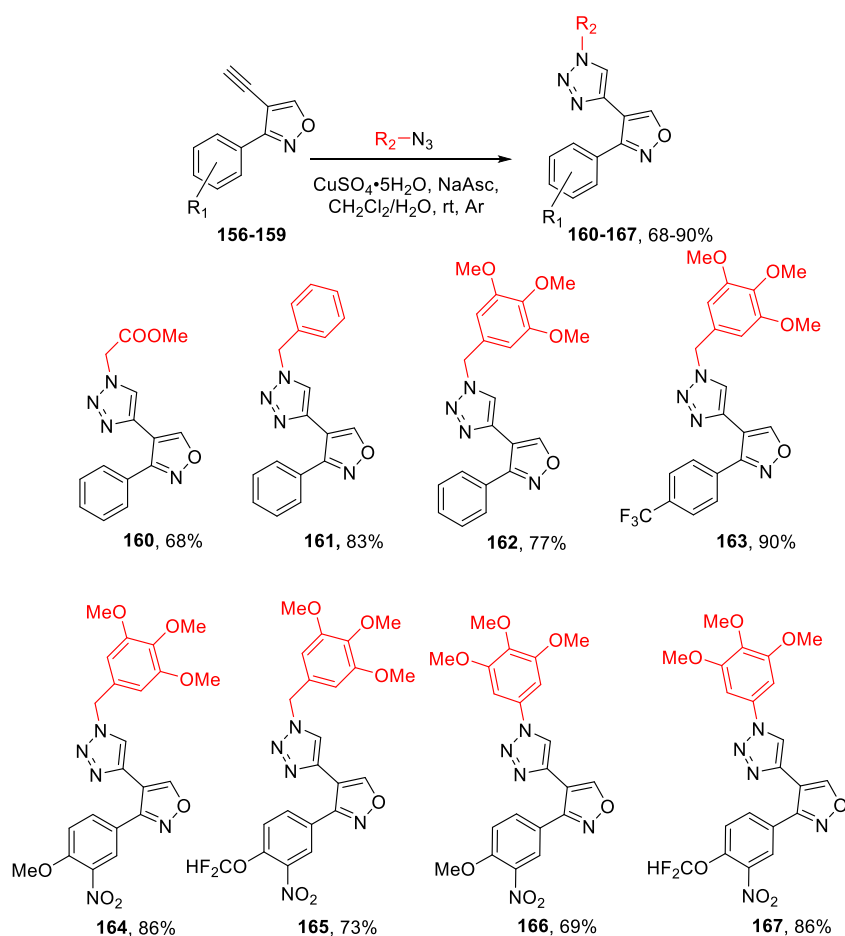
В свою очередь, 3-арил-4-иодизоксазолы, стратегия синтеза которых была развита в рамках синтеза 3,4-диарилизоксазолов, оказываются удобными базовым структурами для дальнейшей сборки триазольного фрагмента.

Как известно, наиболее удобным способом синтеза 1,2,3-триазолов является азид-алкиновое циклоприсоединение [124–126]. Поэтому на первой стадии проводили кросс-сочетания Соногаширы с TMS-ацетиленом, для введения этинильной группы в 4-е положение изоксазольного кольца с последующим снятием TMS-защиты.



#### Схема 43.

Затем была применена модифицированная методика реакции CuAAC с использованием удобного двухфазного метода [127].



#### Схема 44.

Азиды, используемые в этих реакциях CuAAC, были получены из соответствующих бензилбромидов или 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты по реакции с азидом натрия (за исключением коммерчески доступного азидоуксусного эфира) [59,128]. Условия реакции оптимизировали на модельном соединении **156** с использованием азидоуксусной кислоты и бензилазида для получения гибридных изоксазол-триазолов **160,161** с хорошими выходами. Затем была синтезирована серия гибридных изоксазол-триазольных соединений **162-167**.

Амино производные, как и ранее, получали восстановлением нитро группы на последней стадии:

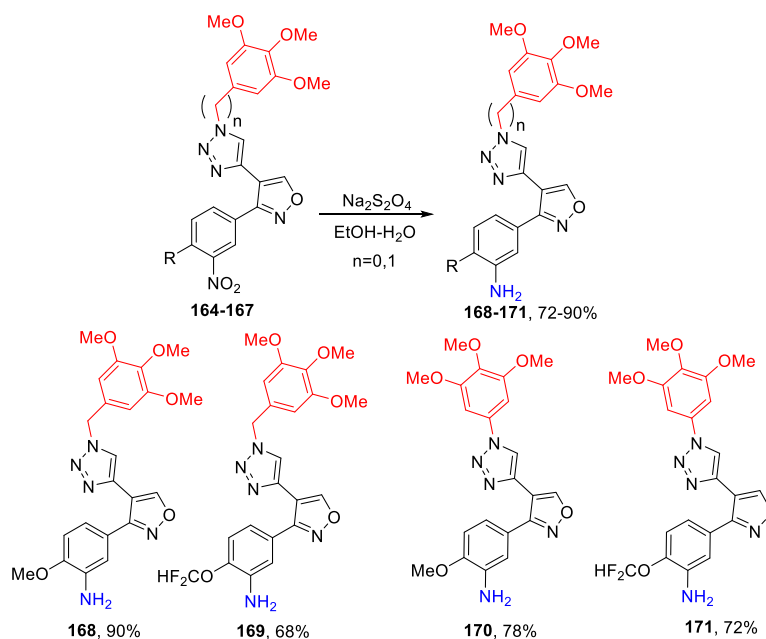
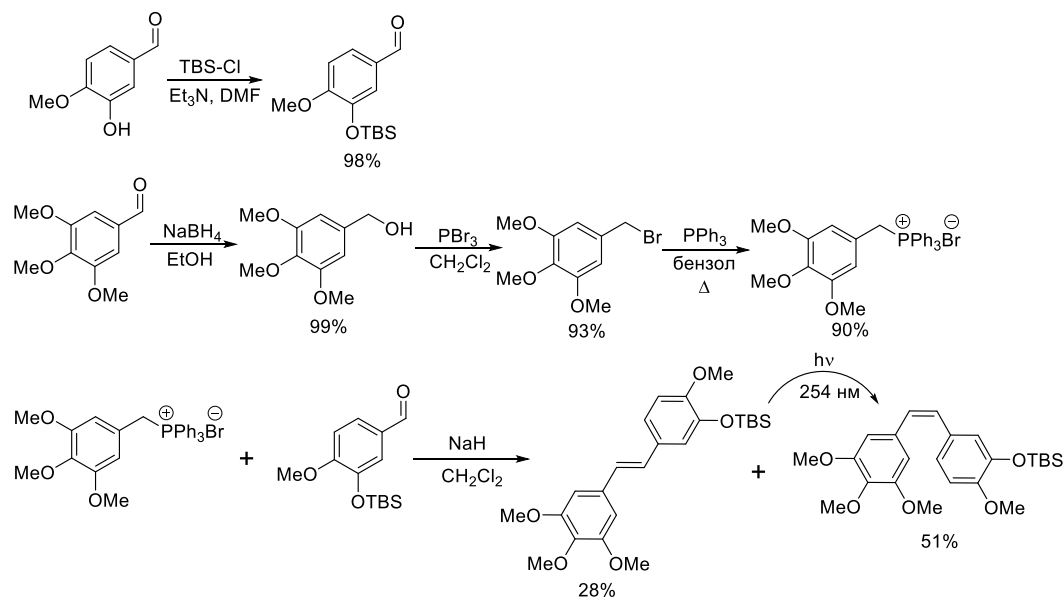


Схема 45.

### 3.5. Синтез Комбретастин А4-фосфата

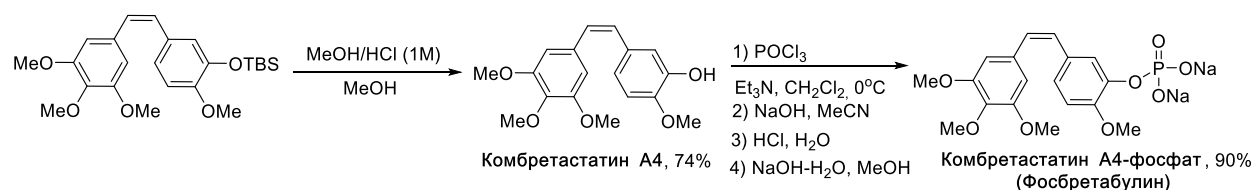
Для проведения исследования биологической активности всей панели полученных соединений, в качестве образца сравнения, было необходимо получить непосредственно Комбретастин А4 и его пролекарство – Комбретастин А4-фосфат (Фосбретабулин). Для этих целей была выбрана общепринятая стратегия синтеза [129]. Отдельно получали 2 компонента реакции Виттига: гидроксигруппу изованилина защищали трет-бутилдиметилсилильной группой, а фосфониевую соль синтезировали из доступного 3,4,5-триметоксибензилбромида, легко получаемого из соответствующего бензальдегида. В процессе реакции Виттига получали смесь *цис*- и *транс*-Комбретастинов А4 с защищенной ОН группой. Стоит отметить, что ранее нами была предпринята попытка

синтеза КА-4 по аналогичной методике, но без защиты ОН-группы. Полученная смесь изомеров была практически неразделима методом колоночной хроматографии. В свою очередь, TBS-производные легко разделимы и выход чистого *цис*-изомера составил 51%. Кроме того, *транс*-изомер, при желании, возможно подвергнуть фото-изомеризации для выделения дополнительного количества *цис*-КА-4.



**Схема 46.**

Чистый *цис*-изомер, далее, вводили в реакцию снятия TBS-защиты с получением Комбретастина А4, который фосфорилировали под действием  $\text{POCl}_3$  и гидролизовали до динатриевой соли Комбретастин А4-фосфата согласно методике, описанной в [130].



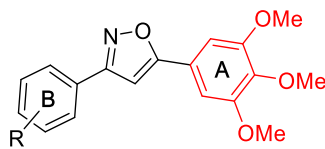
**Схема 47.**

## 3.6. Биологические исследования

### 3.6.1. Исследование цитотоксичности изоксазолов *in vitro* методом МТТ на избранных клеточных линиях<sup>4</sup>

Оценка цитотоксичности полученных в работе 3,5-диарилизоксазолов **43-53,55**, 3,4-диарилизоксазолов **113-123, 127, 130-131, 140-146, 149-150, 155** и гибридных изоксазол-триазолов **162-171** по отношению к клеточным линиям MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), A-549 (аденокарцинома легкого), HEK-293T (мутированные клетки почек эмбриона человека) и VA-13 (неопухолевые легочные фибробласты) была проведена по стандартному методу МТТ [131]. В рамках работы были получены значения  $CC_{50}$  в качестве цитотоксической концентрации соединения, снижающей вдвое количество жизнеспособных клеток. В качестве образцов сравнения были выбраны Цисплатин и, непосредственно, Комбретастин А4.

**Таблица 7.** Цитотоксичность 3,5-диарилизоксазолов, измеренная методом МТТ

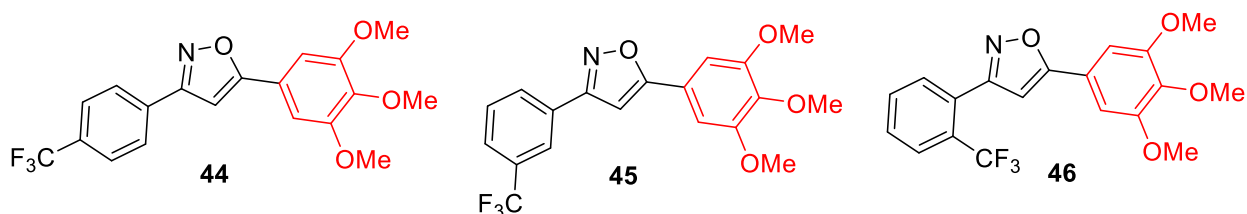


№	R (кольцо B)	$CC_{50}$ (A549), $\mu$ M	$CC_{50}$ (HEK293T), $\mu$ M	$CC_{50}$ (MCF-7), $\mu$ M	$CC_{50}$ (VA13), $\mu$ M
43	H	38.6±6.0	19.7±1.7	60.4±4.3	68.0±5.4
44	4-CF <sub>3</sub>	10.9±0.9	10.6±0.4	66.3±9.7	15.7±4.3
45	3-CF <sub>3</sub>	27.4±1.9	11.9±1.1	26.4±0.05	67.0±4.3
46	2-CF <sub>3</sub>	20.5±1.6	26.2±5.0	78.7±11.2	45.8±2.3
47	4-F	>100	>100	>100	70.9±11.8
48	2-F	22.9±1.0	13.5±1.2	28.0±1.9	38.5±6.9
49	3-NO <sub>2</sub>	>100	>100	>100	8.5±1.2
50	4-MeO, 3-NO <sub>2</sub>	2.7±0.6	2.2±0.2	4.3±1.0	1.9±0.3
51	4-MeO, 3-NH <sub>2</sub>	0.73±0.13	0.12±0.01	0.4±0.08	1.46±0.43
52	4-F*	>100	>100	>100	11.0±0.3
53	2-F*	6.6±0.1	6.5±0.5	7.1±0.6	5.3±1.0
55	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub> *	14.7±1.0	23.3±1.3	2.9±0.7	17.7±1.5
Цисплатин		5.4±1.0	6.9±3.6	2.6±0.6	1.5±0.3
КА-4		0.0022±0.0003	0.0028±0.0006	0.0014±0.0006	0.1±0.07

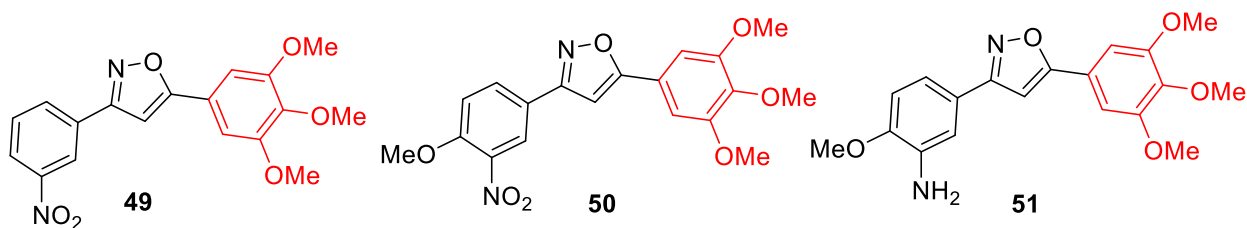
\* индол-5-ил вместо 3,4,5-триметоксифенильного фрагмента А.

<sup>4</sup>Данная часть работы выполнена совместно с сотрудником кафедры химии природных соединений МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., с.н.с. Скворцовым Д.А и Васильевой Л.А.

На первом этапе проводилось исследование цитотоксичности полученной серии 3,5-диарилизоксазолов. Изоксазолы **44-46** с группой  $\text{CF}_3$  и атомом фтора в бензольном кольце привлекли наше внимание, поскольку в работе [132] отмечалось, что эти заместители усиливают цитотоксические свойства соединений, что, очевидно, связано с повышением липофильности молекулы и ее взаимодействием с дополнительным сайтом связывания. Однако эти изоксазолы проявляли среднее цитотоксическое действие на клетках, аналогичное незамещенному в кольцо **В** изоксазолу **43**.

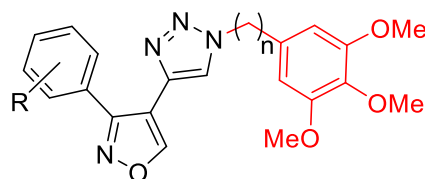


Сравнение цитотоксичности изоксазолов **49** и **50** подтвердило, что присутствие метокси группы в пара-положении кольца **В** (аналогично КА-4), оказывает решающее влияние на цитотоксичность изоксазола.[82] Тем не менее, наличие только метокси группы при С-4 недостаточно. Таким образом, изоксазол **50** показал увеличение токсичности, но отсутствие селективности в отношении опухолевых клеточных линий. Изоксазол **51**, наиболее структурно приближенный к КА-4, проявил наибольшую цитотоксичность в этом ряду. Кроме того, **51** показал селективность (SI – индекс селективности) по отношению к быстроделющимся опухолевым клеточным линиям А549 и МСF7, по сравнению с медленно растущей неопухолевой клеточной линией VА13 (SI(VА13/А549)=2).



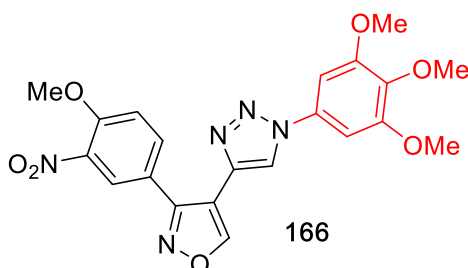
Затем, проводилось исследование цитотоксичности гибридных изоксазол-триазолов:

**Таблица 8.** Цитотоксичность изоксазол-триазолов, измеренная методом МТТ



№	R	n	CC <sub>50</sub> (A549), μM	CC <sub>50</sub> (HEK293T), μM	CC <sub>50</sub> (MCF-7), μM	CC <sub>50</sub> (VA13), μM
162	H	1	>100	31.6±1.1	>100	>100
163	4-CF <sub>3</sub>	1	74.5±4.5	15.45±0,9	>100	>100
164	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	1	~ 100	57±43	~ 100	62±37
165	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	1	72±30	26±19	98±20	77±12
166	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	0	3.6±1.4	4.3±2.2	4.2±0.7	3.3±1.1
167	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	0	>5	>5	>5	>5
168	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	1	> 100	> 100	> 100	> 100
169	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	1	> 100	> 100	> 100	> 100
170	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	0	50±41	39±34	72±27	31±25
171	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	0	>5	>5	>5	>5
Цисплатин			5.4±1.0	6.9±3.6	2.6±0.6	1.5±0.3
КА-4			0.0022±0.0003	0.0028±0.0006	0.0014±0.0006	0.1±0.07

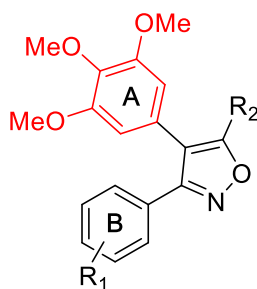
Значения CC<sub>50</sub> соединений **162-165**, **167-171** оказались в высоком микромолярном диапазоне, поэтому дальнейшие биологические тесты с ними не проводились. С другой стороны, цитотоксичность изоксазол-триазола **166** лежит в нижнем микромолярном диапазоне и превосходит Цисплатин. Однако, отличие значений цитотоксичности на 3 порядка от значений КА-4 и отсутствие селективности к опухолевым клеткам говорит об ином механизме действия, который может быть связан с токсифорным эффектом нитро группы в арильном кольце **B** [133].





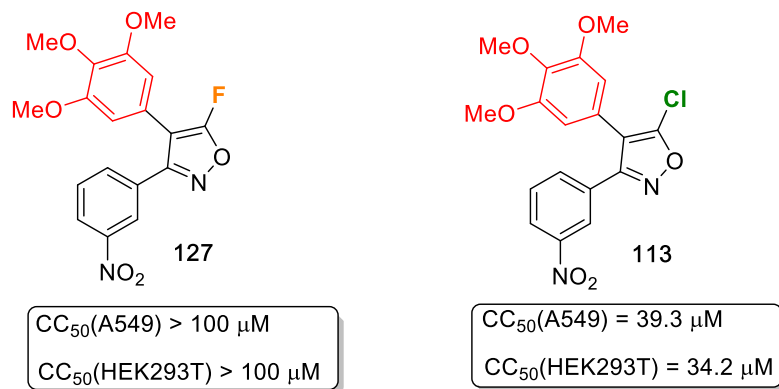
Наконец, была исследована цитотоксичность серии 3,4-диарилизоксазолов:

**Таблица 9.** Цитотоксичность 3,4-диарилизоксазолов, измеренная методом МТТ



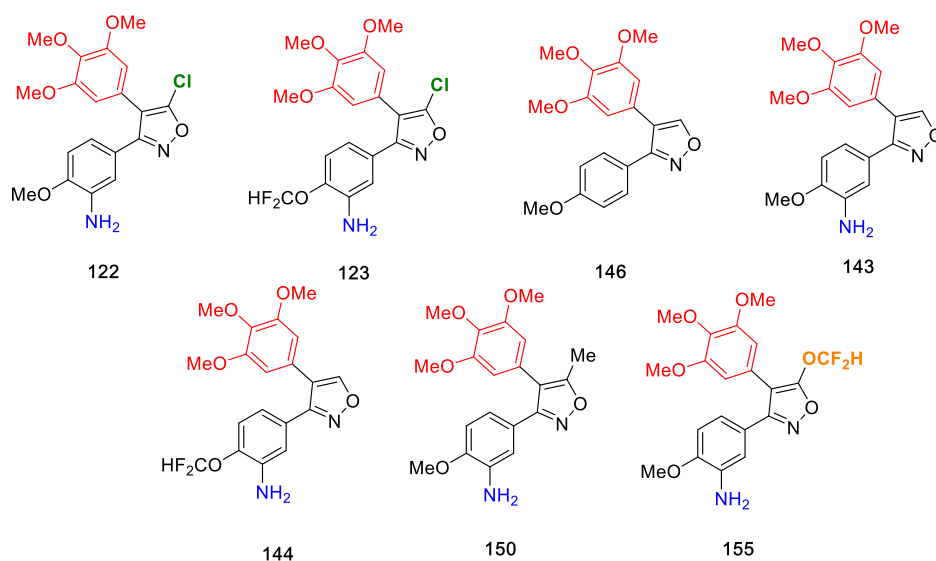
№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CC <sub>50</sub> (A549), μM	CC <sub>50</sub> (HEK293T), μM	CC <sub>50</sub> (MCF-7), μM	CC <sub>50</sub> (VA13), μM
113	3-NO <sub>2</sub>	Cl	39.3±3.4	34.2±4.1	~100	78.9±6.2
114	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	Cl	12.1±1.2	5.7±0.8	8.3±1.4	5.5±0.5
115	3-CF <sub>3</sub>	Cl	28.5±1.6	26.4±6.9	33.5±2.5	29.3±1.8
116	4-CF <sub>3</sub>	Cl	16.6±1.2	9.57±0.8	17.2±1.3	12.5±3.0
117	4-OCF <sub>3</sub>	Cl	31.6±1.6	21.7±1.2	49.3±4.8	28.9±3.0
118	4-F	Cl	30.7±2.0	28.5±5.2	29.8±4.3	32.5±2.0
119	4-Cl	Cl	11.4±1.1	13.6±0.7	11±1.1	15.5±1.1
120	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	Cl	26.7±3.5	8.0±2.8	32.0±4.3	24.1±4.7
121	3-NH <sub>2</sub>	Cl	19.3±1.2	18.1±1.1	36.6±5.6	18.6±2.;4
122	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	Cl	0.13±0.001	0.12±0.01	0.04±0.004	0.41±0.07
123	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	Cl	0.1±0.01	0.09±0.01	0.04±0.01	0.33±0.06
127	3-NO <sub>2</sub>	F	>100	>100	>100	>100
130	4-F	H	27.4±2.1	19.1±1.0	29.8±2.0	28.8±2.4
131	4-CF <sub>3</sub>	H	42.9±2.5	22.7±1.04	46.1±2.9	55.6±2.9
142	4-OCF <sub>3</sub> , 3-NO <sub>2</sub>	H	1.1±0.1	5±1.0	2.1±0.1	3.6±0.2
141	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NO <sub>2</sub>	H	27.8±6.5	29.1±4.5	>100	>100
146	4-OMe	H	0.69±0.11	0.33±0.07	0.2±0.03	0.92±0.19
143	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	H	0.005±0.001	0.008±0.001	0.009±0.001	0.008±0.001
144	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	H	0.55±0.13	0.15±0.03	0.15±0.03	0.65±0.17
145	4-OCF <sub>3</sub> , 3-NH <sub>2</sub>	H	5.4±1.1	1.1±0.1	2.0±0.4	4.1±0.6
149	4-OMe, 3-NO <sub>2</sub>	Me	14.2±2.2	5.7±0.75	8.5±1.1	12.7±1.8
150	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	Me	0.01±0.002	0.00012±0.00001	0.01±0.001	0.02±0.003
155	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	OCF <sub>2</sub> H	0.61±0.13	0.25±0.03	0.58±0.08	0.24±0.08
Цисплатин			5.4±1.0	6.9±3.6	2.6±0.6	1.5±0.3
КА-4			0.0022±0.001	0.0028±0.001	0.005±0.001	0.02±0.01

Первое, что следует отметить - данные цитотоксичности, полученные для 3,4-диарил-5-фторизоксазола **127**, показывают полное отсутствие активности. При этом аналогичный 5-хлоризоксазол **113** показывает цитотоксическую активность, которая лежит в среднем микромолярном диапазоне. Это подтверждает гипотезу о нестабильности 5-фторизоксазолов в биологических системах. Поэтому, несмотря на самую высокую аффинность к колхициновому сайту связывания, рассчитанную методом молекулярного докинга, дальнейший синтез серии 5-фторизоксазолов не проводился.



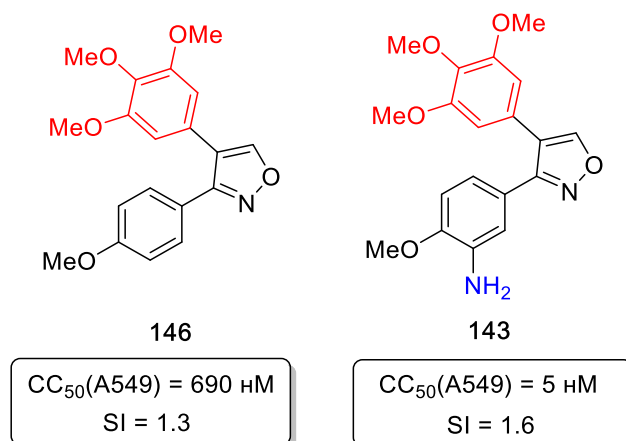
Среди исследованных 23 изоксазолов явно выделяются соединения, приведенные в таблице 10, цитотоксичность которых лежит в наномолярном диапазоне. Кроме того, большинство из них проявляют селективность к опухолевым клеткам (индекс селективности оценивался по отношению цитотоксичности к линиям аденокарциномы легкого A549 и неопухолевых легочных фибробластов VA-13).

**Таблица 10.** Цитотоксичность и селективность наиболее активных 3,4-диарилизоксазолов

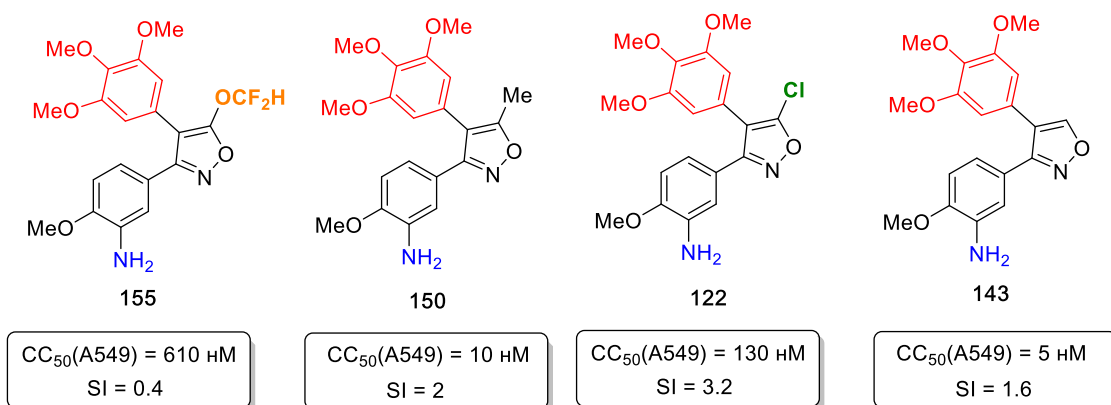


№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CC <sub>50</sub> (A549), нМ	CC <sub>50</sub> (HEK293T), нМ	CC <sub>50</sub> (MCF-7), нМ	CC <sub>50</sub> (VA13), нМ	SI(VA13/A549)
122	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	Cl	130±1	120±10	40±4	410±70	3.2
123	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	Cl	100±10	90±10	40±10	330±60	3.3
146	4-OMe	H	690±110	330±70	200±30	920±190	1.3
143	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	H	5±1	8±1	9±1	8±1	1.6
144	4-OCF <sub>2</sub> H, 3-NH <sub>2</sub>	H	550±130	150±30	150±30	650±170	1.2
150	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	Me	10±2	1.2±1	10±1	20±3	2
155	4-OMe, 3-NH <sub>2</sub>	OCF <sub>2</sub> H	610±130	250±30	580±80	240±80	0.4
КА-4			2.2±1	2.8±1	5±1	20±10	5.8

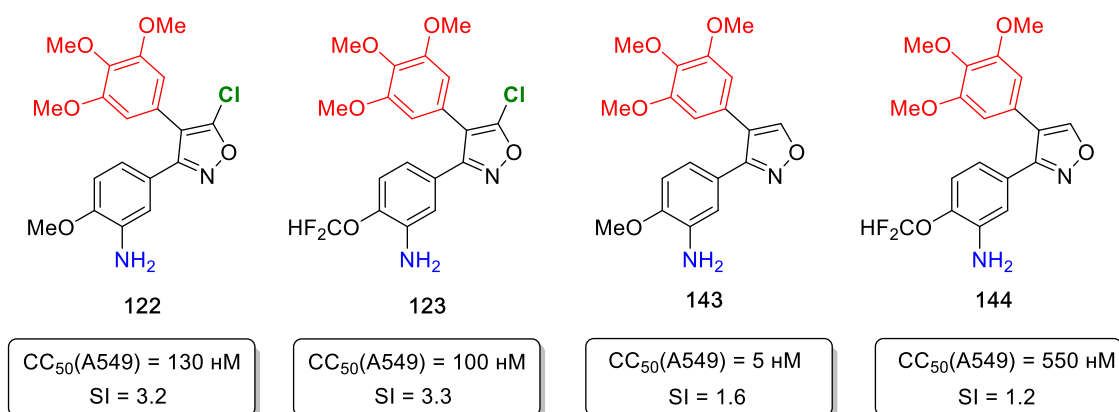
Первое, что было интересно сравнить, это необходимость наличия амино группы в полученных соединений. Как видно, введение амино группы позволяет не только почти в 140 раз увеличить цитотоксичность, но и приводит к увеличению селективности к опухолевым клеткам, что видно по индексу селективности, который равен 1.6.



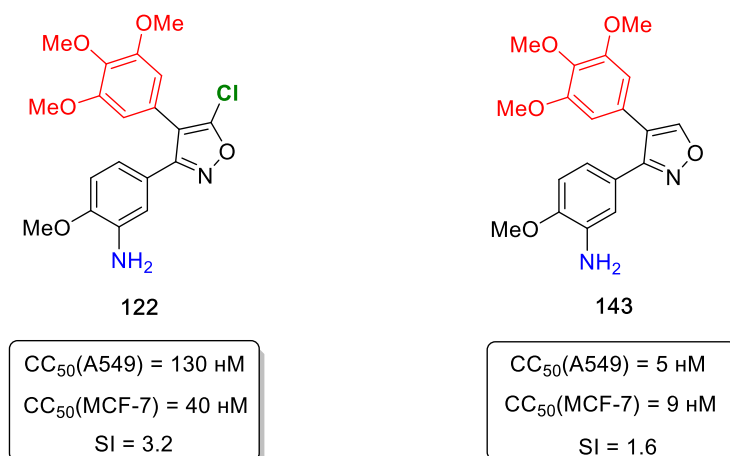
Кроме этого, интересным оказывается сравнение влияния заместителя в 5 положении изоксазольного цикла. Худший результат показывает изоксазол **155** с дифторметоксильной группой в 5-м положении: относительно низкий результат цитотоксичности и отсутствие селективности. В случае 5-метилизоксазола **150** мы наблюдаем высокую цитотоксичность, однако низкую селективность. Средний результат токсичности показывает 5-хлоризоксазол **122**, однако, при этом, высокий уровень селективности к опухолевым клеткам (SI(VA13/A549)=3.2), и самую высокие цитотоксические свойства проявляет изоксазол **143** без заместителя в 5 положении с цитотоксичностью в 5 нМ на A549.



Необычный результат показывает сравнение соединений **122** и **143** с их дифторметоксильными аналогами **123** и **144**. В случае 5-хлоризоксазола **122**, замена метокси группы на дифторметоксильную слегка увеличивает проявляемую цитотоксичность и селективность, в то время как в случае 5-незамещенного изоксазола **143** происходит резкое падение цитотоксичности и практически полная потеря селективности.

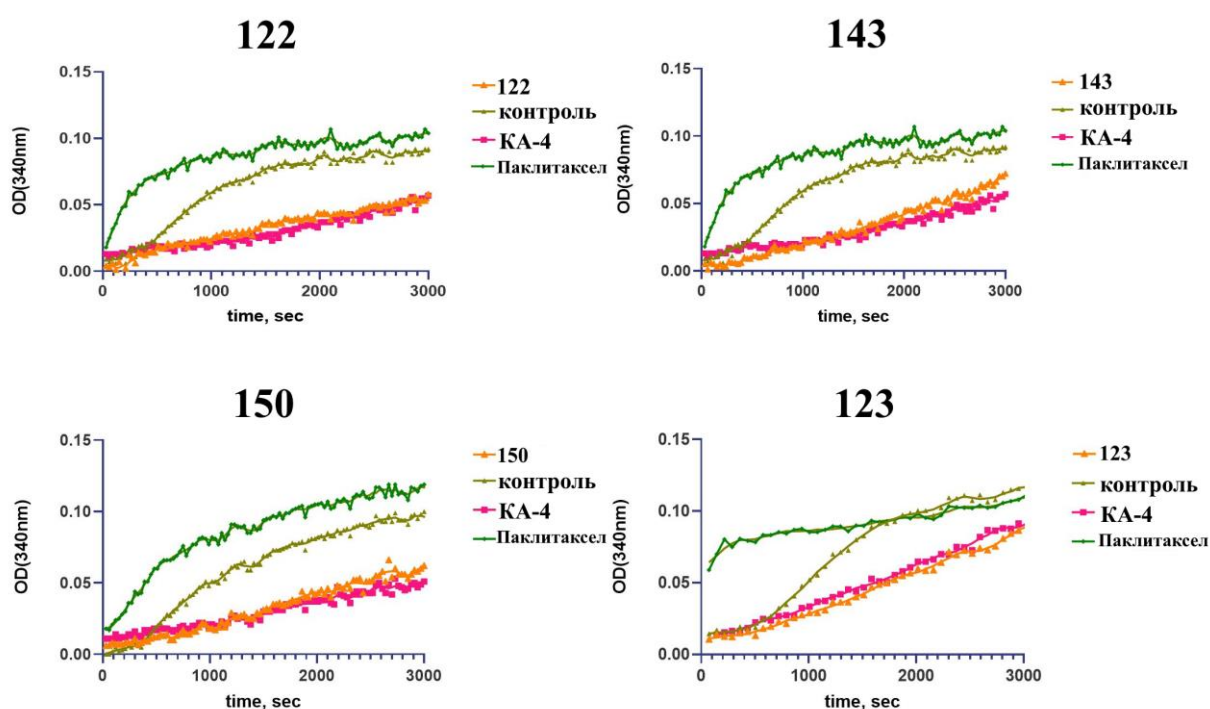


Поскольку значения цитотоксической активности дифторметоксильного аналога **123** незначительно превосходит значения изоксазола **122**, а его синтез представляет собой более трудоемкую задачу, то в качестве соединений для дальнейших биологических исследования, были выбраны **122** и **143**.



### 3.6.2. Ингибирование полимеризации тубулина *in vitro*<sup>5</sup>

Поскольку известно, что механизм действия Комбретастина А4 и его производных заключается в ингибировании полимеризации тубулина, мы исследовали динамику микротрубочек *in vitro* путем измерения полимеризации тубулина в клетках с помощью микроскопического исследования цитоскелета. Все четыре наиболее активных изоксазола **122**, **123**, **143** или **150** ингибировали полимеризацию тубулина *in vitro* на уровне, близком к уровню КА-4 (рис. 9).

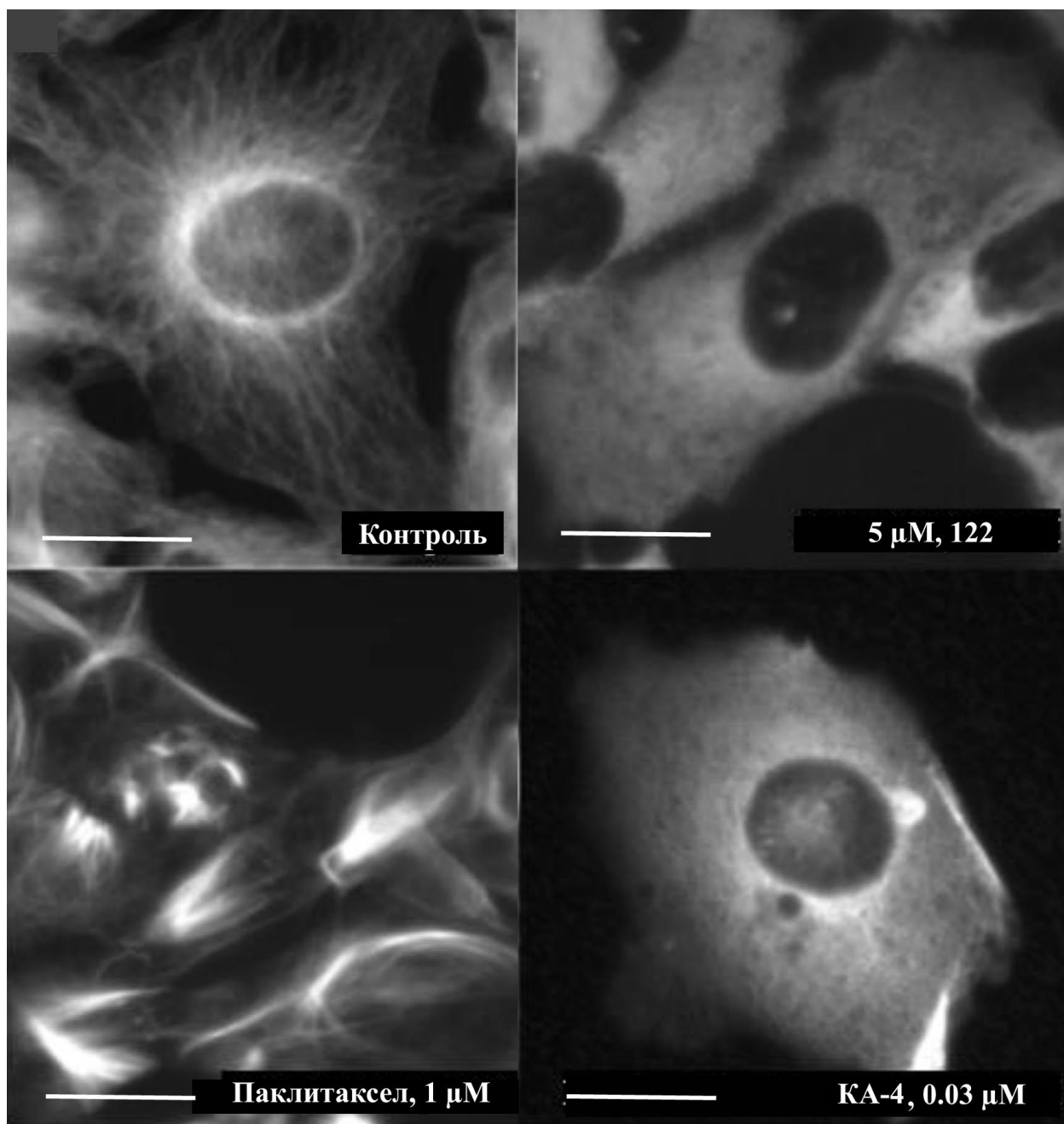


**Рис. 9.** Полимеризация тубулина *in vitro* в присутствии изоксазолов **122**, **123**, **143** или **150**, Комбретастина А4 и Паклитаксела взятых в концентрации 10  $\mu$ М. Контроль - полимеризация тубулина в отсутствие соединений.

Для изучения механизма действия изоксазолов **122** и **143** клетки А549 обрабатывали их растворами различной концентрации с последующей фиксацией метанолом и иммунофлуоресцентным окрашиванием  $\beta$ -тубулина. Соединение **122** приводит к деполимеризации тубулина (рис. 10), при этом отчетливо заметно отсутствие отдельных структурированных волокон. Изменения в структуре тубулина аналогичны тем, которые

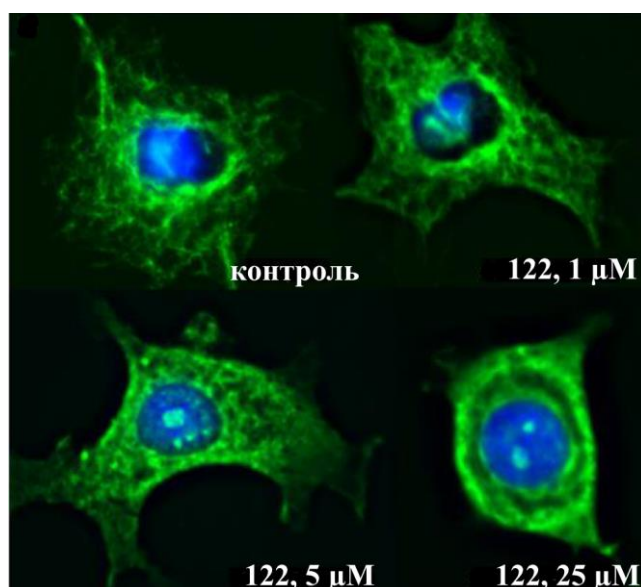
<sup>5</sup>Данная часть работы выполнена совместно с сотрудником кафедры химии природных соединений МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., с.н.с. Скворцовым Д.А и Васильевой Л.А.

наблюдаются при обработке клеток КА-4 (рис. 10), что указывает на общий механизм действия.



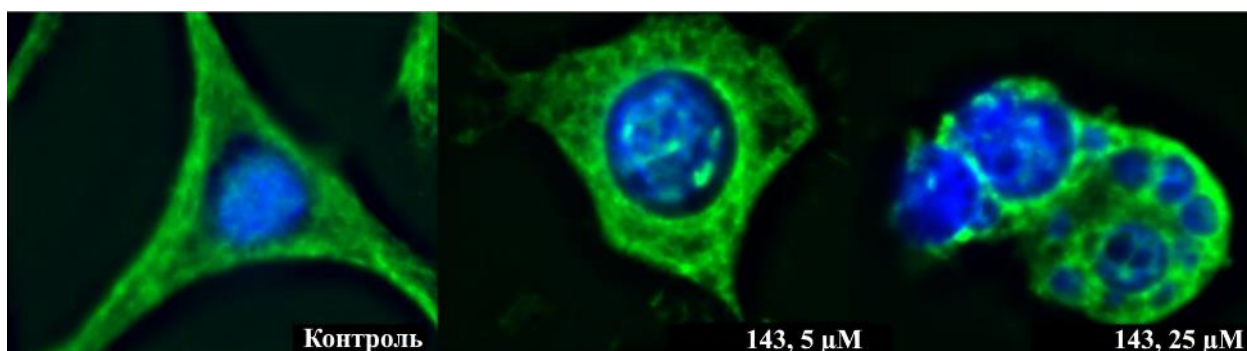
**Рис. 10.** Изображения иммунофлуоресцентной микроскопии окрашивания тубулина в клетках А549 после 24 часов обработки изоксазолов **122** по сравнению с необработанными клетками и обработкой КА-4 и паклитакселом, масштабная линейка составляет 10  $\mu\text{M}$ .

Помимо разборки микротрубочек, наблюдались концентрационно-зависимые изменения морфологии клеток и разборки тубулина в клетках А549 после 24 ч обработки изоксазолом **122** в диапазоне концентраций 1-25  $\mu\text{M}$  (рис. 11).



**Рис. 11.** Иммунофлуоресцентное окрашивание тубулина в клетках А549 после 24-часовой обработки от 1 до 25  $\mu\text{M}$  изоксазолом **122** с совместным окрашиванием ядер с DAPI.

Аналогичные эффекты на микротрубочки и клеточную морфологию наблюдались после обработки клеток изоксазолом **143** (рис.11).



**Рис. 12.** Иммунофлуоресцентное окрашивание тубулина в клетках А549 после 24-часовой обработки от 5 до 25  $\mu\text{M}$  изоксазолом **143** с совместным окрашиванием ядер с DAPI.

### 3.6.3. Исследования противоопухолевой активности *in vivo* на мышах<sup>6</sup>

Следующим этапом работы стало исследование противоопухолевой активности изоксазолов **122** и **143** *in vivo*. Полученные аналоги Комбретастина А4 имеют крайне низкую водорастворимость даже в форме гидрохлоридов, что делает невозможным проведения внутривенных инъекций без использования вспомогательных веществ (плюроники). Поэтому, перед проведением непосредственно биологических испытаний,

<sup>6</sup>Данная часть работы выполнена совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., Покровским В.С и к.х.н. Бабаевой Г.



была исследована растворимость изоксазолов в композитных растворах с использованием одного или нескольких наиболее распространённых плуроников с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ): Tween 80 (ГЛБ=15), Span 65 (ГЛБ=2), F127 (ГЛБ=25), L61 (ГЛБ=2-3), P85 (ГЛБ=16), СБЭ-β-ЦД, ГП-β-ЦД, Kolliphor EL. В качестве вспомогательных растворителей применяли ДМСО или этиловый спирт, с максимальным содержанием в конечном растворе не более 5% и 10%, соответственно. На основе литературных данных для КА-4-фосфата, в качестве эффективной терапевтической концентрации была выбрана 2 мг/мл, что соответствует эффективной дозе 20 мг/кг [134–136]. Эффективность формуляции оценивалась по времени сохранения гомогенности раствора ( $t_{\text{гом}}$ ). Кроме того, стояла задача разработки универсальной формуляции для обоих изоксазолов.

**Таблица 11.** Наиболее удачные растворы изоксазолов **122** и **143**, стабилизированные плурониками.

№	Соединение	Вспомогательный растворитель	Вспомогательные вещества	Ф/р-р, %	$t_{\text{гом}}$
1	<b>143</b>	5% ДМСО	1% F127, 0.1% P85	93.9	2 мин
2	<b>143</b>	5% ДМСО	1.5% F127, 0.8% Tween 80	92.7	5 мин
3	<b>143</b>	5% ДМСО	2% F127, 2% L61	91	5 мин
4	<b>143</b>	5% ДМСО	1.5% F127, 1.6% Tween 80	91.9	10 мин
5	<b>122</b>	5% ДМСО	10% Kolliphor EL	85	10 мин
6	<b>143</b>	5% ДМСО	2% F127	93	10 мин
7	<b>143</b>	5% ДМСО	2% P85, 0.5% L61	92.5	15 мин
8	<b>122</b>	10% этанол	5% Tween 80, 5% Kolliphor EL.	80	15 мин
9	<b>143</b>	5% ДМСО	10% Kolliphor EL.	85	1 ч
10	<b>122</b>	5% ДМСО	10% Tween 80	85	7 ч.
11	<b>143</b>	5% ДМСО	10% Tween 80	85	>1 сут.
12	<b>122</b>	10% этанол	20% Kolliphor EL.	70	1 сут.
13	<b>143</b>	10% этанол	20% Kolliphor EL.	70	>2 сут.



В итоге было подобрано 2 системы для внутривенного введения растворов в мышей с временем гомогенности более 7 часов для обоих соединений. Однако, вследствие близкой к непереносимой концентрации Tween 80 в первой формуляции (табл. 11, №10-11), она оказалась непригодной для использования, поэтому в качестве рабочей была выбрана формуляция с содержанием этанола 10% и 20% Kolliphor EL, которая не оказывала никакого влияния на мышей при многократном внутривенном введении в течении 5 дней.

### 3.6.3.1. Оценка противоопухолевого эффекта на перевиваемых мышинных лейкозах

На первой фазе исследования *in vivo* оба изоксазола и Комбретастин А4-фосфат были протестированы на перевиваемых мышинных лимфолейкозах (опухолевые модели L1210 и P388). В качестве подопытных использовались иммунокомпетентные мыши DBA/2 в группах по 4 для каждого вводимого соединения. Курс лечения для обоих лейкозов составил 5 дней. Оценка противоопухолевого эффекта проводилась по увеличению продолжительности жизни (УПЖ), по сравнению с контрольной группой, которой вводился физ. раствор. СПЖ – средняя продолжительность жизни.

**Таблица 12.** Противоопухолевый эффект изоксазолов **122** и **143** и КА-4-Ф при многократном внутривенном введении на опухолевых моделях L1210 и P388.

Модель опухоли	Вводимое вещество	Доза (мг/кг)/ интервал (час) + число введений	СПЖ*, дни	УПЖ, %	Полная ремиссия
L1210	Контроль	-	9.3±0.3	-	-
	<b>122</b>	<b>20/24+5</b>	<b>30.0±0.0</b>	<b>222.5</b>	<b>4/4</b>
	<b>143</b>	20/24+5	23.8±3.2	152.6	1/4
	КА-4-Ф	20/24+5	15.3±0.8	64.5	0/4
P388	Контроль	-	11.5±0.5	-	-
	<b>122</b>	<b>20/24+5</b>	<b>30.0±0.0</b>	<b>222.5</b>	<b>4/4</b>
	<b>143</b>	20/24+5	26.8±2.0	133.0	2/4
	КА-4-Ф	20/24+5	20.5±2.4	78.2	0/4

Изучение противоопухолевой активности дозы и режима применения на L1210 и P388 показало, что подобранная доза по переносимости соответствовала 20 мг/кг, а УПЖ при этом составляло 64.5 и 78.2 % для КА-4-Ф, соответственно (табл. 12, 13). Изоксазол **143** проявлял умеренный противоопухолевый эффект, что соответствует УПЖ 152.6 и 133.0 %.

Полную ремиссию наблюдали у животных с лейкозами, которые получали **122** в течение 5-ти дней.

Проявления токсического действия оценивали при сравнении сроков гибели животных и динамики изменения средних масс тела мышей в контрольной и опытных группах. Пятикратное внутривенное введение мышам исследуемых соединений не вызывало более ранней, чем в контрольной группе, гибели животных, а изменения средней массы тела в этих группах были практически сходными с таковыми в контрольной группе.

Оценка полученных данных позволяет сделать вывод о том, что оба изоксазола оказываются более эффективны для терапии мышинового лейкоза, чем КА-4-Ф. Более того, для всех мышей, прошедших терапию изоксазолом **122** наблюдалась полная ремиссия на обеих моделях мышинового лейкоза.

### 3.6.3.2. Оценка противоопухолевого эффекта на модели подкожных ксенографтов

Финальной фазой биологических исследований стало изучение противоопухолевой активности изоксазолов **122** и **143** при многократном внутривенном введении иммунодефицитным мышам BALB/c Nude на модели подкожных ксенографтов. Для выбора наиболее оптимальной опухолевой клеточной линии было проведено дополнительное исследование *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека:

**Таблица 13.** Цитотоксичность изоксазолов **122** и **143**, измеренная методом МТТ

Культура клеток		CC <sub>50</sub> , нМ	
		<b>122</b>	<b>143</b>
A549	Аденокарцинома легкого	126±45	53±39
HCT116	Рак толстого кишечника	93±47	32±11
SW620	Колоректальный рак из метастаз	73±15	10±4
Huh7	Рак печени	148±48	12±1
Colo-205	Эпителиальные клетки рака толстой кишки	458±86	105±35
MDA-MB-231	Эпителиальная клеточная линия рака молочной железы	468±43	47±9

На основании полученных данных, в качестве подкожной опухоли для терапии была выбрана SW620, которая оказалась наиболее чувствительна к действию исследуемых соединений.

Непосредственно исследование *in vivo* проводили в течении 17 дней. Всего было использовано 4 группы по 6 мышей: изоксазолы **122**, **143**, КА-4Ф и контрольная группа. В контрольной группе в качестве плацебо использовали формуляцию в состав которой входит 20 % Kolliphor, 10 % EtOH (абс.) и 70 % раствора 0.9% натрия хлорида.

В течение всего срока наблюдения проводили оценку роста опухоли. ИПО (индекс прироста опухоли) рассчитывали из данных объемов опухоли мышей индивидуально у каждой мыши, среднее значение рассчитывали, как средний ИПО животных в группе. Токсичность исследуемого соединения оценивали по уменьшению массы тела мышей и гибели. Динамика средних объемов опухоли мышей, ИПО, и массы тела мышей представлена на рисунках 9-11. Критериям эффективности исследуемых соединений служил показатель торможения роста опухоли (ТРО, %). Статистическое значение  $p < 0.05$  считалось значимым.

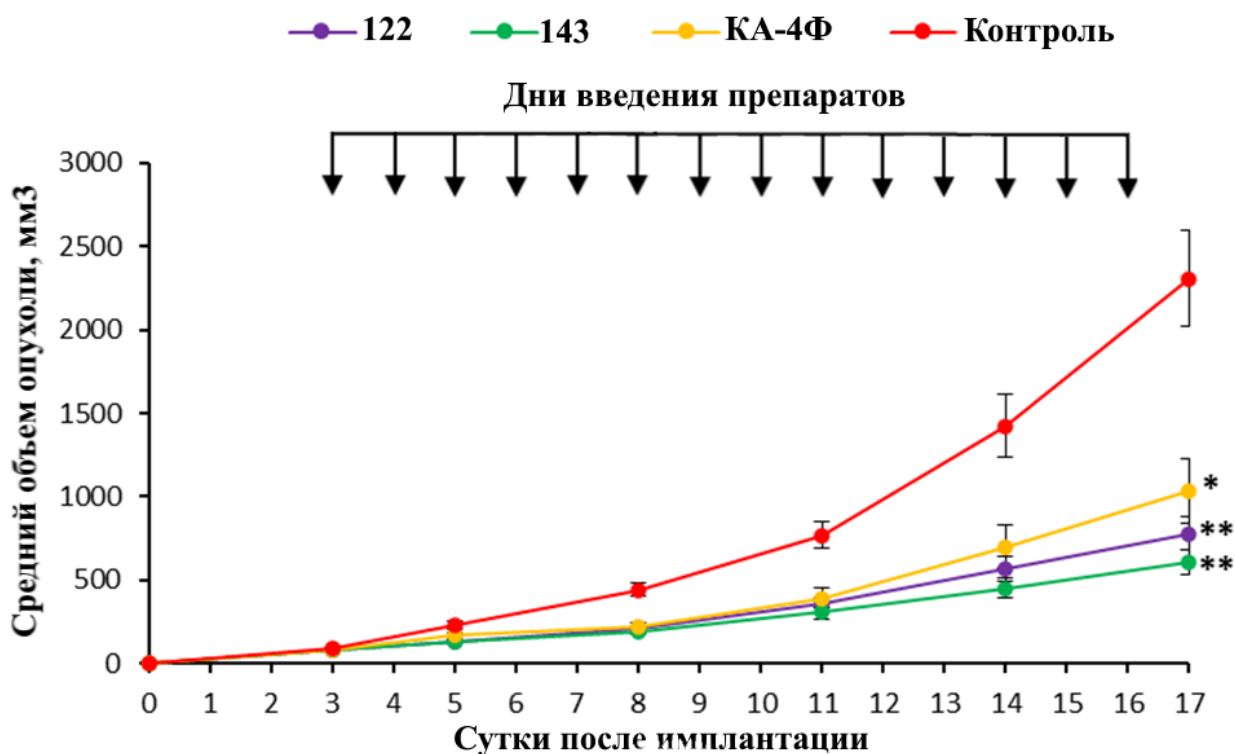


Рис. 13. Динамика размеров опухоли SW620 в течение исследования (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ )

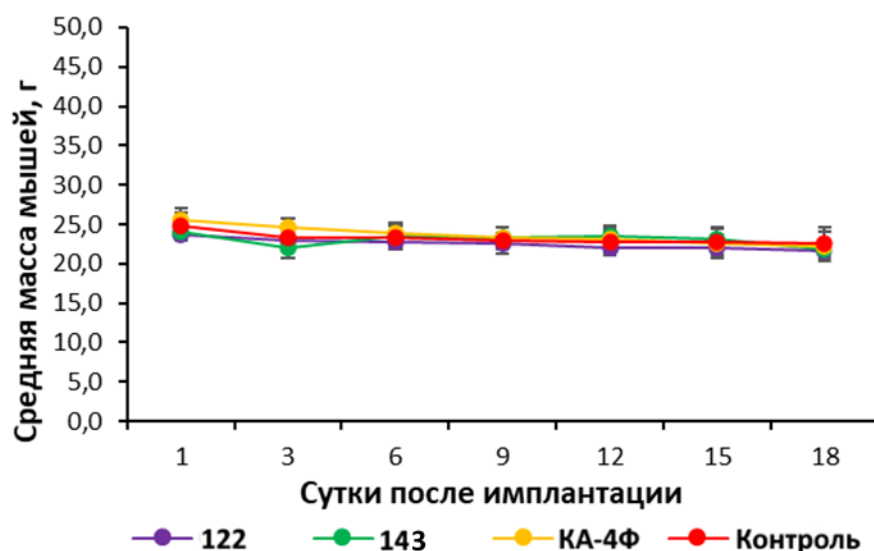


Рис. 14. Динамика массы тела мышей

Таблица 14. Значения индекса прироста опухолей (%) в группах, среднее и стандартная ошибка ( $M \pm SEM$ )

Группа	Сутки от начала лечения					
	1	3	6	9	12	15
1 Контроль	100%	250±10%	500±40%	870±90%	1600±200%	2650±340%
2 <b>122</b>	100%	180±10%	290±20%	500±60%	820±140%	1120±190%
3 <b>143</b>	100%	180±20%	210±40%	410±70%	600±90%	810±130%
4 КА-4-Ф	100%	220±30%	280±40%	500±70%	900±160%	1320±230%

Таблица 15. Объемы опухолей (мм<sup>3</sup>) у мышей в группах, среднее и стандартная ошибка ( $M \pm SEM$ )

Группа	Сутки от начала лечения					
	1	3	6	9	12	15
1 Контроль	90±7	230±22	441±39	767±79	1422±188	2308±291
2 <b>122</b>	78±5	133±5	215±11	360±30	567±72	780±102
3 <b>143</b>	77±4	133±10	190±18	310±43	453±57	607±78
4 КА-4-Ф	79±3	169±20	220±29	390±59	700±131	1031±192

Оценка полученных результатов показала, что все соединения были эффективны в выбранной дозе:

- В дозе 20 мг/кг изоксазол **122** был эффективен при статистически значимом ТРО=66% и статистически отличном от контроля ИПО  $1120 \pm 190\%$  против контрольных  $2650 \pm 340\%$ ,  $p=0.002$ . Зафиксировано снижение массы тела 10.7%.
- Изоксазол **143** в дозе 20 мг/кг показал наибольшую эффективность. Максимальное ТРО было достигнуто на 14 день лечения и составило 74%. ИПО был достоверно отличный от контроля при значениях  $810 \pm 130\%$  против  $2650 \pm 340\%$ ,  $p=0.001$ . Токсичность соединения не наблюдали, однако среднее снижение массы тела достигло 12.4%.
- За время исследования КА-4-Ф в дозе 20 мг/кг обладал незначимым ТРО, которое составило 55%, статистически значимый ИПО достигал  $1320 \pm 230\%$  против контрольных  $2650 \pm 340\%$ ,  $p=0.010$ . После применения КА-4-Ф была зафиксирована наибольшее снижения массы тела животных.

Таким образом, в выбранных дозах и режимах применения все изученные соединения обладали противоопухолевым эффектом (ТРО 55-74%) и замедляли рост опухоли при статистически достоверных от контрольной группы ИПО, и не являлись токсичными для выбранного вида животных. Кроме того, стоит отметить, что оба изоксазола **122** и **143** оказались в **1.2** и в **1.34** раза эффективнее самого Комбретастин А4-фосфата.

## 4. Экспериментальная часть

### 4.1. Общие сведения

Все используемые растворители были очищены и обезвожены по методикам, описанным в [137]. Исходные реагенты были приобретены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, ABCR Russia, AKSci). Исходные 2-арил-1,1-дигалогенциклопропаны **1-12**, **88-97**, **124** [74–77], N-гидроксibenзимидоилхлориды [113], 3-(4-метоксифенил)изоксазолон [115,116], 3,5-диарилизоксазолы **56-70** [82], а также Комбретастатин А4 [129] и Комбретастатин А4-фосфат [130] были получены по известным методикам. Контроль за ходом реакции осуществляли с использованием пластин TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> и визуализацией с помощью УФ-лампы.

**Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C** регистрировали на спектрометрах BrukerAvance и Agilent 400-MR (400 МГц для <sup>1</sup>H, 100 МГц для <sup>13</sup>C, 376.32 МГц для <sup>19</sup>F) в ДМСО-d<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги приведены в м.д. по отношению к внутреннему стандарту (TMS).

**Температуры плавления** веществ определяли в блоке в открытом капилляре.

**Масс-спектры** снимали на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT SSQ 7000 (энергия ионизации – 70 эВ, кварцевая капиллярная колонка OV-1 (25 мм), температурный режим: 70°C (2 мин.) – 20°C/мин. – 280°C (10 мин.)).

**Масс-спектры высокого разрешения** с ионизацией электрораспылением регистрировали в режиме положительных ионов на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (ABSciex, Concord, Канада), оснащенный источником ионов DuoSpray. Применялись следующие параметры МС: капиллярное напряжение 5,5 кВ; давление распыляющего газа и газовой завесы – 15 и 25 psi соответственно; температура источника ионов – окружающая среда; диапазон m/z 100–1200.

**Данные РСА** получены при комнатной температуре с использованием дифрактометра STOE Pilatus100K, CuK $\alpha$  (1,54086 Å). Структуры были решены с помощью SHELXT и уточнены с помощью SHELX. Положение неводородных атомов уточняли с использованием анизотропной полноматричной процедуры наименьших квадратов.

**Молекулярный докинг** проводился с применением программного обеспечения AutoDock Vina [103], модели структур создавались в программном обеспечении ChemBioOffice 14.0 и AutoDock Tools 1.5.6.

**Клеточные линии и условия культивирования.** VA13 — сублиния 2RA WI38, иммортализованные фибробласты легких, HEK293T — производное клеток 293 эмбриональной почки человека, MCF7' — сублиния быстрого роста клеточной линии

аденокарциномы молочной железы MCF7; MDA-MB-231 - клеточная линия тройного негативного рака молочной железы, SK-MEL-28 - злокачественная меланома, Huh7 - клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы; HCT116, SW620 и Colo-205 - клеточные линии колоректального рака. Линии клеток человека A549, MCF7', VA13 и HEK293T поддерживали в среде DMEM/F-12, содержащей 10% FBS, 50 ед/мл пенициллина и 0.05 мг/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific, США). Huh7 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина), 0,1 мг/мл гентамицина (ООО «Панэко», Россия). Остальные линии выращивали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 0,1 мг/мл гентамицина (ООО «Панэко», Россия). Все клетки выращивали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в увлажненных условиях. Культуры клеток генотипировали с помощью STR и тестировали на отсутствие микоплазмы.

**Анализ Мосмана (МТТ-тест).** Анализ Мосмана [131] использовался для исследований цитотоксичности. Высевали 4000 клеток VA13, MDA-MB-231, HCT116, SW620, Huh-7, Sk-mel-28, Colo-205 или 3000 клеток A549, MCF7', HEK293T на лунку в 96-луночный планшет в питательной среде. Через 18 ч роста к клеткам добавляли разведенное в культуральной среде исследуемое вещество. Клетки с добавленным соединением инкубировали в течение 72 ч при 37°C и атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Затем к клеткам добавляли реагент МТТ (ООО «Панэко», Россия) до конечной концентрации 0.5 г/л (использовали 10X исходный раствор в PBS) и инкубировали еще 2-3 часа при 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Затем раствор МТТ сливали и добавляли 140 мкл ДМСО (ООО «ФармаМед», Россия). Планшеты покачивали на шейкере (80 об/мин) в течение 10 мин для растворения формазана. Поглощение измеряли с помощью микропланшет-ридера (VICTOR X5 Light Plate Reader, PerkinElmer, США или «Multiskan FC», Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 565 или 540 нм. Результаты использовали для расчета графика зависимости реакции от дозы и значения CC<sub>50</sub> (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния).

**Анализ полимеризации тубулина *in vitro*.** Полимеризацию тубулина исследовали с помощью анализа полимеризации тубулина (АПТ) (>99% чистого тубулина, на основе OD - свинья (BK006P от Cytoskeleton, Inc.)). Растворы тестируемых соединений по 100 мкМ в 80 mM PIPES, pH 7.0, объемом 2,5 мкл каждый, добавляли в 384-луночный оптически прозрачный планшет. Планшет нагревали до 37°C и добавляли 25 мкл тубулина с концентрацией 3 мг/мл в 80 mM PIPES, pH 7.0, 0.5 mM EGTA, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM GTP и 10% глицерина, а затем измеряли поглощение при 340 нм и 37°C. Оптическую плотность регистрировали каждые 60 секунд. Обработка данных производилась в GraphPad Prism.

**Иммуноцитохимическое исследование цитоскелета.** Клетки высевали на покровные стекла, предварительно обработанные полилизинном (обработка в концентрации 33 мг/л в течение часа). На следующий день добавляли соединения в соответствующих концентрациях и инкубировали клетки в течение 24 часов. После инкубации проводили фиксацию клеток метанолом, охлажденным в жидком азоте, в течение 20 минут без предварительной промывки PBS, дополнительную пермеабиллизацию не проводили. Для предотвращения неспецифического связывания антител клетки обрабатывали 4% раствором БСА в PBS в течение часа. После этого добавляли раствор мышинных моноклональных антител против альфа-тубулина, конъюгированных с Alexa488 (Thermofisher Scientific, 32-2588), в концентрации 5 мкг/мл в 1% растворе БСА в PBS и инкубировали при 5°C в течение 24 ч. Затем клетки трижды промывали буферным раствором PBS и монтировали с помощью Mowiol.

**Модели животных.** Мышиный лейкоз L1210 и P388 использовали для скрининговых исследований противоракового эффекта. В качестве модели солидной опухоли использовали ксенотрансплантаты рака толстой кишки человека SW620. Все опухолевые модели были получены из коллекция медицинского научного центра онкологии НИИ им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия). Оценку противоопухолевой активности при мышинных лейкозах проводили на мышах DBA2 массой 20-22 г. Суспензию  $1 \times 10^6$  лейкозных клеток L1210 или P388 в культуральной среде 199 инокулировали внутрибрюшинно мышам DBA2 (n=6 на группу). Для экспериментов на модели подкожных ксенографтов использовали самок голых мышей Balb/c в возрасте 8–10 недель и массой 22–24 г. Клетки рака толстой кишки человека SW620 ( $5 \times 10^6$ ) суспензировали в 0.1 мл ДМЕМ («ПанЭко», Россия) и трансплантировали подкожно. Когда объем опухоли достигал ~80-90 мм<sup>3</sup>, животных случайным образом распределяли на 4 группы по 10 мышей в каждой группе: 1-й группе вводили формуляцию, содержащий 20% Kolliphor, 10% этанола (абс.) и 0.9% физиологического раствора (контроль), группе 2 вводили изоксазол **122** (20 мг/кг в 200 мкл); группе 3 вводили изоксазол **143** (20 мг/кг в 200 мкл); группе 4 вводили КА4-фосфат (20 мг/кг в 200 мкл). Лечение проводилось внутривенно (в/в) в течение пяти дней для L1210, P388 и четырнадцати дней для SW620 с 24-часовыми интервалами. Продолжительность эксперимента ограничивалась максимальным размером опухоли в контрольной группе ( $\geq 2$  см<sup>3</sup>), после чего эксперимент прекращали. Мышей содержали в свободной от патогенов среде при контролируемых условиях освещенности и влажности, животные получали пищу и воду вволю. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с директивами ЕС по защите животных, используемых в научных целях.



Институциональные рекомендации по правильному и гуманному использованию животных в исследованиях были соблюдены, исследования на животных получили одобрение локальным этическим комитетом Государственного университета им. Н.Н. Блохина.

**Оценка противоопухолевой активности.** Для расчета эффективности лечения мы использовали стандартные критерии выживаемости и увеличения продолжительности жизни  $T/C \geq 125\%$  для мышей, трансплантированных внутрибрюшинно, с L1210 и P388 ( $n = 6$ ). T/C рассчитывали, как соотношение Лечение/Контроль $\times 100\%$ , где Лечение и Контроль представляют собой среднюю продолжительность жизни в обработанной и контрольной группах соответственно.

Объемы опухолей SW620 измеряли два раза в неделю, и оценивали как:

$$(Длина \times Ширина \times Высота \times \pi)/6$$

Кривые роста строили, используя средние объемы опухолей в каждой экспериментальной группе. Противораковую эффективность изоксазолов **122**, **143** и КА4-фосфата рассчитывали с использованием ингибирования роста опухоли (TGI%) по формуле:

$$TGI\% = ((V_c - V_e)/V_c) \times 100\%,$$

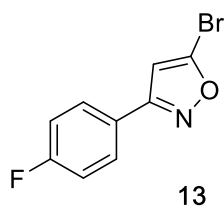
где  $V_c$  и  $V_e$  заменены на средний объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) в контрольной и опытной группах соответственно. Переносимость терапии определяли путем измерения массы тела, ежедневного наблюдения за внешним видом и результатов аутопсии.

**Статистический анализ.** Статистический анализ исследований *in vivo* проводился с использованием статистики SPSS версии 25.0 (IBM, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США) с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Средние значения и стандартная ошибка среднего (SEM) были представлены на графиках в виде полос ошибок. Статистическое значение  $p$  определяли между контролем и каждой группой лечения. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

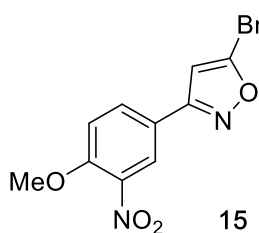
## 4.2. Синтез 3-арил-5-галогенизоксазолов (общая методика)

В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой, помещали 4 ммоль 2-арил-1,1-дигалогенциклопропана и 5 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . В тарированную колбу помещали суспензию хлорсульфата нитрозония в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель отгоняли, определяли массу хлорсульфата нитрозония. Полученные 8 ммоль  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (16 ммоль, в случае 2-арил-1,1-дибромциклопропанов) растворяли в 15 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . Суспензию прикапывали при перемешивании и нагревании ( $35\text{ }^\circ\text{C}$ ) на водяной бане к раствору циклопропана. Реакционную смесь перемешивали от 10 мин до 2 ч (конверсию отслеживали методом ТСХ). По завершении реакции, смесь выливали в воду. В случае 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, реакцию прерывали в момент образования следовых количеств 3-арил-4,5-дибромизоксазолов. Органический слой отделяли, водный экстрагировали двумя порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические вытяжки сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворители отгоняли на роторе. 3-Арил-5-галогенизоксазолы выделили перекристаллизацией из этанола или методом флэш-хроматографии (элюент – этил ацетат : петролейный эфир = 1:10 или 1:5, в случае 5-хлор- и 5-фторизоксазолов и бензол : петролейный эфир = 3:2, в случае 5-бромизоксазолов).

### 4.2.1 Получение 3-арил-5-бромизоксазолов (13, 15-24)

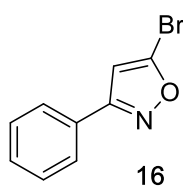


В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-фторфенил)циклопропана (6)** (1.1 г, 0.004 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (2.5 г, 0.016 моль) выделили 0.3 г (40%) **5-бром-3-(4-фторфенил)изоксазола (13)** в виде белых кристаллов с т. пл. =  $94\text{--}95^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.56 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.16 (т,  $J=8.6$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.75 (д,д,  $J=8.6, 5.3$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 103.9 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 115.8 (д,  $J=21.9$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 123.8 (д,  $J=3.1$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 128.3 (д,  $J=8.7$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 141.6 (C-Br), 162.9 (C=N), 163.7 (д,  $J=251.0$  Гц, C-F). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$ : 241.9611, 243.9591; Найдено: 241.9615, 243.9594.

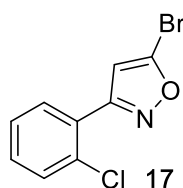


В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-метокси-3-нитрофенил)циклопропана (12)** (0.9 г, 0.0027 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (1.6 г, 0.0081 моль) выделили 0.3 г (36%) **5-бром-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазол (15)** в виде желтых кристаллов с т. пл. =  $128\text{--}129^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (с, 3H, OMe), 6.61 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.20 (д,  $J=8.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.00 (д,д, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.8, 2.1$  Гц), 8.22 (д,  $J=2.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.4 (OMe), 103.7 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 113.8 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 120.2

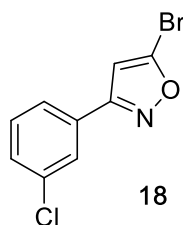
(C<sub>Ar</sub>), 123.8 (CH<sub>Ar</sub>), 131.8 (CH<sub>Ar</sub>), 142.2 (C-OMe), 154.0 (C-Br), 158.5 (C-NO<sub>2</sub>), 161.6 (C=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 298.9661; Найдено: 298.9662.



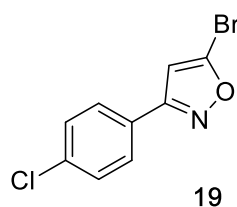
В результате реакции **1,1-дибром-2-фенилциклопропана (1)** (3 г, 0.01 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (5.8 г, 0.04 моль) в 200 мл нитрометана получили выделили 0.88 г (40%) **5-бром-3-фенилизоксазола (16)** в виде желтоватого аморфного порошка, т. пл. = 45-46 °С [138]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.60 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.45-7.50 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.75-7.80 (м, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 104.5 (CH<sub>изокс</sub>), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 141.8 (C-Br), 164.2 (C=N).



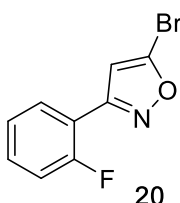
В результате реакции **1,1-дибром-2-(2-хлорфенил)циклопропана (2)** (1 г, 0.003 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (1.7 г, 0.012 моль) выделили 0.44 г (54%) **5-бром-3-(2-хлорфенил)изоксазола (17)** в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.77 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.36 (т.д, J=7.5, 1.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.41 (т.д, J=7.5, 1.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.44-7.52 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.71 (д.д, J=7.5, 1.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 107.7 (CH<sub>изокс</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.8 (CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (CH<sub>Ar</sub>), 132.9 (C-Cl), 141.1 (C-Br), 162.9 (C=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrClNO 257.9316, 259.9295, 261.9266; Найдено 257.9313, 259.9293, 261.9267.



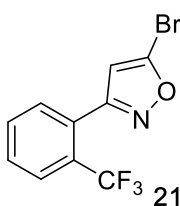
В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-хлорфенил)циклопропана (3)** (1 г, 0.003 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (1.7 г, 0.012 моль) выделили 0.38 г (50%) **5-бром-3-(3-хлорфенил)изоксазола (18)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 78-79°С [77]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.58 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.35-7.45 (м, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.62 (д, J=7.2 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.74 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 104.0 (CH<sub>изокс</sub>), 124.4 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.9 (CH<sub>Ar</sub>), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 134.7 (C-Cl), 141.8 (C-Br), 162.6 (C=N).



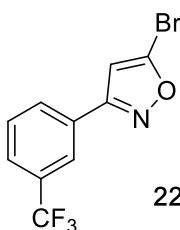
В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-хлорфенил)циклопропана (4)** (1 г, 0.003 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (1.7 г, 0.012 моль) выделили 0.38 г (50%) **5-бром-3-(4-хлорфенил)изоксазола (19)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 127-128 °С [138]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.58 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.45 (д, J=8.6 Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.71 (д, J=8.6 Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 104.3 (CH<sub>изокс</sub>), 126.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.7 (C-Cl), 142.1 (C-Br), 163.2 (C=N).



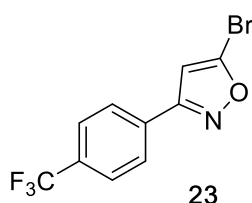
В результате реакции **1,1-дибром-2-(2-фторфенил)циклопропана (5)** (1.3 г, 0.0044 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (2.6 г, 0.018 моль) выделили 0.5 г (64%) **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.75 (д,  $J=3.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.16-7.28 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.40-7.50 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.95 (т,  $J=7.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 106.4 (д,  $J=9.8$  Гц,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 115.7 (д,  $J=11.8$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 116.0 (д,  $J=21.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 124.3 (д,  $J=3.5$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 128.3 (д,  $J=2.6$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 131.9 (д,  $J=8.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 141.3 (д,  $J=2.0$  Гц, C-Br), 159.1 (д,  $J=1.5$  Гц, C=N), 159.9 (д,  $J=252.1$  Гц, C-F). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$ : 241.9611, 243.9591; Найдено: 241.9617, 243.9594.

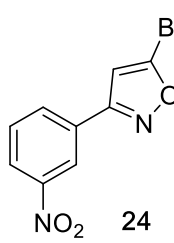


В результате реакции **1,1-дибром-2-(2-трифторметилфенил)циклопропана (7)** (1.0 г, 0.003 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (1.7 г, 0.012 моль) выделили 0.52 г (60%) **5-бром-3-(2-трифторметилфенил)изоксазола (21)** в виде красного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.52 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.60-7.70 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.82 (д,  $J=7.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 107.7 (к,  $J=3.4$  Гц,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 123.5 (к,  $J=273.8$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.5 (к,  $J=5.1$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 127.1 (к,  $J=1.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 128.6 (к,  $J=68.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{CF}_3$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 131.6 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 141.4 (C-Br), 163.3 (C=N).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -58.13 (с,  $\text{CF}_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NO}$ : 291.9579, 293.9559; Найдено: 291.9576, 293.9559.

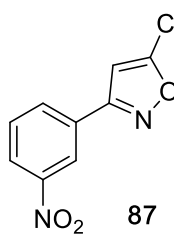


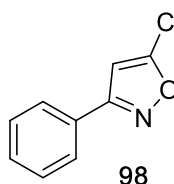
В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-трифторметилфенил)циклопропана (8)** (1.0 г, 0.003 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (1.7 г, 0.012 моль) выделили 0.52 г (60%) **5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (22)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 75-76°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.67 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.62 (т,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.75 (д,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.97 (д,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.02 (уш.с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.4 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 123.5 (к,  $J=3.8$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 123.7 (к,  $J=272.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.2 (к,  $J=3.0$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 129.8 (к,  $J=1.5$ ,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ , Гц), 131.6 (к,  $J=32.8$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{CF}_3$ ), 142.5 (C-Br), 163.0 (C=N).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -62.9 (с,  $\text{CF}_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NO}$ : 291.9579, 293.9559; Найдено: 291.9281, 293.9561.

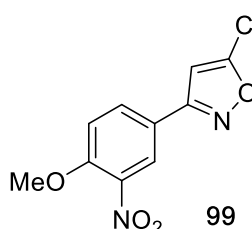

**23** В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-трифторметилфенил)циклопропана (9)** (0.5 г, 0.0015 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.85 г, 0.006 моль) выделили 0.22 г (50%) **5-бром-3-(4-трифторметилфенил)изоксазол (23)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 101-102°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.65 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.73 (д,  $J=8.2$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.89 (д,  $J=8.2$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.1 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 123.3 (к,  $J=272.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.6 (к,  $J=3.7$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 (к,  $J=1.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 (к,  $J=32.8$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$ ), 142.1 (C-Br), 162.6 (C=N).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -63.0 (с,  $\text{CF}_3$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{NO}$  291.9579, 293.9559; Найдено 291.9571, 293.9553.


**24** В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропана (10)** (1.5 г, 0.005 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (2.7 г, 0.02 моль) выделили 1.2 г (74%) **5-бром-3-(3-нитрофенил)изоксазола (24)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 157-158°C [77].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.72 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.69 (т,  $J=7.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.15 (д,  $J=7.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.34 (д, д,  $J=7.8, 1.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.60 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.5 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 143.0 (C-Br), 148.7 (C- $\text{NO}_2$ ), 162.3 (C=N).

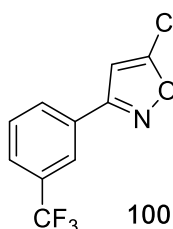
#### 4.2.2 Получение 3-арил-5-хлоризоксазолов (87, 98-105)


**87** В результате реакции **2-(3-нитрофенил)-1,1-дихлорциклопропана** (1.53 г, 0.0066 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (1.92 г, 0.013 моль) выделили 1.08 г (73%) **3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (87)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 143-144°C [104].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.61 (с, 1H), 7.68 (т,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.07 - 8.19 (м, 1H), 8.27 - 8.38 (м, 1H), 8.58 (т,  $J=1.9$  Гц, 1H)

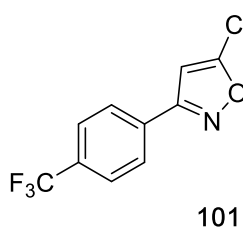

**98** В результате реакции **2-фенил-1,1-дихлорциклопропана** (1.56 г, 0.0083 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (2.42 г, 0.016 моль) выделили 0.524 г (35%) **3-фенил-5-хлоризоксазола (98)** в виде желтого порошка с т. пл. = 46-47°C [95].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.48 (с, 1H), 7.42 - 7.53 (м, 3H), 7.70 - 7.83 (м, 2H).


**99** В результате реакции **2-(4-метокси-3-нитрофенил)-1,1-дихлорциклопропана (96)** (27.3 г, 0.1 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (29.1 г, 0.2 моль) выделили 8.5 г (32%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (99)** в виде желтого аморфного порошка с т. пл. = 94-

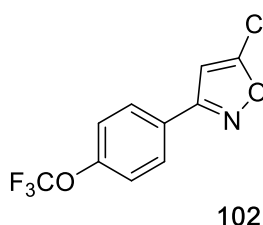
95°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.04 (с, 3 Н, OMe), 6.50 (с, 1 Н, CH<sub>изокс</sub>), 7.20 (д, J=8.8 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.00 (д-д, J=8.8, 2.2 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.21 (с, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.4 (OMe), 98.9 (CH<sub>изокс</sub>), 113.8 (CH<sub>Ар</sub>), 120.4 (C<sub>Ар</sub>), 123.8 (CH<sub>Ар</sub>), 131.6 (CH<sub>Ар</sub>), 139.3 (C-NO<sub>2</sub>), 154.0 (C-OMe), 155.5 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 161.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 255.0167, 257.0138; Найдено 255.0169, 257.0141.



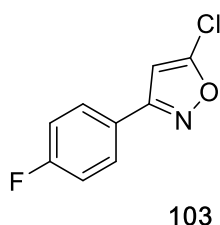
В результате реакции **2-(3-трифторметилфенил)-1,1-дихлорциклопропана (90)** (0.58 г, 0.0023 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (0.67 г, 0.0045 моль) выделили 0.34 г (60%) **3-(3-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (100)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 62-63°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.55 (с, 1 Н, CH<sub>изокс</sub>), 7.56 - 7.66 (м, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.73 (д, J=7.8 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.95 (д, J=7.8 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.01 (с, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.2 (CH<sub>изокс</sub>), 123.1 (к, J=3.7 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 123.3 (к, J=272.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.8 (к, J=3.7 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 128.6 (C<sub>Ар</sub>), 129.3 (CH<sub>Ар</sub>), 129.4 (CH<sub>Ар</sub>), 131.3 (к, J=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 155.4 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 162.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>NO 248.0085, 250.0055; Найдено 248.0081, 250.0061.



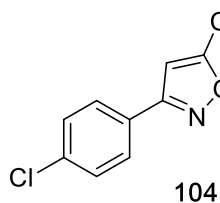
В результате реакции **2-(4-трифторметилфенил)-1,1-дихлорциклопропана (91)** (1.0 г, 0.004 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (0.57 г, 0.008 моль) выделили 0.53 г (55%) **3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (101)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 93-94°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.54 (с, 1 Н, CH<sub>изокс</sub>), 7.74 (д, J=8.2 Гц, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.89 (д, J=8.2 Гц, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.3 (CH<sub>изокс</sub>), 123.3 (к, J=272.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.6 (к, J=3.7 Гц, CH<sub>Ар</sub>схе), 126.6 (CH<sub>Ар</sub>), 131.2 (к, J=1.1 Гц, C<sub>Ар</sub>), 132.1 (к, J=32.6 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 155.5 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 162.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>NO 248.0085, 250.0055; Найдено 248.0078, 250.0054.



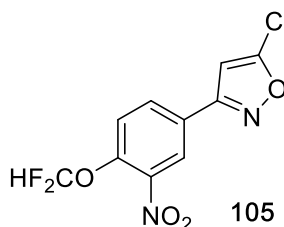
В результате реакции **2-(4-трифторметоксифенил)-1,1-дихлорциклопропана (92)** (0.3 г, 0.0011 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (0.33 г, 0.0022 моль) выделили 0.13 г (44%) **3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлоризоксазола (102)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 60-61°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.48 (с, 1 Н, CH<sub>изокс</sub>), 7.32 (д, J=8.1 Гц, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.74 - 7.87 (м, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.1 (CH<sub>изокс</sub>), 120.0 (к, J=258.2 Гц, CF<sub>3</sub>), 120.9 (2CH<sub>Ар</sub>), 126.4 (C<sub>Ар</sub>), 127.9 (2CH<sub>Ар</sub>), 150.4 (к, J=1.7 Гц, C-OCF<sub>3</sub>), 155.2 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 162.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 264.0034, 266.0005; Найдено 264.0028, 266.0000.



В результате реакции **2-(4-фторфенил)-1,1-дихлорциклопропана (93)** (2.4 г, 0.012 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (3.4 г, 0.024 моль) выделили 0.58 г (25%) **3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (103)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 73-74°C [139].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.45 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.16 (т,  $J=8.6$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.66 - 7.84 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 99.1 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 115.8 (д,  $J=22.1$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 124.0 (д,  $J=3.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 128.2 (д,  $J=8.7$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 154.9 ( $\text{C}_{\text{изокс}}-\text{Cl}$ ), 162.8 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 163.7 (д,  $J=251.0$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{F}$ ).

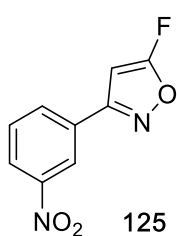


В результате реакции **2-(4-хлорфенил)-1,1-дихлорциклопропана (95)** (2.4 г, 0.0067 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (1.95 г, 0.013 моль) выделили 0.87 г (60%) **3-(4-хлорфенил)-5-хлоризоксазола (104)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 106-107°C [76].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.47 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.44 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.69 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).



В результате реакции **2-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-1,1-дихлорциклопропана (97)** (0.8 г, 0.0027 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.78 г, 0.0053 моль) выделили 0.54 г (69%) **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (105)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 75-76°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.68 (т,  $J=72.3$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 6.56 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.52 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.04 (д,д,  $J=8.6, 2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.30 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 99.1 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 114.9 (т,  $J=267.0$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 123.4 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 131.4 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 143.9 ( $\text{C}-\text{NO}_2$ ), 149.6 ( $\text{C}-\text{OCF}_2\text{H}$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{изокс}}-\text{Cl}$ ), 160.7 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ) HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$  288.9833, 290.9803; Найдено 288.9826, 290.9794.

#### 4.2.3 Получение 3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (125)

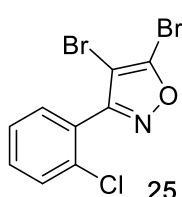


В результате реакции **1-бром-2-(3-нитрофенил)-1-фторциклопропана (124)** (0.42 г, 0.0016 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.48 г, 0.0033 моль) выделили 0.17 г (50%) **3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (125)** в виде белого аморфного порошка с т. пл. = 54-55°C [74].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.68 - 7.74 (м, 1 Н), 8.15 (д,к,  $J=8.0, 1.0$  Hz, 1 Н), 8.38 (д,д,д,  $J=8.0, 2.0, 1.0$  Hz, 1 Н), 8.71 (т,  $J=2.0$  Hz, 1 Н).

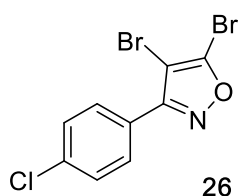
### 4.3. Синтез 3-арил-4,5-дибромизоксазолов (25-29) (общая методика)

В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой с противодавлением, помещали 0.001 моль 1,1-дибром-2-арилциклопропана и 1.5

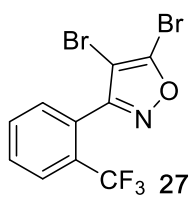
мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . В тарированную колбу помещали суспензию хлорсульфата нитрозония в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель отгоняли, определяли массу хлорсульфата нитрозония. Полученные 0.004 моль белого порошка растворяли в 3.5 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . К раствору циклопропана при перемешивании и нагревании ( $35^\circ\text{C}$ ) на водяной бане прикапывали суспензию хлорсульфата нитрозония. Полноту прохождения реакции контролировали методом ТСХ (элюент - бензол : петролейный эфир = 3:2). В случае циклопропанов **2**, **7**, **10** через 1 ч после начала реакции к реакционной смеси добавляли 0.001 моль тетраметиламмоний бромида, для полноты конверсии и перемешивали до полной конверсии (2-3 ч, контроль ТСХ). Затем реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, водный обрабатывали двумя порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические вытяжки сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворители отгоняли на роторе. 3-арил-4,5-дибромизоксазол выделили перекристаллизацией из этанола в случае твердых соединений и флэш-хроматографией, в случае масел (элюент — бензол : петролейный эфир = 3:2).



В результате реакции **1,1-дибром-2-(2-хлорфенил)циклопропана (2)** (0.5 г, 0.0016 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.93 г, 0.0064 моль) и  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (0.25 г, 0.0016 моль) выделили 0.28 г (52%) **4,5-дибром-3-(2-хлорфенил)изоксазол (25)** в виде белых кристаллов с т. пл. =  $92-93^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38-7.45 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.52 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.53-7.57 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 97.8 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$ ), 142.6 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 162.5 ( $\text{C=N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClNO}$ : 335.8421, 337.8400; Найдено: 335.8419, 337.8405.



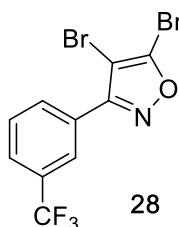
В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-хлорфенил)циклопропана (4)** (0.5 г, 0.0016 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.93 г, 0.0064 моль) выделили 0.3 г (55%) **4,5-дибром-3-(4-хлорфенил)изоксазола (26)** в виде белых кристаллов с т. пл. =  $75-76^\circ\text{C}$  [138].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 (д,  $J=8.5$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.90 (д,  $J=8.5$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 95.4 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 160.9 ( $\text{C=N}$ ).



В результате реакции **1,1-дибром-2-(2-трифторметилфенил)циклопропана (7)** (0.1 г, 0.0003 моль) с  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  (0.17 г, 0.0012 моль) и  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (0.05 г, 0.0003 моль) выделили 0.062 г (56%) **4,5-дибром-3-(2-трифторметилфенил)изоксазола (27)** в виде желтых

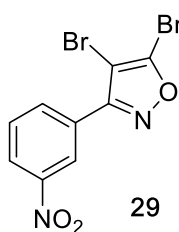


кристаллов с т. пл. = 86-87°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43 (д, J=6.7 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.65-7.72 (м, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.83-7.88 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 98.0 (C<sub>изокс-Br</sub>), 121.9 (к, J=273.8 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.2 (C<sub>ар</sub>), 126.8 (к, J=4.3 Гц, CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (к, J=32.2 Гц, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.8 (CH<sub>Ar</sub>), 142.8 (C<sub>изокс-Br</sub>), 162.7 (C=N). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -58.7 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO: 369.8685, 371.8664; Найдено: 369.8690, 371.8668.



28

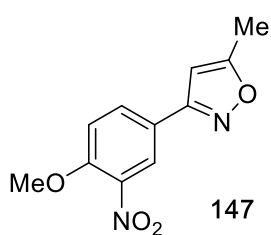
В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-трифторметилфенил)циклопропана (8)** (0.1 г, 0.0003 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (0.17 г, 0.0012 моль) выделили 0.056 г (50%) **4,5-дибром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (28)** в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.64 (т, J=7.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.77 (д, J=7.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.03 (д, J=7.9 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.12 (уш.с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 95.8 (C<sub>изокс-Br</sub>), 122.4 (к, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>, J=32.0 Гц), 125.0 (к, CH<sub>Ar</sub>, J=3.8 Гц), 127.4 (к, CH<sub>Ar</sub>, J=3.1 Гц), 127.8 (C<sub>ар</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 131.1 (к, CF<sub>3</sub>, J=273.8 Гц), 131.3 (к, CH<sub>Ar</sub>, J=1.5 Гц), 144.2 (C<sub>изокс-Br</sub>), 161.0 (C=N). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -62.9 (с, CF<sub>3</sub>).



29

В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропана (10)** (0.3 г, 0.001 моль) с NOSO<sub>3</sub>Cl (0.55 г, 0.004 моль) и Me<sub>4</sub>NBr (0.15 г, 0.001 моль) выделили 0.21 г (60%) **4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола (29)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 92-93 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73 (т, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.22 (д, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.40 (д, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.78 (уш.с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 95.8 (C<sub>изокс-Br</sub>), 123.1 (CH<sub>Ar</sub>), 125.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>ар</sub>), 130.1 (CH<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH<sub>Ar</sub>), 144.7 (C<sub>изокс-Br</sub>), 148.4 (C-NO<sub>2</sub>), 160.3 (C=N); Вычислено (%) для C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 31.07; H, 1.16; N, 8.05; Найдено: C, 31.07; H, 1.28; N 8.09.

#### 4.4. Синтез 5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (147)



147

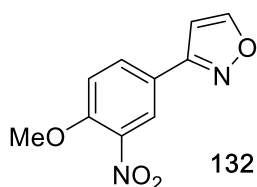
В круглодонную двугорлую колбу на 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и отводом для пропускания аргона, помещали 200 мг (0.66 ммоль) 5-бромизоксазола (**15**), 168 мг (2 ммоль) NaHCO<sub>3</sub>, 38 мг (0.033 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 48 мг (0.8 ммоль) метилборной кислоты, 8 мл DME и 4 мл H<sub>2</sub>O. Смесь трижды дегазировали/аргонировали по технологии Шленка, и кипятили при перемешивании 8 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ), реакционную смесь пропускали через колонку-фильтр (элюент - этилацетат). Растворители отгоняли на ротаторном испарителе.

Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии (элюент – этилацетат : петролейный эфир = 1:5) и получали 100 мг (64%) 5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (**147**) в виде белых кристаллов с т.пл = 149-150°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.47 (с, 3 H, Me), 4.00 (с, 3 H, OMe), 6.29 (с, 1 H, CH<sub>изокс</sub>), 7.16 (д, J=8.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 7.99 (д,д, J=8.7, 2.0 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.20 (д, J=2.0 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>) <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.0 (Me), 56.3 (OMe), 99.0 (CH<sub>изокс</sub>), 113.6 (CH<sub>Ар</sub>), 121.6 (C<sub>Ар</sub>), 123.6 (CH<sub>Ар</sub>), 131.8 (CH<sub>Ар</sub>), 139.2 (C-NO<sub>2</sub>), 153.4 (C-OMe), 159.9 (C<sub>изокс</sub>=N), 170.2 (C<sub>изокс</sub>-Me). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 235.0713; Найдено 235.0711.

#### 4.5. Синтез 3-арилизоксазолов (132-134) (общая методика)

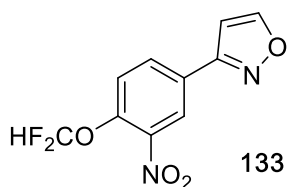
**А:** В колбу, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой, добавляли N-гидроксibenзимидоил хлорид (5 ммоль), триметилсилилацетилен (10 ммоль) и 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Триэтиламин (6 ммоль) растворяли в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и медленно прикапывали к реакционной смеси при перемешивании в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции полученную смесь выливали в воду и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Сырой 3-арил-5-триметилсилилизоксазол растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли одной порцией K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 ммоль) в атмосфере аргона. После полного удаления ТМС-группы (контроль ТСХ) реакцию разлагали водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из EtOH, с получением соответствующего чистого 3-арилизоксазола.

**Б:** В колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали N-гидроксibenзимидоилхлорид (5 ммоль) в 10 мл ДМФ. Через реакционную смесь барботировали поток газообразного ацетилена в течение 15 мин при перемешивании. Продолжая барботирование, добавляли триэтиламин (6 ммоль) в течение 10 мин, после чего барботирование ацетилена прекращали. После завершения реакции (контролировали методом ТСХ) смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из EtOH с получением соответствующего чистого 3-арилизоксазола.



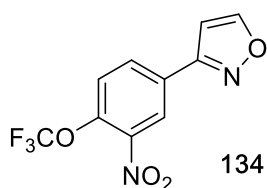
**Метод А:** В результате реакции **N-гидрокси-4-метокси-3-нитробензимидаил хлорида** (1.0 г, 0.0044 моль) с Et<sub>3</sub>N (0.53 г, 0.0053 моль) и триметилсилиацетиленом (0.87 г, 0.0088 моль) выделили 0.82 г (84%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (132)** в виде

бежевого порошка с т. пл. = 150-151 °С. **Метод В:** В результате реакции **N-гидрокси-4-метокси-3-нитробензимидаил хлорида** (13.4 г, 0.058 моль) с Et<sub>3</sub>N (7.0 г, 0.07 моль) и газообразным ацетиленом выделили 11.5 г (90%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (132)**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.03 (с, 3 Н, OMe), 6.67 (с, 1 Н, C(4)H<sub>изокс</sub>), 7.20 (д, J=8.8 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.08 (д,д, J=8.8, 2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.27 (с, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.50 (с, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.4 (OMe), 101.8 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 113.7 (CH<sub>Ар</sub>), 121.1 (C<sub>Ар</sub>), 123.9 (CH<sub>Ар</sub>), 132.0 (CH<sub>Ар</sub>), 139.3 (C-NO<sub>2</sub>), 153.6 (C-OMe), 159.0 (C<sub>изокс</sub>=N), 159.1 (C(5)H<sub>изокс</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 221.0557; Найдено 221.0566.



**Метод А:** В результате реакции **N-гидрокси-4-дифторметокси-3-нитробензимидаил хлорида** (3.83 г, 0.014 моль) с Et<sub>3</sub>N (1.74 г, 0.017 моль) и триметилсилиацетиленом (2.8 г, 0.028 моль) выделили 2.5 г (68%) **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (133)** в виде

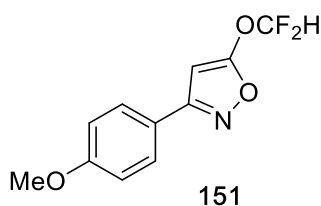
белых кристаллов с т. пл. = 90-91 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.68 (т, J=72.4 Гц, 1 Н, OCF<sub>2</sub>H), 6.73 (д, J=1.4 Гц, 1 Н, C(4)H<sub>изокс</sub>), 7.51 (д, J=8.6 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.11 (д,д, J=8.6, 1.9 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.36 (д, J=1.9 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.55 (д, J=1.4 Гц, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101.9 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 115.0 (т, J=266.7 Гц, OCF<sub>2</sub>H), 123.4 (CH<sub>Ар</sub>), 123.6 (CH<sub>Ар</sub>), 127.1 (C<sub>Ар</sub>), 131.7 (CH<sub>Ар</sub>), 142.5 (C-NO<sub>2</sub>), 143.5 (C-OCF<sub>2</sub>H), 158.4 (C<sub>изокс</sub>=N), 159.6 (C(5)H<sub>изокс</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 257.0368; Найдено 257.0367.



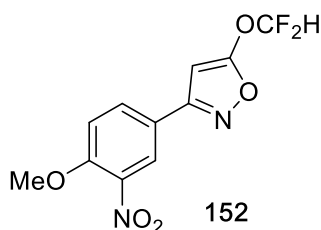
**Метод А:** В результате реакции **N-гидрокси-4-трифторметокси-3-нитробензимидаил хлорида** (2.28 г, 0.008 моль) с Et<sub>3</sub>N (0.97 г, 0.001 моль) и триметилсилиацетиленом (1.57 г, 0.016 моль) выделили 1.54 г (70%) **3-(4-трифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (134)** в виде

белых кристаллов с т. пл. = 54-55 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.75 (д, J=1.6 Гц, 1 Н, C(4)H<sub>изокс</sub>), 7.57 (д,д, J=8.6, 2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.15 (д,д, J=8.6, 2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.41 (д, J=2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.57 (д, J=1.6 Гц, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 102.0 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 119.7 (к, J=261.5 Гц, OCF<sub>3</sub>), 123.3 (CH<sub>Ар</sub>), 123.8 (CH<sub>Ар</sub>), 128.5 (C<sub>Ар</sub>), 131.8 (CH<sub>Ар</sub>), 141.6 (C-NO<sub>2</sub>), 142.4 (C-OCF<sub>3</sub>), 158.2 (C<sub>изокс</sub>=N), 159.8 (C(5)H<sub>изокс</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 275.0274; Найдено 275.0275.

#### 4.6. Синтез 5-дифторметокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (152)



**а) 5-дифторметокси-3-(4-метоксифенил)изоксазол (151).** В двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и отверстием для ввода газа, помещали 1.7 г 3-(4-метоксифенил)изоксазолон (9 ммоль), 2.2 г NaOH (54 ммоль), 7 мл диоксана и 7 мл H<sub>2</sub>O. Смесь нагревали до 70°C и через раствор барботировали CHF<sub>2</sub>Cl. После завершения реакции (контроль ТСХ) остаток отфильтровывали от полимера. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали 10% NaOH, H<sub>2</sub>O и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент – этилацетат : петролейный эфир=1:3) и получали 0.831 г (40%) 5-дифторметокси-3-(4-метоксифенил)изоксазола (**151**) в виде желтых кристаллов с т. пл. = 101-102°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.85 (с, 3 H, OMe), 5.93 (с, 1 H, C(4)H<sub>изокс</sub>), 6.71 (т, J=71.1 Гц, 1 H, OCF<sub>2</sub>H), 6.96 (д, J=8.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.69 (д, J=8.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.9 (OMe), 82.3 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 113.9 (т, J=268.5 Гц, OCF<sub>2</sub>H), 113.92 (2CH<sub>Ар</sub>), 120.6 (C<sub>Ар</sub>), 127.5 (2CH<sub>Ар</sub>), 161.0 (C-OMe), 163.6 (C<sub>изокс</sub>=N). 165.0 (т, J=3.7 Гц, C(5)<sub>изокс</sub>-OCF<sub>2</sub>H).



**б) 5-дифторметокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазол (152).** 5-Дифторметоксиизоксазол **151** (540 мг, 2.2 ммоль) добавляли к азотной кислоте (70%, 3 мл) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 6 часов. После этого реакцию смесь выливали в ледяную воду (50 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из EtOH, получая 0.54 г (84%) 5-дифторметокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (**152**) в виде желтого порошка с т. пл. 135-136°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.04 (с, 3 H, OMe), 6.01 (с, 1 H, C(4)H<sub>изокс</sub>), 6.74 (т, J=70.7 Гц, 1 H, OCF<sub>2</sub>H), 7.20 (д, J=8.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.01 (д, J=8.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.22 (с, 1 H, CH<sub>Ар</sub>).

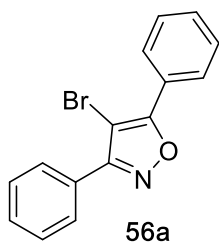
<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.4 (OMe), 82.5 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 113.7 (CH<sub>Ар</sub>), 113.74 (т, J=267.0 Гц, OCF<sub>2</sub>H), 120.8 (C<sub>Ар</sub>), 123.7 (CH<sub>Ар</sub>), 131.5 (CH<sub>Ар</sub>), 139.2 (C-NO<sub>2</sub>), 154.0 (C-OMe), 161.7 (C<sub>изокс</sub>=N), 163.0 (C(5)<sub>изокс</sub>-OCF<sub>2</sub>H).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 287.0474; Найдено 287.0468.

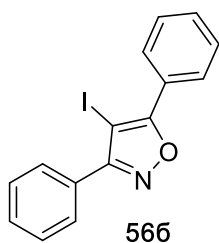
## 4.7. Синтез 4-галогенизоксазолов, -пиразолов и др. арилгалогенидов (общая методика)

В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную плотно закрывающейся пробкой и магнитной мешалкой, последовательно вносили исходное соединение (5 ммоль), 45 мл сухого нитрометана, источник галогена (тетраметиламмоний хлорид/бромид/иодид или молекулярный иод, 6-15 ммоль), кристаллическую нитрозилсерную кислоту (или  $\text{NOSO}_3\text{Cl}$  для 3-арил-5-хлоризоксазолов **87**, **98-105**) (15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (при  $60^\circ\text{C}$ , в случае 5-хлоризоксазолов). За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции полученную смесь разлагали 10% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , затем водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали перекристаллизацией из этанола или флэш-хроматографией (этилацетат : петролейный эфир=1:10 или 1:3) с получением целевого галогенпроизводного.

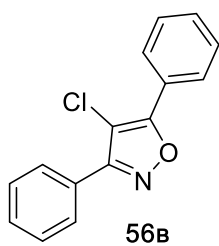
### 4.7.1 Синтез 4-галогенизоксазолов (**56(a-в)**-**70(a-в)**, **83-84**, **88**, **106-112**, **126**, **135-139**, **148**, **153**)



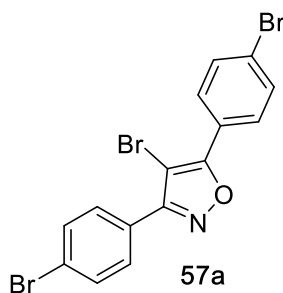
В результате реакции **3,5-дифенилизоксазола** (110 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (92 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (190 мг, 1.5 ммоль) выделили 133 мг (89%) **4-бром-3,5-дифенилизоксазола (56a)** в виде белых кристаллов с т. пл. =  $130-131^\circ\text{C}$  [140].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 - 7.56 (м, 6H), 7.88 - 7.92 (м, 2H), 8.08 - 8.13 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 89.6 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 162.1 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 165.8 ( $\text{C}-\text{O}$ ).



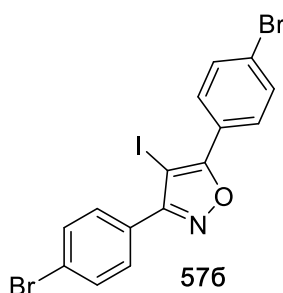
В результате реакции **3,5-дифенилизоксазола** (55 мг, 0.25 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (60 мг, 0.3 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (95 мг, 0.75 ммоль) выделили 75 мг (87%) **4-иод-3,5-дифенилизоксазола (56b)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. =  $172-173^\circ\text{C}$  [140].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50-7.57 (м, 6H), 7.80-7.84 (м, 2H), 8.06-8.12 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.2 ( $\text{C}_{\text{изокс-I}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 164.8 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 169.0 ( $\text{C}-\text{O}$ ).



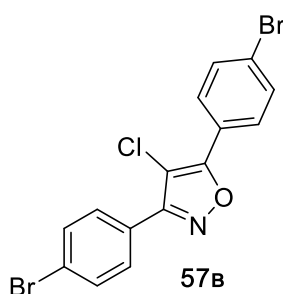
В результате реакции **3,5-дифенилизоксазола** (66 мг, 0.3 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (97 мг, 0.9 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (114 мг, 0.9 ммоль) выделили 66 мг (87%) **3,5-дифенил-4-хлоризоксазола (56b)** в виде белого порошка с т. пл. = 84-85°C [140].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 - 7.57 (м, 6H), 7.88 - 7.96 (м, 2H), 8.07 - 8.10 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.6 ( $\text{C}_{\text{изокс-Cl}}$ ), 126.52 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.57 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 160.8 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 164.1 ( $\text{C}-\text{O}$ ).



В результате реакции **3,5-бис(4-бромфенил)изоксазола** (100 мг, 0.26 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (49 мг, 0.31 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (100 мг, 0.79 ммоль) выделили 118 мг (98%) **4-бром-3,5-бис(4-бромфенил)изоксазола (57a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 180-181°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65 - 7.72 (м, 4H), 7.76 (д,  $J=8.4$  Гц, 2H), 7.97 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 89.6 ( $\text{C}_{\text{изоксBr}}$ ), 124.9, 125.4, 126.5, 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 161.3 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 165.1 ( $\text{C}-\text{O}$ ). 1 сигнал наложился. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_3\text{NO}$ , %: C 39.34; H 1.76; N 3.06; Найдено, %: C 39.46; H 1.84; N 3.15.

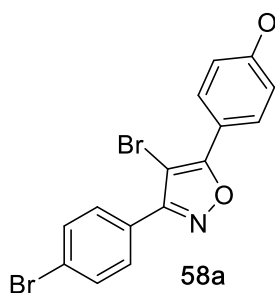


В результате реакции **3,5-бис(4-бромфенил)изоксазола** (150 мг, 0.4 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (96 мг, 0.47 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (152 мг, 1.2 ммоль) выделили 140 мг (70%) **3,5-бис(4-бромфенил)-4-иодизоксазола (57b)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 151-152°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.66 м. (6H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}} + 4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.94 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.2 ( $\text{C}_{\text{изокс-I}}$ ), 124.9 ( $\text{CBr}$ ), 125.5 ( $\text{CBr}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 164.0 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 168.2 ( $\text{C}-\text{O}$ ). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{INO}$ , %: C, 35.68; H, 1.60; N, 2.77. Найдено, %: C, 35.67; H, 1.63; N, 2.77.

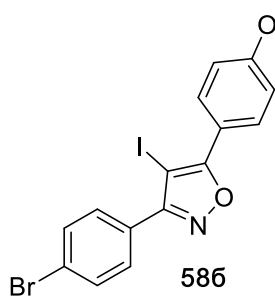


В результате реакции **3,5-бис(4-бромфенил)изоксазола** (150 мг, 0.4 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (134 мг, 1.2 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (152 мг, 1.2 ммоль) выделили 155 мг (92%) **3,5-бис(4-бромфенил)-4-хлоризоксазола (57c)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 122-123°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67 (м, 4H,  $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (д,  $J=8.4$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 д ( $J=8.6$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.4 ( $\text{C}_{\text{изокс-Cl}}$ ), 124.6 ( $\text{CBr}$ ), 124.7 ( $\text{CBr}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 159.5 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 163.0 ( $\text{C}-\text{O}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено

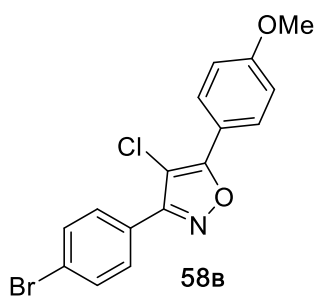
для  $C_{15}H_8Br_2ClNO$  410.8656, 412.8634, 414.8615, 416.8585; Найдено: 410.8664, 412.8639, 414.8622, 416.8587.



В результате реакции **3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)изоксазола** (100 мг, 0.3 ммоль) с  $Me_4NBr$  (56 мг, 0.36 ммоль) и  $NOHSO_4$  (115 мг, 0.9 ммоль) выделили 90 мг (73%) **4-бром-3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)изоксазола (58a)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 138-139°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.88 (с, 3H, OMe), 7.03 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.64 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.74 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.02 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 55.5 (OMe), 87.8 ( $C_{изокс}Br$ ), 114.3 ( $2CH_{Ar}$ ), 119.2 ( $C_{Ar}$ ), 124.7 ( $C_{Ar}$ ), 126.9 ( $C_{Ar}$ ), 128.7 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 131.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 161.1 ( $C_{изокс=N}$ ), 161.4 ( $\underline{C}OMe$ ), 166.1 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV, m/z ( $I_{rel}$  (%))): кластер 407 (10), 409 (17), 411 (9) [ $M^+$ ]; кластер 300 (3), 302 (4) [ $M - Br - CO$ ] $^+$ ; 249 (10) [ $M - 2Br$ ] $^+$ ; 135 (100) [ $MeOC_6H_4CO$ ] $^+$ ; 107 (12) [ $MeOC_6H_4$ ] $^+$ ; 77 (15) [ $Ph$ ] $^+$ ; 76 (9) [ $C_6H_4$ ] $^+$ . Вычислено для  $C_{16}H_{11}Br_2NO_2$ , %: C, 46.98; H, 2.71; N, 3.42; Найдено, %: C, 46.93; H, 2.67; N, 3.45.

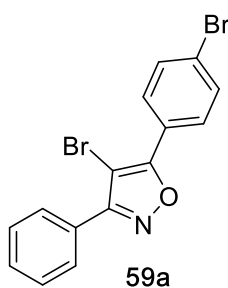


В результате реакции **3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)изоксазола** (100 мг, 0.3 ммоль) с  $Me_4NI$  (73 мг, 0.36 ммоль) и  $NOHSO_4$  (115 мг, 0.9 ммоль) выделили 110 мг (80%) **3-(4-бромфенил)-4-иод-5-(4-метоксифенил)изоксазола (58b)** в виде светлобежевых кристаллов с т. пл. = 142-143°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.88 (с, 3H, OMe), 7.03 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.65 (м, 4H,  $4CH_{Ar}$ ), 8.02 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 54.3 ( $C_{изокс-I}$ ), 55.5 (OMe), 114.2 ( $2CH_{Ar}$ ), 119.6 ( $C_{Ar}$ ), 124.6 ( $C_{Ar}$ ), 127.8 ( $C_{Ar}$ ), 129.4 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.5 ( $2CH_{Ar}$ ), 131.8 ( $2CH_{Ar}$ ), 161.5 ( $\underline{C}OMe$ ), 163.7 ( $C_{изокс=N}$ ), 169.2 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV, m/z ( $I_{rel}$  (%))): кластер 455 (16), 457 (14) [ $M^+$ ]; 249 (8) [ $M - Br - I$ ] $^+$ ; 135 (100) [ $MeOC_6H_4CO$ ] $^+$ ; 107 (10) [ $MeOC_6H_4$ ] $^+$ ; 77 (12) [ $Ph$ ] $^+$ . Вычислено для  $C_{16}H_{11}BrINO_2$ , %: C, 42.14; H, 2.43; N, 3.07; Найдено, %: C, 42.08; H, 2.37; N, 3.05.

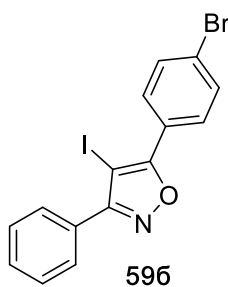


В результате реакции **3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)изоксазола** (100 мг, 0.3 ммоль) с  $Me_4NCl$  (100 мг, 0.9 ммоль) и  $NOHSO_4$  (115 мг, 0.9 ммоль) выделили 75 мг (68%) **3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)-4-хлоризоксазола (58в)** в виде белого аморфного порошка с т. пл. = 118-119°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.87 (с, 3H, OMe), 7.03 (д,  $J=8.7$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.64 (д,  $J=8.4$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.77 (д,  $J=8.4$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.99 (д,  $J=8.7$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).

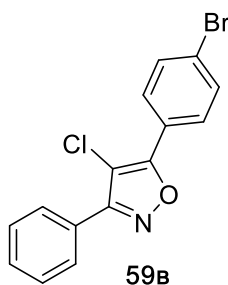
$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.4 (OMe), 102.9 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-Cl}$ ), 114.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 159.7 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{=N}$ ), 161.4 ( $\text{C-O}$ ), 164.5 ( $\text{C-O}$ ). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2$ , %: С, 52.70; Н, 3.04; N, 3.84. Найдено, %: С, 52.85; Н, 3.17; N, 3.75.



В результате реакции **5-(4-бромфенил)-3-фенилизоксазола** (150 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (93 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (191 мг, 1.5 ммоль) выделили 167 мг (88%) **4-бром-5-(4-бромфенил)-3-фенилизоксазола (59a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 118-119°C [92].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 - 7.56 (м, 3H), 7.65 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H), 7.84 - 7.88 (м, 2H), 7.96 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 90.0 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-Br}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 162.2 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{=N}$ ), 164.8 ( $\text{C-O}$ ) ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$  (%))): кластер 377 (11), 379 (22), 381 (11) [ $\text{M}^+$ ]; кластер 298 (14), 300 (14) [ $\text{M-Br}^+$ ]; кластер 270 (12), 272 (11) [ $\text{M-CO-Br}^+$ ]; кластер 258 (16), 260 (18); 219 (19) [ $\text{M-2Br}^+$ ]; кластер 183 (100), 185 (90) [ $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ ]; кластер 155 (69), 157 (64) [ $\text{BrC}_6\text{H}_4^+$ ], 77 (59) [ $\text{Ph}^+$ ], 76 (72) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ], 75 (60).

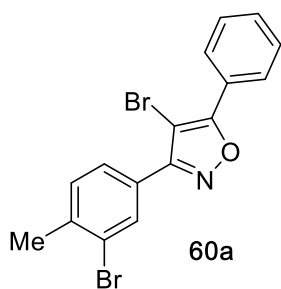


В результате реакции **5-(4-бромфенил)-3-фенилизоксазола** (105 мг, 0.35 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (84 мг, 0.42 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (133 мг, 1.05 ммоль) выделили 128 мг (86%) **5-(4-бромфенил)-4-иод-3-фенилизоксазола (596)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 151-152°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50 - 7.55 (м, 3H), 7.66 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H), 7.77-7.81 (м, 2H), 7.96 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.6 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-I}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{=N}$ ), 167.9 ( $\text{C-O}$ ); HRMS (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M+H}^+$ ] Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{ClNO}$  425.8985, 427.8964; Найдено 425.9017, 427.8976.

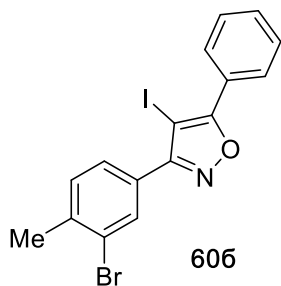


В результате реакции **5-(4-бромфенил)-3-фенилизоксазола** (150 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (164 мг, 1.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (191 мг, 1.05 ммоль) выделили 154 мг (92%) **5-(4-бромфенил)-3-фенил-4-хлоризооксазола (59b)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 110-111°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 - 7.55 (м, 3H), 7.65 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H), 7.88 (м, 2H), 7.92 (д,  $J=8.6$  Гц, 2H)  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104.6 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-Cl}$ ), 124.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 160.4 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{=N}$ ), 162.7 ( $\text{C-O}$ ).

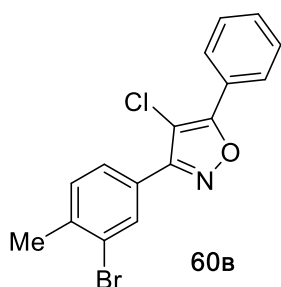




В результате реакции **3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (200 мг, 0.63 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (118 мг, 0.76 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (316 мг, 1.89 ммоль) выделили 225 мг (90%) **4-бром-3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенилизоксазола (60a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 110-111°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.38 (д,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.51-7.57 (м, 3H, 3 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (д.д,  $J=7.9$ , 1.6 Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.05-8.11 (м, 3H, 1 $\text{CH}_{\text{Ar}}$  + 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 89.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{Br}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ + $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.3 ( $\underline{\text{C}}\text{-Me}$ ), 160.7 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 166.0 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$  (%))): кластер 391 (9), 393 (16), 395 (8) [ $\text{M}^+$ ]; кластер 284 (5), 286 (5) [ $\text{M}^+ - \text{Br} - \text{CO}$ ]; кластер 272 (4), 274 (4); 233 (21) [ $\text{M} - 2\text{Br}$ ] $^+$ ; 105(100) [ $\text{PhCO}$ ] $^+$ ; 77(41) [ $\text{C}_6\text{H}_5$ ] $^+$ ; 51 (5) [ $\text{C}_4\text{H}_3$ ] $^+$ . Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$ , %: C 48.89, H 2.82; Найдено, %: C 49.04, H 3.20.

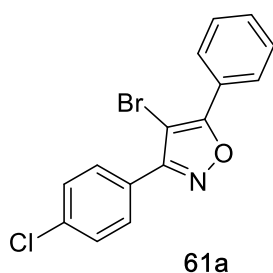


В результате реакции **3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (157 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (120 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (191 мг, 1.5 ммоль) выделили 202 мг (92%) **3-(3-бром-4-метилфенил)-4-иод-5-фенилизоксазола (60б)** в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. = 122-123°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.38 ( $J=8.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 - 7.59 (м, 3H, 3 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (д,  $J=8.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 - 8.11 (м, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-I}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$ ), 128.8 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.81 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Me}$ ), 163.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 169.1 (C-O). HRMS (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrINO}$  439.9141, 441.9122; Найдено: 439.9128, 441.9114.

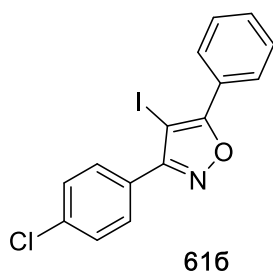


В результате реакции **3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (95 мг, 0.3 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (40 мг, 0.36 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (115 мг, 0.9 ммоль) выделили 103 мг (98%) **3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенил-4-хлоризоксазола (60в)** в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. = 114-115°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.38 (д,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (м, 3H, 3 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.76 (д,  $J=7.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.03 - 8.08 (м, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.10 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 104.5 ( $\text{C}_{\text{изокс}}\text{-Cl}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.4 ( $\underline{\text{C}}\text{-Me}$ ), 159.4 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 164.3 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$  (%))): кластер 347 (12), 349 (19), 351

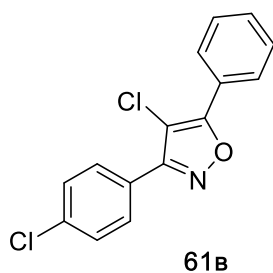
(3)  $[M^+]$ ; кластер 312 (2), 314 (2)  $[M^+ - Cl]$ ; кластер 272 (5), 274 (5); кластер 240 (16), 242 (5)  $[M^+ - Br - CO]$ ; 233 (14)  $[M^+ - Cl - Br]$ ; 105(100)  $[PhCO]^+$ ; 89 (11)  $[C_7H_5]^+$ ; 77(43)  $[C_6H_5]^+$ .  
 Вычислено для  $C_{16}H_{11}BrClNO$ , %: С 55.12, Н 3.18; Найдено, %: С 55.74, Н 3.43.



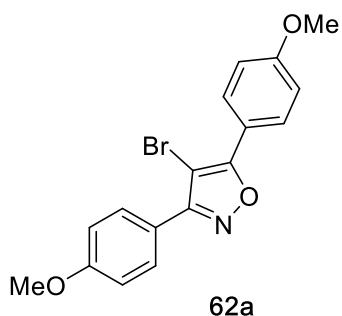
В результате реакции **5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола** (150 мг, 0.58 ммоль) с  $Me_4NBr$  (109 мг, 0.7 ммоль) и  $NOHSO_4$  (224 мг, 1.76 ммоль) выделили 175 мг (89%) **4-бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола (61a)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 126-127°C [141].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.50 (д,  $J=8.4$  Гц, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ), 7.53 (м, 3Н,  $3CH_{Ar}$ ), (д,  $J=8.4$  Гц, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ), 8.08 (м, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 89.3 ( $C_{изокс-Br}$ ), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 126.6 ( $C_{Ar}$ ), 127.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 128.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.0 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.8 ( $CH_{Ar}$ ), 136.5 ( $C_{Ar-Cl}$ ), 161.1 ( $C_{изокс=N}$ ), 166.1 (C-O).



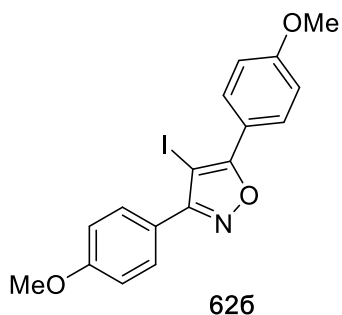
В результате реакции **5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола** (150 мг, 0.58 ммоль) с  $Me_4NI$  (141 мг, 0.7 ммоль) и  $NOHSO_4$  (224 мг, 1.76 ммоль) выделили 190 мг (85%) **4-иод-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола (61b)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 165-166°C [142].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.51 (м, 5Н,  $5CH_{Ar}$ ), 7.76 (д,  $J=8.1$ , 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ), 8.09 (м, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 55.8 ( $C_{изокс-I}$ ), 127.1 ( $C_{Ar}$ ), 127.2 ( $C_{Ar}$ ), 127.8 ( $2CH_{Ar}$ ), 128.8 ( $2CH_{Ar}$ ), 128.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.3 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.9 ( $CH_{Ar}$ ), 136.4 ( $C_{Ar-Cl}$ ), 163.8 ( $C_{изокс=N}$ ), 169.3 (C-O). ГХ-МС (EI, 70eV): кластер 381 (4), 383 (1)  $[M^+]$ ; кластер 137 (3), 139 (1)  $[ClC_6H_4CN]^+$ ; 114 (5)  $[M - I - PhCO - Cl]^+$ ; 105 (100)  $[PhCO]^+$ ; 77 (54)  $[Ph]^+$ .



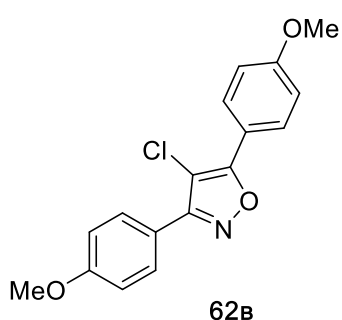
В результате реакции **5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола** (150 мг, 0.58 ммоль) с  $Me_4NCl$  (190.5 мг, 1.74 ммоль) и  $NOHSO_4$  (224 мг, 1.76 ммоль) выделили 157 мг (92%) **5-фенил-4-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазола (61в)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 95-96°C [142].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.50 (д,  $J=8.4$  Гц, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ), 7.52-7.58 (м, 3Н,  $3CH_{Ar}$ ), 7.86 (д,  $J=8.4$ , 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ), 8.06 (м, 2 Н,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 104.4 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 125.9 ( $C_{Ar}$ ), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 126.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.0 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.5 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.8 ( $CH_{Ar}$ ), 136.6 ( $C_{Ar-Cl}$ ), 159.8 ( $C_{изокс=N}$ ), 164.4 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{rel}$  (%))): кластер 289 (6), 291 (4), 293 (0.8)  $[M^+]$ ; кластер 254 (3), 256 (1)  $[M-Cl]^+$ ; кластер 214 (3), 216 (1); кластер 137 (3), 139 (1)  $[ClC_6H_4CN]^+$ ; 105 (100)  $[PhCO]^+$ ; 77 (68)  $[Ph]^+$ .



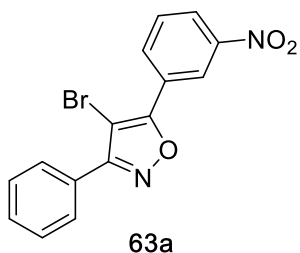
В результате реакции **3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазола** (140 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (92 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (190 мг, 1.5 ммоль) выделили 129 мг (72%) **4-бром-3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазола (62a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 128-129°C [143].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (с, 6H, 2OMe), 7.02 (д,  $J=8.8$ , 4H,  $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.81 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.36 (OCH<sub>3</sub>), 55.42 (OCH<sub>3</sub>), 88.1 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 114.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 161.0 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 161.3 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 161.6 (C=N), 165.6 (C-O).



В результате реакции **3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазола** (140 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (120.6 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (190 мг, 1.5 ммоль) выделили 134 мг (66%) **4-иод-3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазола (62b)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 163-164°C [144].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 7.04 (м, 4H,  $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 54.8 ( $\text{C}_{\text{изокс-I}}$ ), 55.37 (OCH<sub>3</sub>), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 114.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 161.0 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 161.3 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 164.2 (C=N), 168.8 (C-O).

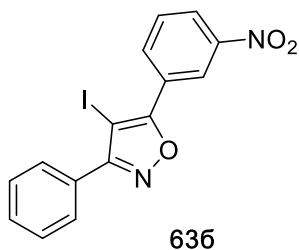


В результате реакции **3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазола** (140 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (164 мг, 1.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (190 мг, 1.5 ммоль) выделили 138 мг (88%) **3,5-бис(4-метоксифенил)-4-хлоризоксазола (62v)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 123-124°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (с, 6H, 2OMe), 7.03 (д,  $J=8.8$ , 4H,  $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.85 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.00 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.36 (OCH<sub>3</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 103.0 ( $\text{C}_{\text{изокс-Cl}}$ ), 114.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 160.2 (C=N), 161.1 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 161.2 ( $\underline{\text{C-O}}$ Me), 163.9 (C-O). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ , %: C, 64.67, H, 4.47, N, 4.44; Найдено, %: C, 64.35, H, 4.42, N, 4.51.

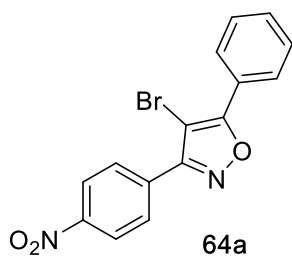


В результате реакции **5-(3-нитрофенил)-3-фенилизоксазола** (105 мг, 0.4 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (73 мг, 0.47 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (152 мг, 1.2 ммоль) выделили 117 мг (86%) **4-бром-5-(3-нитрофенил)-3-фенилизоксазола (63a)** в виде белого аморфного порошка с т. пл. = 119-120°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 7.73

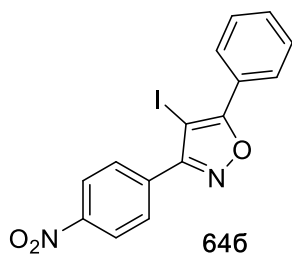
(т,  $J=8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.09 (м, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 8.24 (д,  $J=8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.40 (д,  $J=8.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.81 (уш.с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 89.0 ( $\text{C}_{\text{изоксBr}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 148.4 ( $\text{CNO}_2$ ), 160.2 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 166.7 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%))): 344 (5), 346 (5) [ $\text{M}^+$ ], 105 (100) [ $\text{Ph-CO}^+$ ], 77 (57), 51 (17), 50 (13). HRMS (ESI)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_3$  344.9869, 346.9849; Найдено: 344.9857, 346.9863.



В результате реакции **5-(3-нитрофенил)-3-фенилизоксазола** (170 мг, 0.64 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (154 мг, 0.76 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (243 мг, 1.9 ммоль) выделили 245 мг (98%) **4-иод-5-(3-нитрофенил)-3-фенилизоксазола (636)** в виде светло-желтого порошка с т. пл. = 144-145°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.51 - 7.59 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.71 - 7.82 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.33 - 8.46 (м, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 9.02 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 57.7 ( $\text{C}_{\text{изокс-I}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.31 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 147.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-NO}_2}$ ), 164.7 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 165.8 (C-O). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_3$ , %: C, 45.94; H, 2.31; N, 7.14; Найдено, %: C, 46.07; H, 2.04; N, 7.13.

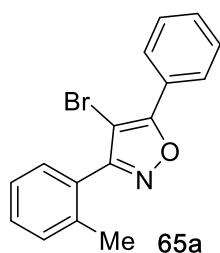


В результате реакции **3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазола** (54 мг, 0.2 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (38 мг, 0.24 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (76 мг, 0.6 ммоль) выделили 60 мг (85%) **4-бром-3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазола (64a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 157-158°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 - 7.58 (м, 3H), 8.08 - 8.12 (м, 4H Гц, 2H+2H), 8.39 (д,  $J=8.7$ , 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 89.1 ( $\text{C}_{\text{изоксBr}}$ ), 123.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 148.8 ( $\text{CNO}_2$ ), 160.3 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 166.8 (C-O). ГХ-МС (EI, 70 eV,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$  (%))): 266 (52) [ $\text{M}^+$ ], 105 (100) [ $\text{PhCO}^+$ ]. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3$ , %: C, 52.20; H, 2.63; N, 8.12; Найдено, %: C, 51.95; H, 3.07; N, 8.15.

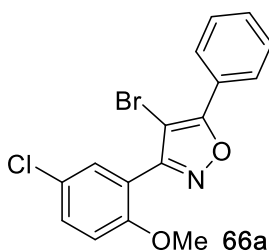


В результате реакции **3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазола** (27 мг, 0.1 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (24 мг, 0.12 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (38 мг, 0.3 ммоль) выделили 35 мг (88%) **4-иод-3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазола (64b)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 139-140°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50 - 7.60 (м, 3H), 8.02 (д,  $J=8.9$  Гц, 2H), 8.04 - 8.13 (м, 2H), 8.39 (д,  $J=8.9$  Гц Гц, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 54.7 ( $\text{C}_{\text{изокс-I}}$ ), 123.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7

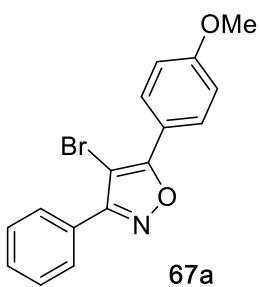
(CH<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 148.4 (C<sub>Ar</sub>-NO<sub>2</sub>), 162.6 (C<sub>изокс=N</sub>), 169.5 (C-O) HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>  
Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 392.9731; Найдено: 392.9734.



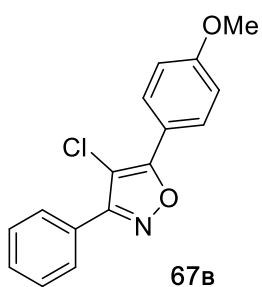
В результате реакции **3-(2-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (100 мг, 0.42 ммоль) с Me<sub>4</sub>NBr (78 мг, 0.5 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (161 мг, 1.26 ммоль) выделили 130 мг (98%) **4-бром-3-(2-метилфенил)-5-фенилизоксазола (65a)** в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.32 – 7.46 (м, 4H), 7.54 – 7.58 (м, 3H), 8.14 – 8.17 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.0 (CH<sub>3</sub>), 91.3 (C<sub>изоксBr</sub>), 125.8 (CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>Ar</sub>), 126.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 130.1 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 137.6 (C-CH<sub>3</sub>), 163.9 (C<sub>изокс=N</sub>), 164.9 (C-O). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNO, %: C, 61.17; H, 3.85; N, 4.46; Найдено, %: C, 61.52; H, 4.09; N, 4.56.



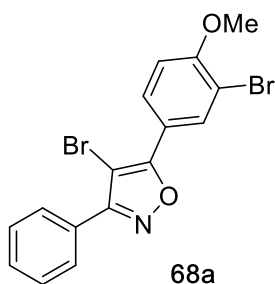
В результате реакции **3-(2-метокси-5-хлорфенил)-5-фенилизоксазола** (100 мг, 0.35 ммоль) с Me<sub>4</sub>NBr (65 мг, 0.42 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (133 мг, 1.05 ммоль) выделили 126 мг (99%) **4-бром-3-(2-метокси-5-хлорфенил)-5-фенилизоксазола (66a)** в виде желтоватого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.88 (с, 3H, OMe), 6.99 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.44 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.47 (д.д, J=8.8, 2.7 Гц, 1H), 7.54 – 7.55 (м, 3H), 8.11 – 8.14 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.6 (OMe), 91.3 (C<sub>изоксBr</sub>), 112.1(CH<sub>Ar</sub>), 117.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.1 (C-Cl), 126.3 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.0 (CH<sub>Ar</sub>), 155.8 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 160.8 (C<sub>изокс=N</sub>), 164.6 (CO). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>BrCl, %: C, 52.70; H, 3.04; N, 3.84; Найдено, %: C, 52.48; H, 3.35; N, 3.93.



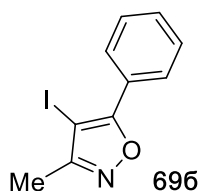
В результате реакции **5-(4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола** (150 мг, 0.6 ммоль) с Me<sub>4</sub>NBr (110 мг, 0.72 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (227 мг, 1.8 ммоль) выделили 193 мг (98%) **4-бром-5-(4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола (67a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 140-141°C [92]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.89 (с, 3H, OMe), 7.05 (д, J=8.7 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.53 (м, 3H, Ph) 7.87 (м, 2 H, Ph), 8.06 (д, J=8.7 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.0 (OMe), 87.7 (C<sub>изокс-Br</sub>), 113.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.17 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 160.9 (C<sub>Ar</sub>-OMe), 161.6 (C<sub>изокс=N</sub>), 165.4 (C-O).



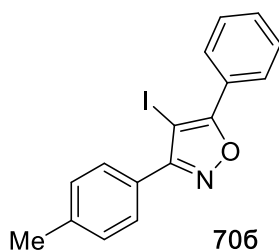
В результате реакции **5-(4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола** (25 мг, 0.1 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (32 мг, 0.3 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (38 мг, 0.3 ммоль) выделили 24 мг (85%) **5-(4-метоксифенил)-3-фенил-4-хлоризоксазола (67b)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 101-102°C [92].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (с, 3H, OMe), 7.05 (д,  $J=8.0$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 - 7.57 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 - 7.95 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.03 (д,  $J=8.0$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.0 (OMe), 102.7 ( $\text{C}_{\text{изокс-Cl}}$ ), 113.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.83 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 160.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-OMe}}$ ), 160.9 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 163.7 (C-O).



В результате реакции **5-(4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола** (100 мг, 0.4 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (185 мг, 1.2 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (152 мг, 1.2 ммоль) выделили 158 мг (97%) **4-бром-5-(3-бром-4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола (68a)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 153-154°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (с, 3H), 7.06 (д,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.52 - 7.56 (м, 3H), 7.87 (м, 2H), 8.06 (д-д,  $J=8.6$ , 2.1 Гц, 1H), 8.33 (д,  $J=2.1$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.3 (OMe), 88.7 ( $\text{C}_{\text{изоксBr}}$ ), 111.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.4 ( $\text{C}_{\text{ArBr}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 157.4 ( $\text{C-O-Me}$ ), 162.0 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 164.2 (C-O). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2$ , %: C 46.98; H 2.71; N 3.42; Найдено, %: C 47.04; H 3.10; N 3.64.

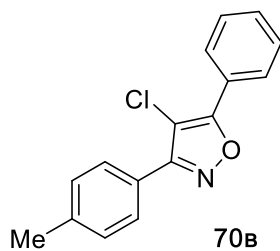


В результате реакции **3-метил-5-фенилизоксазола** (48 мг, 0.3 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (73 мг, 0.36 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (114 мг, 0.9 ммоль) выделили 78 мг (91%) **4-иод-3-метил-5-фенилизоксазола (69b)** в виде желтого масла [140].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.48 (м, 3H, Ph), 8.03 (м, 2H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 57.9 ( $\text{C}_{\text{изоксI}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 130.6 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 167.4 (C-O).

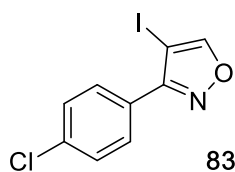


В результате реакции **3-(4-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (100 мг, 0.42 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (102 мг, 0.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (160 мг, 1.26 ммоль) выделили 145 мг (95%) **4-иод-3-(4-метилфенил)-5-фенилизоксазола (70b)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 92-93°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.34 (д,  $J=7.9$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 - 7.58 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.71 (д,  $J=7.9$  Гц, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.09 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{C}_{\text{изокс-4I}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.2 ( $\text{C-Me}$ ), 164.7 (CN),

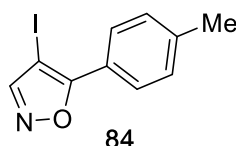
168.9 (CO); HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{16}H_{13}INO$  362.0036, Найдено 362.0040.



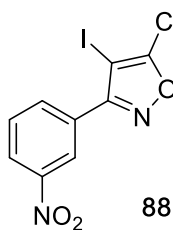
В результате реакции **3-(4-метилфенил)-5-фенилизоксазола** (50 мг, 0.21 ммоль) с  $Me_4NCl$  (69 мг, 0.63 ммоль) и  $NOHSO_4$  (80 мг, 0.63 ммоль) выделили 55 мг (96%) **3-(4-метилфенил)-5-фенил-4-хлоризоксазола (70в)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 104-105°C [145].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.45 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.34 (д,  $J=6.5$  Гц Гц, 2H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.49 - 7.59 (м, 3H,  $3CH_{Ar}$ ), 7.81 (д,  $J=6.5$  Гц Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.04 - 8.12 (м, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 21.1 ( $CH_3$ ), 104.2 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 124.1 ( $C_{Ar}$ ), 126.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 127.7 ( $2CH_{Ar}$ ), 128.5 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 130.1 ( $CH_{Ar}$ ), 140.1 ( $C_{Ar-Me}$ ), 160.3 ( $C_{изокс=N}$ ), 163.6 (C-O).



В результате реакции **3-(4-хлорфенил)изоксазола** (31 мг, 0.17 ммоль) с  $Me_4NI$  (42 мг, 0.2 ммоль) и  $NOHSO_4$  (65 мг, 0.51 ммоль) выделили 37 мг (70%) **4-иод-3-(4-хлорфенил)изоксазола (83)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 99-100°C [146].  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 7.48 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.78 (д,  $J=8.6$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.48 (с, 1 H,  $C(5)H_{изокс}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.4 ( $C_{изокс-I}$ ), 128.6 ( $C_{Ar}$ ), 129.3 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.5 ( $2CH_{Ar}$ ), 136.1 (C-Cl), 160.8 ( $C(5)H_{изокс}$ ), 162.4 ( $C_{изокс=N}$ ).

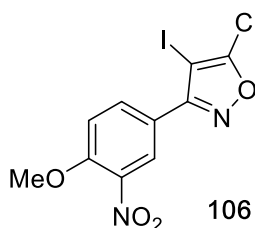


В результате реакции **5-(4-метилфенил)изоксазола** (30 мг, 0.19 ммоль) с  $Me_4NI$  (45 мг, 0.22 ммоль) и  $NOHSO_4$  (72 мг, 0.57 ммоль) выделили 40 мг (75%) **4-иод-5-(4-метилфенил)изоксазола (84)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 105-106°C.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 2.42 (с, 3 H, Me), 7.31 (д,  $J=8.1$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.94 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.27 (с, 1 H,  $C(3)H_{изокс}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 21.2 (Me), 51.0 ( $C_{изокс-I}$ ), 123.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 126.9 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 140.7 (C-Me), 156.4 ( $C(3)H_{изокс}$ ), 167.0 ( $C_{изокс-O}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{10}H_8INO$  285.9723; Найдено: 285.9719.

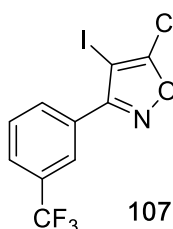


В результате реакции **3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (87)** (395 мг, 1.7 ммоль) с  $I_2$  (670 мг, 2.64 ммоль) и  $NO_2SO_3Cl$  (742 мг, 5.1 ммоль) выделили 450 мг (73%) **4-иод-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (88)** в виде серого аморфного порошка с т. пл. = 140-141°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.73 (т,  $J=7.8$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.17 (dq,  $J=7.8, 0.9$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.36 - 8.46 (м, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.74 (т,  $J=1.9$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.6 ( $C_{изокс-I}$ ), 123.4 ( $CH_{Ar}$ ), 125.3 ( $CH_{Ar}$ ), 129.6 ( $C_{Ar}$ ), 130.0 ( $CH_{Ar}$ ), 134.0 ( $CH_{Ar}$ ), 149.8 (C- $NO_2$ ), 159.9 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 162.9

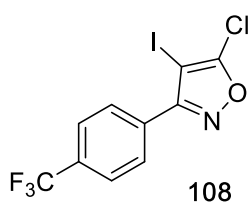
(C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 350.9028, 352.8999; Найдено 350.9022, 352.8992.



В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (99)** (7.38 г, 0.028 моль) с I<sub>2</sub> (11 г, 0.043 моль) и NOSO<sub>3</sub>Cl (12.65 г, 0.087 моль) выделили 6.4 г (58%) **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (106)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 173-174°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.00 (с, 3 H, OMe), 7.58 (д, J=8.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.04 (д,д, J=8.8, 2.2 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.29 (д, J=2.2 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 57.2 (OMe), 62.1 (C<sub>изокс</sub>-I), 115.2 (CH<sub>Ар</sub>), 119.7 (C<sub>Ар</sub>), 124.8 (CH<sub>Ар</sub>), 134.1 (CH<sub>Ар</sub>), 139.0 (C-NO<sub>2</sub>), 153.7 (C-OMe), 158.4 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 163.1 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 380.9134, 382.9105; Найдено 380.9142, 382.9111.

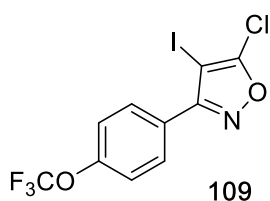


В результате реакции **3-(3-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (100)** (193 мг, 0.78 ммоль) с I<sub>2</sub> (297 мг, 1.17 ммоль) и NOSO<sub>3</sub>Cl (340 мг, 2.34 ммоль) выделили 230 мг (79%) **4-иод-3-(3-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (107)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 75-76°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 - 7.70 (м, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 7.80 (д, J=7.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.01 (д, J=7.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ар</sub>), 8.10 (с, 1 H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 57.4 (C<sub>изокс</sub>-I), 123.3 (к, J=272.6 Гц, CF<sub>3</sub>), 124.9 (CH<sub>Ар</sub>), 126.9 (CH<sub>Ар</sub>), 128.3 (C<sub>Ар</sub>), 129.0 (CH<sub>Ар</sub>), 130.9 (к, J=32.9 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 131.1 (CH<sub>Ар</sub>), 159.1 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 163.3 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>INO 373.9051, 375.9022; Найдено 373.9045, 375.9020.

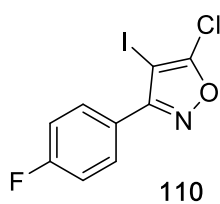


В результате реакции **3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (101)** (200 мг, 0.81 ммоль) с I<sub>2</sub> (310 мг, 1.22 ммоль) и NOSO<sub>3</sub>Cl (354 мг, 2.43 ммоль) выделили 200 мг (66%) **4-иод-3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (108)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 75-76°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.80 (д, J=7.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.96 (д, J=7.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 57.4 (C<sub>изокс</sub>-I), 123.3 (к, J=272.9 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.3 (к, J=3.7 Гц, 2CH<sub>Ар</sub>), 128.4 (2CH<sub>Ар</sub>), 131.0 (C<sub>Ар</sub>), 132.3 (к, J=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 158.2 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 163.4 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>INO 373.9051, 375.9022; Найдено 373.9041, 375.9025.

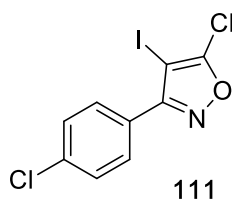




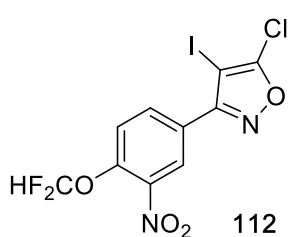
В результате реакции **3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлоризоксазола (102)** (534 мг, 2.0 ммоль) с  $I_2$  (762 мг, 3.0 ммоль) и  $NOSO_3Cl$  (873 мг, 6 ммоль) выделили 530 мг (67%) **4-иод-3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлоризоксазола (109)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 82-83°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.36 (д,  $J=8.5$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.86 (д,  $J=8.5$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.4 ( $C_{изокс-I}$ ), 120.0 (к,  $J=259.8$  Гц,  $OCF_3$ ), 120.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 126.0 ( $C_{Ar}$ ), 129.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 150.5 ( $C-OCF_3$ ), 158.9 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 163.3 ( $C_{изокс=N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{10}H_5ClI_2NO_2$  389.9000, 391.8971; Найдено 389.9012, 391.8985.



В результате реакции **3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (103)** (250 мг, 1.26 ммоль) с  $I_2$  (482 мг, 1.9 ммоль) и  $NOSO_3Cl$  (552 мг, 3.8 ммоль) выделили 270 мг (66%) **4-иод-3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (110)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 122-123°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.15 - 7.25 (м, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.74 - 7.87 (м, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.6 ( $C_{изокс-I}$ ), 115.6 (д,  $J=21.9$  Гц,  $2CH_{Ar}$ ), 123.6 (д,  $J=3.3$  Гц,  $C_{Ar}$ ), 130.0 (д,  $J=8.7$  Гц,  $2CH_{Ar}$ ), 158.7 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 163.6 ( $C_{изокс=N}$ ), 163.8 (д,  $J=251.4$  Гц, C-F). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_9H_5ClIFINO$  323.9083, 325.9054; Найдено 323.9081, 325.9056.

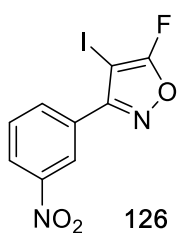


В результате реакции **5-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазола (104)** (346 мг, 1.62 ммоль) с  $I_2$  (617 мг, 2.43 ммоль) и  $NOSO_3Cl$  (707 мг, 4.86 ммоль) выделили 380 мг (69%) **4-иод-5-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазола (111)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 110-111°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.5 д (2H,  $J=8.4$  Гц,  $2CH_{Ar}$ ), 7.76 д (2H,  $J=8.4$  Гц,  $2CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.8 (C-I), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 137.0 ( $C_{Ar-Cl}$ ), 159.2 ( $C_{изокс-Cl}$ ), 163.9 ( $C_{изокс=N}$ ). ГХ-МС (EI, 70eV): кластер 339 (5), 341 (3), 343 (1)  $[M^+]$ ; кластер 304 (24), 306 (8)  $[M^+-Cl]$ ; кластер 177 (100), 179 (33)  $[M^+-Cl-I]$ . HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_9H_5Cl_2INO$  339.8787, 341.8758, 343.8728; Найдено 339.8784, 341.8757, 343.8731.

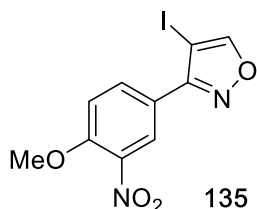


В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (105)** (528 мг, 1.82 ммоль) с  $I_2$  (692 мг, 2.7 ммоль) и  $NOSO_3Cl$  (793 мг, 5.4 ммоль) выделили 530 мг (70%) **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-иод-5-хлоризоксазола (112)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 112-113°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.71 (т,  $J=72.2$  Гц, 1 H,  $OCF_2H$ ), 7.56 (д,  $J=8.7$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.11 (д,  $J=2.2$ , 8.7 Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.46 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 56.9 ( $C_{изокс-I}$ ).

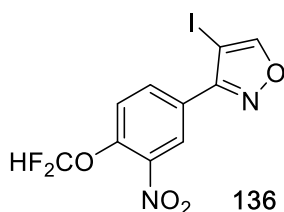
114.9 (т,  $J=267.2$  Гц, OCF<sub>2</sub>H), 123.0 (CH<sub>Ar</sub>), 125.2 (CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (CH<sub>Ar</sub>), 142.1 (C-NO<sub>2</sub>), 144.1 (C-OCF<sub>2</sub>H), 159.7 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 161.5 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 416.8946, 418.8916; Найдено 416.8943, 418.8902.



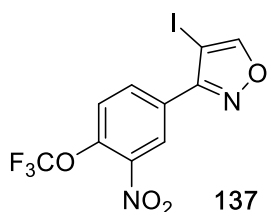
В результате реакции **3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (125)** (100 мг, 0.48 ммоль) с I<sub>2</sub> (183 мг, 0.72 ммоль) и NOSO<sub>3</sub>Cl (210 мг, 1.44 ммоль) выделили 90 мг (56%) **4-иод-3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (126)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 88-89°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.68 - 7.74 (м, 1 H), 8.15 (д.к,  $J=8.0, 1.0$  Hz, 1 H), 8.38 (д.д.д,  $J=8.0, 2.0, 1.0$  Hz, 1 H), 8.71 (т,  $J=2.0$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 31.2 (C<sub>изокс</sub>-I), 123.2 (CH<sub>Ar</sub>), 125.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH<sub>Ar</sub>), 148.3 (C-NO<sub>2</sub>), 163.1 (C<sub>изокс</sub>=N), 170.9 (C<sub>изокс</sub>-F). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -98.5 (C<sub>изокс</sub>-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 334.9323; Найдено 334.9316.



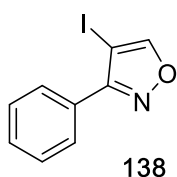
В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (132)** (7.8 г, 0.035 моль) с I<sub>2</sub> (13.5 г, 0.053 моль) и NOHSO<sub>4</sub> (13.5 г, 0.1 моль) выделили 10.3 г (84%) **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (135)** в виде красноватого аморфного порошка с т. пл. = 150-151°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.05 (с, 3 H, OMe), 7.23 (д,  $J=8.7$  Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.06 (д.д,  $J=8.7, 2.2$  Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.43 (с, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.50 (с, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.4 (OMe), 57.0 (C<sub>изокс</sub>-I), 113.4 (CH<sub>Ar</sub>), 119.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.8 (C-NO<sub>2</sub>), 133.7 (CH<sub>Ar</sub>), 153.8 (C-OMe), 158.5 (C<sub>изокс</sub>=N), 162.6 (C(5)<sub>изокс</sub>H). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 346.9523; Найдено 346.9513.



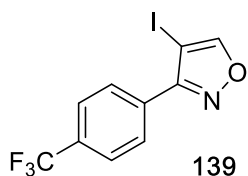
В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (133)** (1.47 г, 0.005 моль) с I<sub>2</sub> (2.2 г, 0.008 моль) и NOHSO<sub>4</sub> (2.2 г, 0.016 моль) выделили 1.67 г (76%) **4-иод-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (136)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 90-91°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.70 (т,  $J=72.4$ , 1 H, OCF<sub>2</sub>H), 7.55 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.13 (д.д,  $J=8.6, 2.2$  Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.48 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.54 (с, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.8 (C<sub>изокс</sub>-I), 115.0 (т,  $J=266.9$  Гц, OCF<sub>2</sub>H), 122.9 (CH<sub>Ar</sub>), 125.4 (CH<sub>Ar</sub>), 126.1 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (CH<sub>Ar</sub>), 142.0 (C-NO<sub>2</sub>), 143.8 (т,  $J=3.1$  Гц, C-OCF<sub>2</sub>H), 159.0 (C<sub>изокс</sub>=N), 163.0 (C(5)<sub>изокс</sub>H). HRMS (ESI) m/z: [M-H]<sup>-</sup> Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 380.9189; Найдено 380.9184.



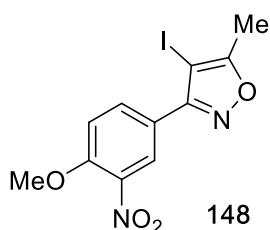
В результате реакции **3-(4-трифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (134)** (1.48 г, 0.0054 моль) с  $I_2$  (2.1 г, 0.0081 моль) и  $NOHSO_4$  (2.1 г, 0.0162 моль) выделили 1.54 г (71%) **4-иод-3-(4-трифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (137)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 54-55°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.61 (д,д,  $J=8.7$ , 1.4 Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.19 (д,д,  $J=8.7$ , 2.2 Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.55 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.56 (с, 1 H,  $C(5)H_{изокс}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 56.6 ( $C_{изокс-I}$ ), 119.7 (к,  $J=261.7$  Гц,  $OCF_3$ ), 122.8 ( $CH_{Ar}$ ), 125.6 ( $CH_{Ar}$ ), 127.5 ( $C_{Ar}$ ), 133.5 ( $CH_{Ar}$ ), 141.97 ( $C-NO_2$ ), 142.0 ( $C-OCF_3$ ), 158.8 ( $C_{изокс=N}$ ), 163.1 ( $C(5)_{изоксH}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{10}H_5F_3IN_2O_4$  400.9241; Найдено 400.9241.



В результате реакции **3-фенилизоксазола (128)** (250 мг, 1.73 ммоль) с  $I_2$  (660 мг, 2.6 ммоль) и  $NOHSO_4$  (660 мг, 5.2 ммоль) выделили 300 мг (64%) **4-иод-3-фенилизоксазола (138)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 88-89°C [98].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.44 - 7.59 (м, 3 H,  $3CH_{Ar}$ ), 7.78 - 7.88 (м, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.47 (с, 1 H,  $C(5)H_{изокс}$ ).

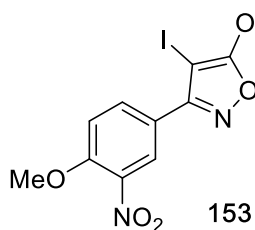


В результате реакции **3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (129)** (41 мг, 0.2 ммоль) с  $I_2$  (76 мг, 0.3 ммоль) и  $NOHSO_4$  (76 мг, 0.6 ммоль) выделили 40 мг (61%) **4-иод-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (139)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 53-54°C [98].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.78 (д,  $J=8.2$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 7.97 (д,  $J=8.2$  Гц, 2 H,  $2CH_{Ar}$ ), 8.52 (с, 1 H,  $C(5)H_{изокс}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 57.3 ( $C(4)_{изокс-I}$ ), 123.4 (к,  $J=272.6$  Гц,  $CF_3$ ), 125.2 (к,  $J=3.7$  Гц,  $2CH_{Ar}$ ), 128.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 131.0 ( $C_{Ar}$ ), 131.7 (к,  $J=32.6$  Гц,  $C-CF_3$ ), 160.7 ( $C_{изокс=N}$ ), 162.6 ( $C(5)H_{изокс}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{10}H_6F_3INO$  339.9441; Найдено 339.9432.



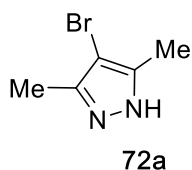
В результате реакции **5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (147)** (36 мг, 0.15 ммоль) с  $Me_4NI$  (37 мг, 0.18 ммоль) и  $NOHSO_4$  (58 мг, 0.45 ммоль) выделили 46 мг (84%) **4-иод-5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (148)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 157-158°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.56 (с, 3 H, Me), 4.04 (с, 3 H, OMe), 7.21 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.03 (д,д,  $J=8.8$ , 2.1 Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.39 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 12.5 (Me), 56.3 ( $C_{изокс-I}$ ), 56.8 (OMe), 113.3 ( $CH_{Ar}$ ), 120.8 ( $CH_{Ar}$ ), 125.4 ( $C_{Ar}$ ), 133.6 ( $CH_{Ar}$ ), 139.0 ( $C-NO_2$ ), 153.6 (C-

OMe), 160.0 ( $C_{\text{изокс=N}}$ ), 171.7 ( $C_{\text{изокс-Me}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{11}H_{10}IN_2O_4$  360.9680; Найдено 360.9685.

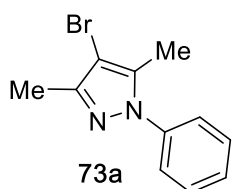


В результате реакции **5-дифторметокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (152)** (286 мг, 1.0 ммоль) с  $I_2$  (381 мг, 1.5 ммоль) и  $NOHSO_4$  (381 мг, 3.0 ммоль) выделили 310 мг (75%) **4-иод-5-дифторметокси-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (153)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 105-106°C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.04 (с, 3 H, OMe), 6.89 (т,  $J=70.7$  Гц, 1 H,  $OCF_2H$ ), 7.24 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.02 (д,д,  $J=8.8, 2.2$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ), 8.37 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 H,  $CH_{Ar}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 39.1 ( $C_{\text{изокс-I}}$ ), 56.4 (OMe), 113.5 ( $CH_{Ar}$ ), 114.2 (т,  $J=270.7$  Гц,  $OCF_2H$ ), 120.0 ( $C_{Ar}$ ), 125.2 ( $CH_{Ar}$ ), 133.4 ( $CH_{Ar}$ ), 139.0 (C- $NO_2$ ), 154.1 (C-OMe), 162.0 ( $C_{\text{изокс=N}}$ ), 166.3 (т,  $J=3.5$  Гц, C(5) $_{\text{изокс-OCF}_2H}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Вычислено для  $C_{11}H_8F_2IN_2O_5$  412.9440; Найдено 412.9431.

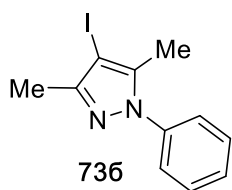
#### 4.7.2 Синтез 4-галогенпиразолов (72(a-в)-74(a-в), 85)



В результате реакции **3,5-диметил-1H-пиразола** (100 мг, 1.04 ммоль) с  $Me_4NBr$  (192 мг, 1.25 ммоль) и  $NOHSO_4$  (396 мг, 3.12 ммоль) выделили 173 мг (95%) **4-бром-3,5-диметил-1H-пиразола (72a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 123-124°C [147].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.25 (с, 2 $CH_3$ ), 12.5 уш.с (1H, NH);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.2 (2 $CH_3$ ), 94.2 (C-Br), 142.7 (2 $C-CH_3$ ).

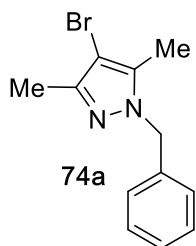


В результате реакции **3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола** (105 мг, 0.6 ммоль) с  $Me_4NBr$  (112 мг, 0.73 ммоль) и  $NOHSO_4$  (232 мг, 1.82 ммоль) выделили 145 мг (95%) **4-бром-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола (73a)** в виде желтого масла [147].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.28 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.29 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.30 - 7.48 (м, 5H, Ph);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.8 ( $CH_3$ ), 12.4 ( $CH_3$ ), 96.4 (CBr), 124.6 (2 $CH_{Ar}$ ), 127.8 ( $CH_{Ar}$ ), 129.2 (2 $CH_{Ar}$ ), 137.4 (C-N), 139.8 ( $C_{Ar}$ ), 147.5 ( $C_{\text{изокс=N}}$ );

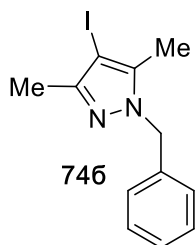


В результате реакции **3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола** (105 мг, 0.6 ммоль) с  $Me_4NI$  (146 мг, 0.73 ммоль) и  $NOHSO_4$  (232 мг, 1.82 ммоль) выделили 130 мг (72%) **4-иод-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола (73b)** в виде желтого масла [147].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.29 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.30 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.31 - 7.48 (м, 5H, Ph);  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 13.5 ( $CH_3$ ), 14.2 ( $CH_3$ ), 65.5 (C-I), 124.8 (2 $CH_{Ar}$ ), 127.9 ( $CH_{Ar}$ ), 129.2 (2 $CH_{Ar}$ ), 139.9 ( $C_{Ar}$ ), 140.8 (C-N), 150.7

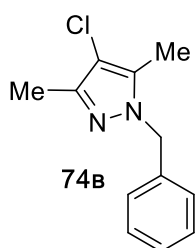
(C<sub>изоокс=N</sub>); ГХ-МС (EI, 70 eV, m/z (I<sub>rel</sub> (%))): 298 (50) [M<sup>+</sup>]; 297 (16) [M-H]<sup>+</sup>; 170 (18) [M-I-H]<sup>+</sup>; 130 (19); 127 (14); 118 (17); 77 (100) [Ph<sup>+</sup>].



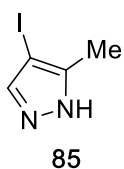
В результате реакции **1-бензил-3,5-диметил-1H-пиразола** (136 мг, 0.73 ммоль) с Me<sub>4</sub>NBr (135 мг, 0.88 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (278 мг, 2.19 ммоль) выделили 165 мг (85%) **1-бензил-4-бром-3,5-диметил-1H-пиразола (74a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 112-113°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.35 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (д, J=6.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.26 - 7.33 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.37 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.43 (д, J=6.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.46 - 7.54 (м, 5H, Ph), 8.02 (д, J=6.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.4 (CH<sub>2</sub>), 92.9 (CBr), 127.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 130.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 143.3 (C-N), 148.5 (C<sub>изоокс=N</sub>); Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>, %: C, 67.88; H, 4.40; N, 7.20; Найдено, %: C, 68.14; H, 4.34; N, 7.52.



В результате реакции **1-бензил-3,5-диметил-1H-пиразола** (130 мг, 0.7 ммоль) с Me<sub>4</sub>NI (169 мг, 0.84 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (267 мг, 2.1 ммоль) выделили 190 мг (87%) **1-бензил-4-иод-3,5-диметил-1H-пиразола (74б)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 120-121°C [148]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.36 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.26 - 7.32 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.35 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.42 - 7.53 (м, 6H, 6CH<sub>Ar</sub>), 7.99 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.6 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (C-I), 127.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.30 (CH<sub>Ar</sub>), 128.34 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.65 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.73 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 130.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 146.8 (C-N), 151.8 (C<sub>изоокс=N</sub>);



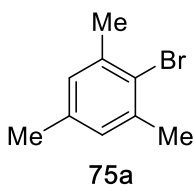
В результате реакции **1-бензил-3,5-диметил-1H-пиразола** (88 мг, 0.47 ммоль) с Me<sub>4</sub>NI (156 мг, 1.42 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (181 мг, 1.42 ммоль) выделили 90 мг (86%) **1-бензил-3,5-диметил-4-хлор-1H-пиразола (74в)** в виде белого аморфного порошка с т. пл. = 104-105°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.36 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.26 - 7.30 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.36 - 7.43 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.46 - 7.50 (м, 5H, Ph), 8.02 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.3 (CH<sub>2</sub>), 107.2 (CCl), 127.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 141.6 (C-N), 146.9 (C<sub>изоокс=N</sub>); ГХ-МС (EI, 70eV): кластер 344 (70), 346 (23) [M<sup>+</sup>]; кластер 343 (56), 345 (19) [M - H]<sup>+</sup>; кластер 267 (40), 269 (13) [M - Ph]<sup>+</sup>; 189 (22), 91 (100); Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>, %: C, 76.63; H, 4.97; N, 8.12; Найдено, %: C, 76.45; H, 4.80; N, 8.24.



В результате реакции **5-метил-1H-пиразола** (300 мг, 3.66 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (883 мг, 4.4 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (1394 мг, 11 ммоль) выделили 647 мг (85%) **4-иод-5-метил-1H-пиразола (85)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 110-111°C [149].

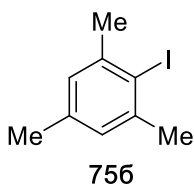
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 2.33 (с, 3H, Me), 7.55 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{пир}}$ ), 11.41 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.0 (Me), 59.3 ( $\text{C}_{\text{пир-I}}$ ), 140.1 ( $\text{CH}_{\text{пир}}$ ), 144.9 (C-Me).

#### 4.7.3 Синтез других галогенсодержащих соединений (**75(a-в)**-**80(a-в)**, **81**, **82**, **86**)



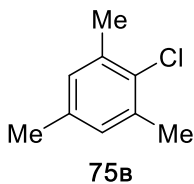
В результате реакции **1,3,5-триметилбензола** (180 мг, 1.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (277 мг, 1.8 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (572 мг, 4.5 ммоль) выделили 233 мг (78%)

**2-бром-1,3,5-триметилбензола (75a)** в виде бесцветной жидкости [150].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 6.91 (с, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 124.2 (CBr), 129.1 (2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 136.3 ( $\underline{\text{C}}$ -Me), 137.9 (2 $\underline{\text{C}}$ -Me).



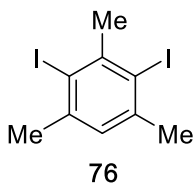
В результате реакции **1,3,5-триметилбензола** (50 мг, 0.42 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (101 мг, 0.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (159 мг, 1.25 ммоль) выделили 72 мг (70%)

**2-иод-1,3,5-триметилбензола (75b)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 28-30°C [151].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 6.90 (с, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 (2 $\text{CH}_3$ ), 103.9 (C-I), 127.6 (2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{Ар-Me}}$ ), 141.3 (2 $\text{C}_{\text{Ар-Me}}$ ).



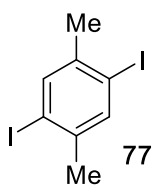
В результате реакции **1,3,5-триметилбензола** (60 мг, 0.5 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (164 мг, 1.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (190 мг, 1.5 ммоль) выделили 66 мг (86%)

**1,3,5-триметил-2-хлорбензола (75в)** в виде бесцветной жидкости [152].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 6.93 (с, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.2 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 128.8 (2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 133.7 (C-Cl), 135.1 ( $\underline{\text{C}}$ -Me), 135.4 (2 $\underline{\text{C}}$ -Me).

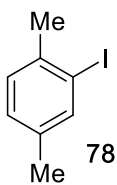


В результате реакции **1,3,5-триметилбензола** (50 мг, 0.42 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (202 мг, 0.5 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (159 мг, 1.25 ммоль) выделили 130 мг (84%)

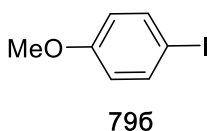
**2,4-диид-1,3,5-триметилбензола (76)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 82-83°C [153].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.93 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.99 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29.6 (2Me), 37.1 (Me), 102.8 (2C-I), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 141.4 (2C-Me), 143.0 (C-Me).



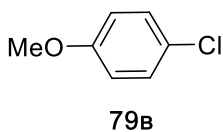
В результате реакции **1,4-диметилбензола** (100 мг, 0.94 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (453 мг, 2.25 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (358 мг, 2.82 ммоль) выделили 306 мг (91%) **1,4-дидод-2,5-диметилбензола (77)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 101-102°C [153].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 7.64 (с, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.6 ( $2\text{CH}_3$ ), 100.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar-I}}$ ), 138.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ).



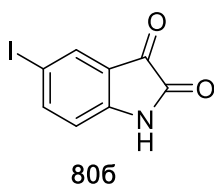
В результате реакции **1,4-диметилбензола** (353 мг, 3.33 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (804 мг, 4.0 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (1270 мг, 10.0 ммоль) выделили 727 мг (94%) **2-идод-1,4-диметилбензола (78)** в виде желтого масла [154].  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 2.30 (с, 3 H), 2.42 (с, 3 H), 7.07 (д,  $J=7.7$  Гц, 1 H), 7.14 (д,  $J=7.7$  Гц, 1 H), 7.68 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.9 (Me), 27.2 (Me), 100.7 (C-I), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.8 (C-Me), 137.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.9 (C-Me).



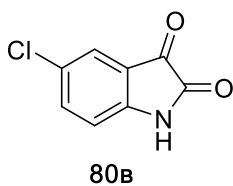
В результате реакции **анизола** (100 мг, 0.92 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (223 мг, 1.11 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (352 мг, 2.77 ммоль) выделили 190 мг (88%) **1-идод-4-метоксибензола (79б)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 50-52°C [155].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (с, 3H, OMe), 6.69 (д,  $J=8.7$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (д,  $J=8.7$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).



В результате реакции **анизола** (100 мг, 0.92 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (304 мг, 2.77 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (352 мг, 2.77 ммоль) выделили 103 мг (78%) **4-метокси-1-хлорбензола (79в)** в виде бесцветной жидкости [156].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (с, 3H, OMe), 6.83 (д,  $J=9.0$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.24 (д,  $J=9.0$  Гц, 2 H,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

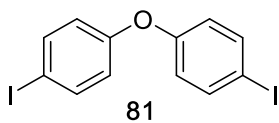


В результате реакции **изатина** (78 мг, 0.53 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (128 мг, 0.63 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (202 мг, 1.59 ммоль) выделили 117 мг (81%) **5-идодизатина (80б)** в виде красного порошка с т. пл. = 274-275°C [157].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6.73 (д,  $J=6.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.74 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 (д,  $J=6.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 11.09 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 85.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-I}}$ ), 114.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 145.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 150.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158.7 ( $\text{C}_2=\text{O}$ ), 183.1 ( $\text{C}_3=\text{O}$ ).

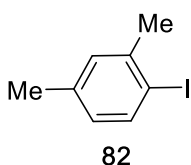


В результате реакции **изатина** (50 мг, 0.34 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (112 мг, 1.0 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (130 мг, 1.0 ммоль) выделили 45 мг (73%) **5-хлоризатина (80в)** в виде оранжевого порошка с т. пл. = 256-257°C [157].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (д,  $J=8.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.59 (д,  $J=8.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 11.13 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 113.9

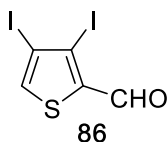
(CH<sub>Ar</sub>), 119.1 (C<sub>Ar</sub>), 124.1 (CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 137.3 (CH<sub>Ar</sub>), 149.3 (C<sub>Ar</sub>), 159.2 (C<sub>2</sub>=O), 183.4 (C<sub>3</sub>=O).



В результате реакции **дифенилового эфира** (70 мг, 0.41 ммоль) с Me<sub>4</sub>NI (198 мг, 1.0 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (157 мг, 1.23 ммоль) выделили 170 мг (98%) **4,4'-диоддифениловый эфир (81)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 140-141°C [158]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.77 (д, J=8.9, 4H, 4CH<sub>Ar</sub>), 7.63 (д, J=8.9, 4H, 4CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 86.2 (C-I), 120.7 (4CH<sub>Ar</sub>), 138.4 (4CH<sub>Ar</sub>), 156.3 (C-O).



В результате реакции **1,3-диметилбензола** (50 мг, 0.47 ммоль) с Me<sub>4</sub>NI (114 мг, 0.56 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (180 мг, 1.41 ммоль) выделили 93 мг (85%) **1-иод-2,4-диметилбензола (82)** в виде желтоватого масла [159]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (с, 3 H), 2.42 (с, 3 H), 6.72 (д, 1 H, J=8.0 Гц), 7.09 (с, 1 H), 7.69 (д, 1 H, J=8.0 Гц).



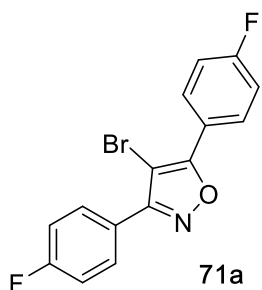
В результате реакции **(тиофен-1-ил)арбальдегида** (60 мг, 0.53 ммоль) с Me<sub>4</sub>NI (257 мг, 1.28 ммоль) и NOHSO<sub>4</sub> (203 мг, 1.6 ммоль) выделили 171 мг (88%) **(2,3-диодотиофен-1-ил)карбальдегида (86)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 145-146°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.53 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 9.75 (с, 1H, CHO); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 95.0 (C-I), 98.0 (C-I), 143.2 (CH<sub>Ar</sub>), 150.3 (C-CHO), 180.3 (HC=O); ГХ-МС (EI, 70 eV, m/z (I<sub>rel</sub> (%))): 364 (100) [M<sup>+</sup>]; 363 (58) [M - H]<sup>+</sup>; 208 (17) [M - I - CHO]<sup>+</sup>; 127 (16) [I<sup>+</sup>]; 81 (25) [C<sub>4</sub>HS]<sup>+</sup>; Вычислено для C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>I<sub>2</sub>OS, %: C, 16.50; H, 0.55; Найдено, %: C, 16.53; H, 0.57.

#### 4.8. One-pot синтез 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов 56(а-в), 57(а-в), 71(а-в) (общая методика).

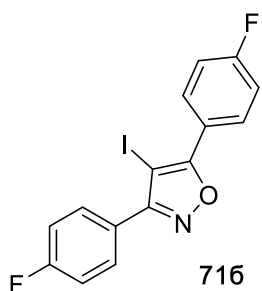
Диарилциклопропан (1 ммоль), нитрометан (10 мл) и NOHSO<sub>4</sub> (0.176 г, 1.5 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой и плотно закрывающейся пробкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.0—1.5 ч, затем добавляли дополнительное количество NOHSO<sub>4</sub> (0.117 г, 1 ммоль) и продолжали перемешивание до полной конверсии исходного циклопропана и промежуточно образующегося 3,5-диарил-4,5-дигидроизоксазола в соответствующий 3,5-диарил изоксазол (контроль ТСХ). Затем добавляли 1.2-3 ммоль тетраметиламмоний галогенида и дополнительное количество NOHSO<sub>4</sub> (0.351 г, 3 ммоль) и продолжали перемешивание. После завершения реакции смесь нейтрализовали 0.1 М



раствором  $\text{NaHCO}_3$  и органические соединения экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали 10% водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Продукты очищали перекристаллизацией из этанола: **56a** 259 мг (92%); **56b** 329 мг (92%); **56в** 252 мг (70%); **57a** 90 мг (70%); **57б** 159 мг (74%); **57в** 42 мг (92%).



В результате реакции **1,2-бис(4-фторфенил)циклопропана** (100 мг, 0.43 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NBr}$  (80 мг, 0.52 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (304 мг, 2.4 ммоль) выделили 136 мг (93%) **4-бром-3,5-бис(4-фторфенил)изоксазола (71a)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 184–185°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.18 - 7.26 (м, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.87 (д, д,  $J=8.9$ , 5.3 Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.12 (д, д,  $J=8.9$ , 5.3 Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 88.7 ( $\text{C}_{\text{изокс-Br}}$ ), 115.4 (д,  $J=26.5$  Гц), 115.7 (д,  $J=25.6$  Гц), 122.5 (д,  $J=3.5$  Гц), 123.4 (д,  $J=3.3$  Гц), 128.8 (д,  $J=8.6$  Гц), 130.2 (д,  $J=8.6$  Гц), 160.9 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 163.5 (д,  $J=253.2$  Гц), 163.6 (д,  $J=250.3$  Гц), 164.7 ( $\text{C}_{\text{изокс-O}}$ ). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NOF}_2\text{Br}$ , %: С 53.57; Н 2.38; N 4.17; Найдено, %: С 53.68; Н 2.55; N 4.22.



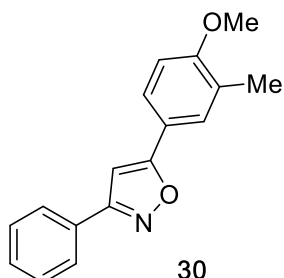
В результате реакции **1,2-бис(4-фторфенил)циклопропана** (100 мг, 0.44 ммоль) с  $\text{Me}_4\text{NI}$  (143 мг, 1.3 ммоль) и  $\text{NOHSO}_4$  (304 мг, 2.4 ммоль) выделили 94 мг (74%) **3,5-бис(4-фторфенил)-4-хлоризоксазола (71б)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 93–94°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.22 (т,  $J=8.7$  Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.23 (т,  $J=8.7$  Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.90 (д, д,  $J=8.7$ , 5.3 Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 (д, д,  $J=8.7$ , 5.3 Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 103.7 ( $\text{C}_{\text{изоксCl}}$ ), 115.6 (д,  $J=21.9$  Гц, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.8 д ( $J=22.1$  Гц, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.3 (д,  $J=3.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.0 (д,  $J=3.3$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (д,  $J=8.7$  Гц, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 (д,  $J=8.5$  Гц, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 159.5 ( $\text{C}_{\text{изокс=N}}$ ), 163.0 ( $\text{C}_{\text{изокс-O}}$ ), 163.5 (д,  $J=252.7$  Гц, C-F), 163.6 (д,  $J=250.8$  Гц, C-F). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}$  292.0335, 294.0306; Найдено: 292.0338, 294.0308.

#### 4.9. Синтез 3,5- и 3,4-диариллизоксазолов (общая методика).

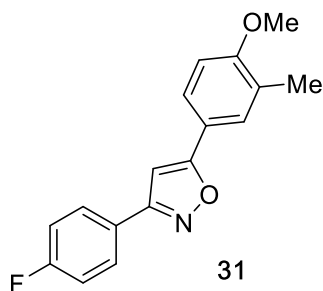
В круглодонную двугорлую колбу на 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и отводом для пропускания аргона, помещали 0.5 ммоль 3-арил-5-бром- или 3-арил-4-иодизоксазола, 1.5 ммоль  $\text{NaHCO}_3$ , 0.025 ммоль  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 0.6–1.0 ммоль арилборной кислоты, 8 мл ДМЭ и 4 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь трижды дегазировали/аргонировали по технологии Шленка, и кипятили при перемешивании 8 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ), реакционную смесь пропускали через

колонку-фильтр (элюент - этилацетат). Растворители отгоняли на роторном испарителе. 3,5- или 3,4-диарилизоксазол выделяли методом препаративной колоночной хроматографии (элюент - этилацетат : петролейный эфир = 1:10, или 1:3, или 3:2).

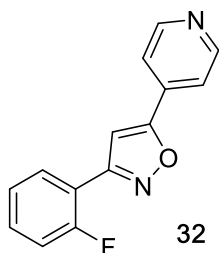
#### 4.9.1 Синтез 3,5-диарилизоксазолов (30-50, 52-55)



В результате реакции **5-бромфенилизоксазола (16)** (44 мг, 0.2 ммоль) с 3-метил-4-метоксифенилборной кислотой (66 мг, 0.4 ммоль) выделили 42 мг (80%) **5-(3-метил-4-метоксифенил)-3-фенилизоксазола (30)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 98-99°C.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (с, 3H, OMe), 6.70 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 6.89 (д,  $J=8.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.44-7.50 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.62 (уш.с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.66 (д.д,  $J=8.4, 1.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.80-7.90 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.3 (Me), 55.4 (OMe), 95.9 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 110.3 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 119.8 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 124.9 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 159.4 (C-OMe), 162.9 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 170.7 ( $\text{C}_{\text{изокс}}-\text{O}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  266.1176; Найдено 266.1180.

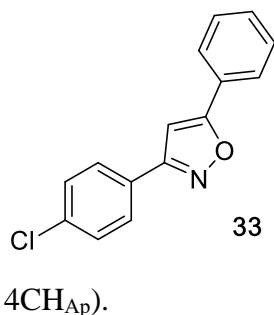


В результате реакции **5-бром-3-(4-фторфенил)изоксазола (13)** (50 мг, 0.20 ммоль) с 3-метил-4-метоксифенилборной кислотой (65 мг, 0.40 ммоль) выделили 40 мг (72%) **5-(3-метил-4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)изоксазола (31)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 123-124 °C.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.64 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 6.89 (д, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.6$  Гц), 7.15 (т, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.6$  Гц), 7.59 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.64 (д.д, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.5, 1.8$  Гц), 7.84 (д.д, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.6, 5.4$  Гц).  $^{13}\text{C ЯМР}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.0 (OMe), 95.4 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 109.6 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 115.5 (д,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=21.9$  Гц), 119.2 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 124.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 125.2 (д,  $\text{C}_{\text{Ар}}$ ,  $J=3.1$  Гц), 127.0 ( $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{CH}_3$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.3$  Гц), 159.0 (C-OMe), 161.5 (C=N), 163.3 (д,  $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{F}$ ,  $J=249.7$  Гц), 170.4 (C-O).  $^{19}\text{F ЯМР}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -110.9 (м,  $\text{C}_{\text{Ар}}-\text{F}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислен для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$  284.1081; Найдено 284.1088.

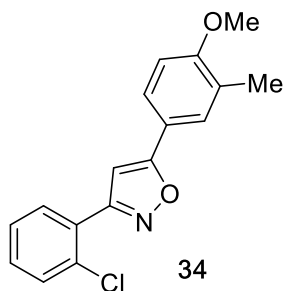


В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (70 мг, 0.29 ммоль) с 4-пиридинилборной кислотой (71 мг, 0.60 ммоль) выделили 28 мг (40%) **5-(4-пиридин-4-ил)-3-(2-фторфенил)изоксазола (32)** в виде желтоватых кристаллов с т. пл. = 122-123°C.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.17 (д,  $J=3.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ) 7.22 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.46 (м,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.70 (д,

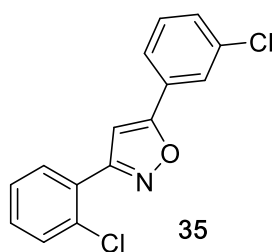
$J=5.0$  Гц, 2H, 2CH<sub>пир</sub>), 8.03 (т.д,  $J=7.6$ , 1.64 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 8.76 (д,  $J=5.0$  Гц, 2H, CH<sub>пир</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 102.2 (д,  $J=9.6$  Гц, CH<sub>изокс</sub>), 116.0 (д,  $J=21.9$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 116.1 (д,  $J=11.6$  Гц, C<sub>Ар</sub>), 119.1 (2CH<sub>пир</sub>), 124.4 (д,  $J=3.7$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 128.6 (д,  $J=2.8$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 131.7 (д,  $J=8.7$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 133.6 (C<sub>пир</sub>), 150.4 (2CH<sub>пир</sub>), 158.2 (C=N), 160.1 (д,  $J=251.6$  Гц, C<sub>Ар</sub>-F), 167.2 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.4 (м, C<sub>Ар</sub>-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O: 241.0772; Найдено: 241.0779;



В результате реакции **5-бром-3-(4-хлорфенил)изоксазола (19)** (50 мг, 0.19 ммоль) с фенилборной кислотой (49 мг, 0.40 ммоль) выделили 34 мг (70%) **5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола (33)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 177-178°C [ $160$ ]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.81 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.49 (м, 5H, 5CH<sub>Ар</sub>), 7.81 (м, 4H, 4CH<sub>Ар</sub>).

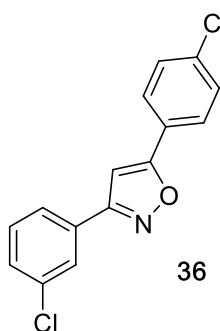


В результате реакции **5-бром-3-(2-хлорфенил)изоксазола 16** (50 мг, 0.19 ммоль) с 3-метил-4-метоксифенилборной кислотой (64 мг, 0.40 ммоль) выделили 36 мг (50%) **5-(3-метил-4-метоксифенил)-3-(2-хлорфенил)изоксазола (34)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 124 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.85 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 6.91 (д,  $J=8.5$  Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.36 – 7.41 (м, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.50 – 7.55 (м, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.61 (уш.с, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.68 (д.д,  $J=8.5$ , 1.9 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.79 (д.д,  $J=7.0$ , 2.3 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.9 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (OMe), 98.9 (CH<sub>изокс</sub>), 109.6 (CH<sub>Ар</sub>), 119.3 (C<sub>Ар</sub>), 124.5 (CH<sub>Ар</sub>), 126.7 (CH<sub>Ар</sub>), 127.0 (C<sub>Ар</sub>), 127.8 (CH<sub>Ар</sub>), 128.2 (C<sub>Ар</sub>), 130.0 (CH<sub>Ар</sub>), 130.3 (CH<sub>Ар</sub>), 130.6 (CH<sub>Ар</sub>), 132.5 (C<sub>Ар</sub>-Cl), 159.0 (C-OMe), 161.1 (C=N), 169.6 (C-O). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>: 300.0786, 302.0756; Найдено: 300.0782, 302.0749.



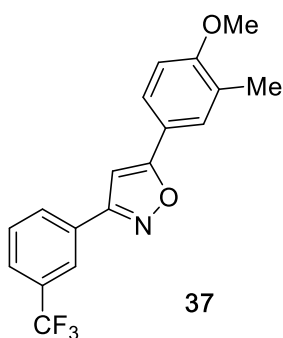
В результате реакции **5-бром-3-(2-хлорфенил)изоксазола (17)** (50 мг, 0.19 ммоль) с 3-хлорфенилборной кислотой (60 мг, 0.40 ммоль) выделили 47 мг (83%) **3-(2-хлорфенил)-5-(3-хлорфенил)изоксазола (35)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 85-86 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.02 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.35-7.45 (м, 4H, 4CH<sub>Ар</sub>), 7.52 (д.д,  $J=7.8$ , 1.4 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.71-7.76 (м, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.80 (д.д,  $J=7.2$ , 2.1 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.83 (уш.с, 1H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 101.2 (CH<sub>изокс</sub>), 123.5 (CH<sub>Ар</sub>), 125.5 (CH<sub>Ар</sub>), 126.8 (CH<sub>Ар</sub>), 127.7 (C<sub>Ар</sub>), 128.6 (C<sub>Ар</sub>), 129.8 (CH<sub>Ар</sub>), 130.0 (CH<sub>Ар</sub>), 130.1 (CH<sub>Ар</sub>), 130.56

(CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 132.5 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 134.7 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 161.3 (C=N), 167.8 (C-O). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO: 290.0134, 292.0104; Найдено: 290.0128, 292.0096.



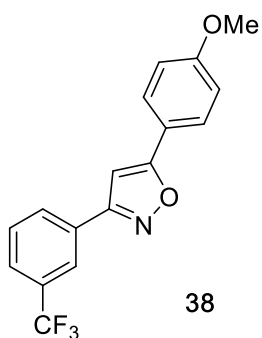
В результате реакции **5-бром-3-(3-хлорфенил)изоксазола (18)** (50 мг, 0.19 ммоль) с 3-фторфенилборной кислотой (60 мг, 0.4 ммоль) выделили 36 мг (66%) **3-(3-хлорфенил)-5-(4-хлорфенил)изоксазола (36)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 143-144°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.80 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.45 (м, 4H, 4CH<sub>Ar</sub>), 7.75 (м, 3H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.85 (с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 97.3 (CH<sub>изокс</sub>), 124.5 (CH<sub>Ar</sub>), 125.2 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.9

(CH<sub>Ar</sub>), 130.2 (C<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 136.1 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 161.6 (C=N), 169.2 (C-O). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO 290.0134, 292.0105, 294.0075; Найдено 290.0135, 292.0103, 294.0078.



В результате реакции **5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (22)** (50 мг, 0.17 ммоль) с 3-метил-4-метоксифенилборной кислотой (57 мг, 0.34 ммоль) выделили 38 мг (67%) **5-(3-метил-4-метоксифенил)-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (37)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 129-130°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.72 (с, CH<sub>изокс</sub>), 6.90 (д, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=8.5

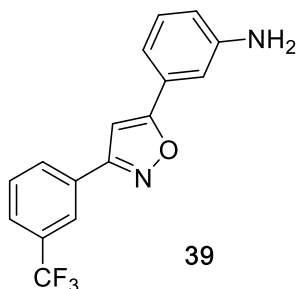
Гц), 7.60-7.72 (м, 4H, 4CH<sub>Ar</sub>), 8.06 (д, J=7.8 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 8.11 (уш.с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.9 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (OMe), 95.3 (CH<sub>изокс</sub>), 109.6 (CH<sub>Ar</sub>), 119.0 (C<sub>Ar</sub>), 123.2 (к, J=3.8 Гц, CH<sub>Ar</sub>), 123.5 (к, J=272.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 124.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (к, J=3.8 Гц, CH<sub>Ar</sub>), 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (C-CH<sub>3</sub>), 130.8 (к, J=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 159.2 (C-OMe), 161.3 (C=N), 170.9 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -62.8 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 334.1049; Найдено: 334.1063.



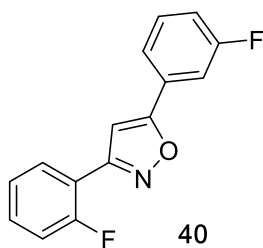
В результате реакции **5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (22)** (50 мг, 0.17 ммоль) с 4-метоксифенилборной кислотой (52 мг, 0.34 ммоль) выделили 30 мг (56%) **5-(4-метоксифенил)-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (38)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 139-140°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (с, 3H, OMe), 6.74 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.00 (д, J=8.9 Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.60 (т, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.71 (д, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.78 (д, J=8.9 Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 8.06

(д, J=7.8 Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.11 (уш.с, 1H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.4 (OMe), 95.9

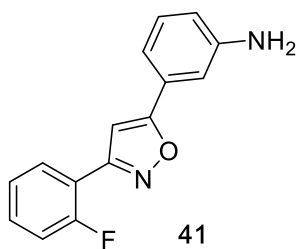
(CH<sub>изокс</sub>), 114.1 (C<sub>Аp</sub>), 114.4 (2CH<sub>Аp</sub>), 123.6 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 123.8 (к,  $J=272.4$  Гц, CF<sub>3</sub>), 126.5 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 127.5 (2CH<sub>Аp</sub>), 127.7 (C<sub>Аp</sub>), 129.9 (к, 1.5 Гц, CH<sub>Аp</sub>), 130.1 (CH<sub>Аp</sub>), 131.4 (к,  $J=32.8$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 161.3 (C-OMe), 161.7 (C=N), 171.0 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -62.8 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 320.0893; Найдено: 320.0886.



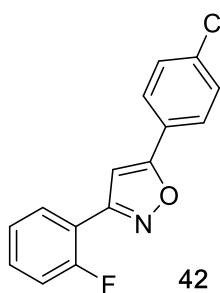
В результате реакции **5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (22)** (78 мг, 0.28 ммоль) с 3-аминофенилборной кислотой (76 мг, 0.56 ммоль) выделили 50 мг (62%) **5-(3-аминофенил)-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (39)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 173-174°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.79 (д,  $J=7.8$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 6.82 (с, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.24 (м, 3H, 3CH<sub>Аp</sub>), 7.62 (м, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 7.72 (д,  $J=7.8$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 8.07 (д,  $J=7.8$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 8.11 (с, 1H, CH<sub>Аp</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 95.3 (CH<sub>изокс</sub>), 111.5 (CH<sub>Аp</sub>), 115.8 (CH<sub>Аp</sub>), 116.7 (CH<sub>Аp</sub>), 123.2 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 123.5 (к,  $J=276.1$  Гц, CF<sub>3</sub>), 126.2 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 124.7 (C<sub>Аp</sub>), 127.8 (C<sub>Аp</sub>), 129.1 (CH<sub>Аp</sub>), 129.6 (к,  $J=11.2$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 129.6 (CH<sub>Аp</sub>), 131.0 (к,  $J=32.6$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 146.6 (C<sub>Аp</sub>-NH<sub>2</sub>), 161.3 (C=N), 170.9 (C-O). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 305.0896; Найдено: 305.0889;



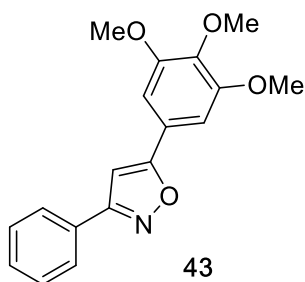
В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (150 мг, 0.62 ммоль) с 3-фторфенилборной кислотой (173 мг, 1.24 ммоль) выделили 123 мг (78%) **3-(2-фторфенил)-5-(3-фторфенил)изоксазола (40)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 86-87°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.99 (д,  $J=3.42$  Гц, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.19 (м, 3H, 3CH<sub>Аp</sub>), 7.44 (м, 2H, 2CH<sub>Аp</sub>), 7.53 (д.д,  $J=9.4, 1.3$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 7.61 (д,  $J=7.6$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>), 8.04 (т,  $J=7.6$  Гц, 1H, CH<sub>Аp</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 102.2 (д,  $J=9.2$  Гц, CH<sub>изокс</sub>), 112.4 (д,  $J=23.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 116.0 (д,  $J=21.7$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 116.5 (д,  $J=12.0$  Гц, C<sub>Аp</sub>), 116.7 (д,  $J=21.2$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 121.1 (д,  $J=3.3$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 124.2 (д,  $J=3.5$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 128.6 (д,  $J=2.8$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 128.8 (д,  $J=8.3$  Гц, C<sub>Аp</sub>), 130.3 (д,  $J=8.3$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 131.4 (д,  $J=8.9$  Гц, CH<sub>Аp</sub>), 158.0 (д,  $J=1.8$  Гц, C=N), 159.4 (д, C<sub>Аp</sub>-F,  $J=251.6$  Гц), 162.5 (д, C<sub>Аp</sub>-F,  $J=247.1$  Гц), 168.5 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -111.6 (м, C<sub>Аp</sub>-F), -114.3 (м, C<sub>Аp</sub>-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NO: 258.0725; Найдено: 258.0733.



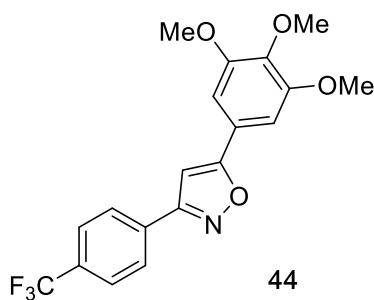
В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (70 мг, 0.29 ммоль) с 3-аминофенилборной кислотой (79 мг, 0.60 ммоль) выделили 70 мг (95%) **5-(3-аминофенил)-3-(2-фторфенил)изоксазола (41)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 107-108°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.76 (д, J=6.6 Гц, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 6.92 (уш.с, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.22 (м, 5H, 5CH<sub>Ар</sub>), 7.43 (д, J=5.6 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 8.03 (т, J=7.2 Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.6 (д, J=9.0 Гц, CH<sub>изокс</sub>), 111.5 (CH<sub>Ар</sub>), 115.8 (CH<sub>Ар</sub>) 116.0 (д, J=21.9 Гц, CH<sub>Ар</sub>) 116.5 (CH<sub>Ар</sub>), 116.8 (д, J=11.6 Гц, C<sub>Ар</sub>), 124.2 (д, J=3.5 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 127.8 (C<sub>Ар</sub>), 128.7 (д, J=2.8 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 129.6 (CH<sub>Ар</sub>), 131.2 (д, J=8.7 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 146.6 (C<sub>Ар</sub>-NH<sub>2</sub>), 157.9 (C=N), 159.8 (J=251.7 Гц, C<sub>Ар</sub>-F), 170.1 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.2 (м, C<sub>Ар</sub>-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O: 255.0928; Найдено: 255.0924;



В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (50 мг, 0.20 ммоль) с 4-хлорфенилборной кислотой (49 мг, 0.40 ммоль) выделили 25 мг (60%) **3-(2-фторфенил)-5-(4-хлорфенил)изоксазола (42)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 138-139°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.96 (д, J=3.4 Гц, 1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.23 (м, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.45 (м, 3H, 3CH<sub>Ар</sub>), 7.77 (д.д, J=8.6, 2.1 Гц, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 8.03 (м, 1H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 99.9 (д, J=9.2 Гц, CH<sub>изокс</sub>), 116.0 (д, J=21.8 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 116.5 (д, J=11.6 Гц, C<sub>Ар</sub>), 124.3 (д, J=3.5 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 125.4 (C<sub>Ар</sub>), 126.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 128.6 (д, J=2.8 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 128.9 (2CH<sub>Ар</sub>), 131.4 (д, J=8.7 Гц, CH<sub>Ар</sub>), 135.9 (C<sub>Ар</sub>-Cl), 158.0 (C=N), 159.9 (д, J=251.6 Гц, C<sub>Ар</sub>-F), 168.7 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.3 (м, C<sub>Ар</sub>-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FCINO 274.0429, 276.0401; Найдено 274.0425, 276.0400.

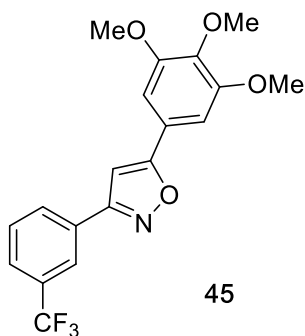


В результате реакции **5-бром-3-фенилизоксазола (16)** (50 мг, 0.22 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (95 мг, 0.44 ммоль) выделили 62 мг (90%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-фенилизоксазола (43)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 145 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.91 (с, 3H, OMe), 3.93 (с, 6H, 2OMe), 6.77 (с, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.04 (с, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.42 - 7.51 (м, 3H, 3CH<sub>Ар</sub>), 7.83 - 7.89 (м, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 96.8 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 122.4 (C<sub>Ар</sub>), 126.4 (2CH<sub>Ар</sub>), 128.5 (2CH<sub>Ар</sub>), 128.6 (C<sub>Ар</sub>), 129.6 (CH<sub>Ар</sub>), 139.4 (C-OMe), 153.2 (2C-OMe), 162.6 (C=N), 169.8 (C-O). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 312.1230; Найдено: 312.1226.



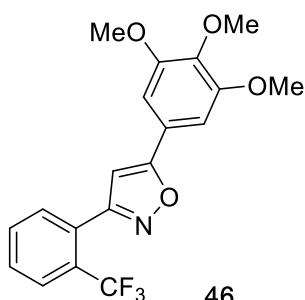
44

В результате реакции **5-бром-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (23)** (30 мг, 0.11 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (46 мг, 0.22 ммоль) выделили 36 мг (93%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (44)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 133 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (с, 3H, OMe), 3.95 (с, 6H, 2OMe), 6.81 (с, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.05 (с, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.73 (д,  $J=8.2$  Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.98 (д,  $J=8.2$  Гц, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 96.7 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.1 (C<sub>Ar</sub>), 123.4 (к,  $J=274.0$  Гц, CF<sub>3</sub>), 125.5 (к,  $J=3.7$  Гц, 2CH<sub>Ar</sub>), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.4 (к,  $J=33.0$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 132.1 (C<sub>Ar</sub>), 139.7 (C-OMe), 153.3 (2C-OMe), 161.5 (C=N), 170.4 (C-O).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -62.91 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 380.1104; Найдено: 380.1092.



45

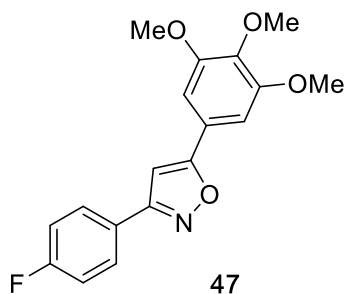
В результате реакции **5-бром-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (22)** (50 мг, 0.18 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (76 мг, 0.36 ммоль) выделили 52 мг (80%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(3-трифторметилфенил)изоксазола (45)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 65-66 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (с, 3H, OMe), 3.94 (с, 6H, 2OMe), 6.81 (с, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.04 (с, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (т,  $J=7.7$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.70 (д,  $J=7.7$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.06 (д,  $J=7.7$  Гц, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.09 (уш.с, 1H, CH<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8 (2OMe), 60.6 (OMe), 96.6 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.1 (C<sub>Ar</sub>), 123.2 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Ar</sub>), 123.4 (к,  $J=272.2$  Гц, CF<sub>3</sub>), 126.2 (к,  $J=3.8$  Гц, CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 131.0 (к,  $J=32.8$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 139.6 (C-OMe), 153.3 (2C-OMe), 161.4 (C=N), 170.4 (C-O) (1 сигнал наложился на другие).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -62.85 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 380.1104; Найдено: 380.1092.



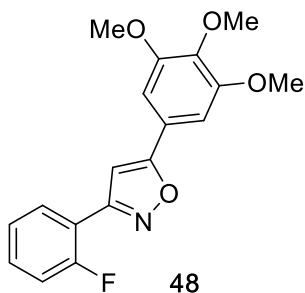
46

В результате реакции **5-бром-3-(2-трифторметилфенил)изоксазола (21)** (30 мг, 0.11 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (46 мг, 0.22 ммоль) выделили 24 мг (64%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(2-трифторметилфенил)изоксазола (46)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 110-111 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (с, 3H, OMe), 3.95 (с, 6H, 2OMe), 6.66 (с, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.06 (с, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.57-7.65 (м, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.65-7.70 (м, 2H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.83 (д, 1H, CH<sub>Ar</sub>,  $J=7.7$  Гц).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 100.1 (к,  $J=3.0$  Гц, C(4)<sub>изокс</sub>), 102.8 (2CH<sub>Ар</sub>), 122.2 (C<sub>Ар</sub>), 123.3 (к,  $J=273.9$  Гц, CF<sub>3</sub>), 126.1 (к,  $J=5.3$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 127.9 (к,  $J=2.0$  Гц, C<sub>Ар</sub>), 128.4 (к,  $J=31.3$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 129.4 (CH<sub>Ар</sub>), 131.3 (CH<sub>Ар</sub>), 131.5 (CH<sub>Ар</sub>), 139.5 (C-OMe), 153.3 (2C-OMe), 161.7 (C=N), 169.3 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -58.08 (с, CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 380.1104; Найдено: 380.1095.

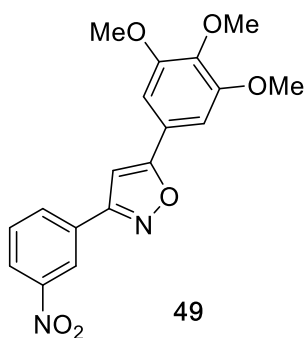


В результате реакции **5-бром-3-(4-фторфенил)изоксазола (13)** (50 мг, 0.21 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (89 мг, 0.42 ммоль) выделили 32 мг (70%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-фторфенил)изоксазола (47)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 134-135°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.90 (с, 3H, OMe), 3.93 (с, 6H, 2OMe), 6.73 (с, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.03 (с, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.15 (т,  $J=8.6$  Гц, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.84 (д.д,  $J=8.6, 5.3$  Гц, 2H, 2CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.8 (2OMe), 60.6 (OMe), 96.6 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 115.6 (д,  $J=21.9$  Гц, 2CH<sub>Ар</sub>), 122.3 (C<sub>Ар</sub>), 124.8 (д,  $J=3.1$  Гц, C<sub>Ар</sub>), 128.3 (д,  $J=8.3$  Гц, 2CH<sub>Ар</sub>), 139.5 (C-OMe), 153.2 (2C-OMe), 161.7 (C=N), 163.4 (д,  $J=250.1$  Гц, CF), 169.9 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -110.49 (м, C-F<sub>ар</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>: 330.1136; Найдено: 330.1129.

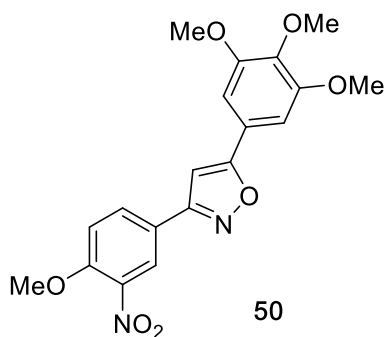


В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (50 мг, 0.21 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (89 мг, 0.42 ммоль) выделили 36 мг (81%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(2-фторфенил)изоксазола (48)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 114-115°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.91 (с, 3H, OMe), 3.95 (с, 6H, 2OMe), 6.91 (д,  $J=3.5$  Гц, 1H, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.20 (д.д,  $J=11.0, 8.4$  Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.26 (т,  $J=7.6$  Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 7.40 - 7.48 (м, 1H, CH<sub>Ар</sub>), 8.04 (т.д,  $J=7.6, 1.6$  Гц, 1H, CH<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 99.3 (д,  $J=9.4$  Гц, C(4)<sub>изокс</sub>), 102.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 116.0 (д,  $J=21.8$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 116.7 (д,  $J=12.0$  Гц, C<sub>Ар</sub>), 122.4 (C<sub>Ар</sub>), 124.2 (д,  $J=3.3$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 128.7 (д,  $J=2.6$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 131.3 (д,  $J=8.7$  Гц, CH<sub>Ар</sub>), 139.4 (C-OMe), 153.2 (2C-OMe), 158.0 (C=N), 159.9 (д, CF,  $J=251.2$  Гц), 169.7 (C-O). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.39 (м, C-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>: 330.1136; Найдено: 330.1120.

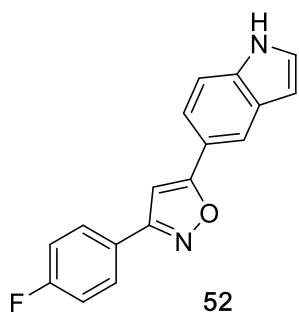




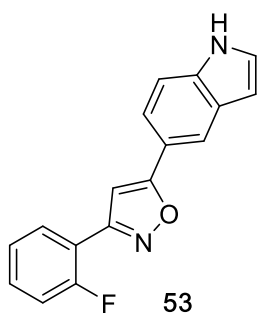
В результате реакции **5-бром-3-(3-нитрофенил)изоксазола (24)** (70 мг, 0.26 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (110 мг, 0.52 ммоль) выделили 50 мг (54%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(3-нитрофенил)изоксазола (49)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 195 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (с, 3Н, ОМе), 3.97 (с, 6Н, 2ОМе), 6.87 (с, 1Н, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.07 (с, 2Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.69 (т, 1Н,  $J=8.0$  Гц), 8.27 (д, 1Н, CH<sub>Ар</sub>,  $J=8.0$  Гц), 8.32 (д, 1Н, CH<sub>Ар</sub>,  $J=8.0$  Гц), 8.67 (уш.с, 1Н, CH<sub>Ар</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.9 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 96.6 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.8 (2CH<sub>Ар</sub>), 121.4 (CH<sub>Ар</sub>), 121.9 (C<sub>Ар</sub>), 124.2 (CH<sub>Ар</sub>), 129.7 (CH<sub>Ар</sub>), 130.5 (C<sub>Ар</sub>), 132.1 (CH<sub>Ар</sub>), 139.8 (C-ОМе), 148.2 (C-NO<sub>2</sub>), 153.3 (2C-ОМе), 160.8 (C=N), 170.8 (C-O). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ : 357.1081; Найдено: 357.1071.



В результате реакции **5-бром-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (15)** (50 мг, 0.17 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (71 мг, 0.34 ммоль) выделили 32 мг (50%) **5-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (50)** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. = 200-205 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (с, 3Н, ОМе), 3.96 (с, 6Н, 2ОМе), 4.04 (с, 3Н, ОМе), 6.78 (с, 1Н, C(4)<sub>изокс</sub>), 7.06 (с, 2Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.21 (д,  $J=8.8$  Гц, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.12 (д.д,  $J=8.8$ , 2.1 Гц, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.31 (д, 1Н, CH<sub>Ар</sub>, 2.1 Гц).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.9 (2ОМе), 56.4 (ОМе), 60.6 (ОМе), 96.3 (C(4)<sub>изокс</sub>), 102.8 (2CH<sub>Ар</sub>), 113.7 (CH<sub>Ар</sub>), 121.4 (C<sub>Ар</sub>), 122.0 (C<sub>Ар</sub>), 123.8 (CH<sub>Ар</sub>), 131.8 (CH<sub>Ар</sub>), 139.3 (C-NO<sub>2</sub>), 139.7 (C-ОМе), 153.3 (2C-ОМе), 153.7 (C-ОМе), 160.4 (C=N), 170.5 (C-O). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ : 387.1186; Найдено: 387.1174.

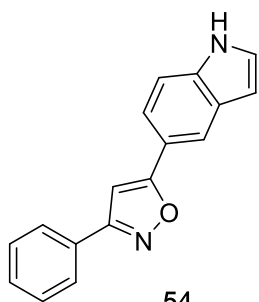


В результате реакции **5-бром-3-(4-фторфенил)изоксазола (13)** (34 мг, 0.14 ммоль) с 5-индолилборной кислотой (45 мг, 0.28 ммоль) выделили 24 мг (66%) **5-(5-индолил)-3-(4-фторфенил)изоксазола (52)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 180 °С [161].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.67 (м, 1Н, CH<sub>инд</sub>), 6.75 (с, 1Н, CH<sub>изокс</sub>), 7.18 (т,  $J=8.5$  Гц, 2Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.29 (м, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.49 (д,  $J=8.5$  Гц, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.68 (д.д,  $J=8.5$ , 1.2 Гц, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.88 (д.д,  $J=8.5$ ,  $J=5.4$  Гц, 2Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.17 (с, 1Н, CH<sub>Ар</sub>), 8.37 (уш.с, 1Н, NH). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 279.0928; Найдено: 279.0930.



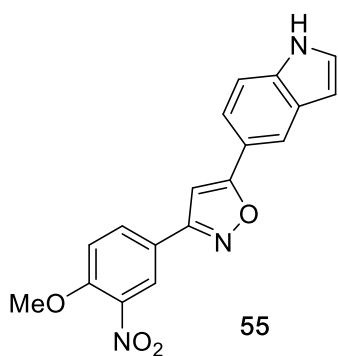
53

В результате реакции **5-бром-3-(2-фторфенил)изоксазола (20)** (50 мг, 0.21 ммоль) с 5-индолилборной кислотой (67 мг, 0.42 ммоль) выделили 50 мг (85%) **5-(5-индолил)-3-(2-фторфенил)изоксазола (53)** в виде коричневых кристаллов с т. пл. = 124-125°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.66 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{инд}}$ ), 6.97 (д,  $J=3.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.25 (м, 3H,  $3\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.46 (м, 2H,  $2\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.69 (д,  $J=9.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.07 (т.д,  $J=7.6, 1.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.20 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.63 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 98.2 (д,  $J=8.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 103.0 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 111.4 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 116.0 (д,  $J=21.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 117.0 (д,  $\text{C}_{\text{Ар}}$ ,  $J=12.0$  Гц), 118.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 119.0 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 119.7 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 124.2 (д,  $J=3.5$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 128.8 (д,  $J=3.0$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 131.2 (д,  $J=8.5$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 158.0 (C=N), 159.8 (д,  $J=251.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{Ар}}\text{-F}$ ), 171.7 (C-O).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -113.9 (м,  $\text{C}_{\text{Ар}}\text{-F}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 279.0928; Найдено: 279.0926.



54

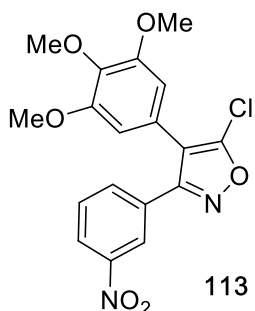
В результате реакции **5-бром-3-фенилизоксазола (16)** (70 мг, 0.31 ммоль) с 5-индолилборной кислотой (100 мг, 0.62 ммоль) 96 мг (99%) **5-(5-индолил)-3-фенилизоксазола (54)** в виде серого аморфного порошка с т. пл. = 163-164°C [162].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.67 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{инд}}$ ), 6.80 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.30 (м, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.49 (м, 4H,  $4\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.70 (д,  $J=7.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.90 (д.д,  $J=7.5, 1.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.18 (уш.с,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.40 (уш.с, 1H, NH). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 261.1027; Найдено: 261.1022.



55

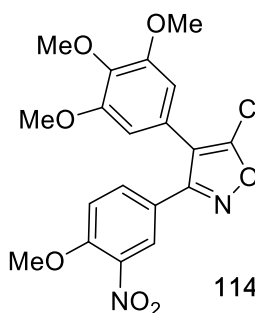
В результате реакции **5-бром-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (15)** (54 мг, 0.18 ммоль) с 5-индолилборной кислотой (58 мг, 0.36 ммоль) выделили 50 мг (83%) **5-(5-индолил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (55)** в виде серого аморфного порошка с т. пл. = 170-171°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.00 (с, 3H, OMe), 6.57 (уш.с, 1H,  $\text{CH}_{\text{инд}}$ ), 7.47 (т,  $J=2.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.50 - 7.67 (м, 4H,  $3\text{CH}_{\text{Ар}}+1\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 8.12 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.19 (д.д,  $J=8.7, 2.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 8.40 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 11.44 (уш.с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 57.0 (OMe), 96.5, 102.2, 112.3, 115.2, 118.0, 118.1, 118.9, 121.3, 123.0, 127.3, 127.8, 132.3, 136.9, 139.5 ( $\text{C}_{\text{Ар}}\text{-NO}_2$ ), 153.1 (C-OMe), 160.7 (C=N), 172.0 (C-O). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$  336.0979; Найдено 336.0987.

#### 4.9.2 Синтез 3,4-диарилизоксазолов (113-120, 127, 140-142, 149, 154)



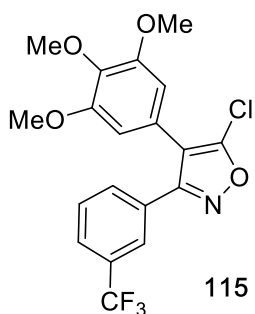
113

В результате реакции **4-иод-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (88)** (100 мг, 0.29 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (73 мг, 0.34 ммоль) выделили 54 мг (48%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (113)** в виде серого порошка с т. пл. = 142-143°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.76 (с, 6 H), 3.90 (с, 3 H), 6.46 (с, 2 H), 7.57 (т, J=8.0 Гц, 1 H), 7.77 (д, J=8.0 Гц, 1 H), 8.28 (д, J=8.1 Гц, 1 H), 8.45 (с, 1 H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.2 (2OMe), 61.0 (OMe), 106.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 114.8 (C<sub>Ar</sub>), 122.0 (C(4)<sub>изокс</sub>), 123.2 (CH<sub>Ar</sub>), 124.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.9 (C<sub>Ar</sub>), 134.0 (CH<sub>Ar</sub>), 138.7 (C-OMe), 148.3 (C-NO<sub>2</sub>), 153.0 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 153.7 (2C-OMe), 160.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 391.0692, 393.0662; Найдено 391.0696, 393.0672.



114

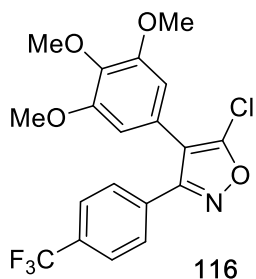
В результате реакции **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (106)** (5 г, 0.013 моль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (3.33 г, 0.34 моль) выделили 4.4 г (80%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (114)** в виде серого порошка с т. пл. = 136-137°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.78 (с, 6 H, 2OMe), 3.91 (с, 3 H, OMe), 3.98 (с, 3 H, OMe), 6.47 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.08 (д, J=8.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.64 (д, J=8.8, 2.2 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.07 (д, J=2.2 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.9 (2OMe), 56.3 (OMe), 60.6 (OMe), 106.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 113.2 (CH<sub>Ar</sub>), 114.1 (C(4)<sub>изокс</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.1 (CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH<sub>Ar</sub>), 138.2 (C-NO<sub>2</sub>), 139.2 (C-OMe), 152.4 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 153.3 (C-OMe), 153.5 (2C-OMe), 159.8 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 421.0798, 423.0768; Найдено 421.0807, 423.0782.



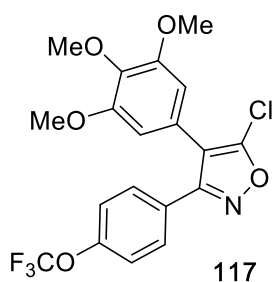
115

В результате реакции **4-иод-3-(3-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (107)** (280 мг, 0.75 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (190 мг, 0.9 ммоль) выделили 65 мг (68%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(3-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (115)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 163-164°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (с, 6 H, 2OMe), 3.89 (с, 3 H, OMe), 6.45 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.46 - 7.54 (м, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.65 (д, J=7.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.69 (д, J=7.8 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.82 (с, 1 H, CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.6 (OMe), 106.3

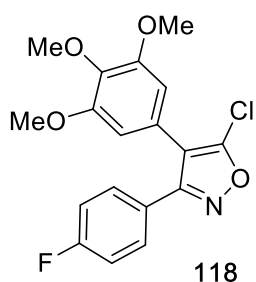
(2CH<sub>Ar</sub>), 114.3 (C(4)<sub>изокс</sub>), 121.9 (C<sub>Ar</sub>), 123.2 (к, *J*=272.2 Гц, CF<sub>3</sub>), 124.8 (к, *J*=3.8 Гц, CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (к, *J*=3.8 Гц, CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 130.8 (к, *J*=32.6 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 138.1 (C-OMe), 152.2 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 153.2 (2C-OMe), 161.0 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 414.0715, 416.0685; Найдено 414.0698, 416.0674.



В результате реакции **4-иод-3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (108)** (102 мг, 0.27 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (70 мг, 0.33 ммоль) выделили 68 мг (60%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (116)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 79-80°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (с, 6 H, 2OMe), 3.90 (с, 3 H, OMe), 6.43 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.59 - 7.69 (м, 4 H, 4CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.5 (OMe), 106.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 114.4 (C(4)<sub>изокс</sub>), 122.0 (C<sub>Ar</sub>), 123.3 (к, *J*=272.6 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.2 (к, *J*=3.7 Гц, 2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (C<sub>Ar</sub>), 131.6 (к, *J*=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 138.0 (C-OMe), 152.2 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 153.2 (2C-OMe), 161.1 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 414.0715, 416.0685; Найдено 414.0705, 416.0680.

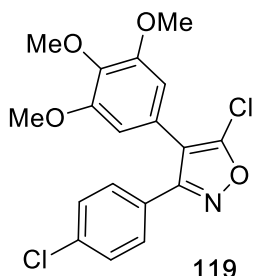


В результате реакции **4-иод-3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлоризоксазола (109)** (50 мг, 0.125 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (32 мг, 0.15 ммоль) выделили 7 мг (13%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлоризоксазола (117)** в виде белого порошка с т. пл. = 68-69°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (с, 6 H, 2OMe), 3.91 (с, 3 H, OMe), 6.43 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.24 (д, *J*=8.1 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.54 (д, *J*=8.8 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.6 (OMe), 106.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 114.2 (C(4)<sub>изокс</sub>), 120.0 (к, *J*=258.2 Гц, OCF<sub>3</sub>), 120.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.2 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 137.9 (C-OMe), 150.1 (C-OCF<sub>3</sub>), 151.9 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 153.1 (2C-OMe), 161.2 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> 430.0664, 432.0635; Найдено 430.0666, 432.0640.

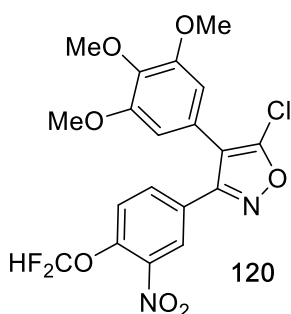


В результате реакции **4-иод-3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (110)** (114 мг, 0.35 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (90 мг, 0.42 ммоль) выделили 55 мг (43%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (118)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 109-110°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (с, 6 H, 2OMe), 3.89 (с, 3 H, OMe), 6.44 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.02 - 7.13 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.42 - 7.54 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.6 (OMe), 106.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 114.1

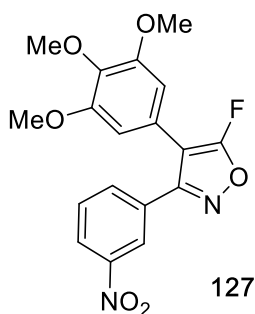
(C<sub>Аp</sub>), 115.6 (д,  $J=22.1$  Гц, 2CH<sub>Аp</sub>), 122.4 (C<sub>Аp</sub>), 123.9 (д,  $J=2.9$  Гц, C<sub>Аp</sub>), 130.1 (д,  $J=8.8$  Гц, 2CH<sub>Аp</sub>), 137.8 (C-OMe), 151.7 (C<sub>изокс-Cl</sub>), 153.1 (2C-OMe), 161.4 (C<sub>изокс=N</sub>), 164.9 (д,  $J=250.0$  Гц, C-F). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClFNO<sub>4</sub> 364.0746; Найдено 364.0747.



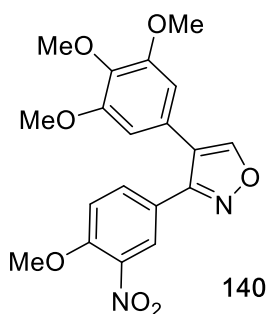
В результате реакции **4-иод-3-(4-хлорфенил)-5-хлоризоксазола (111)** (50 мг, 0.147 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (37 мг, 0.176 ммоль) выделили 43 мг (77%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-хлорфенил)-5-хлоризоксазола (119)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 117-118°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.72 (с, 6 H, 2OMe), 3.88 (с, 3 H, OMe), 6.42 (с, 2 H, 2CH<sub>Аp</sub>), 7.33 (д,  $J=8.7$  Гц, 2H, 2CH<sub>Аp</sub>), 7.41 (д,  $J=8.7$  Гц, 2H, 2CH<sub>Аp</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 56.1 (2 OMe), 60.9 (OMe), 106.7 (2CH<sub>Аp</sub>), 114.5 (C(4)<sub>изокс</sub>), 122.6 (C<sub>Аp</sub>), 126.6 (C<sub>Аp</sub>), 128.9 (2CH<sub>Аp</sub>), 129.6 (2CH<sub>Аp</sub>), 136.4 (C<sub>ар-Cl</sub>), 138.3 (C-OMe), 152.3 (C<sub>изокс-Cl</sub>), 153.5 (2C<sub>Аp</sub>-OMe), 161.7 (C<sub>изокс=N</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 380.045, 382.0421, 384.0392; Найдено 380.0458, 382.0431, 384.0404.



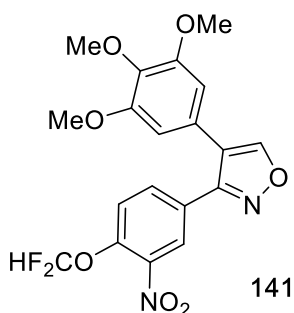
В результате реакции **4-иод-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (112)** (75 мг, 0.18 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (45.7 мг, 0.21 ммоль) выделили 50 мг (61%) **4-(3,4,5-триметоксифенил)-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола (120)** в виде желтых кристаллов с т. пл. = 117-119°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.78 (с, 6 H, 2OMe), 3.91 (с, 3 H, OMe), 6.46 (с, 2 H, 2CH<sub>Аp</sub>), 6.65 (т,  $J=72.2$  Гц, 1 H, OCF<sub>2</sub>H), 7.40 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 H, CH<sub>Аp</sub>), 7.72 (д,д,  $J=8.6, 2.2$  Гц, 1 H, CH<sub>Аp</sub>), 8.15 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 H, CH<sub>Аp</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 106.4 (2CH<sub>Аp</sub>), 114.3 (C(4)<sub>изокс</sub>), 114.8 (т,  $J=267.4$  Гц, OCF<sub>2</sub>H), 121.4 (C<sub>Аp</sub>), 122.9 (CH<sub>Аp</sub>), 124.9 (CH<sub>Аp</sub>), 126.3 (C<sub>Аp</sub>), 132.9 (CH<sub>Аp</sub>), 138.5 (C-OMe), 142.3 (C-NO<sub>2</sub>), 143.5 (т,  $J=3.0$  Гц, C-OCF<sub>2</sub>H), 152.9 (C<sub>изокс-Cl</sub>), 153.4 (2C-OMe), 159.2 (C<sub>изокс=N</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 457.0609, 459.0508; Найдено 457.0605, 459.0583.



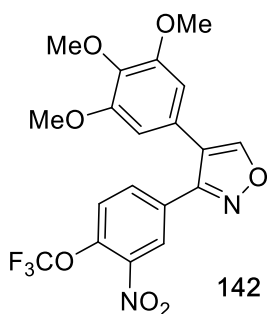
В результате реакции **4-иод-3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола (126)** (20 мг, 0.06 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (15 мг, 0.72 ммоль) выделили 4.5 мг (20%) **3-(3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-фторизоксазола (127)** в виде белого порошка с т. пл. = 125-126°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (с, 6 Н), 3.93 (с, 3 Н), 6.60 (с, 2 Н), 7.62 (т,  $J=7.9$  Нз, 1 Н), 7.98 (д.д,  $J=8.0, 1.2$  Нз, 1 Н), 8.31 (д,  $J=8.3$  Нз, 1 Н), 8.63 (с, 1 Н).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -128.9. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_6$  375.0987; Найдено 375.0980.



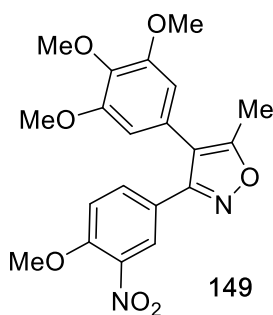
В результате реакции **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (135)** (4.7 г, 0.0136 моль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (3.46 г, 0.016 моль) выделили 4.1 г (78%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (140)** в виде серого порошка с т. пл. = 187-188°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.88 (с, 3 Н, ОМе), 3.98 (с, 3 Н, ОМе), 6.46 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (д,  $J=8.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.72 (д,  $J=8.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.10 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.52 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8 (2ОМе), 56.3 (ОМе), 60.6 (ОМе), 105.9 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.6 ( $\text{C}(5)_{\text{изокс}}$ ), 123.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.9 ( $\text{C}-\text{ОМе}$ ), 139.1 ( $\text{C}-\text{NO}_2$ ), 153.2 (2 $\text{C}-\text{ОМе}+\text{C}-\text{ОМе}$ , 1 сигнал наложился), 156.3 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ), 157.2 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7$  387.1187; Найдено 387.1197.



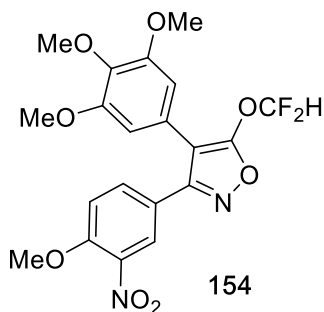
В результате реакции **4-иод-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (136)** (293 мг, 0.77 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (196 мг, 0.92 ммоль) выделили 240 мг (74%) **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (141)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 130-131°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.89 (с, 3 Н, ОМе), 6.45 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.65 (т,  $J=72.3$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 7.41 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.79 (д.д,  $J=8.6, 2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.56 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 106.0 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.9 (т,  $J=266.9$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 119.8 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.2 ( $\text{C}-\text{ОМе}$ ), 142.3 ( $\text{C}-\text{NO}_2$ ), 143.1 (т,  $J=3.3$  Гц,  $\text{C}-\text{OCF}_2\text{H}$ ), 153.4 (2 $\text{C}-\text{ОМе}$ ), 156.6 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ), 156.7 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  423.0998; Найдено 423.1007.



В результате реакции **4-иод-3-(4-трифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (137)** (143 мг, 0.36 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (91 мг, 0.43 ммоль) выделили 110 мг (70%) **3-(4-трифторметокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (142)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 121-122°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (с, 6 Н, 2OMe), 3.90 (с, 3 Н, OMe), 6.44 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.47 (д.д,  $J=8.7$ , 1.4 Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 7.84 (д.д,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 8.26 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 8.58 (с, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8 (2OMe), 60.6 (OMe), 105.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.7 (к,  $J=261.5$  Гц, OCF<sub>3</sub>), 119.9 (C(4)<sub>изокс</sub>), 122.6 (C<sub>Ar</sub>), 122.7 (CH<sub>Ar</sub>), 125.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (CH<sub>Ar</sub>), 138.2 (C-OMe), 141.4 (C-OCF<sub>3</sub>), 142.2 (C-NO<sub>2</sub>), 153.4 (2C-OMe), 156.5 (C<sub>изокс</sub>-Cl), 156.8 (C(5)H<sub>изокс</sub>). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 441.0904; Найдено 441.0903.



В результате реакции **4-иод-5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (148)** (46 мг, 0.13 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (33 мг, 0.15 ммоль) выделили 40 мг (78%) **5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (149)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 179-180°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (с, 3 Н, Me), 3.78 (с, 6 Н, 2OMe), 3.90 (с, 3 Н, OMe), 3.96 (с, 3 Н, OMe), 6.39 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.04 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 7.64 (д.д,  $J=8.8$ , 2.1 Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 8.06 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.2 (Me), 55.9 (2OMe), 56.2 (OMe), 60.6 (OMe), 106.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 113.0 (CH<sub>Ar</sub>), 115.2 (C(4)<sub>изокс</sub>), 121.2 (C<sub>Ar</sub>), 124.7 (C<sub>Ar</sub>), 125.0 (CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH<sub>Ar</sub>), 137.6 (C-OMe), 139.1 (C-NO<sub>2</sub>), 153.1 (C-OMe), 153.2 (2C-OMe), 158.1 (C<sub>изокс</sub>=N), 166.8 (C<sub>изокс</sub>-Me). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 401.1343; Найдено 401.1337.

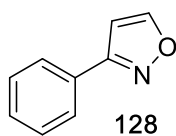


В результате реакции **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-дифторметоксиизоксазола (153)** (22 мг, 0.054 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (14 мг, 0.064 ммоль) выделили 10 мг (41%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-дифторметоксиизоксазола (154)** в виде желтого порошка с т. пл. = 120-121°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (с, 6 Н, 2OMe), 3.89 (с, 3 Н, OMe), 3.98 (с, 3 Н, OMe), 6.46 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ar</sub>), 6.84 (т,  $J=71.3$  Гц, 1 Н, OCF<sub>2</sub>H), 7.09 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 7.66 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>), 8.07 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н, CH<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.8 (2OMe), 56.3 (OMe), 60.6 (OMe), 100.1 (C(4)<sub>изокс</sub>), 106.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 113.2 (CH<sub>Ar</sub>), 114.2 (т,  $J=268.5$  Гц, OCF<sub>2</sub>H), 120.5 (C<sub>Ar</sub>), 121.2

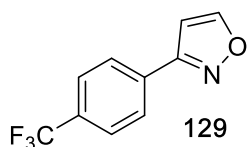
(C<sub>Ar</sub>), 125.0 (CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH<sub>Ar</sub>), 138.0 (C-NO<sub>2</sub>), 139.2 (C-OMe), 153.3 (2C-OMe), 153.6 (C-OMe), 160.4 (C<sub>изокс=N</sub>), 161.8 (т, *J*=3.7 Гц, C(5)<sub>изокс</sub>-OCF<sub>2</sub>H). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 453.1104; Найдено 453.1096.

#### 4.10. Дегидрохлорирование 5-хлоризоксазолов (общая методика).

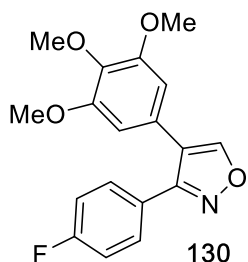
В реакционный сосуд помещали 5-хлоризоксазол (**98**, **101**, **117**, **119**) (1 ммоль), боргидрид тетрабутиламмония (2 ммоль) и 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали в течение 12-24 часов при комнатной температуре. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь выливали в воду и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент EtOAc: петролейный эфир=1:10), получая соответствующие 5-незамещенные изоксазолы **128-131**.



В результате реакции **3-фенил-5-хлоризоксазола (98)** (912 мг, 5.1 ммоль) с Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> (2610 мг, 0.064 ммоль) выделили 560 мг (76%) **3-фенилизоксазола (128)** в виде желтого порошка с т. пл. = 140-141°C [163]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.67 (д, *J*=1.7 Гц, 1 H, C(4)H<sub>изокс</sub>), 7.43 - 7.52 (м, 3 H, 3CH<sub>Ar</sub>), 7.80 - 7.89 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 8.46 (д, *J*=1.7 Гц, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>).



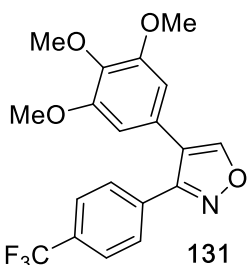
В результате реакции **3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола (101)** (200 мг, 0.81 ммоль) с Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> (418 мг, 1.62 ммоль) выделили 130 мг (75%) **3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (129)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 102-103°C [163]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.71 (д, *J*=1.6 Гц, 1 H, C(4)H<sub>изокс</sub>), 7.73 (д, *J*=8.2 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.95 (д, *J*=8.2 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 8.51 (д, *J*=1.6 Гц, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 102.1 (C(4)H<sub>изокс</sub>), 123.5 (к, *J*=272.2 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.5 (к, *J*=3.7 Гц, 2CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (к, *J*=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 131.8 (C<sub>Ar</sub>), 159.1 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 160.0 (C<sub>изокс=N</sub>).



В результате реакции **4-(3,4,5-триметилфенил)-3-(4-фторфенил)-5-хлоризоксазола (117)** (28 мг, 0.077 ммоль) с Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> (40 мг, 0.154 ммоль) выделили 22 мг (87%) **4-(3,4,5-триметилфенил)-3-(4-фторфенил)изоксазола (130)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 107-108°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (с, 6 H, 2O), 3.88 (с, 3 H, OMe),



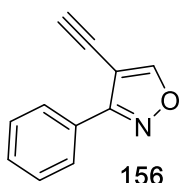
6.43 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.00 - 7.15 (м, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.44 - 7.60 (м, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 8.52 (с, 1 Н, C(5)H<sub>ИЗОКС</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 105.6 (2CH<sub>Ар</sub>), 115.3 (д, J=21.7 Гц, 2 CH<sub>Ар</sub>), 119.8 (C<sub>Ар</sub>), 123.2 (C<sub>Ар</sub>), 123.7 (C(4)<sub>ИЗОКС</sub>), 130.3 (д, J=8.5 Гц, 2CH<sub>Ар</sub>), 137.5 (C-OMe), 153.0 (2C-OMe), 155.7 (C(5)H<sub>ИЗОКС</sub>), 158.8 (C<sub>ИЗОКС=N</sub>), 163.2 (д, J=250.6 Гц, C-F). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>4</sub> 330.1136; Найдено 330.1130.



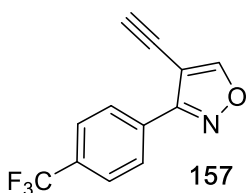
В результате реакции **4-(3,4,5-триметилфенил)-3-(4-трифторметилфенил)-5-хлоризоксазола 2** (30 мг, 0.074 ммоль) с Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> (38 мг, 0.147 ммоль) выделили 21 мг (75%) **4-(3,4,5-триметилфенил)-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (131)** в виде белых кристаллов с т. пл. = 114-115°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (с, 6 Н, 2OMe), 3.88 (с, 3 Н, OMe), 6.41 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 7.58 - 7.78 (м, 4 Н, 4CH<sub>Ар</sub>), 8.56 (с, 1 Н, C(5)H<sub>ИЗОКС</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.6 (OMe), 105.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 120.0 (C<sub>Ар</sub>), 123.3 (C(4)<sub>ИЗОКС</sub>), 123.4 (к, J=272.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.1 (к, J=3.9 Гц, 2CH<sub>Ар</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ар</sub>), 131.2 (к, J=33.0 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 131.8 (C<sub>Ар</sub>), 137.7 (C-OMe), 153.1 (2C-OMe), 156.1 (C(5)H<sub>ИЗОКС</sub>), 158.5 (C<sub>ИЗОКС=N</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 380.1104; Найдено 380.1114.

#### 4.11. Синтез 3-арил-4-этинилизоксазолов (156-159) (общая методика).

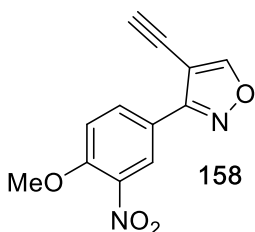
В колбу Шленка, снабженную магнитной мешалкой и хлоркальциевой трубкой, помещали PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.02 ммоль), CuI (0.04 ммоль), 3-арил-4-иодизоксазол (1 ммоль) и смесь Et<sub>3</sub>N (1.5 ммоль) и сухого ТГФ (3 мл). Полученный раствор трижды дегазировали/аргонировали по технологии Шленка. Затем раствор ТМС-ацетилен (2 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле через шприц при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции (контроль ТСХ), смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Неочищенный 3-Арил-4-(2-триметилсилилэтинил)изоксазол растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли одной порцией K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 ммоль) в атмосфере аргона. После полного удаления ТМС-группы реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат : петролейный эфир=1:10 или 1:5), получая соответствующий 3-арил-4-этинилизоксазола.



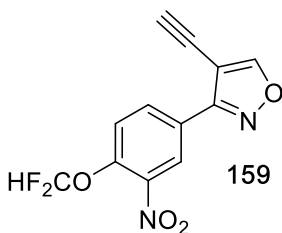
В результате реакции **4-иод-3-фенилизоксазола (138)** (153 мг, 0.56 ммоль) с триметилсилилацетиленом (111 мг, 1.13 ммоль) выделили 65 мг (68%) **3-фенил-4-этинил изоксазола (156)** в виде желтого порошка с т. пл. = 49-50°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.28 (с, 1 Н,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 7.42 - 7.55 (м, 3 Н,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.97 - 8.14 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.67 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 71.2 ( $-\text{C}\equiv$ ), 82.8 ( $\equiv\text{CH}$ ), 101.0 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 127.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 160.4 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 162.1 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}$  170,0600; Найдено 170.0606.



В результате реакции **4-иод-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (139)** (40 мг, 0.12 ммоль) с триметилсилилацетиленом (23 мг, 0.24 ммоль) выделили 15 мг (54%) **3-(4-трифторметилфенил)-4-этилизоксазола (157)** в виде кристаллизующегося бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.31 (с, 1 Н,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 7.76 (д,  $J=8.3$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 (д,  $J=8.1$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.71 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 70.7 ( $-\text{C}\equiv$ ), 83.3 ( $\equiv\text{CH}$ ), 101.1 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 123.4 (к,  $J=272.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.3 (к,  $J=3.9$  Гц,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 (к,  $J=32.6$  Гц,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ), 159.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 162.4 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}$  238.0474; Найдено 238.0466.



В результате реакции **4-иод-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (135)** (594 мг, 1.72 ммоль) с триметилсилилацетиленом (336 мг, 3.43 ммоль) выделили 310 мг (74%) **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-этилизоксазола (158)** в виде белого порошка с т. пл. = 163-164°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.36 (с, 1 Н,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.04 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 7.21 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.27 (д,д,  $J=8.8, 2.2$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.67 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.69 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.3 ( $\text{OMe}$ ), 70.6 ( $-\text{C}\equiv$ ), 83.7 ( $\equiv\text{CH}$ ), 100.7 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 113.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.1 ( $\underline{\text{C}}-\text{NO}_2$ ), 153.8 ( $\underline{\text{C}}-\text{OMe}$ ), 158.1 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 162.4 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$  245.0557; Найдено 245.0560.

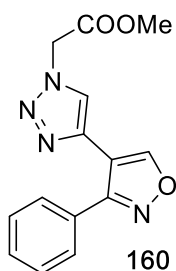


В результате реакции **4-иод-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (136)** (382 мг, 1.0 ммоль) с триметилсилилацетиленом (196 мг, 2.0 ммоль) выделили 200 мг (71%) **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-этилизоксазола (159)** в виде белого порошка с т. пл. = 92-93°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.39 (с, 1 Н,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 6.69 (т,  $J=72.4$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 7.53 (д,  $J=8.7$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),

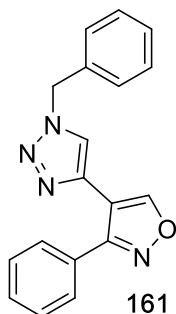
8.34 (д,д,  $J=8.7, 2.2$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.73 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.73 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 70.2 ( $-\text{C}\equiv$ ), 84.1 ( $\equiv\text{CH}$ ), 100.9 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 115.0 (т,  $J=266.8$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 142.3 ( $\underline{\text{C}}-\text{NO}_2$ ), 143.8 ( $\underline{\text{C}}-\text{OCF}_2\text{H}$ ), 157.5 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 162.7 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  281.0368; Найдено 281.0366.

#### 4.12. Синтез гибридных изоксазол-триазолов (160-167) (общая методика)

В реакционную колбу помещали раствор 3-арил-4-этинилизоксазола (1 ммоль) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и, в атмосфере аргона, добавляли растворы  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.1 ммоль) в 200 мкл дистиллированной воды и аскорбата натрия (0.2 ммоль) в 200 мкл дистиллированной воды соответственно. Далее раствор соответствующего азидоацетата (1.1 ммоль) в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прикапывали к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 12-24 ч (контроль ТСХ), разлагали водой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали на ротаторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат : петролейный эфир=1:1 или 3:1), получая соответствующий триазолил-изоксазола **160-167**.

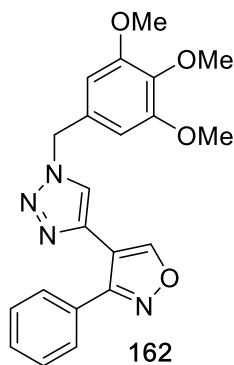


В результате реакции **3-фенил-4-этинилизоксазола (156)** (15 мг, 0.09 ммоль) с метил 2-азидоацетатом (11 мг, 0.097 ммоль) выделили 17 мг (68%) **метил 2-(4-(3-фенилизоксазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетата (160)** в виде бесцветного кристаллизующегося масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (с, 3 Н,  $\text{OMe}$ ), 5.15 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.39 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 7.43 - 7.51 (м, 3 Н,  $3\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 - 7.63 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.93 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{OMe}$ ), 110.3 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 122.0 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}(4)_{\text{триаз}}$ ), 157.0 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 166.0 ( $\text{COOMe}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$  285.0982; Найдено 285.0991.

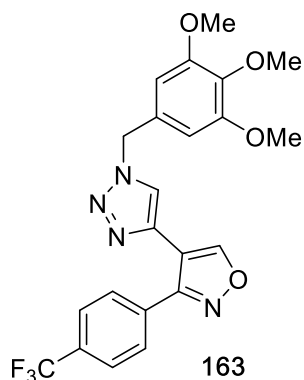


В результате реакции **3-фенил-4-этинилизоксазола (156)** (10 мг, 0.06 ммоль) с бензилазидом (8.8 мг, 0.066 ммоль) выделили 15 мг (83%) **4-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенилизоксазола (161)** в виде желтоватого порошка с т. пл. = 105-106°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.50 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{триаз}}$ ), 7.19 - 7.24 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.33 - 7.47 (м, 6 Н,  $6\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 - 7.56 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.89 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 53.8 ( $\text{CH}_2$ ), 110.5 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 120.7 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),

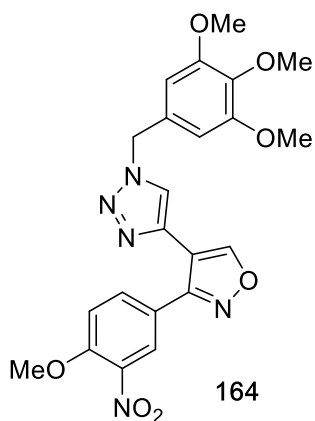
128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (CH<sub>Ar</sub>), 134.0 (C(4)<sub>триаз</sub>), 136.8 (C<sub>Ar</sub>), 156.8 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 159.6 (C<sub>изокс=N</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O 303.1240; Найдено 303.1252. [M+Na]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO 325.1060; Найдено 325.1058.



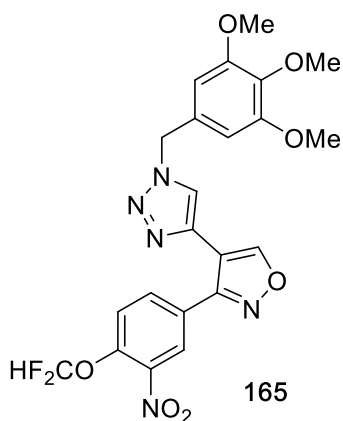
В результате реакции **3-фенил-4-этилизоксазола (156)** (6 мг, 0.033 ммоль) с 3,4,5-триметоксибензилазидом (8.1 мг, 0.036 ммоль) выделили 10 мг (77%) **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фенилизоксазола (162)** в виде белого порошка с т. пл. = 105-107°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.81 (с, 6 H), 3.84 (с, 3 H), 5.41 (с, 2 H), 6.44 (с, 2 H), 7.17 (с, 1 H), 7.36 - 7.49 (м, 3 H), 7.51 - 7.58 (м, 2 H), 8.90 (с, 1 H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.1 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (2OMe), 60.5 (OMe), 104.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 110.4 (C(4)<sub>изокс</sub>), 120.6 (C(5)H<sub>триаз</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.26 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4, 129.6 (CH<sub>Ar</sub>), 136.8, 137.9, 153.3 (2C-OMe), 156.8 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 159.6 (C<sub>изокс=N</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 393.1557; Найдено 393.1556.



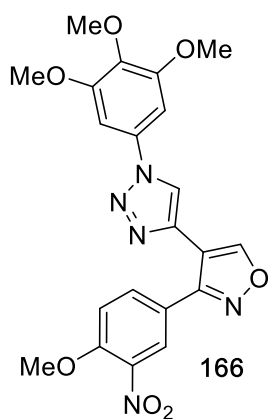
В результате реакции **3-(4-трифторметилфенил)-4-этилизоксазола (157)** (13 мг, 0.055 ммоль) с 3,4,5-триметоксибензилазидом (13.6 мг, 0.06 ммоль) выделили 23 мг (90%) **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-трифторметилфенил)изоксазола (163)** в виде белого порошка с т. пл. = 121-122°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.81 (с, 6 H, 2OMe), 3.83 (с, 3 H, OMe), 5.44 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.47 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.29 (с, 1 H, C(5)H<sub>триаз</sub>), 7.67 (д, J=8.3 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.75 (д, J=8.3 Гц, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 8.85 (с, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.2 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (2OMe), 60.5 (OMe), 104.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 110.3 (C(4)<sub>изокс</sub>), 120.9 (C(5)H<sub>триаз</sub>), 125.2 (к, J=3.7 Гц, 2CH<sub>Ar</sub>), 126.1 (к, J=272.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (к, J=32.8 Гц, C-CF<sub>3</sub>), 131.6 (C<sub>Ar</sub>), 136.3 (C(4)<sub>триаз</sub>), 138.1 (OMe), 153.4 (2OMe), 157.4 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 158.6 (C<sub>изокс=N</sub>). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 461.1431; Найдено 461.1431.



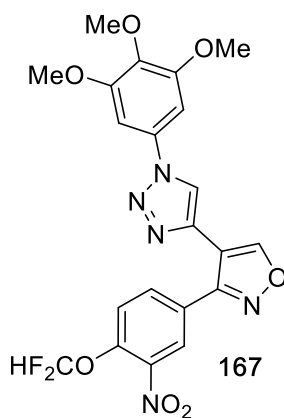
В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-этинилизоксазола (158)** (100 мг, 0.41 ммоль) с 3,4,5-триметоксибензилазидом (100 мг, 0.45 ммоль) выделили 164 мг (86%) **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (164)** в виде белого порошка с т. пл. = 177-178°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (с, 6 Н, 2OMe), 3.83 (с, 3 Н, OMe), 4.00 (с, 3 Н, OMe), 5.46 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.12 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.41 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 7.89 (д.д,  $J=8.8$ , 2.1 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.13 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.80 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 54.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 (2OMe), 56.7 (OMe), 60.8 (OMe), 105.4 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.5 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 113.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.4 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 ( $\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$ ), 138.4 ( $\underline{\text{C}}\text{-OMe}$ ), 139.3 ( $\text{C}(4)_{\text{триаз}}$ ), 153.7 (2 $\underline{\text{C}}\text{-OMe}$ ), 153.9 ( $\underline{\text{C}}\text{-OMe}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 157.84 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_7$  468.1514; Найдено 468.1512.



В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-этинилизоксазола (159)** (100 мг, 0.35 ммоль) с 3,4,5-триметоксибензилазидом (87 мг, 0.39 ммоль) выделили 130 мг (73%) **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (165)** в виде белого порошка с т. пл. = 130-131°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (с, 6 Н, 2OMe), 3.83 (с, 3 Н, OMe), 5.47 (с, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.53 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.67 (т,  $J=72.4$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 7.43 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 8.02 (д.д,  $J=8.6$ , 2.1 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.28 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.77 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 54.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 (2OMe), 60.8 (OMe), 105.5 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.5 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 115.4 (т,  $J=266.8$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 121.6 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 123.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.0 ( $\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$ ), 138.5 ( $\underline{\text{C}}\text{-OMe}$ ), 142.3 ( $\underline{\text{C}}\text{-OCF}_2\text{H}$ ), 144.0 ( $\text{C}(4)_{\text{триаз}}$ ), 153.8, 157.4, 158.1. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$  504.1325; Найдено 504.1327.



В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-этинилизоксазола (158)** (94 мг, 0.38 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилазидом (88 мг, 0.42 ммоль) выделили 120 мг (69%) **4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (166)** в виде белого порошка с т. пл. = 175-176°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (с, 3 Н, ОМе), 3.93 (с, 6 Н, 2ОМе), 4.02 (с, 3 Н, ОМе), 6.95 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.21 (д,  $J=8.8$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 8.01 (д.д,  $J=8.7$ , 2.2 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.24 (д,  $J=2.2$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.94 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.1 (2ОМе), 56.4 (ОМе), 60.7 (ОМе), 98.2 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.0 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 113.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.5 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 ( $\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$ ), 138.2 ( $\underline{\text{C}}\text{-ОМе}$ ), 139.1 ( $\text{C}(4)_{\text{триаз}}$ ), 153.55 ( $\underline{\text{C}}\text{-ОМе}$ ), 153.6 ( $2\underline{\text{C}}\text{-ОМе}$ ), 157.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 157.8 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_7$  454.1357; Найдено 454.1361.



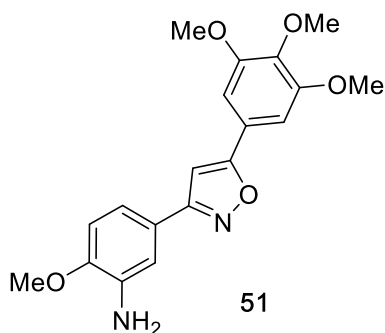
В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-этинилизоксазола (159)** (94 мг, 0.38 ммоль) с 3,4,5-триметоксифенилазидом (88 мг, 0.42 ммоль) выделили 150 мг (86%) **4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (167)** в виде белого порошка с т. пл. = 152-153°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (с, 3 Н, ОМе), 3.92 (с, 6 Н, 2ОМе), 6.68 (т,  $J=72.3$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 6.94 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (д,  $J=8.6$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.96 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 8.10 (д.д,  $J=8.6$ , 2.1 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.35 (д,  $J=2.1$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.91 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.0 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 98.2 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 109.9 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 115.0 (т,  $J=266.5$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 119.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.0 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.9, 138.3 ( $\underline{\text{C}}\text{-ОМе}$ ), 142.1, 143.6 ( $\underline{\text{C}}\text{-OCF}_2\text{H}$ ), 153.6 ( $2\underline{\text{C}}\text{-ОМе}$ ), 156.9 ( $\text{C}_{\text{изокс}=\text{N}}$ ), 158.0 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$  490.1169; Найдено 490.1169.

#### 4.13. Восстановление ароматической нитро группы (общая методика).

В круглодонную колбу на 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали соответствующее нитро производное (0.3 ммоль), 10 мл  $\text{EtOH}$  и 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь нагревали до 70 °С и добавляли одной порцией  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1.8 ммоль). После завершения реакции (10 мин – 1 ч, контроль ТСХ) полученную смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси вода/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

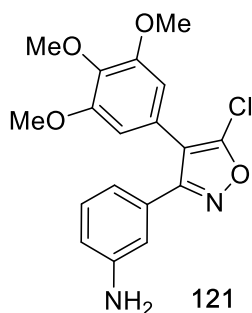
(2 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент этилацетат : петролейный эфир=1:1 или 1:3 или 3:1).

#### 4.13.1 Синтез 3,5-диарилизоксазола (51)

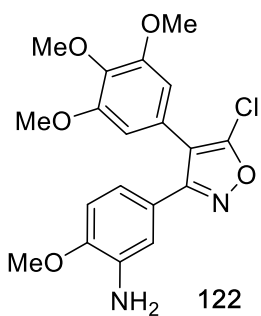


В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-5-(3,4,5-риметоксифенил)изоксазола (50)** (65 мг, 0.17 ммоль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (174 мг, 1.0 ммоль) выделили 50 мг (84%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (51)** в виде белого порошка с т. пл. = 159-160°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (с, 3 H, OMe), 3.92 (с, 3 H, OMe), 3.95 (с, 6 H, 2OMe), 6.71 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 6.87 (д,  $J=8.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.05 (с, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.24 (д.д, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ,  $J=8.4$ , 2.0 Hz), 7.32 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.2 (OMe), 55.9 (2OMe), 60.6 (OMe), 96.7 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 102.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 109.8 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 112.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 117.2 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 121.4 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 135.9 (C-NH<sub>2</sub>), 139.3 (C-OMe), 148.5 (C-OMe), 153.2 (2C-OMe), 162.6 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 169.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}}-\text{O}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$  357.1445; Найдено 357.1451.

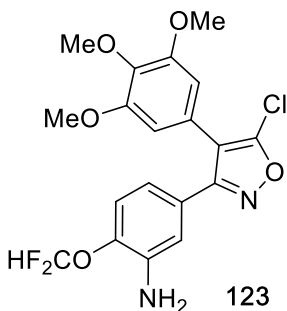
#### 4.13.2 Синтез 3,4-диарилизоксазолов (121-123, 143-145, 150, 155)



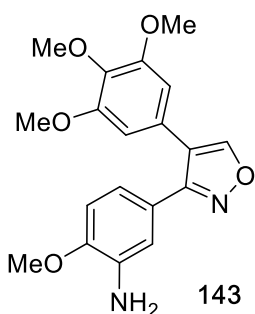
В результате реакции **3-(3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (113)** (24 мг, 0.062 ммоль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (64 мг, 0.37 ммоль) выделили 16 мг (72%) **3-(3-аминофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (121)** в виде белого порошка с т. пл. = 105-106°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.56 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.74 (с, 6 H, 2OMe), 3.89 (с, 3 H, OMe), 6.49 (с, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 6.69 - 6.81 (м, 2 H, 2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 6.87 (с, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 7.13 (т,  $J=7.9$  Гц, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.7 (2OMe), 60.5 (OMe), 106.2 (2 $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 114.1 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 114.2 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 116.4 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 118.5 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{Ар}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ар}}$ ), 137.6 (C-OMe), 146.0 (C-NH<sub>2</sub>), 151.2 ( $\text{C}_{\text{изокс}}-\text{Cl}$ ), 152.9 (2C-OMe), 162.5 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$  361.0950, 363.0921; Найдено 361.0959, 363.0939.



В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (114)** (2 г, 0.005 моль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (5.2 г, 0.03 моль) выделили 1.2 г (64%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (122)** в виде белого порошка с т. пл. = 155-156°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.83 (уш.с, 2 Н,  $\text{NH}_2$ ), 3.86 (с, 3 Н, ОМе), 3.90 (с, 3 Н, ОМе), 6.50 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.72 (д,  $J=8.4$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.76 (д.д,  $J=8.4$ , 2.0 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (д,  $J=2.0$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.1 (ОМе), 55.7 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 106.4 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 109.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.0 ( $\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}$ ), 135.9 ( $\text{C-OМе}$ ), 137.6 ( $\text{C-NH}_2$ ), 148.3 ( $\text{C-OМе}$ ), 151.2 ( $\text{C}_{\text{ИЗОКС-Cl}}$ ), 152.9 (2 $\text{C-OМе}$ ), 162.2 ( $\text{C}_{\text{ИЗОКС=N}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5$  391.1055, 393.1026; Найдено 391.1056, 393.1030.



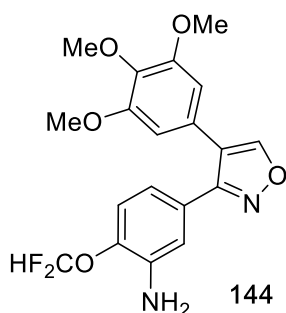
В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (120)** (50 мг, 0.11 ммоль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (115 мг, 0.66 ммоль) выделили 37 мг (79%) **3-(3-амино-4-дифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-хлоризоксазола (123)** в виде белого порошка с т. пл. = 118-119°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.75 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.89 (с, 3 Н, ОМе), 3.95 (уш.с, 2 Н,  $\text{NH}_2$ ), 6.47 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.49 (т,  $J=73.8$  Гц, 1Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 6.74 (д.д,  $J=8.4$ , 2.0 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (д,  $J=2.0$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (д,  $J=8.4$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.7 (2ОМе), 60.5 (ОМе), 106.3 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.8 (т,  $J=261.1$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 118.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}$ ), 137.8 ( $\text{C-NH}_2$ ), 138.5 ( $\text{C-OМе}$ ), 139.0 ( $\text{C-OCF}_2\text{H}$ ), 151.5 ( $\text{C}_{\text{ИЗОКС-Cl}}$ ), 153.0 (2 $\text{C-OМе}$ ), 161.7 ( $\text{C}_{\text{ИЗОКС=N}}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$  427.0867, 429.0837; Найдено 427.0869, 429.0842.



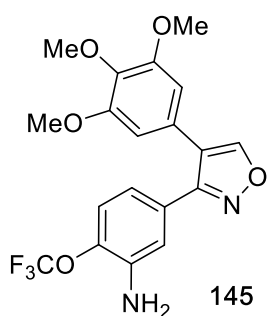
В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (140)** (1.2 г, 0.0031 моль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3.26 г, 0.019 моль) выделили 0.9 г (81%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (143)** в виде белого порошка с т. пл. = 155-156°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.75 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.84 (уш.с, 2 Н,  $\text{NH}_2$ ), 3.87 (с, 3 Н, ОМе), 3.88 (с, 3 Н, ОМе), 6.50 (с, 2 Н, 2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.75 (д,  $J=8.3$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.85 (д.д,  $J=8.3$ , 2.0 Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (д,  $J=2.0$  Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.46 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)_{\text{ИЗОКС}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.1 (ОМе), 55.7 (2ОМе), 60.5 (ОМе), 105.6 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 109.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),



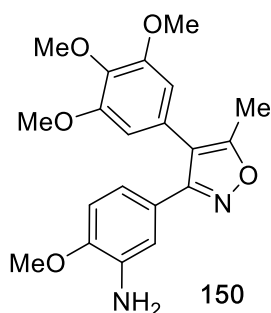
119.6 (C<sub>Ar</sub>), 120.6 (C<sub>Ar</sub>), 124.3 (C(4)<sub>изокс</sub>), 135.9 (C-NH<sub>2</sub>), 137.3 (C-OMe), 148.0 (C-OMe), 152.8 (2C-OMe), 155.4 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 159.5 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 357.1445; Найдено 357.1441.



В результате реакции **3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (141)** (100 мг, 0.24 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (250 мг, 1.43 ммоль) выделили 70 мг (75%) **3-(3-амино-4-дифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (144)** в виде белого порошка с т. пл. = 136-137°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (с, 6 H, 2OMe), 3.87 (с, 3 H, OMe), 3.95 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.50 (т, J=73.8 Гц, 1 H, OCF<sub>2</sub>H), 6.45 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 6.82 (д.д, J=8.4, 2.0 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 6.99 - 7.05 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 8.50 (с, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.7 (2OMe), 60.6 (OMe), 105.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 115.8 (т, J=260.1 Гц, OCF<sub>2</sub>H), 116.0 (CH<sub>Ar</sub>), 118.5 (CH<sub>Ar</sub>), 119.4 (CH<sub>Ar</sub>), 119.8 (C<sub>Ar</sub>), 123.8 (C<sub>Ar</sub>), 126.2 (C(4)<sub>изокс</sub>), 137.5 (C-OMe), 138.4 (C-NH<sub>2</sub>), 138.7 (C-OCF<sub>2</sub>H), 153.0 (2C-OMe), 155.6 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 158.0 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 393.1257; Найдено 393.1262.

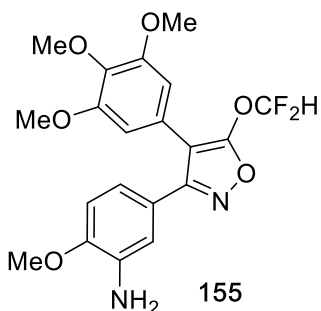


В результате реакции **3-(3-нитро-4-трифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (142)** (60 мг, 0.14 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (143 мг, 0.82 ммоль) выделили 45 мг (80%) **3-(3-амино-4-трифторметоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (145)** в виде белого порошка с т. пл. = 79-80°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (с, 6 H, 2OMe), 3.87 (с, 3 H, OMe), 3.98 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.44 (с, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 6.82 (д.д, J=8.4, 2.0 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.03 (д, J=2.0 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.14 (д.д, J=8.4, 1.3 Гц, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 8.52 (с, 1 H, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.6 (2OMe), 60.6 (OMe), 105.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 115.3 (к, J=257.1 Гц, OCF<sub>3</sub>), 116.4 (CH<sub>Ar</sub>), 118.4 (CH<sub>Ar</sub>), 119.8 (C<sub>Ar</sub>), 121.1 (CH<sub>Ar</sub>), 123.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C(4)<sub>изокс</sub>), 136.6 (C-OCF<sub>3</sub>), 137.4 (C-OMe), 139.0 (C-NH<sub>2</sub>), 153.0 (2COMe), 155.6 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 158.9 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 411.1162; Найдено 411.1165.



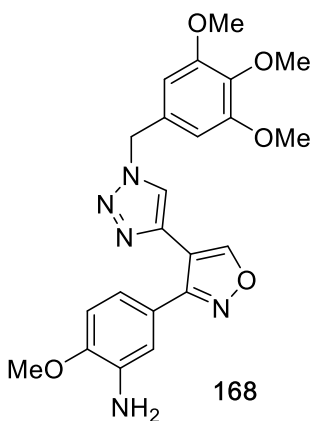
В результате реакции **5-метил-3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (149)** (16 мг, 0.04 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (42 мг, 0.24 ммоль) выделили 11 мг (74%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-5-метил-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (150)** в виде серого порошка с т. пл. = 151-152°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (с, 3 H, Me), 3.76 (с, 6 H, 2OMe), 3.81 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>),

3.85 (с, 3 Н, ОМе), 3.90 (с, 3 Н, ОМе), 6.40 (с, 2 Н, 2С<sub>Ар</sub>), 6.69 (д,  $J=8.4$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.76 (д,д,  $J=8.4, 2.0$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.97 (д,  $J=2.0$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.3 (Ме), 55.1 (ОМе), 55.7 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 92.4 (С(4)<sub>изокс</sub>), 106.6 (2С<sub>Ар</sub>), 109.5 (С<sub>Ар</sub>), 114.0 (С<sub>Ар</sub>), 115.2 (С<sub>Ар</sub>), 118.7 (С<sub>Ар</sub>), 121.2 (С<sub>Ар</sub>), 125.8 (С-ОМе), 135.7 (С-NH<sub>2</sub>), 147.9 (С-ОМе), 152.8 (2С-ОМе), 160.4 (С<sub>изокс</sub>=N), 165.7 (С<sub>изокс</sub>-Ме). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 371.1601; Найдено 371.1607.



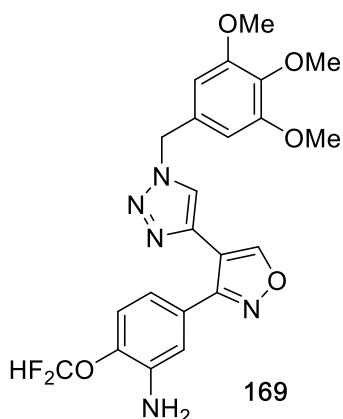
В результате реакции **3-(4-метокси-3-нитрофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-дифторметоксиизоксазола 2** (21 мг, 0.05 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (52 мг, 0.3 ммоль) выделили 5 мг (25%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)-5-дифторметоксиизоксазола (155)** в виде желтоватого порошка с т. пл. = 148-149°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.74 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.83 (уш.с, 2 Н, NH<sub>2</sub>), 3.87 (с, 3 Н, ОМе), 3.89 (с, 3 Н, ОМе), 6.49 (с, 2 Н, 2С<sub>Ар</sub>), 6.85 (т,  $J=71.8$  Гц, 1 Н, OCF<sub>2</sub>H), 6.74 (д,  $J=8.4$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.80 (д,  $J=8.4$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.93 (с, 1 Н, С<sub>Ар</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 55.1 (ОМе), 55.6 (2ОМе), 60.5 (ОМе), 104.9 (С(4)<sub>изокс</sub>), 106.1 (2С<sub>Ар</sub>), 109.5 (С<sub>Ар</sub>), 113.8 (С<sub>Ар</sub>), 114.3 (т,  $J=269.2$  Гц, OCF<sub>2</sub>H), 118.8 (С<sub>Ар</sub>), 120.6 (С<sub>Ар</sub>), 122.3 (С<sub>Ар</sub>), 135.9 (С-NH<sub>2</sub>), 137.3 (С-ОМе), 148.3 (С-ОМе), 152.8 (2С-ОМе), 162.3 (С<sub>изокс</sub>=N), 162.9 (С<sub>изокс</sub>-OCF<sub>2</sub>H). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 423.1362; Найдено 423.1357.

#### 4.13.3 Синтез изоксазол-триазолов (168-171)

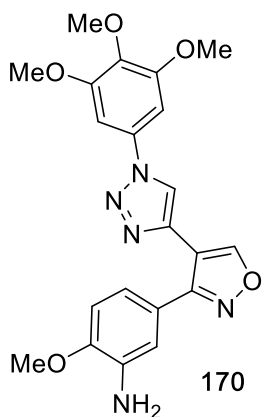


В результате реакции **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (164)** (119 мг, 0.25 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (265 мг, 1.53 ммоль) выделили 100 мг (90%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоксазола (168)** в виде белого порошка с т. пл. = 138-139°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.81 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.82 (с, 3 Н, ОМе), 3.87 (с, 3 Н, ОМе), 3.81-3.87 (уш.с, 2 Н, NH<sub>2</sub>), 5.41 (с, 2 Н, СH<sub>2</sub>), 6.46 (с, 2 Н, 2С<sub>Ар</sub>), 6.73 (д,  $J=8.1$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.83 (д,  $J=8.0$  Гц, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 6.88 (с, 1 Н, С<sub>Ар</sub>), 7.27 (с, 1Н, С(5)Н<sub>триаз</sub>, наложился на СHCl<sub>3</sub>), 8.85 (с, 1 Н, С(5)Н<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 54.0 (СH<sub>2</sub>), 55.1 (ОМе), 55.8 (2ОМе), 60.4 (ОМе) 104.8 (2С<sub>Ар</sub>), 109.6 (С<sub>Ар</sub>), 110.4 (С(4)<sub>изокс</sub>), 114.2 (С<sub>Ар</sub>), 118.4 (С<sub>Ар</sub>), 120.4 (С<sub>Ар</sub>), 120.7 (С(5)Н<sub>триаз</sub>), 129.5 (С<sub>Ар</sub>), 136.1 (С-NH<sub>2</sub>), 137.2 (С-ОМе), 137.9 (С(4)<sub>триаз</sub>), 148.1 (С-ОМе), 153.3 (2С-ОМе), 156.5 (С(5)Н<sub>изокс</sub>), 159.6

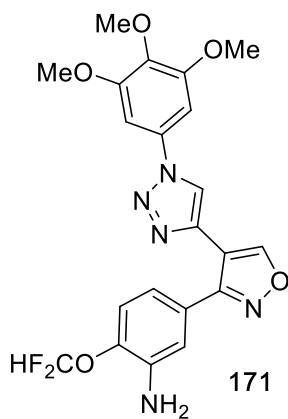
(C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 438.1772; Найдено 438.1779.



В результате реакции **4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (165)** (50 мг, 0.1 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (104 мг, 0.6 ммоль) выделили 32 мг (68%) **3-(3-амино-4-дифторметоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоксазола (169)** в виде белого порошка с т. пл. = 157-158°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.82 (с, 6 Н, 2OMe), 3.83 (с, 3 Н, OMe), 3.96 (уш.с, 2 Н, NH<sub>2</sub>), 5.42 (с, 2 Н, CH<sub>2</sub>), 6.51 (т, J=73.7 Гц, 1 Н, OCF<sub>2</sub>H), 6.48 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 6.83 (д, J=8.2 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 6.97 - 7.05 (м, 2 Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.27 (с, 1Н, C(5)H<sub>триаз</sub>, наложился на CHCl<sub>3</sub>), 8.85 (с, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.5 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (2OMe), 60.4 (OMe), 105.3 (2CH<sub>Ар</sub>), 110.7 (C(4)<sub>изокс</sub>), 116.2 (т, J=260.8 Гц, OCF<sub>2</sub>H), 116.4 (CH<sub>Ар</sub>), 118.5 (CH<sub>Ар</sub>), 119.6 (C(5)H<sub>триаз</sub>), 121.1 (CH<sub>Ар</sub>), 126.3 (C<sub>Ар</sub>), 129.8 (C<sub>Ар</sub>), 137.1 (C-NH<sub>2</sub>), 138.4 (C-OMe), 139.0 (C(4)<sub>триаз</sub>), 139.4 (C-OCF<sub>2</sub>H), 153.7 (2C-OMe), 157.3 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 159.4 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 474.1584; Найдено 474.1583.



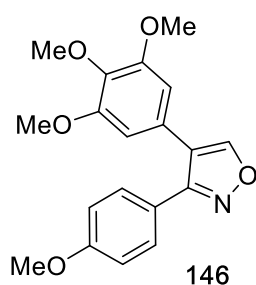
В результате реакции **4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-метокси-3-нитрофенил)изоксазола (166)** (27 мг, 0.06 ммоль) с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (63 мг, 0.36 ммоль) выделили 20 мг (78%) **3-(3-амино-4-метоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоксазола (170)** в виде белого порошка с т. пл. = 154-155°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.88 (с, 3 Н, OMe), 3.89 (с, 3 Н, OMe), 3.91 (с, 6 Н, 2OMe), 6.83 (д, J=8.2 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 6.86 (с, 2 Н, 2CH<sub>Ар</sub>), 6.97 (д,д, J=8.2, 2.0 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.00 (д, J=2.0 Гц, 1 Н, CH<sub>Ар</sub>), 7.69 (с, 1 Н, C(5)H<sub>триаз</sub>), 8.92 (с, 1 Н, C(5)H<sub>изокс</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.1 (OMe), 56.1 (2OMe), 60.7 (OMe), 98.2 (2CH<sub>Ар</sub>), 109.8 (CH<sub>Ар</sub>), 110.1 (C(4)<sub>изокс</sub>), 114.3 (CH<sub>Ар</sub>), 118.6 (CH<sub>Ар</sub>), 119.2 (C(5)H<sub>триаз</sub>), 120.4 (C<sub>Ар</sub>), 132.1 (C<sub>Ар</sub>), 136.2 (C-NH<sub>2</sub>), 137.4 (C-OMe), 138.1 (C(4)<sub>триаз</sub>), 148.2 (C-OMe), 153.5 (2-C-OMe), 156.8 (C(5)H<sub>изокс</sub>), 159.6 (C<sub>изокс</sub>=N). HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 424.1615; Найдено 424.1623.



В результате реакции **4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(4-дифторметокси-3-нитрофенил)изоксазола (167)** (60 мг, 0.12 ммоль) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (125 мг, 0.72 ммоль) выделили 40 мг (72%) **3-(3-амино-4-дифторметоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоксазола (171)** в виде белого порошка с т. пл. = 127-128°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (с, 3 Н, ОМе), 3.91 (с, 6 Н, 2ОМе), 4.04 (уш.с, 2 Н,  $\text{NH}_2$ ), 6.54 (т,  $J=73.7$  Гц, 1 Н,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 6.87 (с, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (д.д,  $J=8.3, 2.0$

Гц, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.08 - 7.13 (м, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (с, 1 Н,  $\text{CH}_{\text{триаз}}$ ), 8.91 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.0 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 98.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.0 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 115.8 (т,  $J=261.3$  Гц,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ), 116.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.7 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{триаз}}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\underline{\text{C}}-\text{NH}_2$ ), 138.2 ( $\underline{\text{C}}-\text{ОМе}$ ), 138.8 ( $\text{C}(4)_{\text{триаз}}$ ), 138.9 ( $\underline{\text{C}}-\text{OCF}_2\text{H}$ ), 153.6 ( $2\text{C}-\text{ОМе}$ ), 157.1 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ), 159.1 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$  460.1427; Найдено 460.1424.

#### 4.14. Синтез **3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (146)**.



К суспензии **3-(4-метокси-3-аминофенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола 143** (50 мг, 0.14 ммоль) в 22%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 мл) прикапывали раствор  $\text{NaNO}_2$  (15 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 ч. Избыток реагента разлагали добавлением мочевины и реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 мин. После

завершения реакции (контроль ТСХ) остаток разбавляли водой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 мл). Объединенные органические вытяжки промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент  $\text{EtOAc}$ : петролейный эфир=1:1), получая 15 мг (32%) **3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазола (146)** в виде белого порошка с т. пл. 142-143°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.74 (с, 6 Н, 2ОМе), 3.83 (с, 3 Н, ОМе), 3.88 (с, 3 Н, ОМе), 6.46 (с, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (д,  $J=8.8$  Гц, 2 Н,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.48 (с, 1 Н,  $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 54.9 (ОМе), 55.7 (2ОМе), 60.6 (ОМе), 105.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.6 ( $\text{C}(4)_{\text{изокс}}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 ( $\text{C}-\text{ОМе}$ ), 152.9 ( $2\text{C}-\text{ОМе}$ ), 155.5 ( $\text{C}(5)\text{H}_{\text{изокс}}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{\text{изокс}}=\text{N}$ ), 160.3 ( $\text{C}-\text{ОМе}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5$  342.1336; Найдено 342.1339.

## 5. Заключение. Основные результаты и выводы

- 1) Оптимизированы условия реакции нитрозирования 2-арил-1,1-дибромциклопропанов хлорсульфатом нитрозония. Осуществлен региоселективный синтез 3-арил-5-бромизоксазолов и 3-арил-4,5-дибромизоксазолов с хорошими выходами. Разработан двухстадийный высокорегииоселективный подход к несимметричным 3,5-диарилизоксазолам из 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, путем комбинации реакций нитрозирования/кросс-сочетания Сузуки. Получена панель соединений аналогов Комбретастина А4 ряда 3,5-диарилизоксазола.
- 2) Предложена новая универсальная система для галогенирования изоксазолов, пиразолов и других ароматических субстратов донорного характера на основе нитрозилсерной кислоты и тетраметиламмоний галогенидов.
- 3) Разработаны подходы к синтезу 5-замещенных 3,4-диарилизоксазолов, в том числе путем нитрозирования 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов на первой стадии, с последующим иодированием и арилированием (реакция Сузуки) изоксазольного цикла. Региоселективно и с высокими выходами получены 3,4-диарил-5-хлоризоксазолы, 3,4-диарил-5-метилизоксазолы и 3,4-диарил-5-дифторметоксиизоксазолы – аналоги Комбретастина А4.
- 4) Синтезирована серия 4-триазилилизоксазолов посредством азид-алкинового циклоприсоединения 3,4,5-триметоксифенил- и -бензилазидов к тройной связи 4-этилиноксазолов.
- 5) Исследованы цитотоксические свойства полученных соединений *in vitro* методом МТТ на избранных клеточных линиях. Выявлены два наиболее активных соединения ряда 3,4-диарилизоксазолов, показавшие цитотоксичность к опухолевым клеткам в наномолярном диапазоне и высокую селективность к ним.
- 6) Исследованы противоопухолевые свойства изоксазолов **122** и **143** *in vivo* на двух моделях мышинного лейкоза - L1210 и P388. У мышей, прошедших курс терапии с использованием изоксазола **122**, наблюдалась полная ремиссия для обеих моделей. Исследованы противоопухолевые свойства соединений **122** и **143** *in vivo* на модели подкожных ксенографтов иммунодефицитных мышей BALB/c Nude с использованием подкожной опухоли SW620. Показатели торможения роста опухоли (ТРО) для изоксазолов **122** и **143** составили 66% и 74%, что в **1.20** и **1.34** раза выше, чем у Комбретастинов А4-фосфата.

## 6. Список литературы

1. Pettit G.R., Singh S.B., Niven M.L., Hamel E., Schmidt J.M. Isolation, Structure, and Synthesis of Combretastatins A-1 and B-1, Potent New Inhibitors of Microtubule Assembly, Derived from *Combretum caffrum* // *Journal of Natural Products*. — 1987. — Vol. 50, № 1. — P. 119–131.
2. Pettit G.R., Cragg G.M., Herald D.L., Schmidt J.M., Lohavanijaya P. Isolation and structure of combretastatin // *Canadian Journal of Chemistry*. — 1982. — Vol. 60, № 11. — P. 1374–1376.
3. Pettit G.R., Singh S.B., Niven M.L. Antineoplastic agents. 160. Isolation and structure of combretastatin D-1: a cell growth inhibitory macrocyclic lactone from *Combretum caffrum* // *Journal of the American Chemical Society*. — 1988. — Vol. 110, № 25. — P. 8539–8540.
4. Pettit G.R., Singh S.B., Boyd M.R., Hamel E., Pettit R.K., Schmidt J.M., Hogan F. Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6 // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1995. — Vol. 38, № 10. — P. 1666–1672.
5. Pettit G.R., Singh S.B., Hamel E., Lin C.M., Alberts D.S., Garcia-Kendal D. Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4 // *Experientia*. — 1989. — Vol. 45, № 2. — P. 209–211.
6. Cirila A., Mann J. Combretastatins: from natural products to drug discovery // *Natural Product Reports*. — 2003. — Vol. 20, № 6. — P. 558.
7. Marrelli M., Conforti F., A. Statti G., Cachet X., Michel S., Tillequin F., Menichini F. Biological Potential and Structure-Activity Relationships of Most Recently Developed Vascular Disrupting Agents: An Overview of New Derivatives of Natural Combretastatin A-4 // *Current Medicinal Chemistry*. — 2011. — Vol. 18, № 20. — P. 3035–3081.
8. Gill R., Kaur R., Kaur G., Rawal R., Shah A., Bariwal J. A Comprehensive Review on Combretastatin Analogues as Tubulin Binding Agents // *Current Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 18, № 19. — P. 2462–2512.
9. Hadimani M.B., Hua J., Jonklaas M.D., Kessler R.J., Sheng Y., Olivares A., Tanpure R.P., Weiser A., Zhang J., Edvardsen K., Kane R.R., Pinney K.G. Synthesis, in vitro, and in vivo evaluation of phosphate ester derivatives of combretastatin A-4 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2003. — Vol. 13, № 9. — P. 1505–1508.

10. Carr M., Greene L.M., Knox A.J.S., Lloyd D.G., Zisterer D.M., Meegan M.J. Lead identification of conformationally restricted  $\beta$ -lactam type combretastatin analogues: Synthesis, antiproliferative activity and tubulin targeting effects // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2010. — Vol. 45, № 12. — P. 5752–5766.
11. Cushman M., Nagarathnam D., Gopal D., Chakraborti A.K., Lin C.M., Hamel E. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1991. — Vol. 34, № 8. — P. 2579–2588.
12. Song M.-Y., He Q.-R., Wang Y.-L., Wang H.-R., Jiang T.-C., Tang J.-J., Gao J.-M. Exploring Diverse-Ring Analogues on Combretastatin A4 (CA-4) Olefin as Microtubule-Targeting Agents // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21, № 5. — P. 1817.
13. Brown A.W., Fisher M., Tozer G.M., Kanthou C., Harrity J.P.A. Sydnone Cycloaddition Route to Pyrazole-Based Analogs of Combretastatin A4 // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2016. — Vol. 59, № 20. — P. 9473–9488.
14. Devkota L., Lin C.-M., Strecker T.E., Wang Y., Tidmore J.K., Chen Z., Guddneppanavar R., Jelinek C.J., Lopez R., Liu L., Hamel E., Mason R.P., Chaplin D.J., Trawick M.L., Pinney K.G. Design, synthesis, and biological evaluation of water-soluble amino acid prodrug conjugates derived from combretastatin, dihydronaphthalene, and benzosuberene-based parent vascular disrupting agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2016. — Vol. 24, № 5. — P. 938–956.
15. Mikstacka R., Stefański T., Róžański J. Tubulin-interactive stilbene derivatives as anticancer agents // *Cellular and Molecular Biology Letters*. — 2013. — Vol. 18, № 3. — P. 368–397.
16. Bukhari S.N.A., Kumar G.B., Revankar H.M., Qin H.-L. Development of combretastatins as potent tubulin polymerization inhibitors // *Bioorganic Chemistry*. — 2017. — Vol. 72. — P. 130–147.
17. Blay J.Y., Pápai Z., Tolcher A.W., Italiano A., Cupissol D., López-Pousa A., Chawla S.P., Bompas E., Babovic N., Penel N., Isambert N., Staddon A.P., Saâda-Bouزيد E., Santoro A., Franke F.A., Cohen P., Le-Guenec S., Demetri G.D. Ombrabulin plus cisplatin versus placebo plus cisplatin in patients with advanced soft-tissue sarcomas after failure of

- anthracycline and ifosfamide chemotherapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. — 2015. — Vol. 16, № 5. — P. 531–540.
18. Karatoprak G.Ş., Küpeli Akkol E., Genç Y., Bardakçı H., Yücel Ç., Sobarzo-Sánchez E. Combretastatins: An Overview of Structure, Probable Mechanisms of Action and Potential Applications // *Molecules*. — 2020. — Vol. 25, № 11. — P. 2560.
  19. Hadfield J.A., Gaukroger K., Hirst N., Weston A.P., Lawrence N.J., McGown A.T. Synthesis and evaluation of double bond substituted combretastatins // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 40, № 6. — P. 529–541.
  20. Pettit G.R., Toki B., Herald D.L., Verdier-Pinard P., Boyd M.R., Hamel E., Pettit R.K. Antineoplastic Agents. 379. Synthesis of Phenstatin Phosphate 1a, // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1998. — Vol. 41, № 10. — P. 1688–1695.
  21. Cope A.C., Trumbull P.A., Trumbull E.R. Base-catalyzed Rearrangement of Epoxides // *Journal of the American Chemical Society*. — 1958. — Vol. 80, № 11. — P. 2844–2849.
  22. Lin S., Liang Y., Cheng J., Pan F., Wang Y. Novel diaryl-2H-azirines: Antitumor hybrids for dual-targeting tubulin and DNA // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 214. — P. 113256.
  23. Greene T.F., Wang S., Greene L.M., Nathwani S.M., Pollock J.K., Malebari A.M., McCabe T., Twamley B., O'Boyle N.M., Zisterer D.M., Meegan M.J. Synthesis and Biochemical Evaluation of 3-Phenoxy-1,4-diarylazetidins as Tubulin-Targeting Antitumor Agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2016. — Vol. 59, № 1. — P. 90–113.
  24. Malebari A.M., Greene L.M., Nathwani S.M., Fayne D., O'Boyle N.M., Wang S., Twamley B., Zisterer D.M., Meegan M.J.  $\beta$ -Lactam analogues of combretastatin A-4 prevent metabolic inactivation by glucuronidation in chemoresistant HT-29 colon cancer cells // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 130. — P. 261–285.
  25. Tron G.C., Pirali T., Sorba G., Pagliai F., Busacca S., Genazzani A.A. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2006. — Vol. 49, № 11. — P. 3033–3044.
  26. Jaroch K., Karolak M., Górski P., Jaroch A., Krajewski A., Ilnicka A., Sloderbach A., Stefański T., Sobiak S. Combretastatins: In vitro structure-activity relationship, mode of action and current clinical status // *Pharmacological Reports*. — 2016. — Vol. 68, № 6. — P. 1266–1275.



27. Rajak H., Kumar D., Pramod P.V., Kumar J.D., Singh A., Veerasamy R., Chander S., Prabodh D.A. Design of Combretastatin A-4 Analogs as Tubulin Targeted Vascular Disrupting Agent with Special Emphasis on Their Cis-Restricted Isomers // *Current Pharmaceutical Design*. — 2013. — Vol. 19, № 10. — P. 1923–1955.
28. Peifer C., Stoiber T., Unger E., Totzke F., Schächtele C., Marmé D., Brenk R., Klebe G., Schollmeyer D., Dannhardt G. Design, synthesis, and biological evaluation of 3,4-diarylmaleimides as angiogenesis inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2006. — Vol. 49, № 4. — P. 1271–1281.
29. Song M.Y., Cao C.Y., He Q.R., Dong Q.M., Li D., Tang J.J., Gao J.M. Constructing novel dihydrofuran and dihydroisoxazole analogues of isocombretastatin-4 as tubulin polymerization inhibitors through [3+2] reactions // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 25, № 20. — P. 5290–5302.
30. Theeramunkong S., Caldarelli A., Massarotti A., Aprile S., Caprioglio D., Zaninetti R., Teruggi A., Pirali T., Grosa G., Tron G.C., Genazzani A.A. Regioselective Suzuki coupling of dihaloheteroaromatic compounds as a rapid strategy to synthesize potent rigid combretastatin analogues // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2011. — Vol. 54, № 14. — P. 4977–4986.
31. Nguyen T.L., McGrath C., Hermone A.R., Burnett J.C., Zaharevitz D.W., Day B.W., Wipf P., Hamel E., Gussio R. A Common Pharmacophore for a Diverse Set of Colchicine Site Inhibitors Using a Structure-Based Approach // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 48, № 19. — P. 6107–6116.
32. Yadykov A. V., Scherbakov A.M., Trofimova V. V., Lvov A.G., Markosyan A.I., Zavarzin I. V., Shirinian V.Z. Photoswitching off the Antiproliferative Activity of Combretastatin A-4 Analogues // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21, № 23. — P. 9608–9612.
33. Krayushkin M.M., Pashchenko D. V., Lichitskii B. V., Valova T.M., Strokach Y.P., Barachevskii V.A. Synthesis and properties of dihetaryl-substituted furanones. Synthesis of photochromic dithienylethenes containing a furanone bridging fragment // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2006. — Vol. 42, № 12. — P. 1816–1821.
34. Banwell M.G., Hamel E., Hockless D.C.R., Verdier-Pinard P., Willis A.C., Wong D.J. 4,5-Diaryl-1H-pyrrole-2-carboxylates as combretastatin A-4/lamellarin T hybrids: Synthesis and evaluation as anti-mitotic and cytotoxic agents // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*.

— 2006. — Vol. 14, № 13. — P. 4627–4638.

35. Banwell M.G., Flynn B.L., Hamel E., Hockless D.C.R. Convergent syntheses of the pyrrolic marine natural products lamellarin-O, lamellarin-Q, lukianol-A and some more highly oxygenated congeners // *Chemical Communications*. — 1997. № 2. — P. 207–208.
36. Semenova M.N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V., Chernysheva N.B., Samet A. V., Silyanova E.A., Kislyi V.P., Maksimenko A.S., Varakutin A.E., Konyushkin L.D., Raihstat M.M., Kiselyov A.S., Semenov V. V. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents // *ACS Combinatorial Science*. — 2018. — Vol. 20, № 12. — P. 700–721.
37. Puxeddu M., Shen H., Bai R., Coluccia A., Bufano M., Nalli M., Sebastiani J., Brancaccio D., Da Pozzo E., Tremolanti C., Martini C., Orlando V., Biagioni S., Sinicropi M.S., Ceramella J., Iacopetta D., Coluccia A.M.L., Hamel E. Discovery of pyrrole derivatives for the treatment of glioblastoma and chronic myeloid leukemia // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 221. — P. 113532.
38. Puxeddu M., Wu J., Bai R., D'Ambrosio M., Nalli M., Coluccia A., Manetto S., Ciogli A., Masci D., Urbani A., Fionda C., Coni S., Bordone R., Canettieri G., Bigogno C., Dondio G., Hamel E., Liu T. Induction of Ferroptosis in Glioblastoma and Ovarian Cancers by a New Pyrrole Tubulin Assembly Inhibitor // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2022. — Vol. 65, № 23. — P. 15805–15818.
39. Tsyganov D. V., Khrustalev V.N., Konyushkin L.D., Raihstat M.M., Firgang S.I., Semenov R. V., Kiselyov A.S., Semenova M.N., Semenov V. V. 3-(5)-Amino-o-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 73. — P. 112–125.
40. Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., Andreyanov F.A., Kislyi V.P., Strelenko Y.A., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V. V. Regioselective synthesis of 3,4-diaryl-5-unsubstituted isoxazoles, analogues of natural cytostatic combretastatin A4 // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 146. — P. 511–518.
41. Sun C.M., Lin L.G., Yu H.J., Cheng C.Y., Tsai Y.C., Chu C.W., Din Y.H., Chau Y.P., Don M.J. Synthesis and cytotoxic activities of 4,5-diarylisoxazoles // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2007. — Vol. 17, № 4. — P. 1078–1081.

42. Liu T., Dong X., Xue N., Wu R., He Q., Yang B., Hu Y. Synthesis and biological evaluation of 3,4-diaryl-5-aminoisoxazole derivatives // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2009. — Vol. 17, № 17. — P. 6279–6285.
43. Simoni D. et al. Heterocyclic and phenyl double-bond-locked combretastatin analogues possessing potent apoptosis-inducing activity in HL60 and in MDR cell lines // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 48, № 3. — P. 723–736.
44. Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., Andreyanov F.A., Kislyi V.P., Strelenko Y.A., Khrustalev V.N., Semenova M.N., Semenov V. V. Synthesis of 3,4-diaryl-5-carboxy-4,5-dihydroisoxazole 2-oxides as valuable synthons for anticancer molecules // *Tetrahedron*. — 2017. — Vol. 73, № 48. — P. 6728–6735.
45. Kaffy J., Pontikis R., Carrez D., Croisy A., Monneret C., Florent J.C. Isoxazole-type derivatives related to combretastatin A-4, synthesis and biological evaluation // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2006. — Vol. 14, № 12. — P. 4067–4077.
46. Ibrahim T.S., Hawwas M.M., Malebari A.M., Taher E.S., Omar A.M., Neamatallah T., Abdel-Samii Z.K., Safo M.K., Elshaier Y.A.M.M. Discovery of novel quinoline-based analogues of combretastatin A-4 as tubulin polymerisation inhibitors with apoptosis inducing activity and potent anticancer effect // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Taylor & Francis, — 2021. — Vol. 36, № 1. — P. 802–818.
47. Nam N.H., Kim Y., You Y.J., Hong D.H., Kim H.M., Ahn B.Z. Combretoxazolones: Synthesis, cytotoxicity and antitumor activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2001. — Vol. 11, № 23. — P. 3073–3076.
48. Wang L., Woods K.W., Li Q., Barr K.J., McCroskey R.W., Hannick S.M., Gherke L., Credo R.B., Hui Y.H., Marsh K., Warner R., Lee J.Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S.H., Sham H.L. Potent, orally active heterocycle-based combretastatin A-4 analogues: Synthesis, structure - Activity relationship, pharmacokinetics, and in vivo antitumor activity evaluation // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2002. — Vol. 45, № 8. — P. 1697–1711.
49. Hura N., Sawant A. V., Kumari A., Guchhait S.K., Panda D. Combretastatin-Inspired Heterocycles as Antitubulin Anticancer Agents: research-article // *ACS Omega*. American Chemical Society, — 2018. — Vol. 3, № 8. — P. 9754–9769.
50. Xue N., Yang X., Wu R., Chen J., He Q., Yang B., Lu X., Hu Y. Synthesis and biological evaluation of imidazol-2-one derivatives as potential antitumor agents // *Bioorganic and*

- Medicinal Chemistry. — 2008. — Vol. 16, № 5. — P. 2550–2557.
51. Ohsumi K., Hatanaka T., Fujita K., Nakagawa R., Fukuda Y., Nihei Y., Suga Y., Morinaga Y., Akiyama Y., Tsuji T. Syntheses and antitumor activity of cis-restricted combretastatins: 5- membered heterocyclic analogues // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 1998. — Vol. 8, № 22. — P. 3153–3158.
  52. El-Abd A.O., Bayomi S.M., El-Damasy A.K., Mansour B., Abdel-Aziz N.I., El-Sherbeny M.A. Synthesis and Molecular Docking Study of New Thiazole Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors // *ACS Omega*. — 2022. — Vol. 7, № 37. — P. 33599–33613.
  53. Ansari M., Shokrzadeh M., Karima S., Rajaei S., Fallah M., Ghassemi-Barghi N., Ghasemian M., Emami S. New thiazole-2(3H)-thiones containing 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl) moiety as anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 185. — P. 111784.
  54. Shirai R., Takayama H., Nishikawa A., Koiso Y., Hashimoto Y. Asymmetric synthesis of antimitotic combretadioxolane with potent antitumor activity against multi-drug resistant cells // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 1998. — Vol. 8, № 15. — P. 1997–2000.
  55. Vitale P., Scilimati A. Recent Developments in the Chemistry of 3-Arylisoxazoles and 3-Aryl-2-isoxazolines // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. — 2017. — Vol. 122. 1–41 p.
  56. Wade P.A., Amin N. V., Yen H.K., Price D.T., Huhn G.F. Acid-catalyzed nitronate cycloaddition reactions. Useful syntheses and simple transformations of 3-acyl- and 3-alkenylisoxazolines // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1984. — Vol. 49, № 24. — P. 4595–4601.
  57. Guchhait S.K., Hura N., Shah A.P. Synthesis of Polysubstituted 2-Aminoimidazoles via Alkene-Diamination of Guanidine with Conjugated  $\alpha$ -Bromoalkenones // *Journal of Organic Chemistry*. — 2017. — Vol. 82, № 5. — P. 2745–2752.
  58. Wagaw S., Yang B.H., Buchwald S.L. A Palladium-Catalyzed Strategy for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis // *Journal of the American Chemical Society*. — 1998. — Vol. 120, № 26. — P. 6621–6622.
  59. Odlo K., Fournier-Dit-Chabert J., Ducki S., Gani O.A.B.S.M., Sylte I., Hansen T.V. 1,2,3-Triazole analogs of combretastatin A-4 as potential microtubule-binding agents //

- Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 2010. — Vol. 18, № 18. — P. 6874–6885.
60. Tron G.C., Pagliai F., Del Grosso E., Genazzani A.A., Sorba G. Synthesis and cytotoxic evaluation of combretafurazans // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 48, № 9. — P. 3260–3268.
61. Ibrahim T.S., Hawwas M.M., Malebari A.M., Taher E.S., Omar A.M., O'Boyle N.M., McLoughlin E., Abdel-Samii Z.K., Elshaier Y.A.M.M. Potent Quinoline-Containing Combretastatin A-4 Analogues: Design, Synthesis, Antiproliferative, and Anti-Tubulin Activity // *Pharmaceuticals*. — 2020. — Vol. 13, № 11. — P. 393.
62. Odlo K., Hentzen J., dit Chabert J.F., Ducki S., Gani O.A.B.S.M., Sylte I., Skrede M., Flørenes V.A., Hansen T.V. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 16, № 9. — P. 4829–4838.
63. Romagnoli R., Baraldi P.G., Salvador M.K., Preti D., Aghazadeh Tabrizi M., Brancale A., Fu X.H., Li J., Zhang S.Z., Hamel E., Bortolozzi R., Basso G., Viola G. Synthesis and evaluation of 1,5-disubstituted tetrazoles as rigid analogues of combretastatin A-4 with potent antiproliferative and antitumor activity // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2012. — Vol. 55, № 1. — P. 475–488.
64. Ashraf M., Shaik T.B., Malik M.S., Syed R., Mallipeddi P.L., Vardhan M.V.P.S.V., Kamal A. Design and synthesis of cis-restricted benzimidazole and benzothiazole mimics of combretastatin A-4 as antimetabolic agents with apoptosis inducing ability // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2016. — Vol. 26, № 18. — P. 4527–4535.
65. Zheng S., Zhong Q., Mottamal M., Zhang Q., Zhang C., Lemelle E., McFerrin H., Wang G. Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyridine-bridged analogues of combretastatin-A4 as anticancer agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 57, № 8. — P. 3369–3381.
66. Kumar B., Sharma P., Gupta V.P., Khullar M., Singh S., Dogra N., Kumar V. Synthesis and biological evaluation of pyrimidine bridged combretastatin derivatives as potential anticancer agents and mechanistic studies // *Bioorganic Chemistry*. — 2018. — Vol. 78. — P. 130–140.
67. Tan L., Wu C., Zhang J., Yu Q., Wang X., Zhang L., Ge M., Wang Z., Ouyang L., Wang

- Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Heterocyclic-Fused Pyrimidine Chemotypes Guided by X-ray Crystal Structure with Potential Antitumor and Anti-multidrug Resistance Efficacy Targeting the Colchicine Binding Site // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2023. — Vol. 66, № 5. — P. 3588–3620.
68. Quan Y.P., Cheng L.P., Wang T.C., Pang W., Wu F.H., Huang J.W. Molecular modeling study, synthesis and biological evaluation of combretastatin A-4 analogues as anticancer agents and tubulin inhibitors // *MedChemComm*. — 2018. — Vol. 9, № 2. — P. 316–327.
69. Medarde M., Ramos A.C., Caballero E., Peláez-Lamamié de Clairac R., López J.L., Grávalos D.G., San Feliciano A. Synthesis and pharmacological activity of diarylindole derivatives. Cytotoxic agents based on combretastatins // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 1999. — Vol. 9, № 16. — P. 2303–2308.
70. Driowya M., Leclercq J., Verones V., Barczyk A., Lecoeur M., Renault N., Flouquet N., Ghinet A., Berthelot P., Lebegue N. Synthesis of triazoloquinazolinone based compounds as tubulin polymerization inhibitors and vascular disrupting agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2016. — Vol. 115. — P. 393–405.
71. Xu Q., Bao K., Sun M., Xu J., Wang Y., Tian H., Zuo D., Guan Q., Wu Y., Zhang W. Design, synthesis and structure-Activity relationship of 3,6-diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines as novel tubulin inhibitors // *Scientific Reports*. Springer US, — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 1–12.
72. Kaffy J., Pontikis R., Florent J.-C., Monneret C. Synthesis and biological evaluation of vinylogous combretastatin A-4 derivatives // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2005. — Vol. 3, № 14. — P. 2657.
73. Blasco V., Murga J., Falomir E., Carda M., Royo S., Cuñat A.C., Sanz-Cervera J.F., Marco J.A. Synthesis and biological evaluation of cyclic derivatives of combretastatin A-4 containing group 14 elements // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 16, № 32. — P. 5859–5870.
74. Bondarenko O.B., Vinogradov A.A., Komarov A.I., Karetnikov G.L., Zyk N. V., Holt T., Kutateladze A.G. Access to 5-fluoroisoxazoles via the nitrosation of geminal bromo-fluoro arylcyclopropanes // *Tetrahedron*. — 2019. — Vol. 75, № 20. — P. 2861–2865.
75. Bondarenko O.B., Komarov A.I., Karetnikov G.L., Nikolaeva S.N., Zyk N. V., Holt T., Kutateladze A.G. Diastereoselective heterocyclization of geminal bromo-fluoro

- arylcyclopropanes by nitrosonium tetrafluoroborate: Access to 4-fluorinated isoxazolines and isoxazoles // *Tetrahedron*. — 2019. — Vol. 75, № 46. — P. 130666.
76. Bondarenko O.B., Garaev Z.M., Komarov A.I., Kuznetsova L.I., Gutorova S. V., Skvortsov D.A., Zyk N. V. Nitrosylsulfuric acid in the synthesis of 5-chloroisoxazoles from 1,1-dichlorocyclopropanes // *Mendeleev Communications*. — 2019. — Vol. 29, № 4. — P. 419–420.
77. Bondarenko O.B., Vinogradov A.A., Danilov P.A., Nikolaeva S.N., Gavrilova A.Y., Zyk N. V. Nitrosation of 2-aryl-1,1-dibromocyclopropanes: synthesis of 3-aryl-5-bromoisoxazoles // *Tetrahedron Letters*. — 2015. — Vol. 56, № 47. — P. 6577–6579.
78. Zyk N. V., Bondarenko O.B., Gavrilova A.Y., Chizhov A.O., Zefirov N.S. gem-dichloro(alkyl)cyclopropanes in reactions with  $\text{NOCl}\cdot 2\text{SO}_3$ : Synthesis of alkyl-5-chloroisoxazoles // *Russian Chemical Bulletin*. — 2011. — Vol. 60, № 2. — P. 328–333.
79. Ivanov A. V., Maksimov A.Y., Tomilova L.G., Zefirov N.S. Metal phthalocyanine-catalyzed addition of polychlorine-containing organic compounds to C=C bonds // *Russian Chemical Bulletin*. — 2009. — Vol. 58, № 11. — P. 2393–2396.
80. Tu K.N., Hirner J.J., Blum S.A. Oxyboration with and without a Catalyst: Borylated Isoxazoles via B–O  $\sigma$ -Bond Addition // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18, № 3. — P. 480–483.
81. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V. V., Noodleman L., Sharpless K.B., Fokin V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates // *Journal of the American Chemical Society*. — 2005. — Vol. 127, № 1. — P. 210–216.
82. Stephens C.E., Arafa R.K. 3,5-Diarylisoxazoles: Individualized Three-Step Synthesis and Isomer Determination Using  $^{13}\text{C}$  NMR or Mass Spectroscopy // *Journal of Chemical Education*. — 2006. — Vol. 83, № 9. — P. 1336–1340.
83. Jackowski O., Lecourt T., Micouin L. Direct Synthesis of Polysubstituted Aluminoisoxazoles and Pyrazoles by a Metalative Cyclization // *Organic Letters*. — 2011. — Vol. 13, № 20. — P. 5664–5667.
84. Jeong Y., Kim B.-I., Lee J.K., Ryu J.-S. Direct Synthesis of 4-Fluoroisoxazoles through Gold-Catalyzed Cascade Cyclization–Fluorination of 2-Alkynone O-Methyl Oximes // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 79, № 14. — P. 6444–6455.

85. Kung K.K.-Y., Lo V.K.-Y., Ko H.-M., Li G.-L., Chan P.-Y., Leung K.-C., Zhou Z., Wang M.-Z., Che C.-M., Wong M.-K. Cyclometallated Gold(III) Complexes as Effective Catalysts for Synthesis of Propargylic Amines, Chiral Allenes and Isoxazoles // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2013. — Vol. 355, № 10. — P. 2055–2070.
86. Fernandes A.A.G., da Silva A.F., Okada C.Y., Suzukawa V., Cormanich R.A., Jurberg I.D. General Platform for the Conversion of Isoxazol-5-ones to 3,5-Disubstituted Isoxazoles via Nucleophilic Substitutions and Palladium Catalyzed Cross-Coupling Strategies // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019, № 19. — P. 3022–3034.
87. Li F., Hu Y., Wang Y., Ma C., Wang J. Expeditious Lead Optimization of Isoxazole-Containing Influenza A Virus M2-S31N Inhibitors Using the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 60, № 4. — P. 1580–1590.
88. Vinick F.J., Pan Y., Gschwend H.W. Preparation and reactivity of acetoacetonitrile dianion // *Tetrahedron Letters*. — 1978. — Vol. 19, № 44. — P. 4221–4224.
89. Campi E.M., Jackson W.R., Marcuccio S.M., Naeslund C.G.M. High yields of unsymmetrical biaryls via cross coupling of arylboronic acids with haloarenes using a modified Suzuki-Beletskaya procedure // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. — 1994. № 20. — P. 2395.
90. Sysak A., Obmińska-Mrukowicz B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 137. — P. 292–309.
91. Quilico A., Justoni R. New researches in the isoxazole group II. Halogen derivatives // *Rend. ist. lombardo sci.* — 1936. — Vol. 69. — P. 587–601.
92. Day R.A., Blake J.A., Stephens C.E. Convenient and Improved Halogenation of 3,5-Diarylisoxazoles Using N-Halosuccinimides // *Synthesis*. — 2003. № 10. — P. 1586–1590.
93. Shabarov Y.S., Saginova L.G., Gazzaeva R.A. Synthesis of isoxazolines from arylcyclopropanes under nitrosation conditions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1983. — Vol. 19, № 6. — P. 589–593.
94. Mizuno K., Ichinose N., Tamai T., Otsuji Y. Insertion of nitrogen oxide and nitrosonium ion into the cyclopropane ring: a new route to 2-isoxazolines and its mechanistic studies // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1992. — Vol. 57, № 17. — P. 4669–4675.



95. Lin S.-T., Kuo S.-H., Yang F.-M. Reaction of Halogenated Cyclopropanes and Nitrosyl Cation: Preparation of Isoxazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1997. — Vol. 62, № 15. — P. 5229–5231.
96. Bondarenko O.B., Komarov A.I., Kuznetsova L.I., Nikolaeva S.N., Gavrilova A.Y., Zyk N. V. Nitrosylsulfuric acid as an oxidant in the synthesis of 3,5-diarylisoxazoles // *Russian Chemical Bulletin*. — 2018. — Vol. 67, № 3. — P. 517–520.
97. Bondarenko O.B., Komarov A.I., Karetnikov G.L., Nikolaeva S.N., Zyk N. V. Nitrosylsulfuric acid as a tandem reagent in the synthesis of 3,5-diarylisoxazoles from 1,2-diarylcyclopropanes // *Russian Chemical Bulletin*. — 2019. — Vol. 68, № 6. — P. 1200–1203.
98. Morita T., Fuse S., Nakamura H. Generation of an 4-Isoxazolyl Anion Species: Facile Access to Multifunctionalized Isoxazoles // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Vol. 55, № 43. — P. 13580–13584.
99. Belen'kii L.I., Chuvylkin N.D. Relationships and features of electrophilic substitution reactions in the azole series // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1997. — Vol. 32, № 11–12. — P. 1319–1343.
100. Englert S.M.E., McElvain S.M. THE BROMINATION OF PYRIDINE 1 // *Journal of the American Chemical Society*. — 1929. — Vol. 51, № 3. — P. 863–866.
101. Radner F. Lower nitrogen oxide species as catalysts in a convenient procedure for the iodination of aromatic compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1988. — Vol. 53, № 15. — P. 3548–3553.
102. Merkushev E. V. Advances in the Synthesis of Aromatic Iodo-compounds // *Russian Chemical Reviews*. — 1984. — Vol. 53, № 4. — P. 343–350.
103. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // *Journal of Computational Chemistry*. — 2010. — Vol. 31, № 2. — P. 455–461.
104. Bondarenko O.B., Gavrilova A.Y., Murodov D.S., Zefirov N.S., Zyk N. V. Transformations of gem-dichloroarylcyclopropanes in the reaction with  $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ . Synthesis of 3-aryl-5-chloroisoxazoles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 49, № 2. — P. 186–194.

105. Roy S., Das S.K., Chattopadhyay B. Cobalt(II)-based Metalloradical Activation of 2-(Diazomethyl)pyridines for Radical Transannulation and Cyclopropanation // *Angewandte Chemie - International Edition*. — 2018. — Vol. 57, № 8. — P. 2238–2243.
106. Colbon P., Barnard J.H., Purdie M., Mulholland K., Kozhevnikov I., Xiao J. Feeding the Heck reaction with alcohol: One-pot synthesis of stilbenes from aryl alcohols and bromides // *Advanced Synthesis and Catalysis*. — 2012. — Vol. 354, № 8. — P. 1395–1400.
107. Шеляженко С.В., Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. Синтез и реакции дифторметокси- и дифторхлорметоксипроизводных бензола // *Журнал Органической Химии*. — 1992. — Vol. 28, № 8. — P. 1652–1658.
108. Lee J.W., Lee K.N., Ngai M. Synthesis of Tri- and Difluoromethoxylated Compounds by Visible-Light Photoredox Catalysis // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2019. — Vol. 58, № 33. — P. 11171–11181.
109. Liu X., Hong D., Sapir N.G., Yang W., Hersh W.H., Leung P.H., Yang D., Chen Y. Iron-Catalyzed Transfer Hydrogenation in Aged N-Methyl-2-pyrrolidone: Reductive Ring-Opening of 3,5-Disubstituted Isoxazoles and Isoxazolines // *Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 84, № 24. — P. 16204–16213.
110. Sviridov S.I., Vasil'ev A.A., Shorshnev S. V. Straightforward transformation of isoxazoles into pyrazoles: renewed and improved // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, № 49. — P. 12195–12201.
111. Singh V., Madapa S., Yadav G.P., Maulik P.R., Batra S. Interesting results of catalytic hydrogenation of 3-(2-nitrophenyl) isoxazoles and 3-(nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazoles // *Synthesis*. — 2006. № 12. — P. 1995–2004.
112. Ponticelli F., Tedeschi P. An Improved Preparation of 5-Unsubstituted Isoxazoles by Borohydride Reduction of 5-Chloroisoxazoles // *Synthesis*. — 1985. — Vol. 1985, № 08. — P. 792–794.
113. Liu K.-C., Shelton B.R., Howe R.K. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors) // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1980. — Vol. 45, № 19. — P. 3916–3918.
114. Di Nunno L., Scilimati A., Vitale P. Reaction of 3-phenylisoxazole with alkylolithiums // *Tetrahedron*. — 2005. — Vol. 61, № 10. — P. 2623–2630.

115. Kafle B., Aher N.G., Khadka D., Park H., Cho H. Isoxazol-5(4H)one derivatives as PTP1B inhibitors showing an anti-obesity effect // *Chemistry - An Asian Journal*. — 2011. — Vol. 6, № 8. — P. 2073–2079.
116. Jurberg I.D. An Aminocatalyzed Stereoselective Strategy for the Formal  $\alpha$ -Propargylation of Ketones // *Chemistry - A European Journal*. — 2017. — Vol. 23, № 41. — P. 9716–9720.
117. Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Gorbunova Y.G., Galenko E.E., Mikhailov K.I., Pakalnis V. V., Avdontceva M.S. Isoxazolium N-ylides and 1-oxa-5-azahexa-1,3,5-trienes on the way from isoxazoles to 2H-1,3-oxazines // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 10. — P. 1896–1905.
118. Najafi Z., Mahdavi M., Safavi M., Saeedi M., Alinezhad H., Pordeli M., Kabudanian Ardestani S., Shafiee A., Foroumadi A., Akbarzadeh T. Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity of Novel Triazole-Isoxazole Derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 2015. — Vol. 52, № 6. — P. 1743–1747.
119. Niu T., Lv M., Wang L., Yi W., Cai C. Chemoselective preparation of 1,2,3-triazole–isoxazole bisfunctional derivatives and their application in peptidomimetic synthesis // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2013. — Vol. 11, № 6. — P. 1040.
120. Coffman K.C., Hartley T.P., Dallas J.L., Kurth M.J. Isoxazolodihydropyridinones: 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides onto 2,4-Dioxopiperidines // *ACS Combinatorial Science*. — 2012. — Vol. 14, № 4. — P. 280–284.
121. Chen Q., Liu F., Xu F., Yang C. Synthesis of new heterocyclic compounds having 1,2,3-triazole and isoxazole rings in a single molecule // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 2008. — Vol. 45, № 1. — P. 77–83.
122. Rao Y.J., Srinivas A. Synthesis of New Hybrid Heterocyclic Compounds Having 1,2,3-Triazole and Isoxazole via Click Chemistry // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 2014. — Vol. 51, № 6. — P. 1675–1678.
123. Tan L.P., Wu H., Yang P.-Y., Kalesh K.A., Zhang X., Hu M., Srinivasan R., Yao S.Q. High-Throughput Discovery of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase B (MptpB) Inhibitors Using Click Chemistry // *Organic Letters*. — 2009. — Vol. 11, № 22. — P. 5102–5105.
124. Krivopalov V.P., Shkurko O.P. 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of methods

- for the formation of the triazole ring // *Russian Chemical Reviews*. — 2005. — Vol. 74, № 4. — P. 339–379.
125. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y., Savka R.D., Obushak M.D. 2-Azido-1,3,4-thiadiazoles, 2-Azido-1,3-thiazoles, and Aryl Azides in the Synthesis of 1,2,3-Triazole-4-carboxylic Acids and Their Derivatives // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 54, № 7. — P. 1090–1099.
126. Lemport P.S., Roznyatovsky V.A., Tarasevich B.N., Khromov O. V., Khrustalev V.N., Rozentsveig I.B., Nenajdenko V.G. Reaction of 3-azidoisoxazoles with active methylene compounds // *Mendeleev Communications*. — 2019. — Vol. 29, № 5. — P. 529–530.
127. Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Dashkova N.S., Skvortsov D.A., Rubtsova M.P., Dyadchenko V.P., Yudina E.S., Kosarev M.A., Soldatov A. V., Shapovalov V. V., Semkina A.S., Vlasova K.Y., Pergushov V.I., Shafikov R.R., Zyk N. V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. New ferrocene-based 2-thio-imidazol-4-ones and their copper complexes. Synthesis and cytotoxicity // *Dalton Transactions*. — 2018. — Vol. 47, № 48. — P. 17357–17366.
128. Imperio D., Pirali T., Galli U., Pagliai F., Cafici L., Canonico P.L., Sorba G., Genazzani A.A., Tron G.C. Replacement of the lactone moiety on podophyllotoxin and steganacin analogues with a 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole via ruthenium-catalyzed click chemistry // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2007. — Vol. 15, № 21. — P. 6748–6757.
129. Huang X., Huang R., Gou S., Wang Z., Liao Z., Wang H. Combretastatin A-4 Analogue: A Dual-Targeting and Tubulin Inhibitor Containing Antitumor Pt(IV) Moiety with a Unique Mode of Action // *Bioconjugate Chemistry*. — 2016. — Vol. 27, № 9. — P. 2132–2148.
130. Gill G.S., Grobelny D., Flynn B. A practical method for phosphorylation of combretastatin A-4 with phosphorus oxychloride // *Organic Preparations and Procedures International*. — 2006. — Vol. 38, № 6. — P. 604–608.
131. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays // *Journal of Immunological Methods*. — 1983. — Vol. 65, № 1–2. — P. 55–63.
132. Iranpoor N., Firouzabadi H., Etemadi-Davan E. Phosphine- and copper-free palladium catalyzed one-pot four-component carbonylation reaction for the synthesis of isoxazoles and pyrazoles // *Tetrahedron Letters*. — 2016. — Vol. 57, № 8. — P. 837–840.
133. Limban C., Nuță D.C., Chiriță C., Negreș S., Arsene A.L., Goumenou M., Karakitsios S.P.,

- Tsatsakis A.M., Sarigiannis D.A. The use of structural alerts to avoid the toxicity of pharmaceuticals // *Toxicology Reports*. — 2018. — Vol. 5. — P. 943–953.
134. Mao J., Wang D., Wang Z., Tian W., Li X., Duan J., Wang Y., Yang H., You L., Cheng Y., Bian J., Chen Z., Yang Y. Combretastatin A-1 phosphate, a microtubule inhibitor, acts on both hepatocellular carcinoma cells and tumor-associated macrophages by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway // *Cancer Letters*. — 2016. — Vol. 380, № 1. — P. 134–143.
135. Liu Y., Wu Y., Sun L., Gu Y., Hu L. Synthesis and structure-activity relationship study of water-soluble carbazole sulfonamide derivatives as new anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 191. — P. 112181.
136. Monk K.A., Siles R., Hadimani M.B., Mugabe B.E., Ackley J.F., Studerus S.W., Edvardsen K., Trawick M.L., Garner C.M., Rhodes M.R., Pettit G.R., Pinney K.G. Design, synthesis, and biological evaluation of combretastatin nitrogen-containing derivatives as inhibitors of tubulin assembly and vascular disrupting agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2006. — Vol. 14, № 9. — P. 3231–3244.
137. Tietze L.F., Eicher T. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*. Wiley, — 1991.
138. Bondarenko O.B., Gavrilova A.Y., Nikolaeva S.N., Zyk N. V. Transformations of gem-dibromoarylcyclopropanes under nitrosation conditions on treatment with  $\text{NOCl} \cdot (\text{SO}_3)_n$  // *Russian Chemical Bulletin*. — 2016. — Vol. 65, № 5. — P. 1225–1231.
139. Galenko E.E., Shakirova F.M., Bodunov V.A., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. 1-(2 H -Azirine-2-carbonyl)benzotriazoles: building blocks for the synthesis of pyrrole-containing heterocycles // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2020. — Vol. 18, № 12. — P. 2283–2296.
140. Kaewsri W., Thongsornkleeb C., Tummatorn J., Ruchirawat S. Isomerizable (E/Z)-alkynyl-O-methyl oximes employing  $\text{TMSCl-NCS}$  in chlorinative cyclization for the direct synthesis of 4-chloroisoxazoles // *RSC Advances*. — 2016. — Vol. 6, № 54. — P. 48666–48675.
141. Yu J., Edjah B., Argueta-Gonzalez H., Ross S., Gaulden P., Shanderson R., Dave J., Baumstark A.L.  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy of heterocycles: 3,5-diaryl-4-bromoisoxazoles // *Heterocyclic Communications*. — 2015. — Vol. 21, № 5. — P. 279–283.
142. Waldo J.P., Larock R.C. *The Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles by Electrophilic*

- Cyclization: An Efficient Synthesis of Valdecoxib // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2007. — Vol. 72, № 25. — P. 9643–9647.
143. Kim K.-J., Kim K. Reactions of 5-substituted 3-alkyl- and 3-aryl-isoxazoles with tetrasulfur tetranitride antimony pentachloride complex (S<sub>4</sub>N<sub>4</sub>·SbCl<sub>5</sub>): complete regioselective formation of 4-substituted 3-acyl- and 3-aryl-1,2,5-thiadiazoles and their mechanism of formation // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. — 1998. № 14. — P. 2175–2180.
144. Haddad T., Gershman R., Dilis R., Labaree D., Hochberg R.B., Hanson R.N. Synthesis and evaluation of 4-(substituted styryl/alkenyl)-3,5-bis(4-hydroxyphenyl)-isoxazoles as ligands for the estrogen receptor // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2012. — Vol. 22, № 18. — P. 5999–6003.
145. Barluenga J., Miguel T., Lopez L.A., Jardon J., Gotor V.J. No Title // *J. Chem. Res.* — 1987. — Vol. 7. — P. 1763–1774.
146. Morita T., Fuse S., Nakamura H. Generation of an 4-Isoxazolyl Anion Species: Facile Access to Multifunctionalized Isoxazoles // *Angewandte Chemie*. — 2016. — Vol. 128, № 43. — P. 13778–13782.
147. Stefani H.A., Pereira C.M.P., Almeida R.B., Braga R.C., Guzen K.P., Cella R. A mild and efficient method for halogenation of 3,5-dimethyl pyrazoles by ultrasound irradiation using N-halosuccinimides // *Tetrahedron Letters*. — 2005. — Vol. 46, № 40. — P. 6833–6837.
148. Gonda Z., Kovács S., Wéber C., Gáti T., Mészáros A., Kotschy A., Novák Z. Efficient Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodides: The Beneficial Anchoring Effect of Borates // *Organic Letters*. — 2014. — Vol. 16, № 16. — P. 4268–4271.
149. Rodríguez-Franco M.I., Dorronsoro I., Hernández-Higueras A.I., Antequera G. A mild and efficient method for the regioselective iodination of pyrazoles // *Tetrahedron Letters*. — 2001. — Vol. 42, № 5. — P. 863–865.
150. Hirose Y., Yamazaki M., Nogata M., Nakamura A., Maegawa T. Aromatic Halogenation Using N-Halosuccinimide and PhSSiMe<sub>3</sub> or PhSSPh // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 84, № 11. — P. 7405–7410.
151. Bedrač L., Iskra J. Iodine(I) Reagents in Hydrochloric Acid-Catalyzed Oxidative Iodination of Aromatic Compounds by Hydrogen Peroxide and Iodine // *Advanced Synthesis &*

- Catalysis. — 2013. — Vol. 355, № 7. — P. 1243–1248.
152. Nishii Y., Ikeda M., Hayashi Y., Kawauchi S., Miura M. Triptyceny Sulfide: A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation Using N -Halosuccinimides // *Journal of the American Chemical Society*. — 2020. — Vol. 142, № 3. — P. 1621–1629.
  153. Suzuki Y., Ishiwata Y., Moriyama K., Togo H. Desulfonyloxyiodination of arenesulfonic acids with mCPBA and molecular iodine // *Tetrahedron Letters*. — 2010. — Vol. 51, № 45. — P. 5950–5953.
  154. Möckel R., Hilt G. Synthesis of Polysubstituted Iodobenzene Derivatives from Alkynylsilanes and 1,3-Dienes via Diels–Alder/Oxidation/Iodination Reaction Sequence // *Organic Letters*. — 2015. — Vol. 17, № 7. — P. 1644–1647.
  155. Haszeldine R.N., Sharpe A.G. 177. The reactions of metallic salts of acids with halogens. Part II. The interaction of silver trifluoroacetate or silver perchlorate and halogens in various solvents // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. — 1952. — P. 993.
  156. Dewkar G.K., Narina S. V., Sudalai A. NaIO<sub>4</sub>-Mediated Selective Oxidative Halogenation of Alkenes and Aromatics Using Alkali Metal Halides // *Organic Letters*. — 2003. — Vol. 5, № 23. — P. 4501–4504.
  157. Santos I., Guerra F., Bernardino L., Fernandes P., Hamerski L., Silva B. A Facile Synthesis of Novel Isatinspirooxazine Derivatives and Potential in vitro Anti-Proliferative Activity // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. — 2018. — Vol. 30. — P. 198–209.
  158. Moorthy J.N., Senapati K., Kumar S. IBX–I<sub>2</sub> Redox Couple for Facile Generation of IOH and I<sup>+</sup>: Expedient Protocol for Iodohydroxylation of Olefins and Iodination of Aromatics // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2009. — Vol. 74, № 16. — P. 6287–6290.
  159. Castanet A.-S., Colobert F., Broutin P.-E. Mild and regioselective iodination of electron-rich aromatics with N -iodosuccinimide and catalytic trifluoroacetic acid // *Tetrahedron Letters*. — 2002. — Vol. 43, № 29. — P. 5047–5048.
  160. Imai T., Togo H. One-Pot Preparation of 3-Arylisoxazole-4,5-dicarboxylates from Benzylic Chlorides and Acetylenedicarboxylates // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 2018, № 11. — P. 1377–1383.
  161. Md Tohid S.F., Ziedan N.I., Stefanelli F., Fogli S., Westwell A.D. Synthesis and evaluation of indole-containing 3,5-diarylisoxazoles as potential pro-apoptotic antitumour agents //

European Journal of Medicinal Chemistry. — 2012. — Vol. 56. — P. 263–270.

162. Kim M., Hwang Y.S., Cho W., Park S.B. Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles Containing Privileged Substructures with a Diverse Display of Polar Surface Area // ACS Combinatorial Science. — 2017. — Vol. 19, № 6. — P. 407–413.
163. Wu G.-J., Sheng S.-R., Li D., Xu L.-F., Huang Z.-Z. Polymer-Supported Vinyl Sulfone as an Efficient Reagent for the Synthesis of 3-Monosubstituted Isoxazoles // Synthetic Communications. — 2013. — Vol. 43, № 22. — P. 3034–3043.