

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ХУТОРЯНСЬКИЙ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ**

УДК 547.541.521:[547.7+547.14]

ДИСЕРТАЦІЯ  
“СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2-АЗОЛІВ”

102 – Хімія  
Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ (А. В. Хуторянський)

Науковий керівник  
**КОМАРОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ**  
доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Хуторянський А.В.* Синтез нових похідних 1,2-азолів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки). – Київський національний університет імені Тараса Шевченка. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2022.

Дисертація присвячена розробці синтетичних підходів до функціоналізованих похідних (флуороалкіл)-заміщених ізоксазолів та піразолів. Зазначені гетероциклічні сполуки можуть представляти значний інтерес для агрохімії та медичної хімії в якості будівельних блоків. В огляді літератури, що містить 74 посилання, описано підходи до синтезу похідних 1,2-азолів та застосування цих сполук. Літературні дані класифіковано за способом утворення відповідної гетероциклічної системи (за вибором стратегічних зв'язків), а також за механізмом їх утворення (гомолітичні, гетеролітичні, синхронні). Показано, що підхід до синтезу певної гетероциклічної системи суттєвою мірою залежить від типу гетероатома, пов'язаного із атомом Нітрогену. Детально розглянуто внутрішньомолекулярні циклізації різними способами, а також міжмолекулярні шляхи утворення похідних 1,2-азолів. Особлива увага приділена реакціям [3 + 2]-циклоприсоединення та [3 + 2]-циклоконденсацій. Окремо розглянуто способи застосування зазначених гетероциклів в якості вихідних речовин у синтезі функціоналізованих сполук, в тому числі з розкриттям 1,2-азольного циклу.

Аналіз літературних даних свідчить про перспективність подальших синтетичних досліджень у напрямку розробки надійних та масштабованих методів синтезу нових функціоналізованих похідних 1,2-азолів, спрямованих на отримання нових будівельних блоків (у тому числі флуоровмісних). Високий інтерес до подібних структурних фрагментів у складі сучасних

лікарських препаратів та засобів захисту рослин підвищує важливість подальших наукових розробок у цій галузі.

У результаті даного дослідження було вперше синтезовано (згенеровано *in situ*) новий хімічний реагент – дифлуорометилнітрилоксид ( $\text{CF}_2\text{HCNO}$ ) і досліджено його хімічні властивості на прикладі реакцій [3 + 2]-циклоприєднання з модельними диполярофілами. В ході роботи окрім нового нітрилоксиду було синтезовано ключову сполуку – дифлуорацетоксим, нову функціоналізовану флуоровмісну речовину, що складається лише з двох атомів Карбону. Ретельна оптимізація умов реакції привела до мінімізації характерних для нітрилоксидів побічних реакцій, таких як утворення фуроксану та окиснення дифлуорометильної групи. В оптимізованих умовах було регіоселективно отримано 34 циклоаддукти, а саме 3-дифлуорометил 3,4- і 3,5-дизаміщені та 3,4,5-тризаміщені ізоксазоли, в тому числі хіральні. Взаємодія з термінальними алкінами приводила до утворення продуктів 3,5-заміщення, із енамінами – до продуктів 3,4-заміщення. Регіоселективність реакції [3 + 2]-циклоприєднання була доведена шляхом аналізу спектрів ЯМР, а також рентгеноструктурного дослідження трьох індивідуальних кристалічних продуктів. Для представлення синтетичного потенціалу даного підходу було проведено ряд постмодифікацій одержаних ізоксазолів за функціональними групами в 4-му та 5-му положенні в напрямку синтезу біоізостерів відомих біологічно активних речовин. Таким чином, із хірального 3-дифлуорометил-заміщеного ізоксазолу через стадії зняття ацетонідного захисту та окиснення первинної спиртової групи за Джонсом ( $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ацетон) був отриманий аналог іботенової кислоти (дифлуорометильна група імітує гідроксильну). Відновлення етилового естеру 3-дифлуорометил-4-ізоксазолкарбонової кислоти та повторне окиснення одержаного спирту за Джонсом дозволило отримати відповідну кислоту, з якої в умовах амідного синтезу було одержано оксигенвмісний аналог фунгіциду **Fluxapyroxad** (CAS 907204-31-3), де атом О у складі ізоксазольного циклу імітував групу *N*-Me піразольного циклу оригінальної речовини. Також були проведено дослідження біологічної

активності отриманого аналога агрохімікату. Було показано, що на двох штамах грибків аналог проявляв подібну або дещо вищу активність, порівняно із оригінальним препаратом.

Також в даному дисертаційному дослідженні було використано флуоровмісні іони в якості 1,3-діелектрофілів у реакціях [3 + 2]-циклоконденсацій із 1,2-динуклеофільними речовинами, такими як гідроксиламін, гідразин та метилгідразин. Синтез іонів як ключових сполук полягав у *C*-ацилюванні літієвих солей *O*-захищених термінальних ацетиленів етиловими естерами флуороцтових кислот. Застосування  $\text{VF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  дозволяє зменшити утворення побічних продуктів у реакції *C*-ацилювання. Таким чином було отримано 8 різних флуоровмісних іонів із виходами 58-87% на масштабі до 265 г вихідного ацетилену за один синтетичний підхід. Далі було досліджено взаємодію одержаних іонів із гідроксиламіном. Було показано, що при реакції із  $\text{NH}_2\text{OH}$  флуоровмісні іони селективно вступають в реакцію спряженого 1,4-приєднання (аза-реакція Міхаеля) внаслідок вираженого індуктивного ефекту флуоралкільної групи. Утворені первинні аддукти самочинно циклізувалися у стабільні 5-гідроксиізоксазоліни, що були єдиним продуктом взаємодії, в оптимізованих умовах були досягнуті виходи 59-85% на масштабі до 250 г вихідного іону за один синтетичний підхід. Лише в одному випадку спостерігалось незначне утворення продукту конденсації за карбонільною групою, коли замісник проявляв більш виражений *I+*-ефект, частково компенсуючи вплив флуоралкільного замісника.

Далі була проведена спроба синтезу похідних 5-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів через дегідратацію гідроксиізоксазолінів. Традиційні методи дегідратації не давали бажаного результату внаслідок значної кількості побічних процесів, в тому числі зняття силільного захисту бічного ланцюга та продуктів полімеризації. В результаті пошуку оптимальних умов дегідратації зазначених гетероциклів було знайдено новий метод дегідратації гідроксиізоксазолінів. Карбонілдіімідазол (CDI) дозволяє уникнути утворення небажаних сполук у м'яких умовах (за кімнатної температури).

Одержані *O*-захищені 5-флуоралкілізоксазол-3-карбіноли були далі запуснені в реакцію десилілювання за стандартними методиками, що дозволило отримати цільові спирти із виходами 70-92% за дві стадії на масштабі до 230 г вихідного ізоксазоліну за один синтетичний підхід.

Наступна частина роботи була присвячена синтезу похідних 3-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів через утворення регіоізомерних продуктів реакції [3 + 2]-циклоконденсації. В цьому разі було застосовано традиційний підхід – 1,2-приєднання  $\text{NH}_2\text{OH}$ , що каталізується солями перехідних металів. Первинний аналіз каталітичної активності солей різних перехідних металів показав, що метали підгрупи міді приводять до утворення цільових сполук із найвищою конверсією та мінімальною кількістю побічних процесів, таких як зняття силільного захисту бічного ланцюга та полімеризації. Більш детальний підбір показав, що вплив також має сольова форма металу. Таким чином було встановлено, що на модельному іоні найвищу активність показав  $\text{CuCN}$ , застосування якого дозволило отримати цільовий продукт із виходом 90% в суміші з відповідним ациклічним продуктом – оксимом. Використовуючи цей протокол та послідовне зняття силільного захисту, були одержані регіоізомерні 3-флуоралкілізоксазол-5-карбіноли із виходами 63-93% за 2 стадії (циклізація і десилілювання) на масштабі до 120 г вихідного іону за один синтетичний підхід. Доведення структури регіоізомерів, одержаних цими способами проводилося за допомогою аналізу спектрів ЯМР, а також даних рентгеноструктурних досліджень кристалічних продуктів, отриманих із первинних продуктів шляхом хімічних перетворень функціональних груп.

Далі було досліджено взаємодію флуоровмісних іонів із гідразином. На відміну від гідроксиізоксазолінів, проміжні гідроксипіразоліни здебільшого самочинно втрачали воду, утворюючи ароматичний гетероцикл із збереженням захисту бічного ланцюга. Лише в одному випадку спостерігалось утворення стабільного первинного аддукту, який був виділений в індивідуальному вигляді та ароматизований в умовах дегідратації відповідних ізоксазолінів (CDI).

У випадку конденсації флуоровмісних іонів із метилгідразином спостерігалася висока регіоселективність процесу. У випадках  $\text{CF}_3$ - та  $\text{CF}_2\text{H}$ -заміщених іонів спостерігалася утворення сумішей регіоізомерних *N*-метилпіразолів у співвідношенні близько 9 : 1 із переважанням 3-флуоралкіл-заміщеного продукту; решта іонів утворювала виключно цей регіоізомер. Мінорні ізомери були також виділені в індивідуальному вигляді шляхом хроматографічної очистки суміші *O*-захищених похідних *N*-метилпіразолів або вакуумної перегонки суміші продуктів *O*-десилілювання. Послідовність стадій конденсації із гідразинами та зняття силільного захисту дозволило отримати цільові 3-флуоралкіл *N*-H та *N*-метилпіразол-5-карбіноли із виходами 77-92% за 2 стадії на масштабі до 120 г вихідного іону за один синтетичний підхід.

Наступна частина даного дисертаційного дослідження присвячена синтезу функціоналізованих похідних із отриманих спиртів на основі 3- та 5-флуоралкіл-заміщених 1,2-азолів. Функціоналізація проводилася за рахунок хімічних перетворень спиртової групи бічного замісника. Окиснення первинних спиртів за Джонсом приводило до утворення відповідних кислот із виходами 43-90% на масштабі до 67 г вихідного спирту. Заміна гідроксигрупи на Cl проводилася із використанням  $\text{SOCl}_2$ , відповідні хлорметил-заміщені 1,2-азоли були одержані із виходами 60-84% на масштабі до 112 г вихідного спирту. Перетворення одержаних хлоридів на азиди проводилося в класичних умовах ( $\text{NaN}_3$ , DMF) та проходило з виходами 75-88% на масштабі до 70 г вихідного хлориду. Відновлення азидів за Штаудингером ( $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF) приводило до утворення первинних амінів (виходи 76-92%). Окиснення первинних спиртів до альдегідів проводилося за участю PCC, відповідні альдегіди виявилися досить леткими сполуками (виходи 41-43%). Вторинний спирт був успішно перетворений на кетон за Паріхом-Доерінгом ( $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ , DMSO, TEA). Застосування одержаних азидів у реакціях [3 + 2]-циклоприєднання дозволила одержати відповідні триазоли, а після введення триазольного фрагменту було показано можливість функціоналізації

ізоксазольного ядра за 4 положенням шляхом введення атома Cl дією  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ . Таким чином було показано, що розроблений підхід є надійним, прогнозованим та масштабованим способом одержання різноманітних будівельних блоків на основі флуоралкілвмісних 1,2-азолів. В якості прикладу застосування зазначених сполук було проведено синтез флуоровмісних аналогів двох лікарських засобів.

**Ключові слова:** нітрилоксиди, [3 + 2]-циклоприєднання, алкіни, флуоровмісні гетероцикли, біоізостеризм, піразоли, ізоксазоли, іони, регіоселективність, будівельні блоки, рентгеноструктурні дослідження.

## SUMMARY

*Khutorianskyi A. V.* Synthesis of novel derivatives of 1,2-azoles. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 «Chemistry» (10 – Natural sciences). – Taras Shevchenko National University of Kyiv. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2022.

This thesis is devoted to the development of synthetic approaches to functionalized derivatives of (fluoroalkyl)-substituted isoxazoles and pyrazoles. These heterocyclic compounds could be of interest for agricultural chemistry and medicinal chemistry as promising building blocks. The literature review containing 74 references describes approaches to synthesis of similar 1,2-azoles and use of these compounds. The literature data are classified according to the method of the corresponding heterocyclic system formation (according to the selection of strategic bonds) as well as by the mechanism of their formation (homolytic, heterolytic, synchronous). The approach to the synthesis of the heterocyclic system is shown to be strongly dependent upon the type of the heteroatom bonded to the nitrogen atom. Intramolecular cyclizations by different methods as well as intermolecular ways of

producing similar 1,2-azoles are described in details. Special attention is given to the reactions of [3 + 2]-cycloaddition and [3 + 2]-cyclocondensation. Particularly, the utilization of such heterocycles as starting materials in the synthesis of functionalized molecules, including the 1,2-azole ring opening is discussed.

The analysis of literature data demonstrates the prospects of further synthetic studies in the area of development of reliable and large-scale methods for synthesis of novel functionalized derivatives of 1,2-azoles directed for production of novel building blocks (including fluorinated ones). The high interest to such structural fragments in the composition of modern pharmaceuticals and crop protection agents increases the importance of further scientific research in this field.

As a result of this research, new chemical reagent - difluoromethyl nitrile oxide ( $\text{CF}_2\text{HCNO}$ ) was synthesized (*in situ* generated) for the first time and its chemical properties were investigated by application of [3 + 2]-cycloaddition reactions with model dipolarophiles. In the course of the work, apart from the new nitrile oxide, the key intermediate difluoroacetoxime was synthesized – a novel functionalized fluorinated substance composed only of two carbon atoms. The intensive optimization of the reaction conditions resulted in the minimization of side reactions typical for nitrile oxides, such as the formation of furoxane and the oxidation of the difluoromethyl group. Under optimal conditions, 34 cycloadducts representing 3-difluoromethyl 3,4- and 3,5-disubstituted and 3,4,5-trisubstituted isoxazoles, including chiral ones, were regioselectively synthesized. The interaction of difluoromethyl nitrile oxide with terminal alkynes gave 3,5-disubstituted products whereas with enamines it gave 3,4-disubstituted products.

The regioselectivity of the [3 + 2]-cycloaddition reaction was confirmed by NMR spectra analysis as well as by X-ray studies of the three individual crystalline products. In order to present the synthetic potential of this approach, a number of postmodifications of the produced isoxazoles by their functional groups at positions 4 and 5 were performed in the synthesis of bioisosteres of known biologically active compounds. Hence, the analog of ibotenic acid was obtained from chiral 3-difluoromethyl substituted isoxazole through the steps of acetonide deprotection and

Jones oxidation of primary alcohol ( $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , acetone). In this compound, the difluoromethyl group mimics the hydroxyl group.

The reduction of the ethyl 3-difluoromethyl-4-isoxazole carboxylate and re-oxidation of the alcohol obtained allowed to get the corresponding acid. This acid was used for the synthesis of the oxygenated analog of **Fluxapyroxad** (CAS 907204-31-3) under amide synthesis conditions. In the obtained analog the O atom in the isoxazole cycle corresponded to *N*-Me group of the pyrazole cycle of the original substance. The biological activity of the obtained agrochemical analogue was also investigated. It was shown on two fungal strains that the analogue exhibited similar or even higher activity compared to the original compound.

Also fluorinated ynones as 1,3-dielectrophiles in the reactions of [3 + 2]-cyclocondensations with 1,2-dinucleophilic compounds such as hydroxylamine, hydrazine and methylhydrazine were utilized in this work. The synthesis of ynones as key intermediates was based on *C*-acylation of lithium salts of *O*-protected terminal alkynes with ethyl esters of fluorinated acetic acids. Application of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  permits reduction of by-product formation in the *C*-acylation reaction. Thus were obtained 8 different fluorinated ynones with yields 58-87% on a scale of up to 265 g starting acetylene in one synthetic approach. Next, the interaction of obtained ynones with hydroxylamine was investigated. It was shown that in the reaction with  $\text{NH}_2\text{OH}$  fluorinated ynones selectively reacted with conjugated 1,4-addition (aza-Michael addition) due to a significant inductive effect of the fluoroalkyl group. The resulting primary adducts underwent spontaneous cyclization into stable 5-hydroxyisoxazolines, which were the only product of the reaction, achieving under optimal conditions a yield of 59-85% at a scale of up to 250 g of starting ynone per synthetic run. Only in one case there was a slight formation of the condensation product at the carbonyl group, when the substituent exhibited a more pronounced *I*+ -effect, partially compensating the effect of the fluoroalkyl substituent.

To obtain corresponding aromatic heterocycles, the next step of dehydration of hydroxyisoxazolines was required. Traditional methods of dehydration did not give satisfactory results due to a significant number of side

reactions, including the side chain deprotection and polymerization. As a result, a new method of dehydration of hydroxyisoxazolines was found. Carbonyldimidazole (CDI) enables to avoid the formation of undesirable side products under mild conditions (room temperature). The *O*-protected 5-fluoroalkyl isoxazole-3-carbinols obtained were further launched into deprotection reaction according to standard procedures, which allowed to obtain desired alcohols in 70-92% yields for two stages on a scale of up to 230 g of starting isoxazoline in one synthetic run.

The next part of the work was devoted to the synthesis of similar 3-fluoroalkyl substituted isoxazoles by formation of regioisomeric products of [3 + 2]-cyclocondensation reaction. This time a traditional approach was used - transition metal catalyzed 1,2-addition of  $\text{NH}_2\text{OH}$ . Initial analysis of catalytic activity of various transition metal compounds has shown that coinage metals lead to the desired product formation with the highest conversion and minimal number of side processes, such as the side chain deprotection and polymerization. A more detailed selection showed that the salt form of the metal also has an influence. Thus, it was found that on the model ynone the highest activity was shown by  $\text{CuCN}$ , the use of which allowed to obtain the target product in 90% yield in the mixture with the corresponding oxime. Using this protocol and the subsequent deprotection, the regioisomeric 3-fluoroalkyl isoxazole-5-carbinols were obtained in 63-93% yields in 2 steps (cyclization and desilylation) up to 120 g of starting ynone in one synthetic approach. The structure of the regioisomers obtained by these methods was determined by NMR spectra analysis as well as by X-ray diffraction studies of the crystalline products obtained from the primary products by side chain modifications.

The interaction of fluorinated ynones with hydrazine was further investigated. As opposed to hydroxyisoxazolines, the intermediate hydroxypyrazolines mostly lost water spontaneously, forming an aromatic heterocycle with retention of the side chain protection. Only in one case the formation of a stable primary adduct was observed, it was isolated in an individual

form and aromatized under conditions of dehydration of the corresponding isoxazolines (CDI).

In the case of condensation of fluorinated ynones with methylhydrazine a high regioselectivity of the process was observed. In the cases of CF<sub>3</sub>- and CF<sub>2</sub>H-substituted ynones the regioisomeric mixture of *N*-methylpyrazoles were generated in a ratio of about 9 : 1 with an excess of 3-fluoroalkyl substituted product; the rest of ynones produced exclusively this regioisomer. The minor isomers were also isolated individually by chromatographic purification of *O*-protected *N*-methylpyrazoles or by vacuum distillation of the mixture of *O*-desilylated products. The sequential stages of condensation with hydrazines and deprotection allowed to obtain desired 3-fluoroalkyl *N*-H and *N*-methyl pyrazol-5-carbinols in 2 stages in 79-92% yields up to 120 g of starting ynone per one synthetic run.

The following part of this thesis is devoted to synthesis of functionalized compounds from obtained alcohols based on 3- and 5-fluoroalkyl substituted 1,2-azoles. Functionalization was carried out through chemical transformations of the alcoholic moiety. Jones oxidation of primary alcohols led to the formation of the corresponding acids with yields of 43-90% on a scale of up to 67 g of alcohol. The exchange of hydroxygroup for Cl was carried out using SOCl<sub>2</sub>, the chloromethyl substituted 1,2-azoles were obtained in 60-84% yields on a scale of up to 112 g of starting alcohol. The conversion of the resulting chlorides into azide was carried out under standard conditions (NaN<sub>3</sub>, DMF) and proceeded in yields of 75-88% on a scale of up to 70 g of the starting chloride. The Staudinger reduction of azides (Ph<sub>3</sub>P, THF) led to the formation of primary amines (yields 76-92%). Oxidation of primary alcohols to aldehydes was carried out with PCC, the aldehydes were found to be highly volatile compounds (yields 41-43%). The secondary alcohol was successfully converted to ketone via Parikh-Doering oxidation (Py·SO<sub>3</sub>, DMSO, TEA). The use of the obtained azides in [3 + 2]-cycloaddition reactions allowed to synthesize the appropriate triazoles. After introduction of triazole fragment the possibility of functionalization of the isoxazole core at position 4 by the insertion of Cl atom with the use of SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was demonstrated. Thus it was shown that the developed approach

is a reliable, predictable, and large-scale method for obtaining various building blocks based on fluoroalkylated 1,2 -azoles. The synthesis of fluoroalkylated analogues of two pharmaceuticals was carried out as an example of the use of the stated compounds.

**Keywords:** nitrile oxide, [3 + 2]-cycloaddition, alkynes, fluorine, heterocycles, bioisosterism, pyrazole, isoxazole, ynone, regioselectivity, building blocks, X-ray crystallography.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### *Статті в міжнародних журналах*

1. A. Khutorianskyi, B. Chalyk, P. Borysko, A. Kondratiuk, P. K. Mykhailiuk. Difluoromethyl nitrile oxide (CF<sub>2</sub>HCNO): a neglected chemical reagent. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 3935-3940. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
2. B. A. Chalyk, A. Khutorianskyi, A. Lysenko, Yu. Fil, Yu. O. Kuchkovska, K. S. Gavrilenko, Iu. Bakanovych, Yu. S. Moroz, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko. Regioselective synthesis of functionalized 3- or 5-fluoroalkyl isoxazoles and pyrazoles from fluoroalkyl ynones and binucleophiles. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84 (23), 15212-15225. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
3. B. A. Chalyk, A. V. Khutorianskyi, B. V. Vashchenko, K. Danyleiko, A. Grynyova, A. O. Osipova, A. Kozytskiy, D. Syniuchenko, A. Tsymbaliuk, K. S. Gavrilenko, A. V. Biitseva, D. M. Volochnyuk, I. V. Komarov, O. O. Grygorenko. Reductive recyclization of sp<sup>3</sup>-enriched functionalized isoxazolines into α-hydroxy lactams. *J. Org. Chem.*, **2022**, 87 (2), 1001-1018 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).

*Тези доповідей на конференціях*

4. Хуторянський А.В., Чалик Б.А., Гребенюк К.В., Михайлюк П.К. Дифлуороацетонітрилоксид: утворення та реакції [3 + 2]-циклоприєднання. XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. Полтава, 2016. С.63. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*
5. A. Khutorianskyi, B. A. Chalyk, B. V. Vashchenko, O. O. Grygorenko, I. V. Komarov. Hydrogenative recyclization of  $sp^3$ -enriched isoxazolines into 3-hydroxyprololidin-2-ones. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19-21 травня 2021 р. Київ, 2021. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ПОХІДНІ 1,2-АЗОЛІВ (літературний огляд)	23
1.1. Вступ	23
1.2. Підходи до синтезу похідних 1,2-азолів	25
1.2.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Het	27
1.2.1.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Het шляхом нуклеофільного заміщення	27
1.2.1.2. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Het шляхом приєднання до кратного зв'язку	28
1.2.2. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het	30
1.2.2.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het шляхом нуклеофільного заміщення	30
1.2.2.2. Вільнорадикальні внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het	32
1.2.3. Реакції [3 + 2]-циклоприєднання	33
1.2.3.1. Способи утворення та застосування нітрилоксидів	34
1.2.3.2. Використання діазоалканів	36
1.2.3.3. Застосування 1,3-диполів алільного типу	37

1.2.4. Реакції [3 + 2]-циклоконденсації	38
1.2.5. Реакції [4 + 1]-циклоконденсації	40
1.3. Синтетичне застосування похідних 1,2-азолів	42
1.3.1. Відновлення 1,2-азольного циклу	42
1.3.2. Перегрупування 1,2-азолів	44
1.3.3. Застосування 1,2-азольного циклу в реакціях циклоприєднання	45
1.4. Висновки з літературного огляду	46
РОЗДІЛ 2. ДИФЛУОРОМЕТИЛНІТРИЛОКСИД ( $\text{CHF}_2\text{CNO}$ ) – НОВИЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗУ 3- $\text{CHF}_2$ -ЗАМІЩЕНИХ ІЗОКСАЗОЛІВ	47
РОЗДІЛ 3. ФЛУОРОВМІСНІ ІОНИ ЯК РЕАГЕНТИ ДЛЯ РЕГІСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗУ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІЗОКСАЗОЛІВ ТА ПІРАЗОЛІВ	57
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	77
4.1. Загальна інформація	77
4.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2	77
4.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3	91
ВИСНОВКИ	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	126
Додаток 1	135

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацетил (acetyl)
Alk	алкіл (alkyl)
Ar	арил (aryl)
Bn	бензил (benzyl)
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл ( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)
Bu	бутил (butyl)
cat., кат.	каталізатор (catalyst)
CDI	<i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол ( <i>N,N'</i> -carbonyldiimidazole)
COD	1,5-циклооктадієн (cycloocta-1,5-diene)
Cp	1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадієніл (1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl)
DBU	1,8-діазабіциклоундецен (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
DCE	1,2-дихлоретан (1,2-dichloroethane)
DCM	дихлорометан (dichloromethane)
DIBAL	діізобутилалюмінію гідрид (diisobutylaluminum hydride)
DIPEA	<i>N,N</i> -діізопропілетиламін ( <i>N,N</i> -diisopropylethylamine)
DMAP	4-диметиламінопіридин (4-dimethylaminopyridine)
DMF	диметилформахід (dimethylformamide)
<i>er</i>	енантіомерне співвідношення (enantiomeric ratio)

Et	етил (ethyl)
h, год	година (hour)
Het	гетероатом
HetAr	гетарил
Hex	гексил (hexyl)
IBX	2-йодоксибензойна кислота (2-iodoxybenzoic acid)
ЛАН, ЛАГ	літій алюмогідрид (lithium aluminium hydride)
LDA	літій діізопропіламід (lithium diisopropylamide)
LG	відхідна група (leaving group)
МСПВА	<i>мета</i> -хлоропербензоатна кислота (3-chloroperbenzoic acid)
Me	метил (methyl)
Mes	мезитил (mesityl)
min, хв	хвилина (minute)
MW	мікрохвильове опромінювання (microwave irradiation)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинімід ( <i>N</i> -bromosuccinimide)
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинімід ( <i>N</i> -chlorosuccinimide)
nm, нм	нанометр (nanometre)
PCC	піридиній хлорхромат (pyridinium chlorochromate)
Ph	феніл (phenyl)
Pr	пропіл (propyl)

PTSA	<i>n</i> -толуенсульфонова кислота ( <i>p</i> -toluenesulfonic acid)
Py	піридин (pyridine)
RaNi	нікель Ренея (Raney nickel)
rt	кімнатна температура (room temperature)
SET	одноелектронний перенос (single electron transfer)
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсиліл ( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)
TFA	трифлуороцтова кислота (trifluoroacetic acid)
TFAA	трифлуороцтовий ангідрид (trifluoroacetic anhydride)
TMS	триметилсиліл (trimethylsilyl)
Ts	тозил, <i>n</i> -толуенсульфоніл (tosyl, <i>p</i> -toluenesulfonyl)
ДМСО, DMSO	диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide)
ДМФА, DMF	диметилформамід (dimethylformamide)
м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТГФ, THF	тетрагідрофуран (tetrahydrofuran)
TEA	триетиламін (triethylamine)
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На противагу невисокій розповсюдженості 1,2-азолів у складі природних сполук, ці речовини стають дедалі більш поширеними структурними складовими у складі сучасних лікарських препаратів та засобів захисту рослин. Широке використання 1,2-азольного циклу у складі антибіотиків сульфамідного ряду (таких, як сульфаметоксазол або сульфафеназол) чи синтетичних похідних пеніциліну (клоксацилін, флуклоксацилін) почалося ще в 1960-тих роках. Застосування в області агрохімії похідних піразолу складно недооцінити. Із 1990-тих років по наш час було розроблено десятки фунгіцидів, що належать до класу інгібіторів сукцинатдегідрогенази (седаксан, біфаксен, ізопіразам тощо). Широкий спектр фізико-хімічних властивостей цих гетероциклів, а також їх вплив на показники розчинності та токсичності робить їх привабливим структурним компонентом у розробці сучасних біологічно активних речовин. Використання сучасних технологій, таких, як роботизація процесів, високоефективний скринінг (HTS) та потужні комп'ютерні алгоритми дозволяють проводити аналіз хімічних речовин із неймовірною швидкістю, порівняно із аналогічними дослідженнями лише декілька десятиліть тому. Виходячи з цього, все більше уваги приділяється розробкам синтезу нових будівельних блоків на основі 1,2-азолів, а також розробка масштабованих, надійних та недорогих методів їх синтезу для задоволення потреб ринку агрохімії та медичної хімії.

Особливу увагу привертає синтез флуоровмісних гетероциклічних сполук, а саме 1,2-азолів. Флуоровмісні замісники можуть імітувати властивості тих чи інших функціональних груп (індуктивний ефект, водневі зв'язки тощо), при цьому хімічні властивості аналогів суттєво відрізняються від оригінальних речовин внаслідок високої енергії зв'язку C-F. Таким чином,

введення атомів Флуору чи флуоровмісних груп до складу речовин дозволяє суттєво вплинути на такі показники, як розчинність, ліпофільність, полярність, а також метаболічну стабільність. Можливість такої заміни являє собою потужний інструмент у контексті розробки нових функціональних матеріалів та лікарських засобів. Беручи до уваги все зазначене вище, актуальним і важливим завданням постає розробка препаративних методів синтезу нових функціоналізованих похідних 1,2-азолів, а також їх флуоровмісних аналогів.

**Мета і завдання дослідження.** Розробка підходів до одержання та встановлення особливостей будови нових функціоналізованих похідних піразолу та ізоксазолу.

*Завдання дослідження:*

- розробка ефективного методу синтезу дифлуорометилнітрилоксиду – реагенту для синтезу 3-дифлуорометил заміщених ізоксазолів;
- розробка ефективного методу синтезу флуоровмісних інонів – реагентів для синтезу піразолів та ізоксазолів;
- розробка ефективного методу синтезу регіоізомерних флуоровмісних ізоксазолів з інонів;
- розробка методів синтезу функціональних похідних флуоровмісних піразолів та ізоксазолів – перспективних будівельних блоків для агрохімії та медичної хімії.

*Об'єкти дослідження:* ізоксазоли та піразоли.

*Предмет дослідження:* синтетичні підходи до 1,2-азолів.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{19}\text{F}$ , мас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження, хроматографія.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розроблено стратегію синтезу 3-дифлуорометил-заміщених ізоксазолів, що ґрунтується на використанні дифлуорометилнітрилоксиду. Проведено регіоселективний синтез ряду 3,4- та 3,5-дизаміщених похідних 3-дифлуорометилізоксазолу, встановлено особливості їх будови за допомогою рентгеноструктурного

дослідження продуктів [3 + 2]-циклоприєднання. Синтезовано біоізостер до іботенової кислоти. Синтезовано біоізостер до фунгіциду Fluxаруогахad, проведено порівняння активності аналога та оригінального препарату на двох штаммах чутливих грибків.

Розроблено стратегію масштабованого регіоселективного синтезу 3- та 5-флуоралкіл-заміщених ізоксазолів, а також 3-флуоралкіл-заміщених піразолів із флуоровмісних інонів, встановлено особливості їх будови за допомогою рентгеноструктурного дослідження похідних продуктів [3 + 2]-циклоконденсації. Проведено синтез ряду функціоналізованих похідних 3- та 5-флуоралкіл-заміщених 1,2-азолів. Синтезовано флуоровмісні аналоги лікарських засобів мепіпразола та ізокарбоксазида.

**Практичне значення отриманих результатів.** Речовини, одержані в результаті проведення реакцій окиснення, відновлення, ацилювання, [3 + 2]-циклоприєднання тощо флуоровмісних похідних 1,2-азолів показують їх високий синтетичний потенціал як корисних будівельних блоків для органічної та медичної хімії.

Застосування особливостей флуоралкільних груп дає потужний інструмент для модуляції фізико-хімічних властивостей речовини. Заміна атомів або груп атомів у складі фрагменту молекули також відіграє важливу роль, оскільки дозволяє суттєво змінювати властивості речовин (основність, розчинність, токсичність тощо) зі збереженням просторової будови. Розроблений підхід дозволяє об'єднувати ці два підходи, що представляє цінність із наукової та практичної точки зору. Отримані в ході роботи протоколи дозволяють одержувати різноманітні функціоналізовані похідні флуоровмісних 1,2-азолів на багатограмівій шкалі, що дає можливість подальшого застосування таких сполук в якості будівельних блоків у медичній хімії.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати досліджень представлено на науково-практичних конференціях: XXIV Українська конференція з

органічної хімії, Полтава, 2016; XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», Київ, 2021.

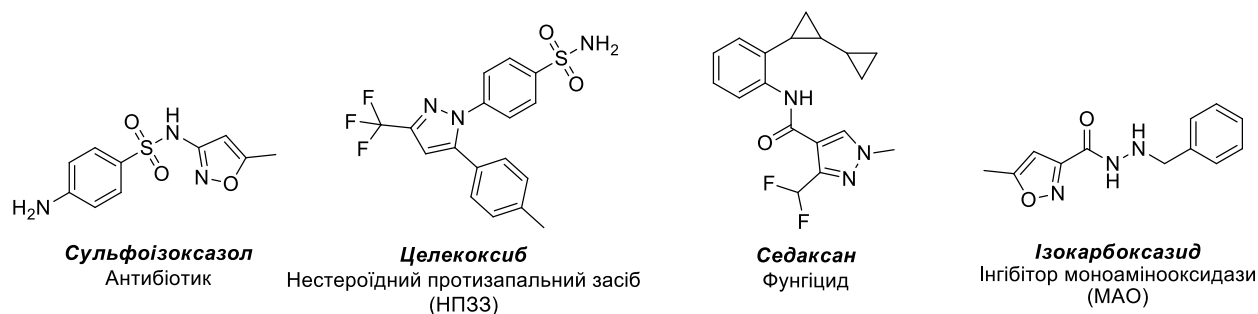
**Публікації за темою дисертації.** Оpubліковано 3 статті у провідних міжнародних фахових журналах та 2 тез доповідей на наукових конференціях.

**Особистий внесок здобувача.** Літературний пошук за темою дисертації, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних речовин здійснено безпосередньо автором. Постановку завдання, обговорення, інтерпретацію та узагальнення результатів дослідження, систематизацію літературних даних проведено разом з науковим керівником, д.х.н., проф. Комаровим І. В., д.х.н. Михайлюком П. К. та Чаликом Б.А. У підготовці публікацій до друку брав участь науковий керівник, д.х.н., проф. Комаров І. В., в окремих випадках – д.х.н., доц. Григоренко О.О., д.х.н. Михайлюк П.К., Ващенко Б.В., Кучковська Ю. О. Синтез деяких сполук здійснено за участі Чалика Б.А., Гребенюк К.В., Лисенка А. С. та Філь Ю.В. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співробітництві з к.х.н. Русановим Е.Б. та к.х.н. Шишкіною С. В.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 136 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел (123 найменування) та додатку. Робота містить 6 рисунків та 8 таблиць.

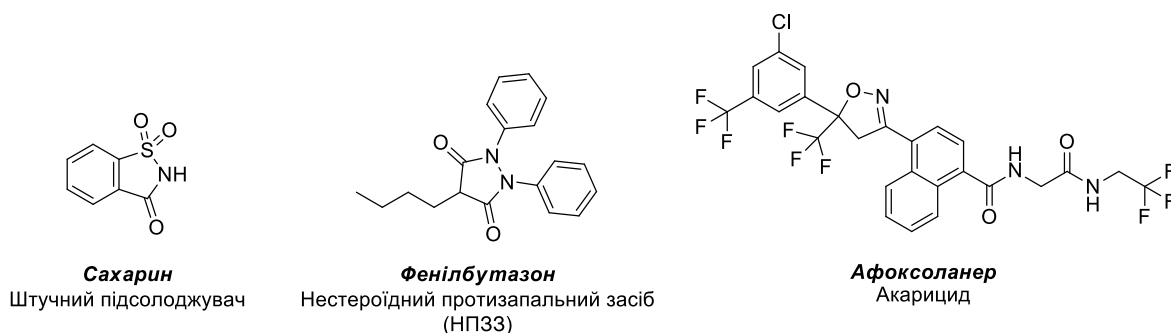


у дизайні лікарських засобів, коли необхідно вилучити або ввести додатковий водневий зв'язок [3, 4].



**Рис 1.2.** Деякі практично важливі піразоли та ізоксазоли

Піразоли та ізоксазоли, як представники 1,2-азолів, посідають особливе місце серед структурних мотивів у сучасних синтетичних лікарських препаратах та засобах захисту рослин. Важливість таких гетероциклічних фрагментів була неодноразово висвітлена у оглядових статтях [5, 6, 7, 8, 9].

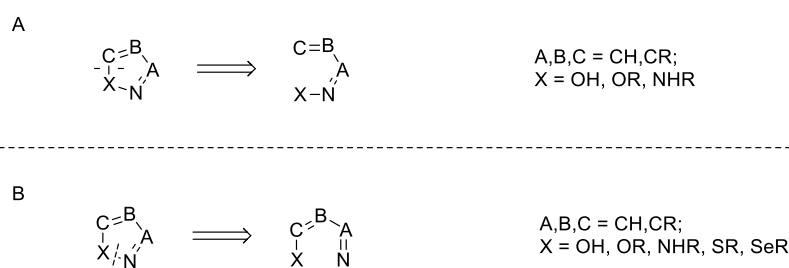


**Рис 1.3.** Приклади сполук із неароматичним 1,2-азольним циклом

Окремо слід виділити неароматичні (частково або повністю гідрогенізовані) похідні 1,2-азолів. Відсутність ароматичної стабілізації циклу приводить до підвищення реакційної здатності 1,2-азолінів: активовані кратні зв'язки легко вступають в реакції приєднання, а зв'язки N–O та N–N можуть бути відновлені. Широкий спектр фізико-хімічних властивостей робить 1,2-азоліни важливими структурними елементами у синтезі функціональних матеріалів [10].

## 1.2. Підходи до синтезу похідних 1,2-азолів

Синтез 1,2-азольного циклу може бути проведений за рахунок утворення лише одного нового зв'язку між атомами готового структурного скелету. Внутрішньомолекулярна циклізація термодинамічно стабільних гідразонів та оксимів дозволяє утворити зв'язок C–Het (схема 1.1A), а характерний для окиснювальних циклізацій в ізотіазоли або ізоселеназоли підхід – утворити зв'язок між двома гетероатомами (схема 1.1B).



**Схема 1.1.**

Можливо також провести синтез 1,2-азольного циклу із 2-х компонентів, тобто за рахунок міжмолекулярної взаємодії. Синхронне утворення обох нових зв'язків означає реакції [3 + 2]-циклопрієднання (схема 1.2A), які полягають у взаємодії 1,3-диполярних часток **1.2** (діазоалканів, нітрилоксидів, нітрилімідів і т.п.) із диполярофілами **1.1** (ацетиленами, алкенами тощо).

Утворити 2 нових зв'язки C–Het можна послідовно (схема 1.2B), що на практиці означає конденсацію похідних гідроксиламінів та гідразинів **1.4** із 1,3-діелектрофільними речовинами **1.3** (1,3-дикарбонільні сполуки,  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні речовини тощо).

Також відомий так званий підхід [4 + 1], що полягає у послідовному створенні зв'язків C–Het та N–Het (схема 1.2C). Таким чином, атом N входить до складу «4-компоненту» **1.5**. Для введення відповідного гетероатома (зазвичай, S або Se, рідше O) частка **1.6** може мати як нуклеофільний ( $\text{SCN}^-$ ), так і електрофільний ( $\text{S}_8$ ,  $\text{SeO}_2$ ) характер, через що послідовність утворення зв'язків C–Het та N–Het може бути різною.

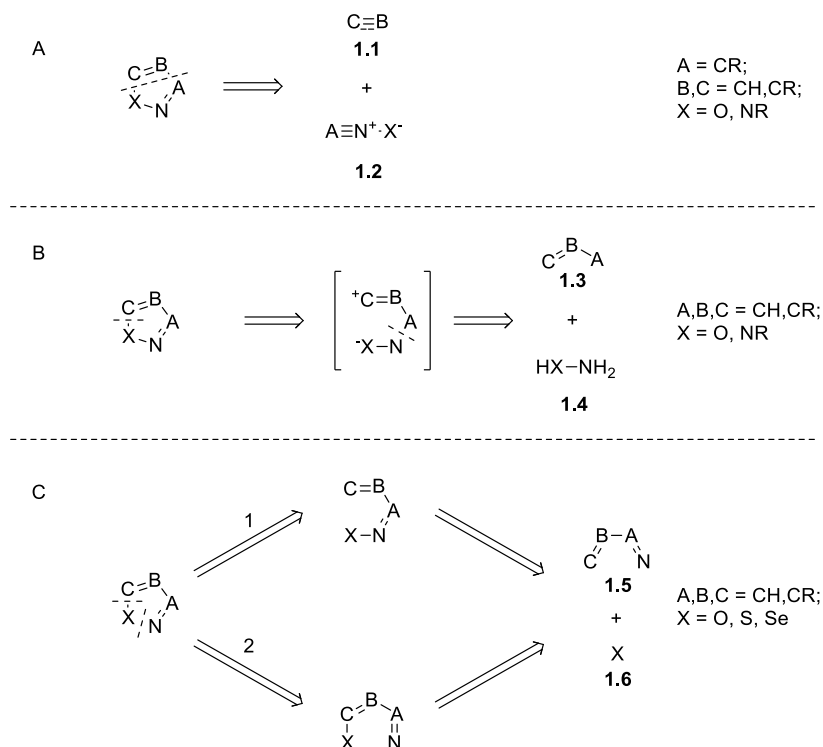
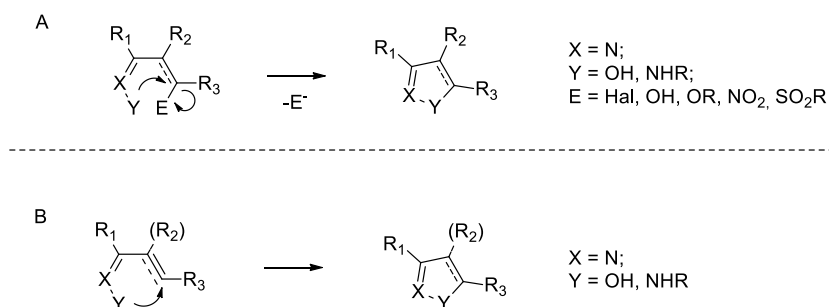


Схема 1.2.

Оскільки питанню синтезу похідних 1,2-азолів присвячено велику кількість оглядових статей [11, 12, 13, 14, 15] та підручників [16, 17, 18, 19], літературний огляд за цією темою не є вичерпним і носить виключно ознайомчий характер, де представлені класичні та оригінальні підходи до синтезу зазначених гетероциклів. Беручи до уваги той факт, що тип гетероатома накладає певні обмеження на застосування тих чи інших реагентів та умов, чим визначає можливий спосіб утворення відповідних зв'язків, на думку автора цілком логічною та зручною є систематизація відомих підходів до синтезу зазначених гетероциклічних систем за вибором стратегічного зв'язку, а також з міркувань про механізм його утворення.

### 1.2.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Нет

В більшості випадків, одностадійні циклізації з утворенням зв'язку С–Нет є ізогісичними, а самі реакції по суті є реакціями заміщення (схема 1.3А) або приєднання (схема 1.3В).



**Схема 1.3.**

Слід зауважити, що реакції приєднання до кратних зв'язків дає вихід на ароматичні та неароматичні похідні 1,2-азолів, тоді як нуклеофільне заміщення є більш характерним для синтезу бензоконденсованих аналогів.

#### 1.2.1.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Нет шляхом нуклеофільного заміщення

Типовим прикладом синтезу 3-заміщених бензізоксазолів є нуклеофільне заміщення ароматичної нітрогрупи в оксимі **1.7** [20] (схема 1.4А). Реакція значно полегшується у випадку застосування динітро- [21, 22] та тринітропохідних [23].

Оригінальний підхід до синтезу 3,4-дизаміщених ізоксазолів представлений в роботі Еріка Каррейри [24] (схема 1.4В). Перегрупування конформаційно напружених нітроалкенів **1.9** дозволяє отримувати 3-заміщені 4-формілізоксазоли **1.10** із виходами в 58-91% за 3 стадії (починаючи з оксетанону).

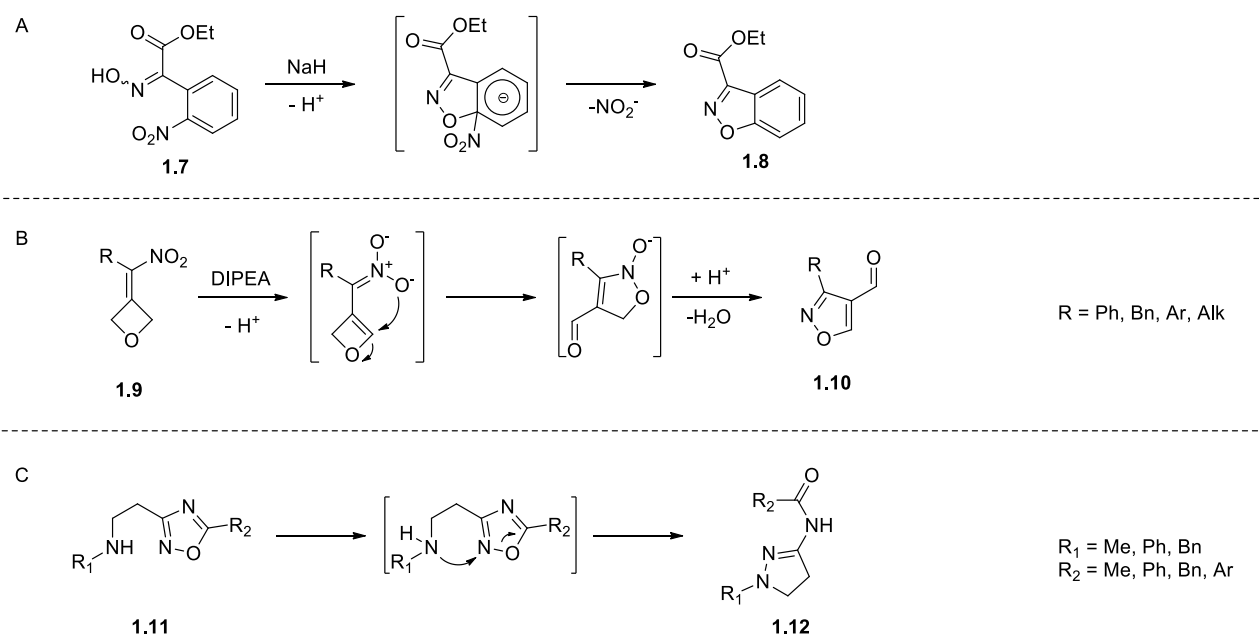


Схема 1.4.

Синтез 1,2-азолів також може бути проведений через термічне перегрупування Болтона-Катрицького [25], де утворення нового 1,2-азольного циклу супроводжується розкриттям 1,2,4-оксадіазолів **1.11** (схема 1.4C). Застосування (гет)ариламінів дозволяє тим же чином отримувати відповідні конденсовані ароматичні гетероцикли з виходами 87-92% [26].

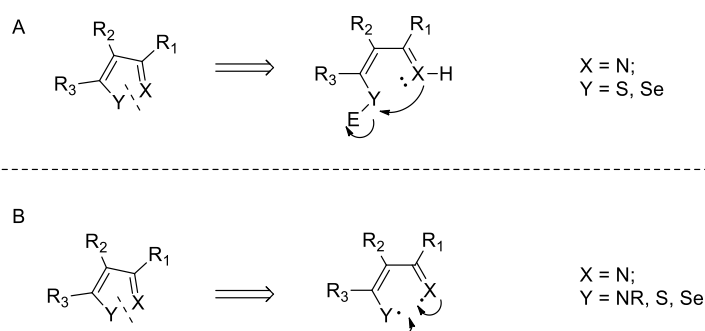
### 1.2.1.2. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку С–Нет шляхом присєднання до кратного зв'язку

Один із найбільш розповсюджених методів отримання 3,5-дизаміщених похідних 1,2-азолів полягає в циклізації стабільних ненасичених оксимів та гідразонів. Зазвичай такі циклізації каталізуються кислотами Льюїса. Прикладом цього підходу є робота [27], де вивчалася циклізація спряжених ацетиленових оксимів **1.13** у присутності каталітичних кількостей солей Ag(I), Au(I), Au(III) тощо (схема 1.5A). Таким чином були отримані 3,5-дизаміщені похідні ізоксазолів **1.14** із виходами 75-95%. Аналогічні циклізації гідразонів можуть каталізуватися як солями перехідних металів [28], так і електрофільними частками – I<sub>2</sub>, NCS, NBS [29].



## 1.2.2. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het

Утворення зв'язку N–Het для збірки 1,2-азольного циклу принципово можливо лише двома шляхами: гетеролітично (схема 1.6A), тобто на практиці це означає реакцію нуклеофільного заміщення при гетероатомі (зазвичай при цьому саме атом Нітрогену виступає в ролі нуклеофіла), або гомолітично (схема 1.6B), тобто за рахунок внутрішньомолекулярної рекомбінації радикала, утвореного внаслідок окиснення або фрагментації молекули.



**Схема 1.6.**

### 1.2.2.1. Внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het шляхом нуклеофільного заміщення

Класичними умовами окиснювальної циклізації 2-ціанотіоамідів є дія елементарного броду в середовищі оцтової кислоти. В цьому випадку атака відбувається по атому S, що перетворює його на електрофільний центр. Таким чином було отримано 5-аміно-4-ацетил-3-бромізотіазол **1.34** із виходом 72% на стадії циклізації (схема 1.7A) [32].

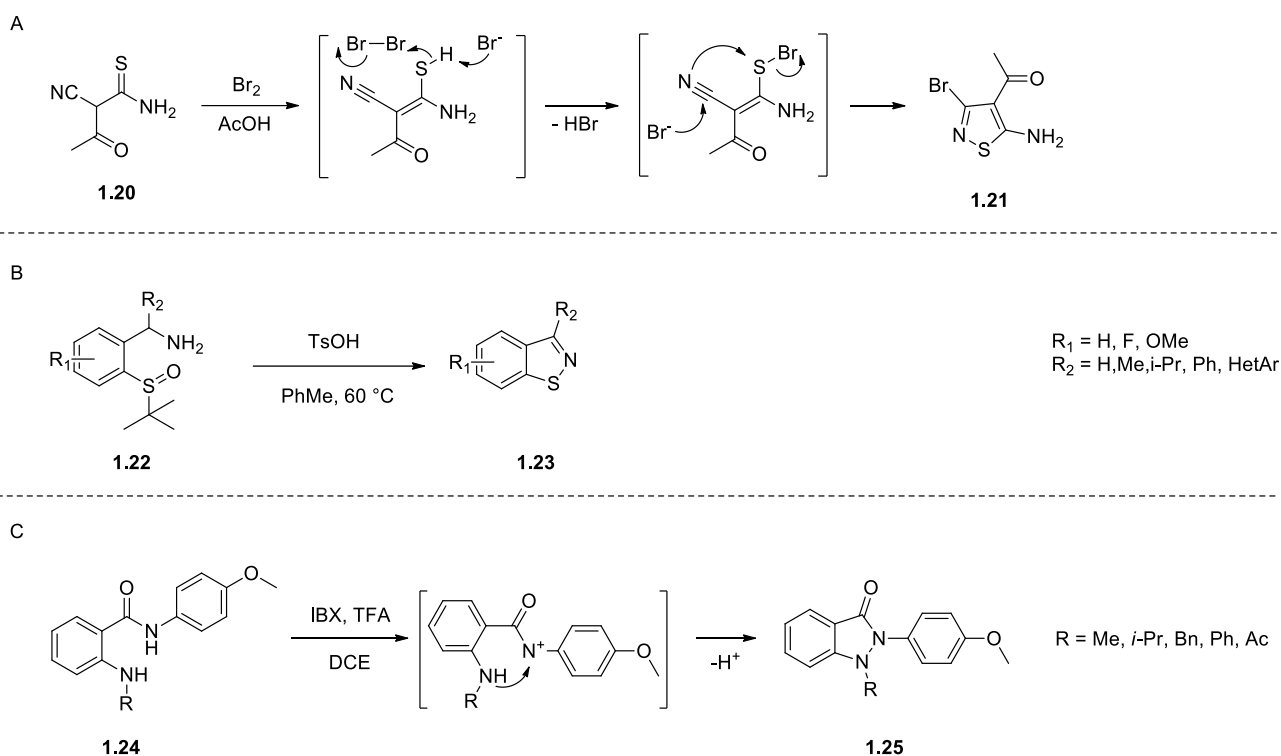


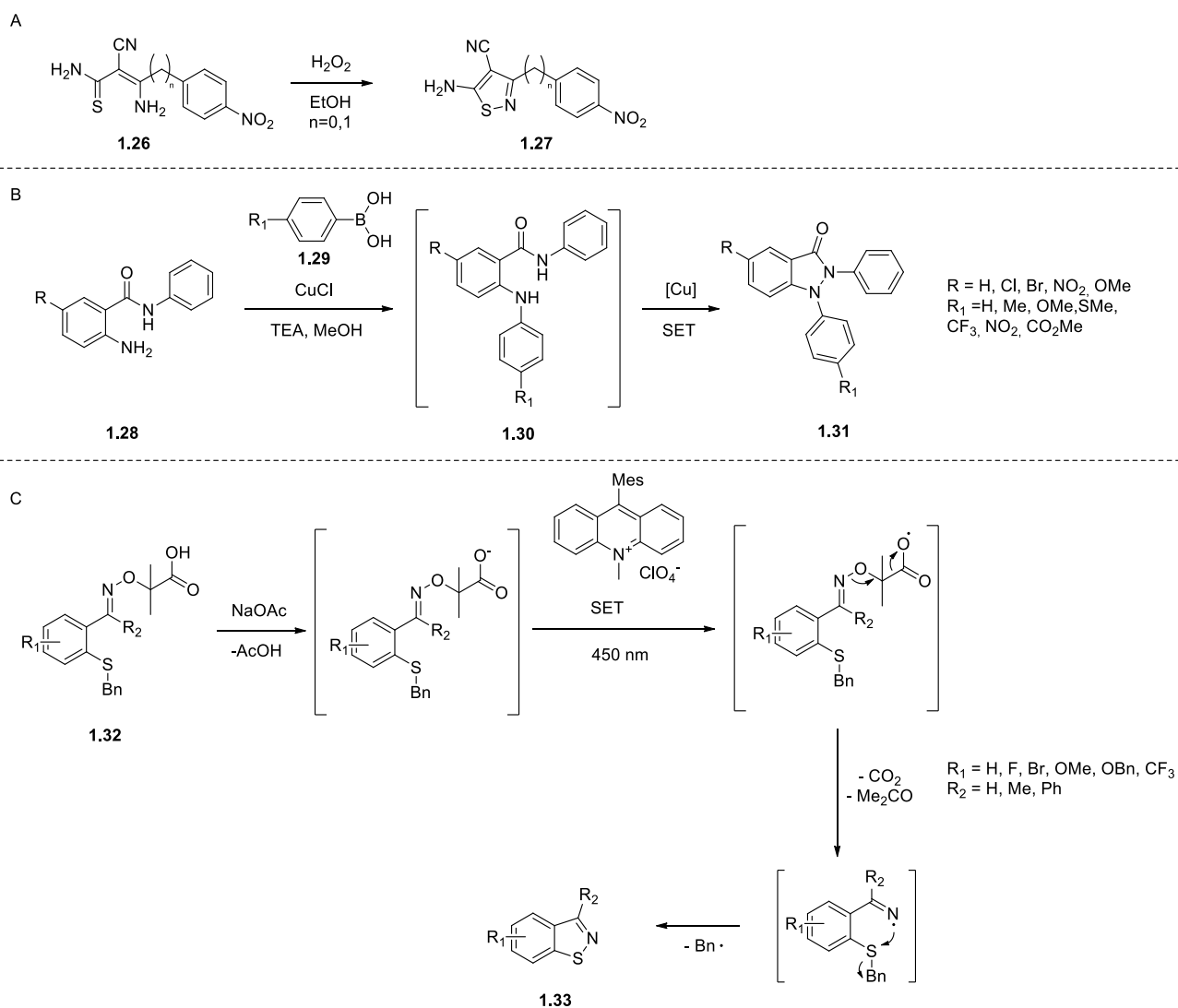
Схема 1.7.

За рахунок кислотного каталізу можлива циклізація бензиламінів **1.22**, що містять в орто-положенні *трет*-бутилсульфоксидний залишок (схема 1.7B) [33]. Подібно до карбонільної групи, сульфоксид елімінує воду, що приводить до 3-заміщених бензізотіазолів **1.23** із виходами 68-92%.

Стабілізовані аза-катиони також можуть виступати в якості відповідних електрофільних центрів. Окиснення похідних 2-амінобензамідів **1.24** в присутності окисників на основі гіпервалентного Йоду приводить до індазолонів **1.36** через утворення зв'язку N–N [34] (схема 1.7C).

### 1.2.2.2. Вільнорадикальні внутрішньомолекулярні циклізації з утворенням зв'язку N–Het

Традиційно вільні радикали генерують із пероксидів ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , перекис бензоїлу, дитретбутилпероксид тощо). Хоча механізм окиснення сульфурвмісних органічних речовин під дією  $\text{H}_2\text{O}_2$  неоднозначний [35], цей метод знаходить широке застосування в синтезі бензоконденсованих [20] та 5-аміноізотіазолів **1.27** [36] (схема 1.20A). Стадія циклізації перебігає із високими виходами (90-96%).



**Схема 1.8.**

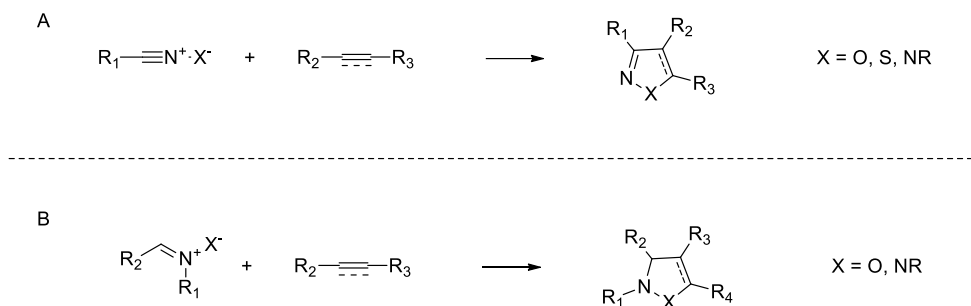
Реакції з одноелектронним переносом часто каталізуються перехідними металами. Яскравий приклад застосування солей Cu(I) в каталізі каскаду

реакцій *N*-арилування сполук **1.28** по положенню 2 (реакцію Чен-Лема), та подальшої окиснювальної циклізації із виходами 69-94% [37] наведено на схемі 1.8В.

Імінільний радикал також може бути згенеровано фотокаталітично [38]. Внутрішньомолекулярна циклізація на атом Сульфуру в орто-положенні приводить до утворення бензізотіазолу **1.33** із виходами 66-88% (схема 1.8С).

### 1.2.3. Реакції [3 + 2]-циклоприєднання

Реакції [3 + 2]-циклоприєднання широко розповсюджені не лише в синтезі 1,2,3-триазолів (класична реакція Х'юзгена), але і в синтезі 1,2-азолів. Загальний вигляд цих реакцій наведено на схемі 1.9.



**Схема 1.9.**

Наведені підходи принципово відрізняються будовою 1,3-дипольної частки – лінійні (діазоалкани, нітрилокси, нітрilіміди тощо) чи кутові, або так звані 1,3-диполі алільного типу (нітрони, нітронати, азометиніміни і т.п.). При цьому останні дають вихід до неароматичних *N*-заміщених продуктів. Оскільки із зазначених реагентів найбільш розповсюдженими є саме нітрилокси та діазоалкани, далі будуть більш детально розглянуті особливості утворення та застосування цих 1,3-диполів.

### 1.2.3.1. Способи утворення та застосування нітрилоксидів

Для генерації реакційноздатних нітрилоксидів традиційно застосовують три різні підходи. Один із них – дегідратація нітроалканів, під дією органічних основ (TEA, DBU) та ароматичних ізоціанатів. Таким чином із метилнітроацетату **1.34** був отриманий ізоксазол **1.35** із виходом 76% [39] (схема 1.10A).

Пряме галогенування альдоксимів **1.36** із наступним елімінуванням галогеноводню із хлор- та бромоксимів **1.37** у м'яких умовах є розповсюдженим підходом у синтезі похідних ізоксазолів **1.38** та 1,2,4-оксадіазолів (схема 1.10B). Використання хіральных галогеноксимів дозволяє синтезувати цільові хіральні 1,2-азоли без суттєвої рацемізації [40].

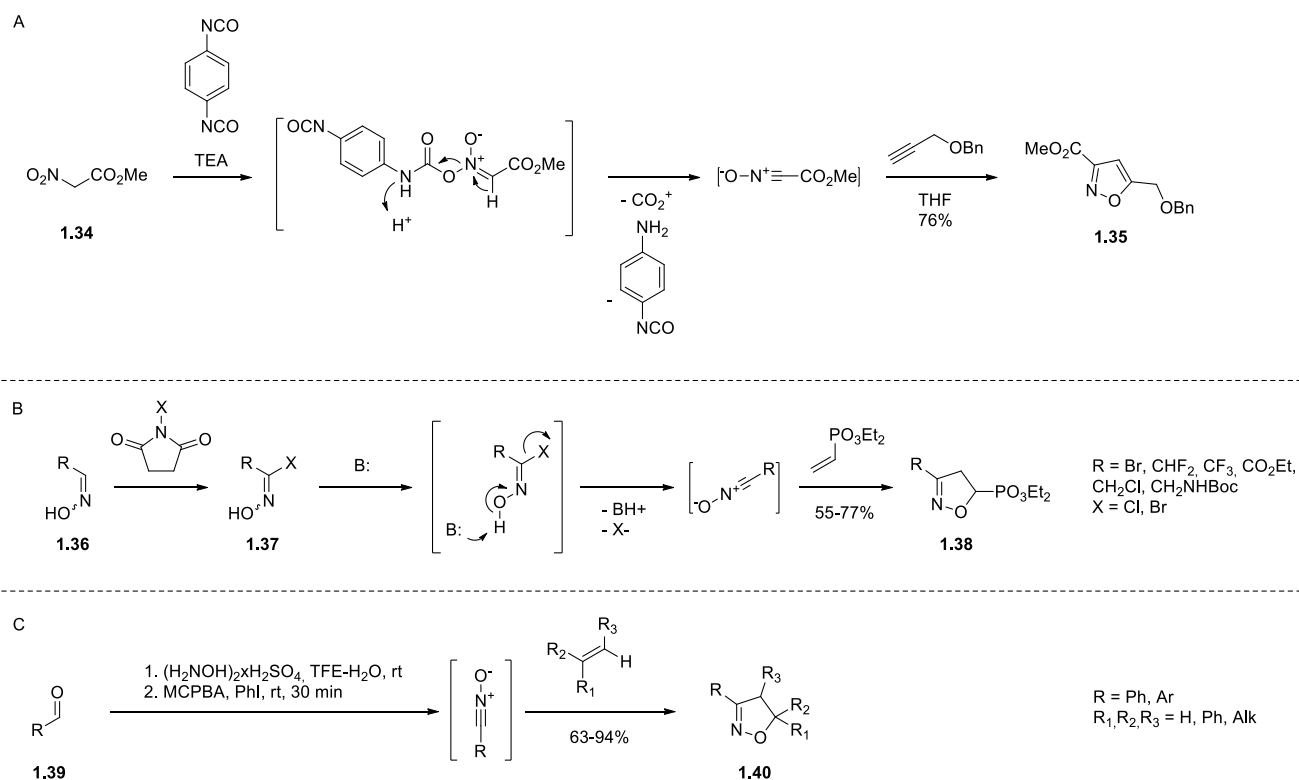


Схема 1.10.

Можливо також провести пряме окиснення ароматичних альдоксимів похідними гіпервалентного Йоду (схема 1.20С). Вловлювання утвореного нітрилоксиду диполярфілами приводить до утворення цільових ізоксазолінів **1.40** з високими виходами [41].

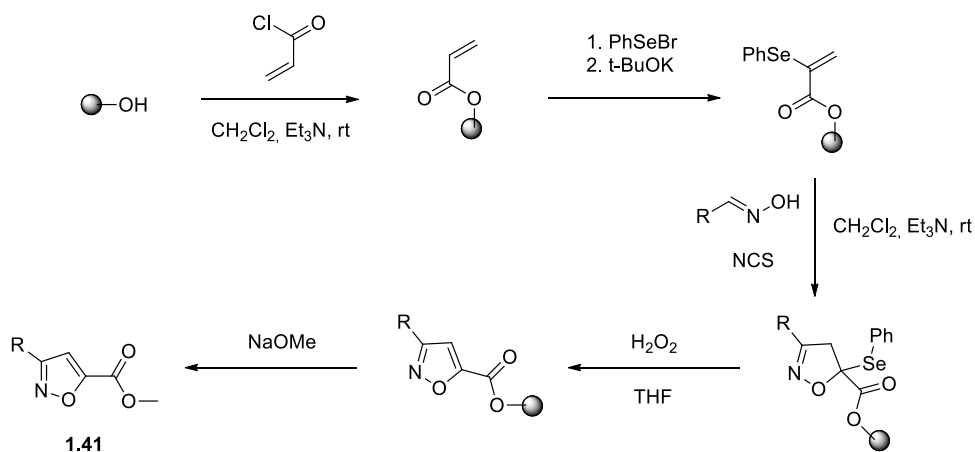


Схема 1.11.

Основною проблемою в застосуванні нітрилоксидів є побічний процес димеризації останніх із утворенням фуроксанів, що часто призводить не лише до зниження виходів, а й суттєво ускладнює очистку цільових продуктів. Вирішити це питання дозволяє метод синтезу на твердій підкладці (так званий твердофазний синтез), де один із компонентів іммобілізований на поверхні полімеру [42] (схема 1.22). При цьому диполярфіл використовується в іммобілізованій формі, а всі побічні продукти реакції можна легко відмити перед стадією зняття продукту з полімерної підкладки. Таким чином були отримані метил 3-(арил)ізоксазоліл-5-карбоксилати **1.41** із виходами 82-90% та чистотою 92-96%.

### 1.2.3.2. Використання діазоалканів

Діазоалкани знаходять широке застосування у синтезі *N*-*H* піразолів шляхом циклізації з ацетиленами. Генерування летких діазоалканів *in situ* із відповідних амінів стає все більш популярним підходом. Так, діазотування 2,2-дифлуоретиламіну приводить до утворення дифлуорометилдіазометану **1.42**, який вступає в реакцію з метилпропіолатом, утворюючи піразол **1.43** із виходом 76%(схема 1.12A) [43].

Застосування асиметричних ацетиленів у реакціях [3+2]-циклоприєднання з діазоалканами також може приводити до утворення суміші регіоізомерних продуктів. Вирішити проблему регіоселективності може застосування синтетичних еквівалентів ацетиленів із активуючими та орієнтуючими групами, наприклад, нітроалкенів **1.44** [44] (схема 1.12B). У випадку, коли ацетилен недоступний, можна використовувати відповідну карбонільну сполуку **1.47**, що в умовах основного каталізу утворює реакційноздатний єнамін **1.48**. Цим шляхом можуть бути синтезовані ди- та тризаміщені та анельовані похідні *N*-*H* піразолів **1.49** [45] (схема 1.12C).

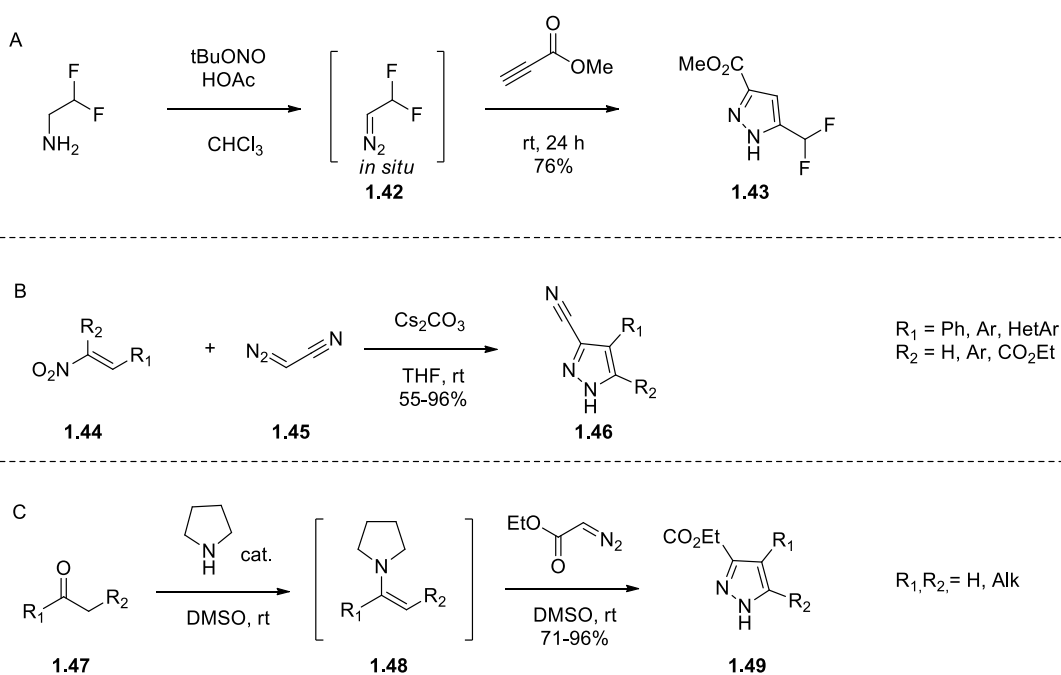


Схема 1.12.

### 1.2.3.3. Застосування 1,3-диполів алільного типу

Диполі алільного типу застосовуються у реакціях [3 + 2]-циклоприєднання для синтезу неароматичних  $sp^3$ -збагачених похідних 1,2-азолів. Способи утворення 1,3-дипольної частки залежать від її будови [46].

Нітрони традиційно отримують за шляхом конденсації альдегідів чи кетонів та *N*-заміщених гідроксиламінів [47] або окисненням імінів [48]. Пряме окиснення похідних проліну **1.50** до нітронів **1.51** та подальша їх взаємодія з диполярофілами дає вихід на похідні *N*-заміщених ізоксазолінів **1.52** [49] (схема 1.13А). Більш детально застосування нітронів описано в оглядовій статті [50].

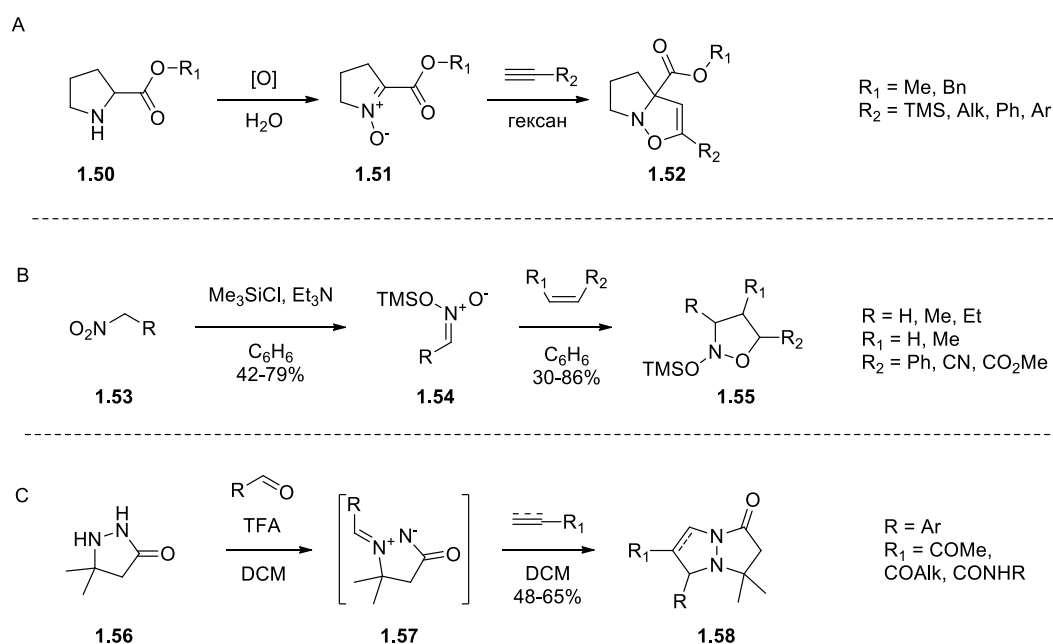


Схема 1.13.

Нітронати зазвичай отримують дією електрофільних часток ( $As_2O$  [51], алкілгалідів [52] тощо) на нітроалкани **1.53**. Циклічні нітронати також можна синтезувати зі спряжених нітроалкенів через реакції [4+2]-циклоприєднання [53]. При взаємодії нітронатів із диполярофілами утворюються відповідні *N*-оксизаміщені похідні ізоксазолінів **1.51** (схема 1.13В). Питання синтезу та застосування нітронатів детально розглянуто в статті [54].

Один із традиційних методів генерування азометинімінів **1.57** полягає в конденсації карбонільних сполук та похідних гідразинів **1.56**, а їх подальша циклізація з диполярофілами приводить до утворення нового піразолінового циклу [55] (схема 1.13С). Більш детально підходи до утворення та застосування цих 1,3-диполів наведено в оглядовій статті [56].

#### 1.2.4. Реакції [3 + 2]-циклоконденсації

Один із найбільш розповсюджених шляхів синтезу 1,2-азолів полягає у взаємодії гідроксиламінів та гідразинів з 1,3-діелектрофілами (1,3-дикетони,  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки). Доступність динуклеофіла накладає обмеження – цей метод підходить для синтезу похідних піразолів та ізоксазолів. Принципово така взаємодія 1,3-діелектрофілів може перебігати двома різними шляхами – приєднання за карбонільною групою (1,2-) та спряжене (1,4-) приєднання (схема 1.14). Таким чином можливе одержання регіоізомерних 1,2-азолів із однієї вихідної речовини.

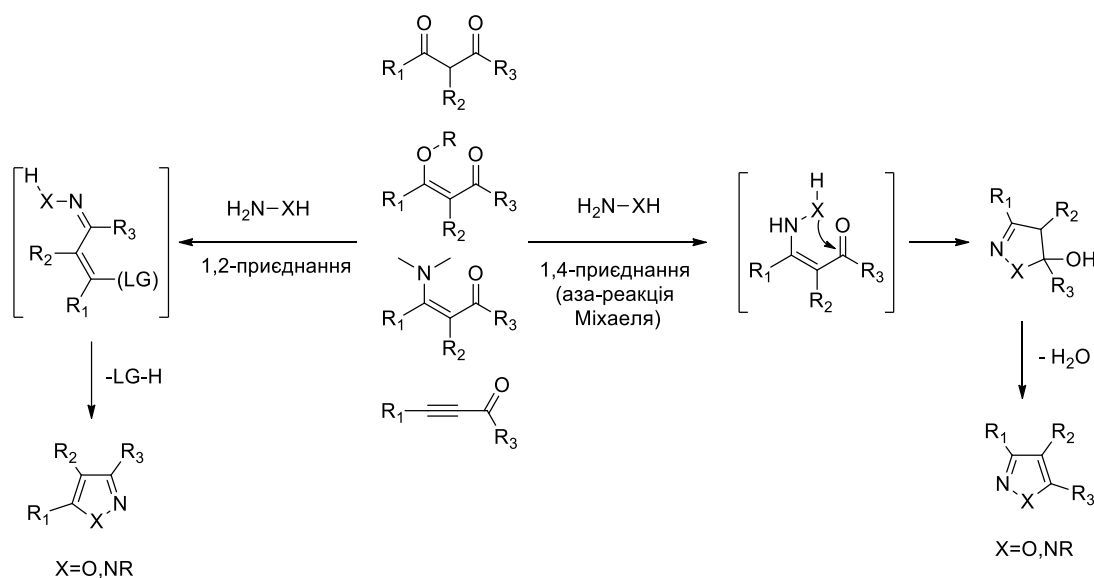
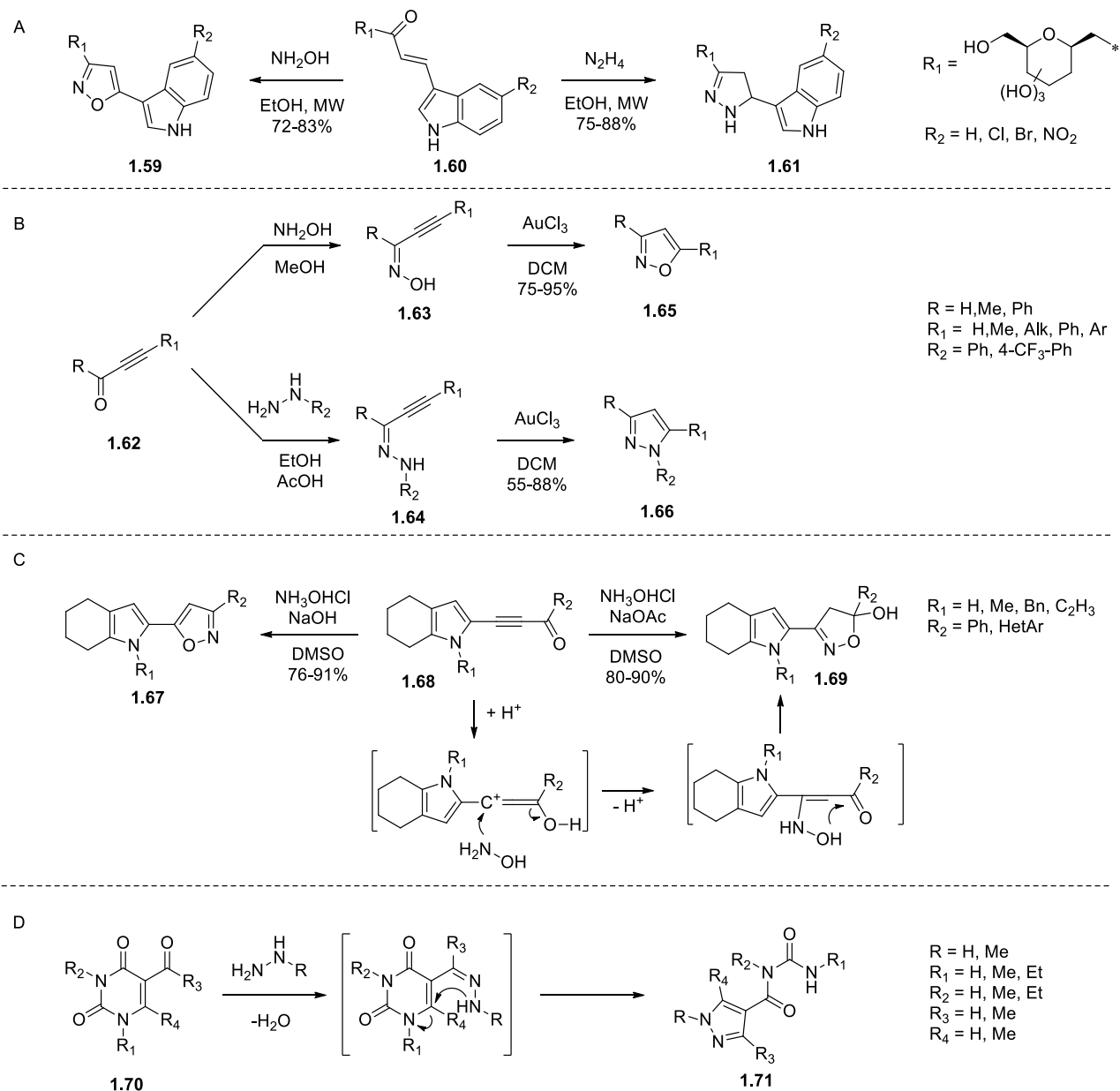


Схема 1.14.

Зазвичай конденсація  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук халконового типу **1.60** із 1,2-динуклеофілами відбувається у спиртовому або водно-спиртовому середовищі (схема 1.15А). За умов мікрохвильового

опромінювання надлишок гідроксиламіну може виступати в якості окисника, що приводить до ароматизації первинного продукту конденсації в сполуки **1.59** [57].



**Схема 1.15.**

Регіоселективність процесу може значною мірою залежати від активності відповідних центрів. Конденсація спряжених іонів **1.62**, що несуть ароматичні замісники, приводить до відносно стабільних оксимів **1.63** та гідразонів **1.64** [28] (схема 1.15В). Циклізація останніх перебігає з високими

виходами при каталізі  $\text{AuCl}_3$  за механізмом, аналогічним наведеному на схемі 1.5A.

Процес конденсації спряжених карбонільних сполук може бути чутливим до кислотності середовища за рахунок активації певних груп субстрата чи протолітичної форми динуклеофіла. Таким чином вдалося досягти селективного отримання продуктів 1,2- та 1,4-приєднання гідроксиламіну до спряжених (гетеро)ароматичних іонів **1.68** [58] (схема 1.15C).

Конденсація 1,3-діелектрофільних сполук із 1,2-динуклеофілами може приводити не тільки до утворення нового азольного циклу, як зазначено вище; внаслідок внутрішньомолекулярної взаємодії може відбуватися розкриття вже існуючого циклу. Наприклад, застосування похідних піримідин-2,4-діону **1.70** в конденсаціях із гідразинами [59] дозволяє отримувати похідні *N*-ацилсечовин **1.71** із виходами 25-81% (схема 1.15D).

### 1.2.5. Реакції [4 + 1]-циклоконденсації

Цей метод полягає у введенні гетероатома до нітрогеновмісної 4-компоненти та створенню двох нових зв'язків – C–Het та N–Het, причому послідовність їх утворення може змінюватися. За характером такі реакції бувають як ізогіпсичні, так і окиснювальні.

Окиснення по атому C та подальша електрофільна циклізація – традиційний метод одержання похідних ізотіазолів із (гет)арилакрилонітрилів **1.72** [60]. Застосування  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  дозволяє отримувати відповідні 3-хлорізотіазоли **1.73** із виходами 60-73% (схема 1.16A).

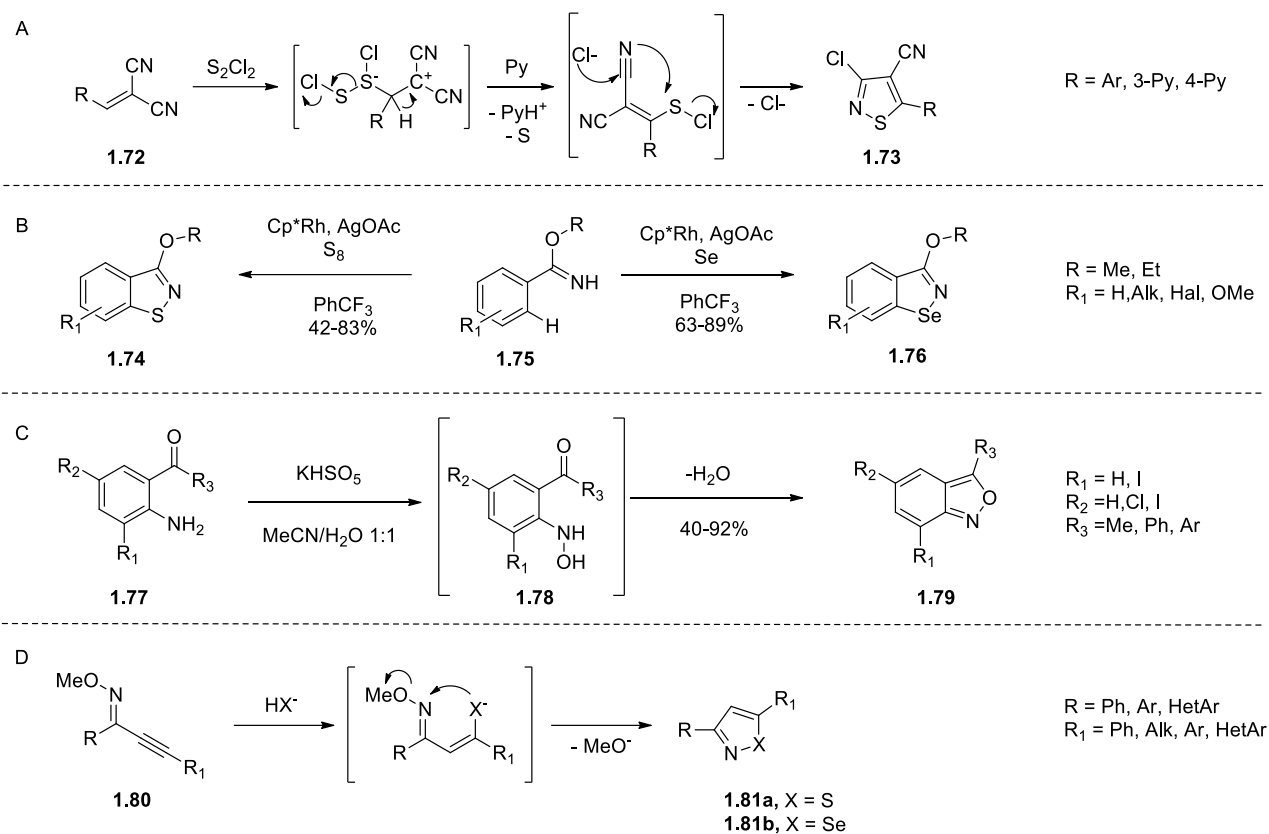


Схема 1.16.

Застосування каталізаторів на основі Rh дозволяє проводити окиснювальні циклізації іміноестерів **1.75** в бензіотіазоли **1.74** та бензіселеназоли **1.76** з використанням елементарних Se та S<sub>8</sub> [61] (схема 1.16B).

Окиснення 2-аміноацетофенонів **1.77** по атому N під дією KHSO<sub>5</sub> приводить до утворення *N*-арилгідроксиламінів **1.78**, що циклізуються у 3-заміщені бензізоксазоли **1.79** із хорошими виходами [62] (схема 1.16C).

Застосування спряжених ацетиленових *O*-метил оксимів **1.80** в якості 1,4-діелектрофільного компонента дозволяє отримувати 3,5-дизаміщені похідні ізотіазолів **1.81a** та ізоселеназолів **1.81b** за рахунок 1,4-приєднання аніону та подальшій циклізації у відповідні гетероцикли із виходами 45-88% [63] (схема 1.16D).

### 1.3. Синтетичне застосування похідних 1,2-азолів

Окремий інтерес викликають можливості використання самого 1,2-азольного циклу як вихідної речовини у синтезі різноманітних функціоналізованих похідних. Далі будуть розглянуті приклади синтетичного застосування 1,2-азолів у реакціях відновного розкриття циклу, внутрішньомолекулярних перегруповань в інші гетероциклічні системи, а також нарощування каркасних структур на основі 1,2-азолів за рахунок реакцій циклоприєднання.

#### 1.3.1. Відновлення 1,2-азольного циклу

Умови проведення відновного розкриття 1,2-азольного циклу значною мірою залежить від структури гетероциклу та наявності активуючих груп. Застосування неароматичних похідних дозволяє проводити відновлення у значно м'якших умовах внаслідок відсутності ароматичної стабілізації гетероциклу. Гідрогеноліз ізоксазолінів спрощений за рахунок поляризації зв'язку N–O та різниці в електронегативності цих атомів.

Окрім прямого гідрування на каталізаторах (Pd, Pt, Ni тощо), найбільш розповсюджені відновні агенти - джерела гідрид-йону (ЛАГ, боргідрид натрію тощо), гідридні комплекси Нікелю та Кобальту.

За відсутності впливу активуючих груп відновлення ізоксазолів **1.83** вимагає досить жорстких умов [64]. Використання металічного Na в рідкому аміаку дозволяє отримувати амінокетони **1.82**, тоді як каталітичне гідрування приводить до утворення відповідних єнаміонів **1.84** (схема 1.17A).

Конформаційне напруження, а також активуючий вплив ароматичних замісників в 3 положенні полегшує відновлення ізоксазольного циклу в сполуках **1.85**, що приводить до єнаміонів **1.86** з високими виходами (92-98%) за м'яких умов (1 атм. H<sub>2</sub>, rt) [65] (схема 1.17B).

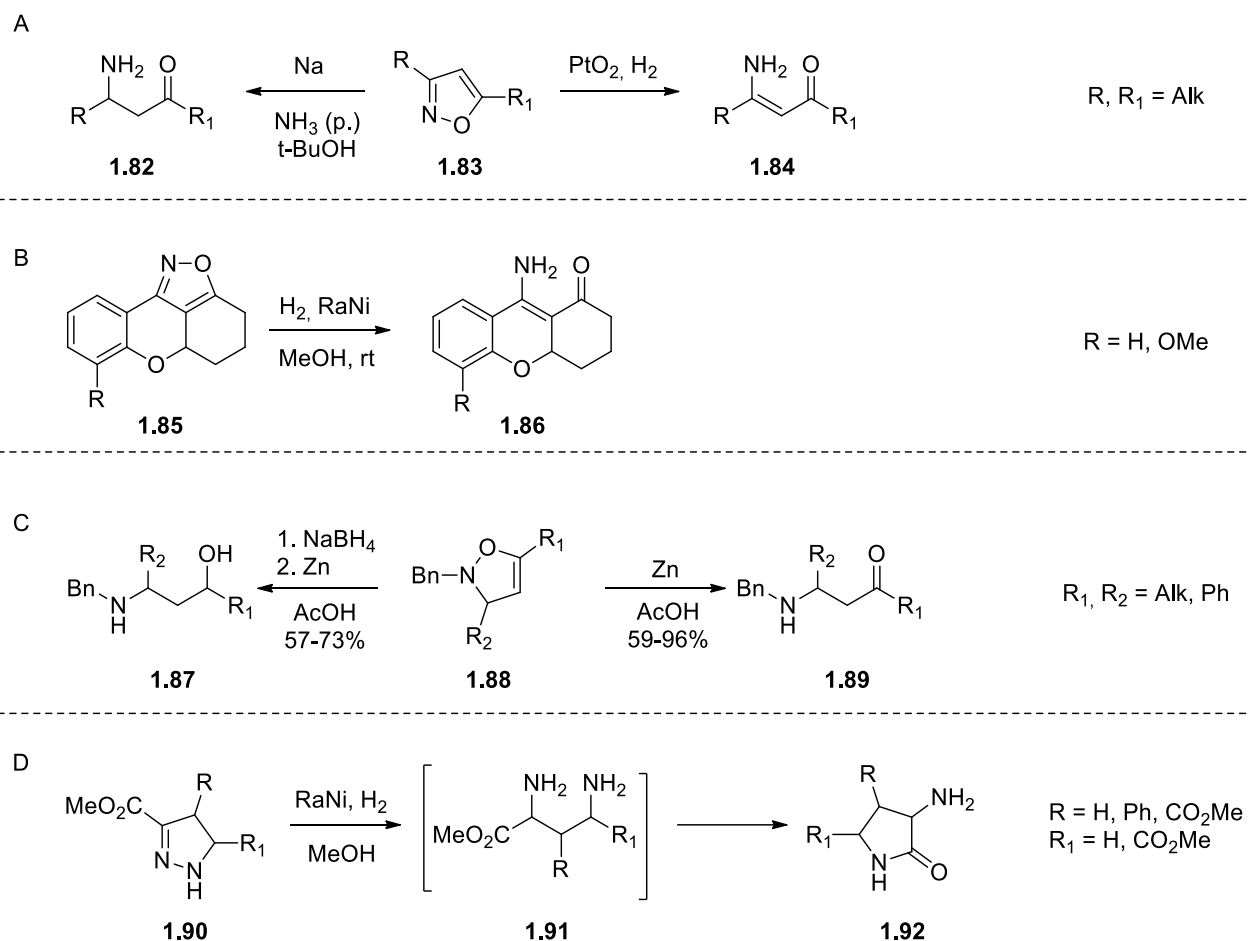


Схема 1.17.

Похідні 4-ізоксазоліну **1.88** можуть бути селективно відновлені до функціоналізованих похідних (аміноспиртів **1.87** та амінокетонів **1.89**) із хорошими виходами без застосування каталізаторів [66] (схема 1.17C).

Каталітичне відновлення зв'язку N–N похідних піразолін-3-карбонових кислот **1.90** вимагає жорстких умов (100 °C та 7,09 МПа) [67], тому відбувається повне відновлення до діаміну **1.91** та внутрішньомолекулярна конденсація в 2-амінопіролідін-2-они **1.92** із виходами 84-99% (схема 1.17D).

### 1.3.2. Перегрупування 1,2-азолів

Як було зазначено вище, внаслідок дещо зниженого рівня ароматичності зв'язок N–O ізоксазолів може бути розірваний. Ця особливість ізоксазолу робить його привабливим структурним фрагментом для синтезу інших гетероциклів за рахунок перегрупувань. Особливо характерні перегрупування ізоксазолів, що містять в 3 положенні замісники, що в тих чи інших умовах виступають в ролі нуклеофілів, а внутрішньомолекулярна атака по атому N приводить до розкриття ізоксазольного циклу, тобто до перегрупування Болтона-Катрицького. При цьому важливе значення відіграють замісники в 4 та 5 положенні ізоксазолу.

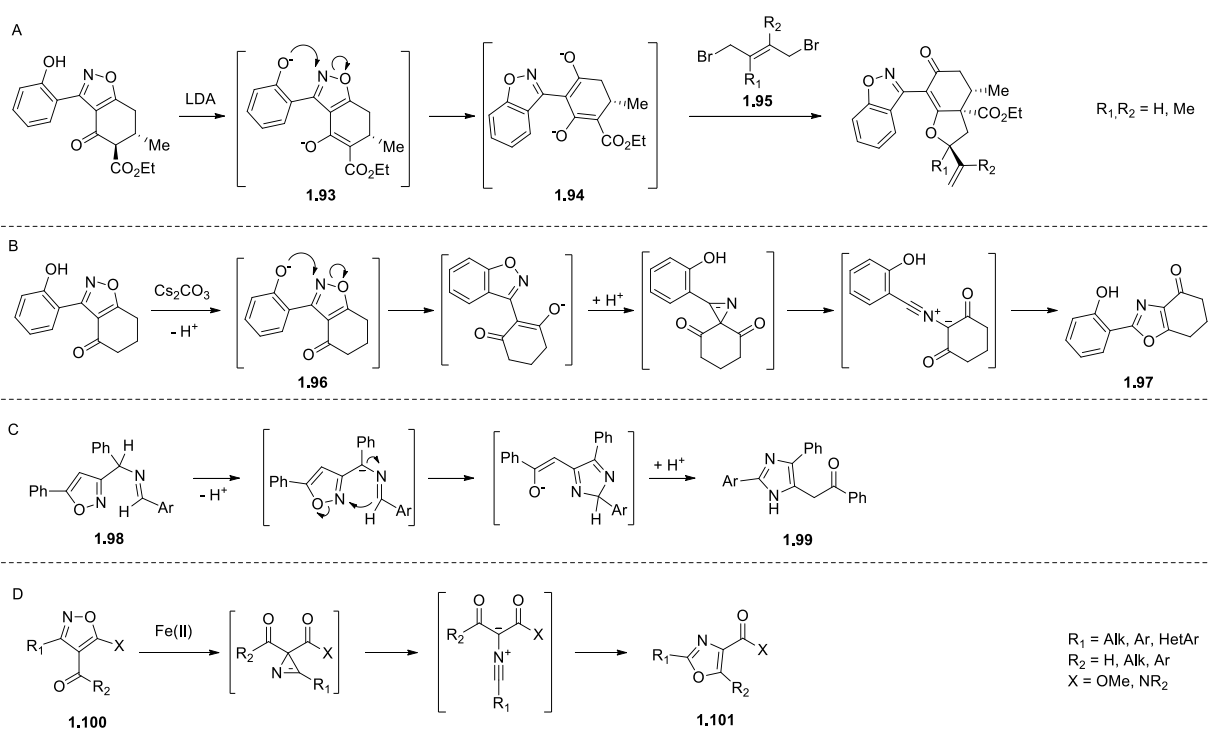


Схема 1.18.

В якості нуклеофіла може виступати фенолят-аніон. Якщо він генерується при застосуванні надлишку сильної основи (LDA), то можливе утворення двозарядженого аніона **1.93**, стабілізованого карбонільним замісником у 4 положенні (схема 1.18A), який перегрупується в бензізоксазол **1.94** та вловлюється електрофільними частками **1.95** [68].

Застосування ж м'якших основ ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) (схема 1.18B) [69] дозволяє отримувати однозаряджений аніон **1.96**, який зазнає серії перегрупувань через утворення азирину (на зразок перегрупування Небера), нітриліліду, та, зрештою, утворює бензоксазол **1.97**.

Використання основ Шифа в якості нуклеофільного фрагменту дозволяє вводити фрагмент C–N до складу нового гетероциклу при перегрупуванні (схема 1.18C). Таким чином ізоксазоли **1.98** були перетворені на імідазоли **1.99** із виходами 80-98% [70].

Перегрупування ізоксазолів **1.100** із ацильними замісниками в 4 положенні можуть бути каталізовані кислотами Льюїса, наприклад солями Fe(II). (схема 1.18D). Подібно зазначеній вище послідовності перегрупувань вдалося отримати оксазоли **1.101** із виходами 40-93% [71].

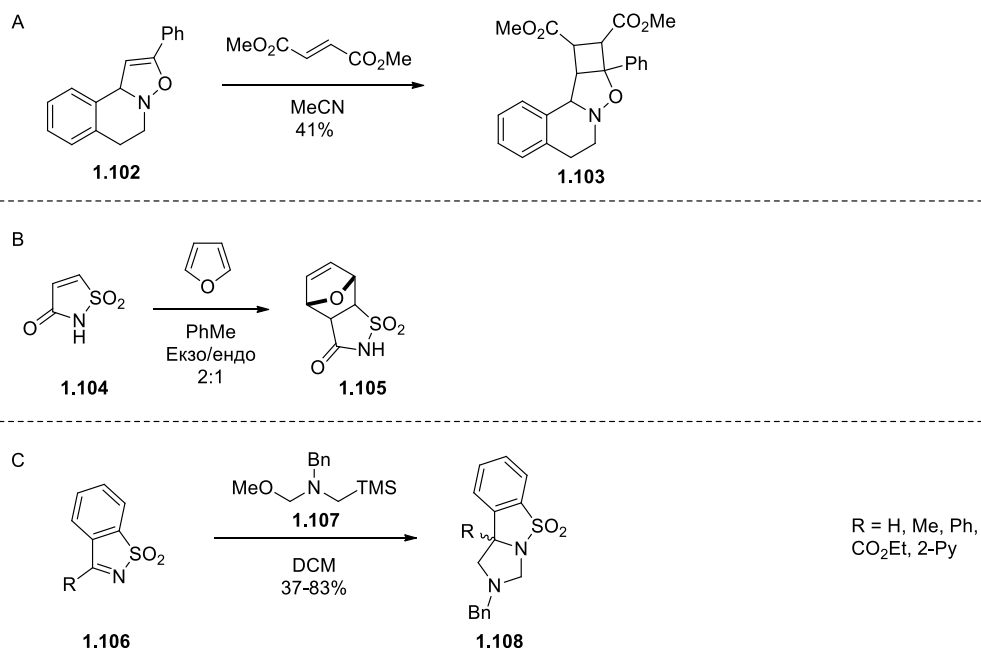
### 1.3.3. Застосування 1,2-азольного циклу в реакціях циклоприєднання

Частково гідрогенізовані, а також бензоконденсовані похідні 1,2-азолів мають активований подвійний зв'язок, внаслідок чого стає очевидним доречність його застосування в реакціях циклоприєднання. Так, типовий приклад термічної циклізації типу [2 + 2] наведено в роботі Рольфа Х'юзгена [72] (схема 1.19A). Анельований 4-ізоксазолін **1.102** взаємодіє із диметилфумаратом при кип'ятінні в ацетонітрилі, утворюючи циклоаддукт **1.101** із виходом 41%.

Ізотіазолін-3-он 1,1-діоксид **1.104**, подібно до малеїміду, може вступати в термічні реакції Дільса-Альдера. Так, у присутності різних дієнів за умови кип'ятіння в толуолі можуть бути отримані суміші циклоаддуктів із помірними виходами (29-92%), де переважно утворюються *ендо*-аддукти. Натомість застосування фурану приводить до продуктів **1.105** із переважним вмістом *екзо*-аддукту [73] (схема 1.19B).

Похідні бензізотіазол-1,1-діоксиду **1.106** можуть вступати в реакції [3 + 2]-циклоприєднання за активованим подвійним зв'язком C–N. Наприклад,

застосування *N*-бензилазаметиленіліду, згенерованого з реагенту **1.107**, приводить до утворення імідазолідинів **1.108** [74] (схема 1.19С).



**Схема 1.19.**

#### 1.4. Висновки з літературного огляду

Аналіз літературних даних демонструє значну кількість принципових підходів до синтезу 1,2-азолів. Значний попит на похідні піразолів та ізоксазолів викликаний популярністю таких гетероциклічних систем у складі біологічно активних речовин. Також слід відзначити важливість застосування 1,2-азольних циклів як зручних проміжних сполук у синтезі інших високофункціоналізованих речовин.

Таким чином, синтез нових похідних 1,2-азолів є важливим та перспективним напрямком синтетичної хімії. Розробка методів синтезу нових функціоналізованих похідних 1,2-азолів, а особливо ізоксазолів та піразолів, націлена на отримання будівельних блоків на їх основі, неодмінно, матиме велике значення для пошуку нових лікарських засобів та агрохімікатів.

## РОЗДІЛ 2. ДИФЛУОРОМЕТИЛНІТРИЛОКСИД ( $\text{CHF}_2\text{CNO}$ ) – НОВИЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗУ 3- $\text{CHF}_2$ -ЗАМІЩЕНИХ ІЗОКСАЗОЛІВ

Модифікація органічних молекул із введенням до їх складу флуоровмісних фрагментів часто впливає на їх фізико-хімічні та біологічні властивості [75]. Як наслідок, на сьогодні близько 20% фармацевтичних препаратів і агрохімікатів у своєму складі містять принаймні один атом Флуору. При цьому значно переважають  $\text{CF}_3$ - і  $\text{CF}_2\text{H}$ - групи [76]. Порівняно з  $\text{CF}_3$ -групою, дифлуорометильний замісник має нижчу ліпофільність і є більш полярним. Виступаючи в ролі донора водневого зв'язку, він нерідко імітує спиртові або тіолові фрагменти [77]. Внаслідок популярності методів прямого введення флуоровмісних замісників [78, 79, 80], значимість відповідних флуоровмісних будівельних блоків була суттєво недооцінена. Таким чином, нові реагенти для синтезу  $\text{CF}_2\text{H}$ -заміщених речовин представляють собою наукову та практичну цінність.

Згадуваний у літературному огляді хімічний реагент дифлуорометилдіазометан ( $\text{CF}_2\text{HCHN}_2$ , **1.42**) був розроблений у 2015 році [43], і з того часу вже набув значної популярності в синтетичній органічній хімії [81, 82]. У той же час його ізоелектронний аналог – дифлуорометилнітрилоксид ( $\text{CF}_2\text{HCNO}$ , **2.1**) до цього часу залишався невідомим.

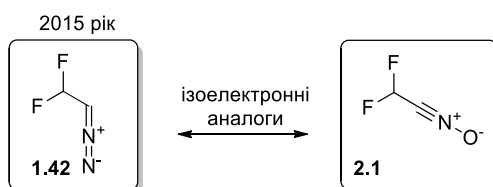
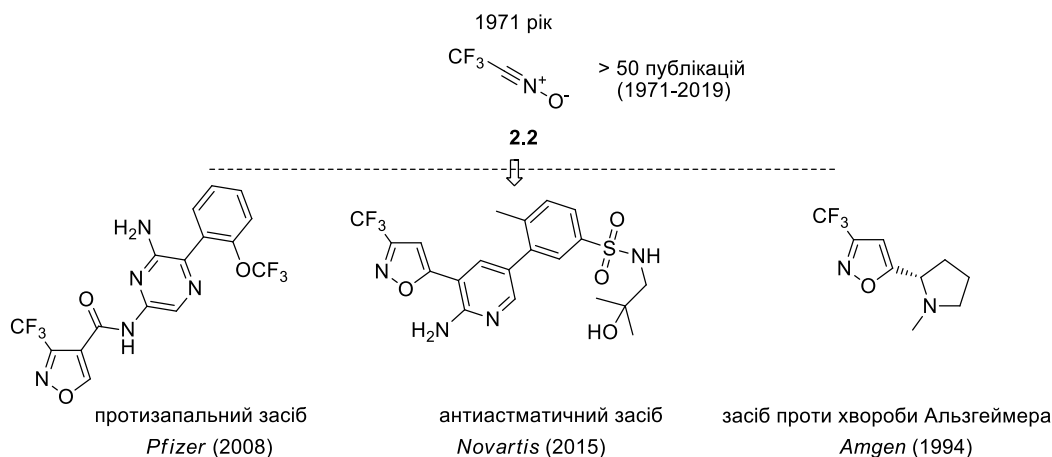


Схема 2.1.

Найближчий аналог сполуки **2.1** – трифлуорометилнітрилоксид **2.2** був вперше згаданий у 1971 році в роботі Дельцової [83]. Реагент **2.2** також був застосований у проектах з розробки лікарських засобів відомими

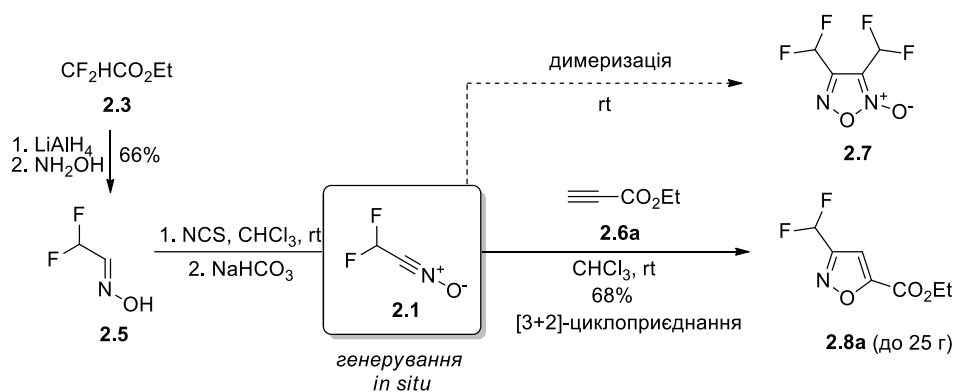
фармацевтичними компаніями Abbott [84], Pfizer [85], Novartis [86], Amgen [87] тощо. При цьому аналогічний реагент **2.1** все ще залишається невідомим (Схема 2.2).



**Схема 2.2.**

Таким чином, даний розділ присвячений генеруванню нового хімічного реагенту **2.1** та дослідженню його першої репрезентативної реакції – [3 + 2]-циклопрієднання з алкінами та іншими диполярофілами з утворенням 3-CF<sub>2</sub>H-ізоксазолів.

Ключовою вихідною сполукою був комерційно доступний естер **2.3**, відновлення якого дією LiAlH<sub>4</sub> в Et<sub>2</sub>O при –78 °С за літературною методикою вело до напівацеталу CHF<sub>2</sub>CH(OEt)OH (**2.4**) [88]. При конденсації останнього із NH<sub>2</sub>OH був отриманий дифлуорацетоксим **2.5**, не описаний раніше в літературі (схема 2.3).



**Схема 2.3.**

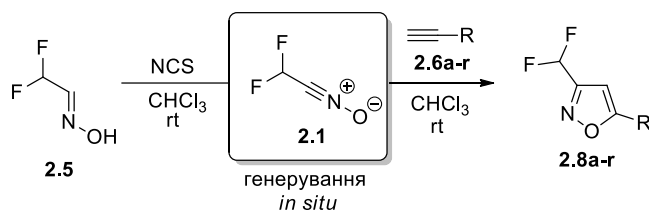
Підбір методу генерації цільового нітрилоксиду **2.1** мав велике значення. Відомий із літератури метод окиснення аналогічного CF<sub>3</sub>-оксима за допомогою похідних гіпервалентного Йоду [89] при застосуванні на субстраті **2.5** приводив до утворення складної суміші неідентифікованих побічних продуктів, вірогідною причиною чого є можливість окиснення дифлуорометильної групи. Через це був обраний один із найбільш поширених способів генерування нітрилоксидів із оксимів: хлорування в  $\alpha$ -положення під дією *N*-хлоросукциніміду (NCS) та подальше елімінування HCl в присутності основи. Таким чином відбувалося утворення реагенту **2.1**, та перші досліди його реакції [3 + 2]-циклоприєднання з модельним алкіном **2.6a** показали низький вихід цільового продукту, оскільки спостерігалось значне утворення фуроксану **2.7**, що являє собою продукт димеризації нітрилоксиду **2.1**. Крім того, утворювалася суміш 3,4- і 3,5-дизаміщених CF<sub>2</sub>H-ізоксазолів.

Внаслідок ретельної оптимізації співвідношення реагентів, розчинника, основи і часу реакції, було підібрано належні умови для мінімізації утворення як фуроксану **2.7**, так і мінорного 3,4-ізомеру, уникаючи при цьому використання значного надлишку реагентів. Таким чином, чистий CF<sub>2</sub>H-ізоксазол **2.8a** був отриманий з виходом 73% у вигляді безбарвної рідини. Розроблений протокол дозволяє легко масштабувати реакцію до отримання 25 г продукту **2.8a** за один синтетичний підхід.

### Синтез 3,5-дизаміщених ізоксазолів

Далі для дослідження реакційної здатності сполуки **2.1** були випробувані різні електронодефіцитні (**2.6b,d-f**), неактивовані (**2.6g-n**), електронозбагачені (**2.6o**) і ароматичні/гетероароматичні (**2.6p-r**) алкіни (табл. 2.1). Всі електронодефіцитні, електронозбагачені та неактивовані алкіни **2.6b,d,g-o** дають CHF<sub>2</sub>-ізоксазоли з виходами в межах 40-80%.

Таблиця 2.1.

Синтез 3,5-дизаміщених CHF<sub>2</sub>-ізоксазолів

Алкін	Продукт	Вихід, %	Алкін	Продукт	Вихід, %
<b>2.6a</b>	<b>2.8a</b>	73	<b>2.6j</b>	<b>2.8j</b>	55
<b>2.6b</b>	<b>2.8b</b>	68	<b>2.6k</b>	<b>2.8k</b>	22
<b>2.6c</b>	<b>2.8c</b>	32*	<b>2.6l</b>	<b>2.8l</b>	59
<b>2.6d</b>	<b>2.8d</b>	74	<b>2.6m</b>	<b>2.8m</b>	43
<b>2.6e</b>	<b>2.8e</b>	20	<b>2.6n</b>	<b>2.8n</b>	48
<b>2.6f</b>	<b>2.8f</b>	21	<b>2.6o</b>	<b>2.8o</b>	61
<b>2.6g</b>	<b>2.8g</b>	67	<b>2.6p</b>	<b>2.8p</b>	13
<b>2.6h</b>	<b>2.8h</b>	48	<b>2.6q</b>	<b>2.8q</b>	17
<b>2.6i</b>	<b>2.8i</b>	50	<b>2.6r</b>	<b>2.8r</b>	42

\* Загальний вихід за 2 стадії: 1) [3 + 2]-циклоприсоединення; 2) елімінування HCl

Замість недоступного ціаноацетилену був використаний алкен **2.6c**, який давав цільовий ізоксазол **2.8c** з виходом 32%. Ароматичні алкіни **2.6p-r** та кетони **2.6e,f** також реагували, але з низькими виходами продуктів (13-42%).

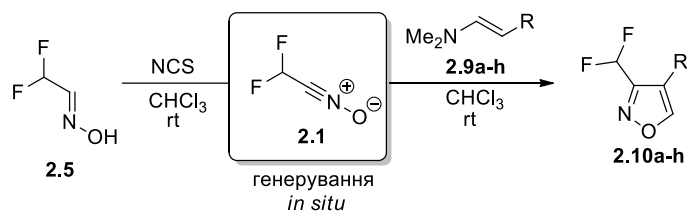
Отримані результати вказують на те, що взаємодія нітрилоксиду **2.1** з алкінами належить до типу II [3 + 2]-циклоприєднання, оскільки вона добре працює для різнотипних субстратів - електронодефіцитних, електронозбагачених і неактивованих.

Очікувано, що енантіомерно чисті алкіни **2.6m** і **2.6n** давали відповідні продукти **2.8m** і **2.8n** без рацемізації. Ця реакція у хлороформі мала високу регіоселективність: вона переважно давала 3,5-дизаміщені ізоксазоли і менш ніж 5% 3,4-дизаміщених ізомерів. Чисті продукти отримували в кожному випадку шляхом колонкової хроматографії, кристалізації або дистиляції.

### Синтез 3,4-дизаміщених ізоксазолів

Для синтезу 3,4-дизаміщених ізоксазолів, в якості субстратів були використані так звані «пуш-пульні» енаміни **2.9a-g** та енол **2.9h**. Внаслідок основності енамінів, була необхідна незначна оптимізація умов реакції. На відміну від попередніх дослідів, де всі реагенти (оксим **2.5**, NCS, алкін та  $\text{NaHCO}_3$ ) додавалися одночасно, в цьому випадку спочатку генерували розчин відповідного хлороксиму (без виділення), а потім до отриманого розчину додавали диполярфіл. За таких умов продукти **2.10a-h** були отримані з виходами 14-80%, при цьому реакція була регіоселективною, і утворення 3,5-заміщених продуктів не спостерігалось. Речовина **2.10g** була отримана в 3 стадії, за циклоприєднанням слідувало кислотне елімінування піролідину та повторний захист амінофункції.

Таблиця 2.2.

Синтез 3,4-дизаміщених CHF<sub>2</sub>-ізоксазолів

Єнамін (єнол)	Продукт	Вихід, %
<b>2.9a</b>	<b>2.10a</b>	73
<b>2.9b</b>	<b>2.10b</b>	80
<b>2.9c</b>	<b>2.10c</b>	34
<b>2.9d</b>	<b>2.10d</b>	47
<b>2.9e</b>	<b>2.10e</b>	22
<b>2.9f</b>	<b>2.10f</b>	13
<b>2.9g</b>	<b>2.10g</b>	16*
<b>2.9h</b>	<b>2.10h</b>	14

\* Загальний вихід за 3 стадії: 1) [3 + 2]-циклопрієднання; 2) TFA; 3) Voc<sub>2</sub>O

## Доведення структур продуктів [3 + 2]-циклоприєднання

Окрім традиційного аналізу структур з використанням спектроскопії ЯМР на атомах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{19}\text{F}$ , для деяких продуктів циклоприєднання було проведено рентгеноструктурне дослідження для доведення регіоселективності процесу.

Так, речовини **2.10f** і **2.10h** були отримані напряму як продукти реакції, тоді як кристалічна кислота **2.11g** була отримана шляхом окиснення за Джонсом рідкого спирту **2.8g** (схема 2.4).

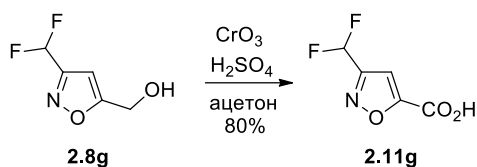


Схема 2.4.

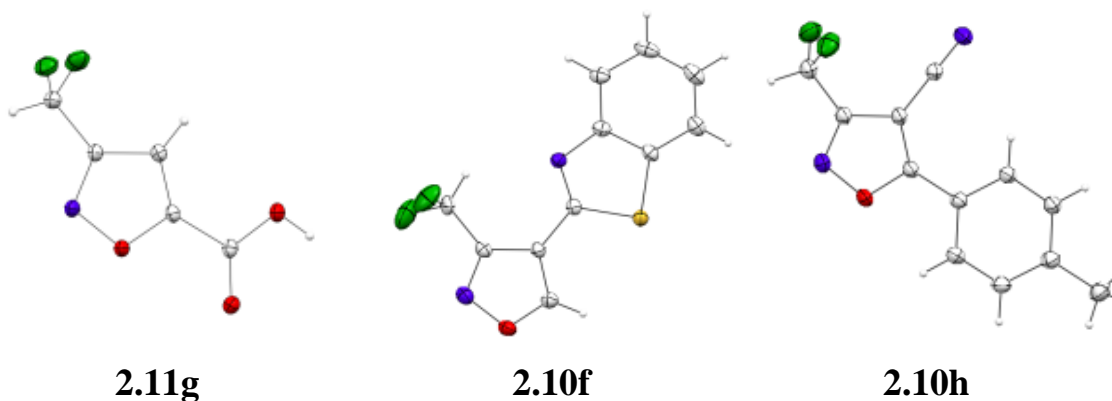


Рис. 2.1. Молекулярна структура  $\text{CF}_2\text{H}$ -ізоксазолів **2.11g**, **2.10f**, **2.10h** за даними РСД.

## Синтез аналогів біологічно активних речовин

Оскільки дифлуорометильна група являє собою біоізостер до гідроксильної групи, нами було поставлено за мету практично продемонструвати високий потенціал синтезованих  $\text{CF}_2\text{H}$ -ізоксазолів як аналогів відомих біологічно активних речовин. Таким чином, зі сполуки **2.6m** в 3 стадії (кислотний гідроліз в аміноспирт **2.12**, захист *N*-Вос та окиснення

спиртової групи за Джонсом) було одержано хіральну флуоровмісну  $\alpha$ -амінокислоту **2.13**, що із зазначених вище міркувань може бути розглянута як аналог природної сполуки – іботенової кислоти.

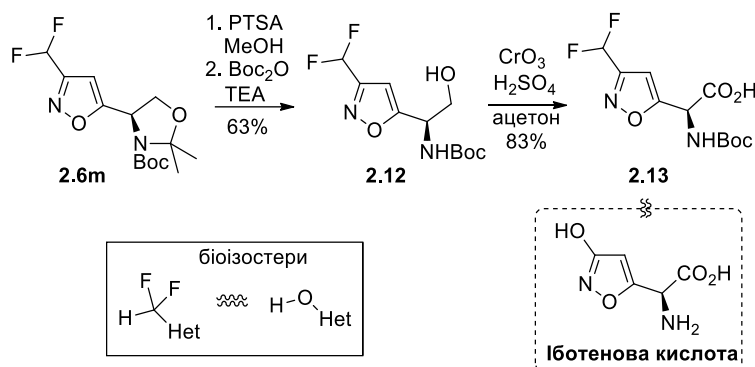


Схема 2.5.

З точки зору біоізостерної заміни групи *N*-Me піразольного циклу на атом Оксигену ізоксазольного циклу, синтезовані  $\text{CF}_2\text{H}$ -ізоксазоли можна розглядати як біоізомери популярних в агрохімії  $\text{CF}_2\text{H}$ -*N*-Me-піразолів [90, 91]. Було проведено синтез аналогу **2.15** фунгіциду **Fluxapyroxad** (CAS 907204-31-3) із естеру **2.10b**. Оскільки гідроліз естерів на основі 3- та 5-незаміщених ізоксазолів часто є проблематичним, синтез проводився через відновлення естеру в спирт **2.14** та окиснення останнього за Джонсом в кислоту **2.11b**. Стандартним амідним синтезом було одержано сполуку **2.15**.

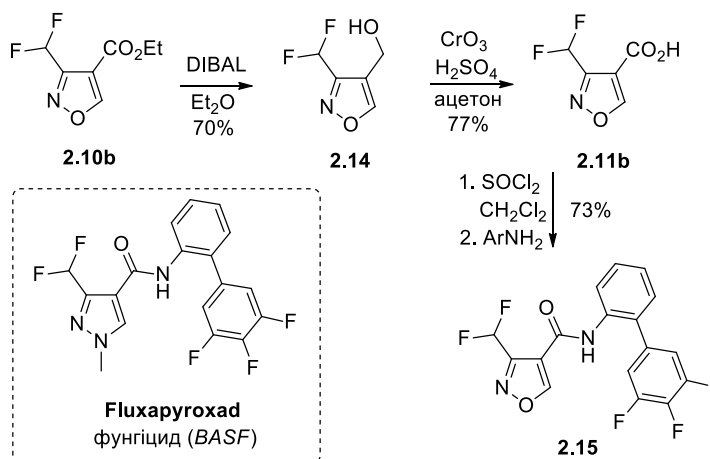


Схема 2.6.

Далі було експериментально виміряно протигрибкову активність сполуки **2.15** та **Fluxapyroxad** – фунгіциду, комерціалізованого BASF. На двох штаммах грибів – *Fusarium oxysporum* Schltdl. та *Aspergillus ustus* (Bainier) Thom & Church, – сполука **2.15** показала у 2–4 рази вищу активність, ніж **Fluxapyroxad** (табл. 2.3). Обидві сполуки демонстрували однакову активність щодо *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg. Дійсно, ми не можемо стверджувати, що незапатентована сполука **2.15**, безсумнівно, стане комерційним фунгіцидом, але ці результати практично демонструють надзвичайно високий синтетичний потенціал як реагенту **2.1**, так і синтезованих CF<sub>2</sub>H-ізоксазолів.

Таблиця 2.3.

## Протигрибкова активність Fluxapyroxad та сполуки 2.15

Біологічно активна сполука	Гриби / МІК (мг/мл)*		
	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Aspergillus ustus</i>	<i>Fusarium verticillioides</i>
Fluxapyroxad (BASF)	0.062	0.250	0.031
<b>2.15</b>	0.031	0.062	0.031

Мінімальна інгібуюча концентрація сполуки, що пригнічує ріст грибів

Таким чином, в результаті проведених робіт було вперше синтезовано (генеровано *in situ*) новий хімічний реагент – дифлуорометилнітрилоксид, CF<sub>2</sub>HCNO; було розроблено метод синтезу 3-CF<sub>2</sub>H-похідних 3,4- і 3,5-дизаміщених ізоксазолів [92] з його застосуванням. Було продемонстровано, що отримані продукти можуть мати застосування при розробці лікарських засобів та нових агрохімікатів як незапатентовані біоізотери *N*-Me піразолів. Фактично, сполука **2.15** проявляла вищу активність у порівнянні з відомим пестицидом **Fluxapyroxad** (BASF). Вочевидь, зважаючи на доступність вихідних матеріалів, хіміки можуть використовувати реагент **2.1** для синтезу

інших  $\text{CF}_2\text{H}$ -вмісних сполук, таких як ізоксазоліни, оксими, оксадіазоли тощо. Цілком ймовірно, що реагент **2.1** незабаром стане так само корисним у медичній хімії, агрохімії та органічному синтезі, яким вже є нітрилоксид  $\text{CF}_3\text{CNO}$  (**2.2**) та діазореагент  $\text{CF}_2\text{HCHN}_2$  (**1.42**).

### РОЗДІЛ 3. ФЛУОРОВМІСНІ ІНОНИ ЯК РЕАГЕНТИ ДЛЯ РЕГІСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗУ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІЗОКСАЗОЛІВ ТА ПІРАЗОЛІВ

Як вже було зазначено вище, інтерес до похідних 1,2-азолів постійно зростає, причому за останні 20 років кількість публікацій по ізоксазолах та піразолах виросла майже в 5 разів (Рис.3.1). Важливість застосування таких гетероциклів в якості агрохімікатів та лікарських засобів неодноразово висвітлювалася в оглядових статтях [93, 94, 95].



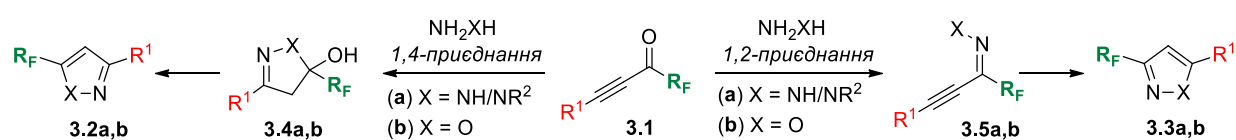
**Рис. 3.1.** 1,2-азоли у літературі  
(за даними бази Reaxys)

З іншого боку, зростає попит на флуоровмісні органічні речовини. Введення атомів Флуору у структуру молекули часто пов'язано із необхідністю в модифікації вже існуючих біологічно активних речовин, як-то їх розчинності або метаболічної стабільності [96, 97]. Таким чином, станом на вересень 2021 року згідно з базою даних drugbank.com, на сьогодні вже застосовуються в медицині та ветеринарії принаймні 16 речовин на основі піразолу та 6 речовин на основі ізоксазолу, що містять у своїй структурі

щонайменше один атом Флуору, при цьому загальна кількість флуоровмісних препаратів сягає 300. Спектр застосування цих речовин дуже широкий: антибіотики, протиревматичні, антипсихотичні засоби тощо. Більш детально значення флуоровмісних гетероциклів у сучасній фармацевтичній хімії наведено в роботах [75, 98].

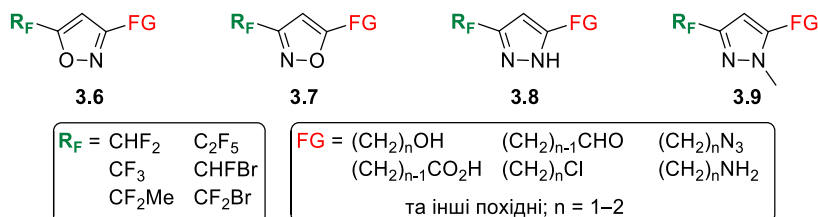
Враховуючи високий інтерес до флуоровмісних гетероциклів як важливих структурних мотивів біологічно активних речовин, дана робота була спрямована на синтез нових флуороалкіл-заміщених похідних 1,2-азолів.

Згідно з висвітленими у літературному огляді шляхами збірки 1,2-азольних циклів, основними способами синтезу флуороалкіл похідних ізоксазолів та піразолів є реакції [3 + 2]-циклоприєднання [40, 89, 99] та [3 + 2]-циклоконденсації [100, 101]. Останні в певному контексті можуть бути більш універсальними, оскільки застосування однієї 1,3-діелектрофільної сполуки дозволяє отримати вихід на різні регіоізомерні похідні 1,2-азолів [102]. Оскільки в більшості описаних випадків застосування 1,3-дикарбонільних сполук приводить до суміші регіоізомерних 3,5-дизаміщених похідних 1,2-азолів, отримання чистих речовин ускладнене розділенням цих продуктів. Хоча застосування  $\text{CF}_3$ -вмісних іонів **3.1** у регіоселективному синтезі 5- $\text{CF}_3$ - та 3- $\text{CF}_3$ - піразолів **3.2a** та **3.3a** відоме [103], взаємодія аналогічних  $\text{CF}_3$ -заміщених 1,3-діелектрофілів з гідроксиламіном описана лише в двох патентах [104, 105] та одній статті [106] (схема 3.1).



**Попередні роботи:**  $R_F = \text{CHF}_2, \text{CF}_3$      $R^1 = \text{алкіл, арил, гетарил}$      $R^2 = \text{арил, гетарил, Ts, Boc, Et, t-Bu}$

**Ця робота:**



**Схема 3.1.**

Таким чином, метою даної роботи стала розробка зручного, надійного та масштабованого підходу до регіоселективного синтезу функціоналізованих похідних флуороалкіл-заміщених 1,2-азолів **3.6-3.9**.

Синтез флуоровмісних іонів **3.10** як ключових сполук проводився за загальною схемою, що полягала в літіюванні термінальних ацетиленів **3.12** та ацилюванням за допомогою етилових естерів відповідних флуоровмісних кислот **3.11** (схема 3.2). В ході взаємодії ацетиленідів літію із етил флуороацетатами спостерігалось утворення значної кількості неідентифікованих побічних продуктів, що може бути пояснене міжмолекулярною взаємодією продуктів, що каталізується етилатом літію (утворюється як побічний продукт). Тим не менше, побічні реакції можуть бути пригнічені за допомогою додавання  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , а ефективність зростає при зменшенні часу між введенням ацилюючого агента до ацетиленіду літію та додаванням  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Таким чином, при додаванні  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  одразу після введення в реакцію ацилюючого агента, побічних реакцій вдається майже повністю уникнути, що дозволяє отримувати цільові іони **3.10** із виходами 58-87%.

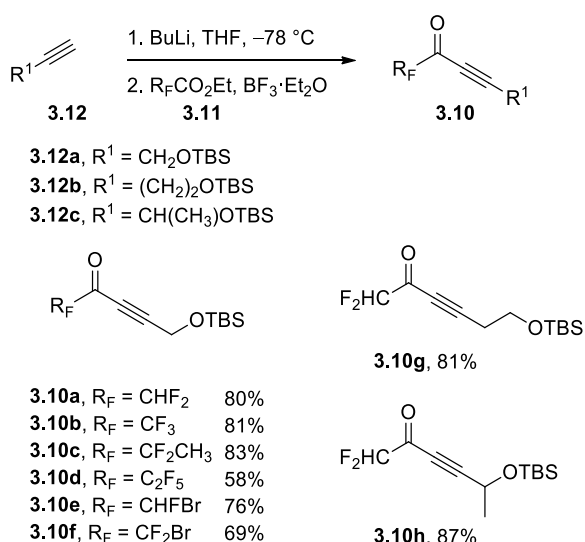


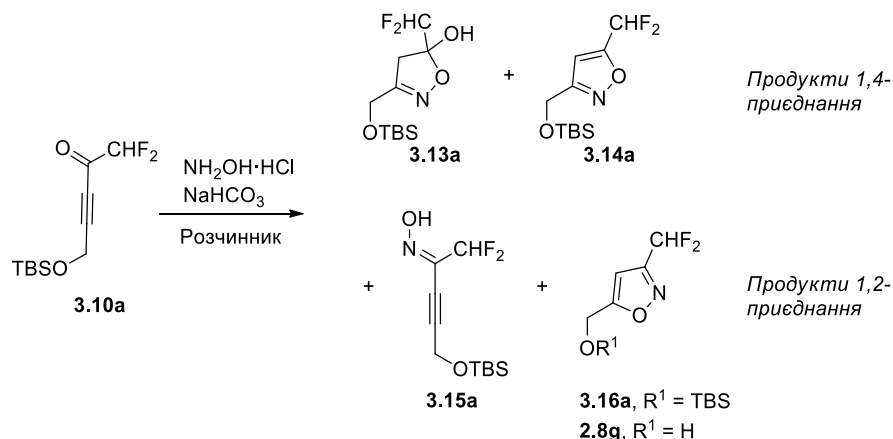
Схема 3.2.

## Синтез 5-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів

В якості модельної речовини із нашого переліку був обраний найпростіший інон з  $\text{CHF}_2$ -групою (**3.10a**). Такий вибір пояснюється зручністю в інтерпретації спектрів ЯМР реакційних сумішей. Дослідження взаємодії гідроксиламіну з модельним іноном **3.10a** проводилися на масштабі 0,5 г вихідного інону. Взаємодія інону **3.10a** із 1,2 екв.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  за кімнатної температури не приводила до утворення продукту в жодній системі розчинників, зазначеній в таблиці 3.1. Таким чином, в подальших дослідах  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  використовувався разом із 1,2 екв.  $\text{NaHCO}_3$ . Хоча для синтезу нефлуоровмісних ізоксазолів традиційними розчинниками є спирти та водно-спиртові суміші, в нашому випадку спостерігається утворення суміші різних продуктів як при  $0^\circ\text{C}$ , так і за к.т, що підтверджується даними  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрів. Застосування таких полярних розчинників, як ДМФ та ацетонітрил дозволило підвищити вихід продукту **3.13a** до 77%, проте повністю нівелювати побічні реакції не вдалося. З іншого боку, застосування значно менш полярного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дозволило підвищити вихід сполуки **3.13a** до 97% у випадку проведення гетерогенної реакції в системі  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--H}_2\text{O}$  (10 : 1). Оскільки гетерогенність процесу суттєво впливає на швидкість перебігу реакції, була проведена спроба застосування THF в якості розчинника, що дозволило отримати цільовий продукт із виходом 99% на масштабі 0.5 г та 84% на масштабі 200 г відповідно. При цьому гідроксиламін генерується окремо при змішуванні  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  та  $\text{NaHCO}_3$  в мінімальній кількості води.

Утворення 5-гідроксиізоксазоліну **3.13a** замість ароматичного ізоксазолу **3.14a** в якості основного продукту конденсації інону **3.10a** з гідроксиламіном може бути пояснене помірною ароматичністю ізоксазольного циклу [107] та вираженим електроноакцепторним ефектом флуоровмісних замісників, що проявляється в стабілізації напівкеталів [108].

Таблиця 3.1.

Оптимізація умов реакції для синтезу речовини **3.11a**

№	Розчинник	Температура	Вихід сполуки <b>3.13a</b> %
1	MeOH–H <sub>2</sub> O (1 : 1)	rt	23
2	MeOH–H <sub>2</sub> O (1 : 1)	0 °C	51
3	DMF	0 °C	74
4	CH <sub>3</sub> CN	0 °C	77
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	91
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> –H <sub>2</sub> O (10 : 1)	0 °C	97
7	<b>THF</b>	<b>0 °C</b>	<b>99</b>

Внаслідок стабільності 5-гідрокси-5-флуороалкіл-заміщених ізоксазолінів **3.13**, необхідна додаткова стадія дегідратації. Як і в попередньому випадку, оптимізація умов проводилася на масштабі 0.5 г, а в якості модельної сполуки було обрано 5-CHF<sub>2</sub>-ізоксазолін **3.13a**. Спроби ацилювання чи сульфування 5-гідроксигрупи та подальше β-елімінування (таблиця 3.2, №1-4), так само, як і дегідратація в кислих (5-7) чи основних (8) умовах не приводила до утворення цільового ізоксазолу **3.14a**, тоді як вихідний ізоксазолін утворював різні неідентифіковані продукти.



також заміна розчинника на менш полярний  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дозволила досягти 97% виходу. Отриманий таким чином протокол є зручним та легко масштабованим. Так, цільовий ізоксазол **3.14a** був отриманий з виходом 94% на масштабі 185 г вихідного ізоксазоліну **3.13a**. Ймовірний механізм цієї реакції наведено на схемі 3.3.

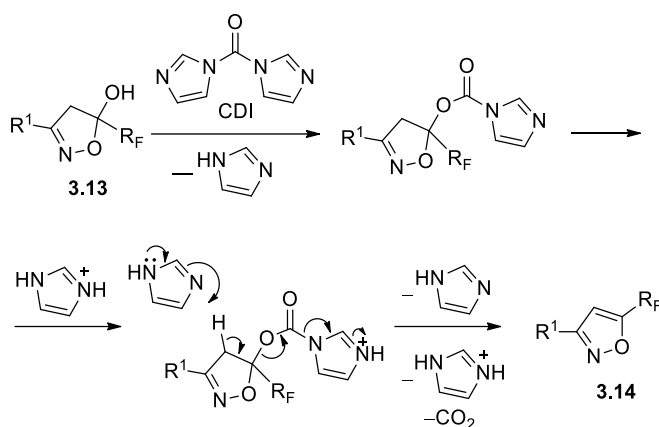
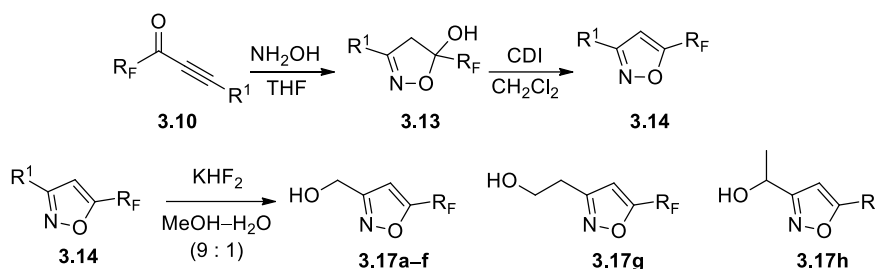


Схема 3.3.

Таким чином, оптимізовані протоколи конденсації та дегідратації були застосовані до іонів **3.10b-h**. На мультиграмовому масштабі 5-гідроксиізоксазоліни **3.13** були отримані із виходами 59-85% (таб. 3.3), а їх дегідратація в ізоксазоли проходила із 75-94% виходами. Зняття силільного захисту за допомогою  $\text{KHF}_2$  приводить до утворення спиртів із виходами 70–92%.

Цікавий результат спостерігався у випадку іону **3.10g**. При його взаємодії з  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  в оптимізованих умовах спостерігалось утворення суміші продуктів 1,2- та 1,4-приєднання у співвідношенні приблизно 2:1 (схема 3.4). Зниження регіоселективності процесу може бути пояснене значно вищим електроноакцепторним впливом  $\text{CH}_2\text{OTBS}$  відносно гомологічного замісника. Тим не менш, цільовий ізоксазолін **3.13g** був виділений із виходом 59% після колонкової хроматографії.

## Синтез речовин 3.13, 3.14 та 3.17



№	R <sup>1</sup>	R <sub>F</sub>	3.13 (вихід, %)	3.14 (вихід, %)	3.17 (вихід, %)
1	CH <sub>2</sub> OTBS	CHF <sub>2</sub>	3.13a (84)	3.14a (94)	3.17a (91) <sup>a</sup>
2	CH <sub>2</sub> OTBS	CF <sub>3</sub>	3.13b (83)	3.14b (91)	3.17b (70) <sup>a</sup>
3	CH <sub>2</sub> OTBS	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.13c (77)	3.14c <sup>b</sup>	3.17c (74) <sup>c</sup>
4	CH <sub>2</sub> OTBS	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3.13d (75)	3.14d (89)	3.17d (87) <sup>a</sup>
5	CH <sub>2</sub> OTBS	CHFBr	3.13e (85)	3.14e (85)	3.17e (81)
6	CH <sub>2</sub> OTBS	CF <sub>2</sub> Br	3.13f (73)	3.14f (83)	3.17f (-)
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBS	CHF <sub>2</sub>	3.13g (59)	3.14g (75)	3.17g (91)
8	CH(CH <sub>3</sub> ) OTBS	CHF <sub>2</sub>	3.13h (82)	3.14h (83)	3.17h (92)

<sup>a</sup> Послідовність із 3-х стадій проводилася на масштабі 179–250 г.

<sup>b</sup> Речовина була використана у подальшій стадії без доочистки.

<sup>c</sup> Приведено загальний вихід за 2 стадії.

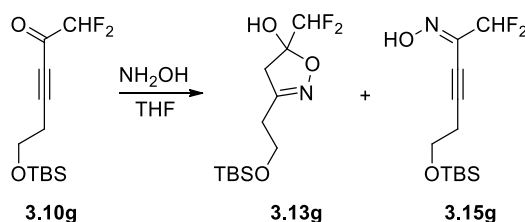
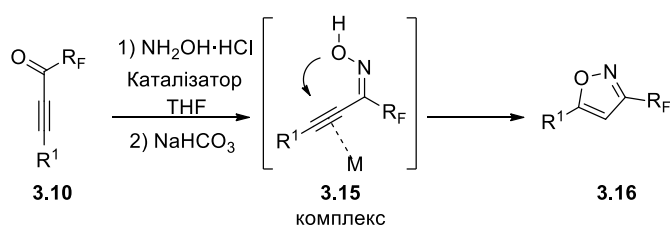


Схема 3.4.

### Синтез 3-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів

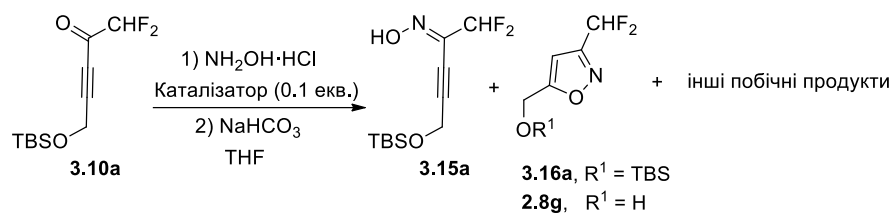
Синтез регіоізомерних ізоксазолів полягає в каталітичному 1,2-приєднанні гідроксиламіну до іонів **3.10** та подальшій циклізації отриманих оксимів **3.15**. Для циклізації похідних оксимів нефлуоровмісних іонів описане застосування солей металів підгрупи міді [28, 109, 110, 111, 112, 113], а також Fe(III)[114] та Pd(II)[115]. Солі цих, а також деяких інших перехідних металів були використані в спробах отримати регіоізомерний продукт циклоконденсації **3.16**. Як і у випадку некаталітичної взаємодії, в якості модельної речовини був обраний іон **3.10a**, а досліди проводилися на масштабі 0,5 г. Вихід продуктів визначався на основі аналізу  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрів реакційних сумішей.



**Схема 3.5.**

Хоча для більшості перехідних металів спостерігалася помірна ефективність в утворенні цільового ізоксазолу **3.16a**, разом із тим мають місце і побічні процеси, такі як зняття силільного захисту та утворення побічних речовин. В той час, як Pd(OAc)<sub>2</sub> повністю перетворює вихідний іон **3.10a** на неідентифіковані побічні речовини, солі Cu(I) та Cu(II) показали найвищу ефективність (сумарний вихід продуктів **3.16a** та **2.8g** склав 82% у випадку CuI).

Таблиця 3.4.

Дослідження впливу каталізатора на утворення речовини **3.16a**

№	Каталізатор	Вихід сполуки <b>3.16a</b> , %	Вихід сполуки <b>2.8g</b> , %
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0	0
2	AgBF <sub>4</sub>	20	9
3	AgNO <sub>3</sub>	23	11
4	AgOAc	25	8
5	AgOSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	67	0
6	CuCl	40	28
7	CuBr <sub>2</sub>	68	4
8	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	74	6
9	<b>CuI</b>	<b>75</b>	<b>7</b>
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	30	0
11	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	48	0
12	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (COD) <sub>2</sub>	56	0
13	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	73	0
14	CeCl <sub>3</sub>	75	0
15	Zn(CN) <sub>2</sub>	76	0
16	FeSO <sub>4</sub>	80	0
17	Cu <sub>2</sub> O	87	0
18	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	89	0
19	<b>CuCN</b>	<b>90</b>	<b>0</b>

Подальші спроби оптимізувати умови конденсації проводилися за участю CuI. Заміна розчинника з THF на діоксан чи DME призвела до зниження вмісту продукту в реакційній суміші та збільшенню кількості побічних продуктів. Зменшення кількості каталізатора мало наслідком суттєве сповільнення реакції та зростання вмісту небажаних продуктів, тоді як застосування CuI в кількостях, більших за 0,10 екв. не приводило до суттєвих змін. Подальше дослідження мідних каталізаторів проводилося із використанням  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , і  $\text{CuCN}$ . Ці каталізатори проявили найвищу ефективність і приводили до утворення цільового продукту **3.16a** із виходами 87-90% в суміші з оксимом **3.15a** в кількостях до 10%.

Хоча знайдені таким чином оптимізовані умови дозволяли отримувати збагачені цільовим продуктом суміші, їх виділення в індивідуальному вигляді все ж виявляється проблематичним. Тому неочищені продукти циклізації інонів **3.10** підлягали подальшому зняттю силільного захисту за допомогою  $\text{KNF}_2$ , що приводило до утворення спиртів **3.18** та **2.8g,h** із виходами 63-93% за 2 стадії (циклізація і десилілювання). Отримані спирти були отримані в індивідуальному вигляді шляхом вакуумної перегонки. В усіх випадках застосування саме  $\text{CuCN}$  в якості каталізатора на першій стадії дозволяло отримувати найвищі виходи при масштабуванні. Слід зауважити, що спирт **3.18f** нестабільний і поступово розкладається при зберіганні більше тижня за температури 0 °C.

### Синтез 3-флуороалкіл-заміщених піразолів

Синтетичний потенціал флуоровмісних інонів **3.10** також був продемонстрований в синтезі 3-флуороалкіл-заміщених *N*-H піразолів **3.19** та *N*-Me піразолів **3.20** із застосуванням у якості динуклеофіла гідразину та метилгідразину відповідно. В умовах, аналогічних реакції з  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (THF, 0 °C) відбувається 1,4-приєднання та конденсація в цільовий піразол. Слід зауважити, що аналогічні 3-гідроксипіразоліни **3.21** ароматизуються значно

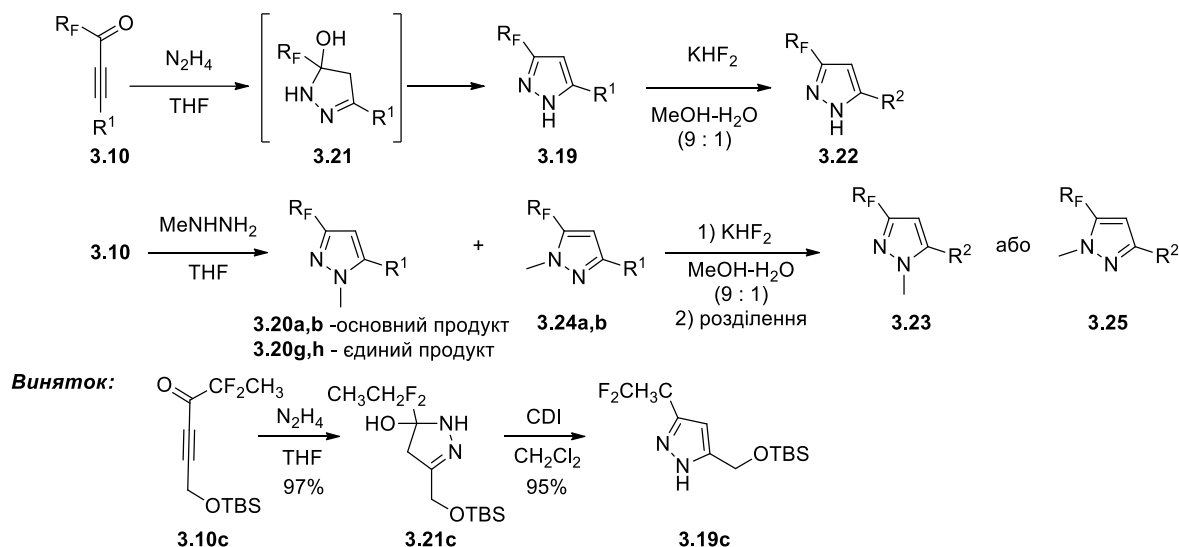
простіше, ніж відповідні ізоксазоліни **3.13**. І хоча в деяких випадках у спектрах ПМР реакційних сумішей спостерігалася незначна кількість таких ковалентних гідратів, спроби виділити піразоліни **3.21** в індивідуальному вигляді, як-то колонкова хроматографія, приводили до остаточного елімінування води з утворенням цільових піразолів **3.19** та **3.20** відповідно. Дегідратація перебігає спонтанно навіть за умови концентрування розчину (упарювання у вакуумі). Лише один із досліджених інонів, а саме  $\text{CH}_3\text{CF}_2$ -заміщений інон **3.10c** утворював стабільний проміжний гідроксипіразолін **3.21c**, який вдалося виділити в індивідуальному вигляді із виходом 97%. Дегідратація з використанням CDI в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  призвела до цільового піразолу **3.19c** із виходом 95%.

Таким чином, синтез 3-флуороалкіл-заміщених *N*-H та *N*-Me піразолів проходив з виходами 72-95%, а наступна стадія десилілювання з виходами до 97% (таб. 3.5). При цьому в більшості випадків застосування  $\text{MeNHNH}_2$  приводить до утворення лише одного регіоізомеру продукту.

В цей час, для субстратів **3.10a,b** спостерігалася утворення сумішей регіоізомерних піразолів **3.20a,b** та **3.24a,b** (співвідношення близько 9:1). У випадку речовин **3.23a** і **3.25a** (вихід за дві стадії 89% та 6% відповідно), розділення регіоізомерних продуктів вдалося шляхом вакуумної перегонки відповідних спиртів. Розділення речовин **3.20b** та **3.24b** зі збереженням силільного захисту вдалося досягти шляхом колонкової хроматографії, що дозволило отримати індивідуальні продукти з виходами 86% і 10% відповідно.

Таблиця 3.5.

## Синтез 3-флуороалкіл похідних піразолів 3.19-3.25



№	R <sub>F</sub>	R <sup>1</sup>	3.19, 3.20 або 3.24 (вихід, %)	R <sup>2</sup>	3.22, 3.23 або 3.25 (вихід, %)
1	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.19a (95) <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	3.22a (97)
2	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.20a (—)	CH <sub>2</sub> OH	3.23a (89) <sup>a,b,c</sup>
3	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.24a (—)	CH <sub>2</sub> OH	3.25a (6) <sup>a,b,c</sup>
4	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.20b (86) <sup>a,d</sup>	CH <sub>2</sub> OH	3.23b (94)
5	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.24b (10) <sup>a,d</sup>	CH <sub>2</sub> OH	(—)
6	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.19c (92) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> OH	3.22c (95)
7	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.20c (92)	CH <sub>2</sub> OH	(—)
8	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS	3.20d (79)	CH <sub>2</sub> OH	(—)
9	CF <sub>2</sub> Br	CH <sub>2</sub> OTBS	3.20e (72)	CH <sub>2</sub> OH	(—)
10	CHF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBS	3.19g (—)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3.22g (82) <sup>b</sup>
11	CHF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBS	3.20g (—)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3.23g (77) <sup>b</sup>
12	CHF <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )OTBS	3.19h (93)	CH(CH <sub>3</sub> )OH	3.22h (95)
13	CHF <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )OTBS	3.20h (88)	CH(CH <sub>3</sub> )OH	3.23h (97)

<sup>a</sup> Реакції проводилися на масштабі 85–120 г за один синтетичний підхід.

<sup>b</sup> Приведено загальний вихід за 2 стадії.

<sup>c</sup> Виділено після розділення 3.23a і 3.25a шляхом вакуумної перегонки.

<sup>d</sup> Вихід після хроматографічного розділення 3.20b і 3.24b

## Синтез функціоналізованих похідних 3- та 5-флуороалкіл-заміщених 1,2-азолів

Функціоналізація отриманих флуоровмісних ізоксазолів відбувалася за рахунок хімічних перетворень спиртової групи замісника. Синтез відповідних карбонових кислот **3.26a,b,d**, **2.11g**, а також **3.27c,g** із виходами 43-90% відбувався шляхом окиснення спиртів **3.17a,b,d**, **2.8g,h** і **3.18b,c** за Джонсом (схема 3.6). Перетворення спиртів **3.17a,b,d** і **3.18a** на аміни **3.28a,b,d** і **3.29a** проводилося поетапно через синтез відповідних хлоридів **3.30a,b,d** і **3.31a** ( $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), заміною на азид ( $\text{NaN}_3$ , DMF) та відновлення азидів **3.32a,b,d** і **3.33a** за Штаудингером ( $\text{PPh}_3$ , THF), загальний вихід за 3 стадії становив 47-70%.

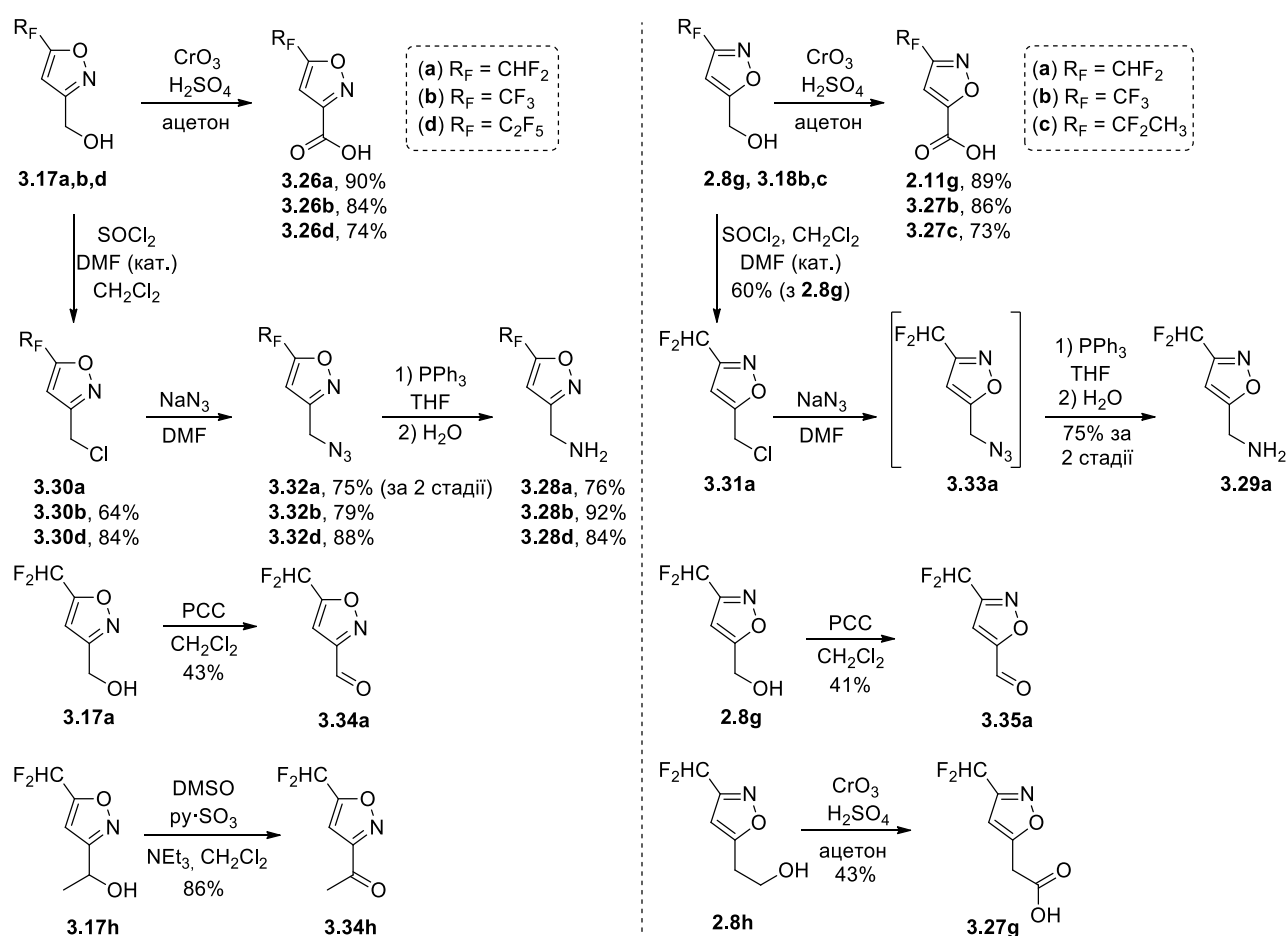


Схема 3.6.

Спроба окиснення спиртів **3.17a** та **2.8g** за участю РСС дозволила отримати альдегіди **3.34a** та **3.35a** з помірними виходами 43% та 41% відповідно, що зумовлено леткістю зазначених карбонільних сполук. Окиснення вторинного спирту **3.17h** в кетон **3.34h** за Паріхом-Доерінгом (Py·SO<sub>3</sub>, DMSO, TEA) було проведено із виходом 86%. Аналогічним чином було проведено окиснення спиртових груп піразолів **3.22a** та **3.23a,b** з отриманням відповідних піразоліл-5-карбонових кислот **3.36a** та **3.37a,b** із виходами 81-85% (схема 3.7).

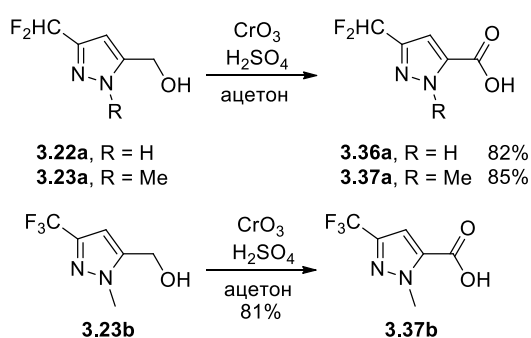


Схема 3.7.

Більш глибока функціоналізація була продемонстрована на прикладі азидів **3.32a** та **3.33a**, які в реакції із трьома різними термінальними ацетиленами шляхом “клік-реакцій” приводили до утворення 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів **3.38-3.43** із виходами до 79% (схема 3.8). Гідроліз естеру **3.38** призвів до утворення кислоти **3.42** із виходом 83%, а хлорування ізоксазолу **3.41** в 4 положення за рахунок SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дало продукт **3.43** (вихід 84%).

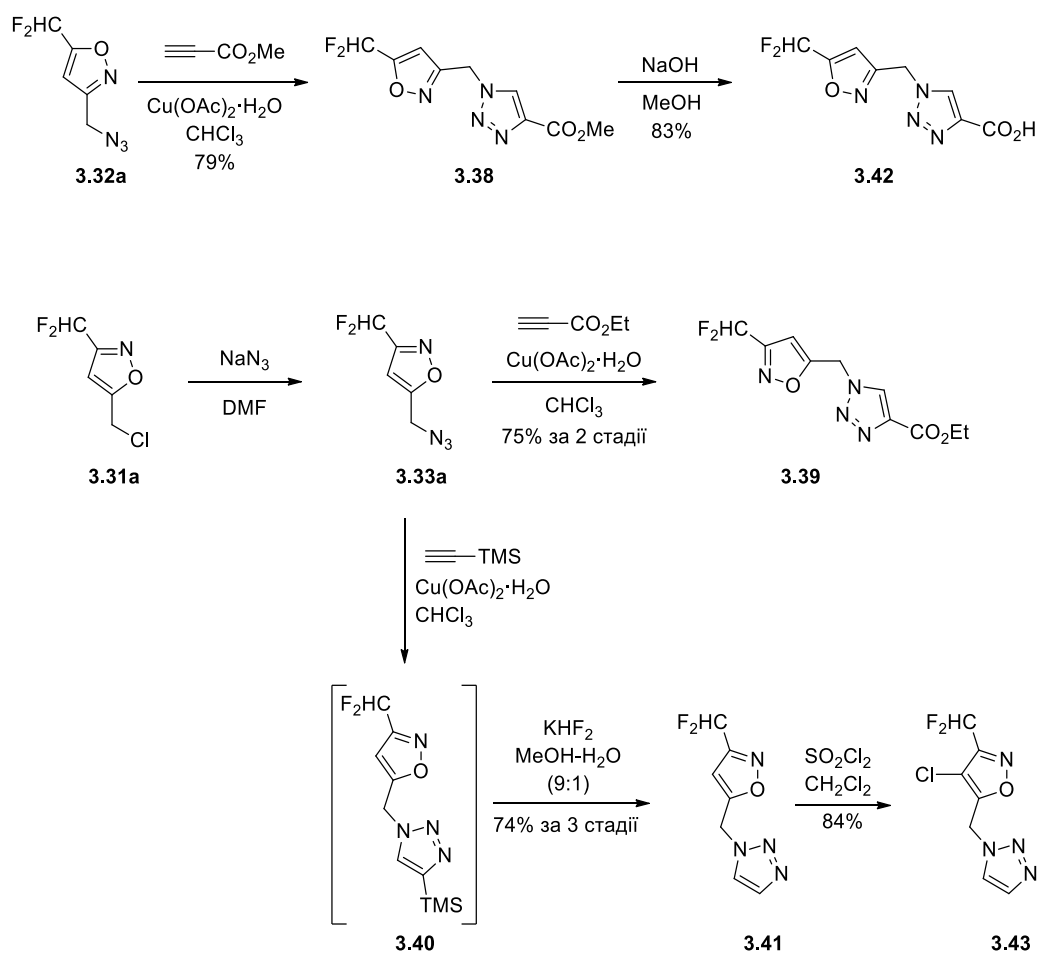
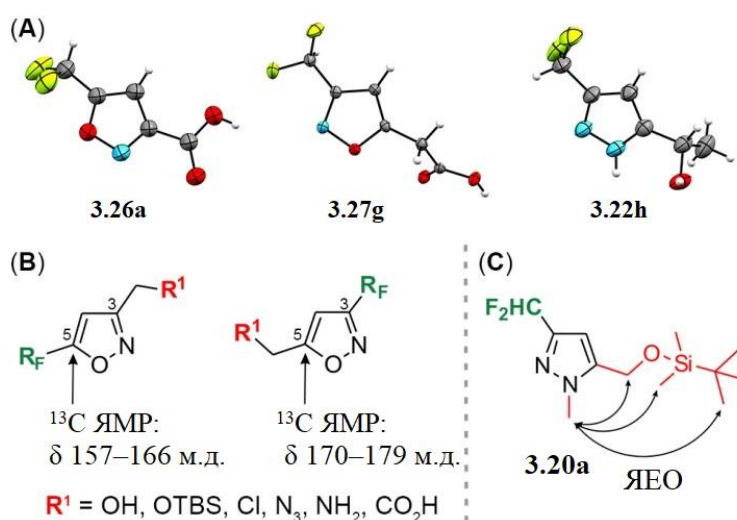


Схема 3.8.

## Доведення структур продуктів [3 + 2]-циклоконденсації

Для доведення структур використовувалися методи ЯМР спектроскопії, а також рентгеноструктурні дослідження (РСД) похідних продуктів циклоконденсації. Так, РСД карбонових кислот **3.26a** та **3.27g**, отриманих шляхом окиснення спиртової групи речовини **3.17a** (продукт 1,4-приєднання) та речовини **2.8h** (продукт каталітичного 1,2-приєднання) відповідно, чітко вказують на регіоселективність процесів (рис 3.2A). Також наведена структура похідного *N*-Н піразолу **3.22h**.



**Рис. 3.2.** Молекулярна структура флуороалкіл-заміщених азолів за даними РСД (A) та ЯМР досліджень (B, C)

Крім того, ретельний аналіз спектрів  $^{13}\text{C}$  ЯМР показує, що хімічний зсув атому Карбону 5 положення ізоксазолу для регіоізомерів із 5-флуороалкільними замісниками **3.14a,b**, **3.14d-h**, **3.17a-e**, **3.17g,h**, **3.28a,b,d**, **3.30b,d**, та **3.32a,b** лежить в межах  $\delta$  157–166 м.д. (рис 3.2B). В цей же час, для 3-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів **2.8g,h**, **3.18b,c**, **3.27g**, **3.29a**, та **3.31a** характеристична область хімічних зсувів C5 складає  $\delta$  170–179 м.д. Співставлення мажорних та мінорних продуктів конденсації інонів з  $\text{MeNHNH}_2$  проводилося на *N*-Me піразолах **3.20** і **3.25**. Так, для мажорного

ізомеру **3.20a** спостерігається ЯЕО у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР між протонами  $N\text{-CH}_3$  та метильних груп силільного захисту і метиленовим фрагментом замісника 5 положення (рис 3.2С).

### Синтез аналогів лікарських засобів

Однією з цілей даної роботи була розробка зручного та ефективного методу синтезу флуороалкіл-заміщених піразолів та ізоксазолів, що можуть слугувати для ізостеричної заміни гетероциклічних фрагментів біологічно активних речовин. Таким чином, застосування отриманих речовин було продемонстровано шляхом синтезу аналогів антидепресанту ізокарбоксазиду та анксиолітику мепіпразолу (схема 3.9).

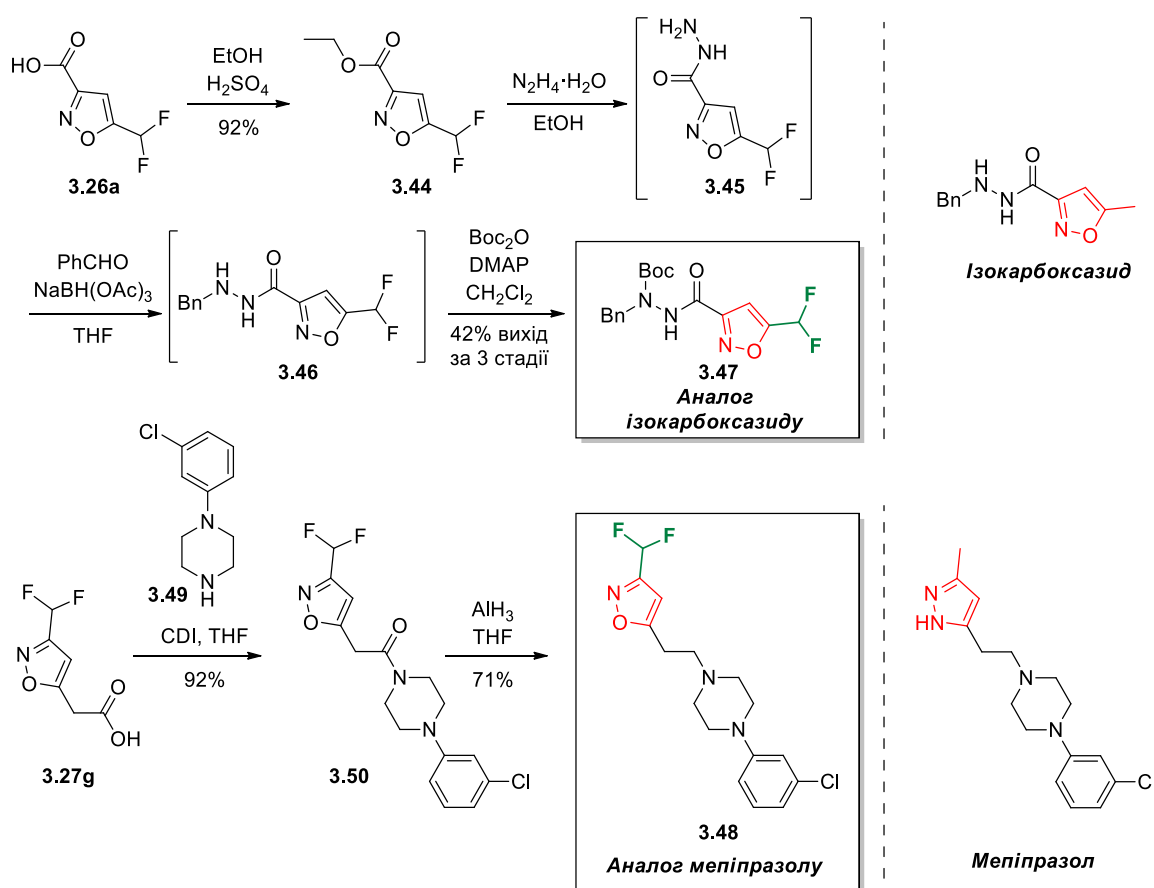


Схема 3.9.

Синтез CHF<sub>2</sub>- заміщеного аналогу ізокарбоксазиду відбувався із кислоти **3.26a**, що була перетворена в етиловий естер **3.44** з виходом 92%. Далі отриманий естер **3.44** під дією водного розчину гідразину утворював нестабільний гідрозид **3.45**, що був негайно перетворений на бензилпохідну речовину **3.46** шляхом відновного амінування бензальдегіду. Тим не менш, очистка отриманого гідрозиду **3.46** виявилася проблематичною, тому він був запусканий в реакцію з WO<sub>3</sub>, а отриманий WO-захищений аналог ізокарбоксазиду **3.47** був успішно виділений в індивідуальному вигляді шляхом колонкової хроматографії (вихід 42% за 3 стадії).

Аналог мепіпазолу **3.48** було синтезовано із кислоти **3.27g** у дві стадії. На першій стадії конденсація з аміном **3.49** у присутності CDI привела до утворення проміжного аміду **3.50** із виходом 92%. Подальше відновлення цього аміду дією AlH<sub>3</sub>, згенерованого *in situ* з LiAlH<sub>4</sub> та TMSCl, дозволило отримати CHF<sub>2</sub>- заміщений ізоксазоловмісний аналог мепіпазолу **3.48** з виходом 71%.

Таким чином, було синтезовано ряд 3- та 5-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів та піразолів шляхом конденсації флуоровмісних іонів із NH<sub>2</sub>OH, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> та MeNHNH<sub>2</sub> на масштабах до 200 г. Досліджені методи дозволяють отримувати селективно цільові продукти шляхом 1,2- або 1,4-приєднання. На кожній із ключових стадій синтетичної послідовності була проведена ретельна оптимізація умов реакції. Розроблений метод дозволяє отримувати 5-флуороалкіл-заміщені ізоксазоли із загальними виходами до 79% для стадій циклізації та дегідратації; 3-флуороалкіл-заміщені ізоксазоли із загальними виходами до 93% для стадій циклізації та десиліювання бічного ланцюга; 3-флуороалкіл-заміщені піразоли з виходами до 95% для стадії циклізації. Також розроблено новий метод для дегідратації 5-гідрокси-5-флуороалкіл ізоксазолінів у присутності CDI. Використання нових флуоровмісних іонів дозволило розширити перелік флуороалкільних замісників, які можуть бути введені до складу 1,2-азолів, а також робить можливим різноманітні функціоналізації бічного ланцюга. Застосування отриманих речовин було

продемонстровано шляхом синтезу флуоровмісних аналогів мепіпразолу та ізокарбоксазиду [116].

## РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 4.1. Загальна інформація

Розчинники очищували за стандартними методиками [117]. Спектри ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  та  $^{13}\text{C}$  були виміряні на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 або Varian Unity Plus 400 при 500 або 400 МГц, 376 МГц, 101 та 126 МГц, відповідно. Хімічні зсуви наведені у м.ч. відносно ТМС ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) та  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ) як внутрішніх стандартів. Константи спінової взаємодії ( $J$ ) наведені у Гц. Мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (APCI)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Рентгеноструктурні дослідження здійснені на дифрактометрі Bruker Smart Apex II з використанням Мо-К опромінення ( $\lambda = 0.71078 \text{ \AA}$ ). Повні кристалографічні дані для сполук **2.11g**, **2.10f,h**, **3.26a**, **3.27g** та **3.22h** наявні у Кембриджській базі структурних даних (Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)); номери CCDC 1547614 (**2.11g**), 1547613 (**2.10f**), 1548642 (**2.10h**), 1945644 (**3.26a**), 1945645 (**3.27g**) та 1945642 (**3.22h**). При концентрації органічних розчинів у вакуумі температуру водяної бані підтримували в межах 35–40 °С. Колонкову хроматографію проводили з використанням Kieselgel Merck 60 (230-400 меш) як стаціонарної фази. Температури плавлення виміряні на приладі OptiMelt SRS. Елементний аналіз проведено у лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

### 4.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

#### Синтез 2,2-дифлуороацетальдоксиму (2.5)

1-Етоксидифлуороетанол (**2.4**) синтезують за літературною методикою [88]. Гідроксиламін гідрохлорид (75.6 г, 1.09 моль, 1.15 екв.) та  $\text{NaHCO}_3$  (91.4 г, 1.09 моль, 1.15 екв.) розчиняють у 250 мл води та

охолоджують до 0 °С. До згенерованого охолодженого розчину NH<sub>2</sub>ОН повільно додають 1-етокси-2,2-дифлуороетанол (**2.4**) (119.2 г, 0.94 моль, 1 екв.) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Отриману суміш екстрагують Et<sub>2</sub>O, екстракти висушують над безводним MgSO<sub>4</sub>, розчинник випарюють при атмосферному тиску. Сирий продукт очищують перегонкою за атмосферного тиску, отримують фракції комплексу оксиму 2,2-дифлуороацетальдегіду з етанолом. Фракція 2CHF<sub>2</sub>CHNOH×EtOH: Т. кип. 88–92 °С, вихід 44.7 г (~36 г 2,2-дифлуороацетальдоксиму, ~40.9%). Фракція 3CHF<sub>2</sub>CHNOH×EtOH: Т. кип. 90–96 °С, вихід 32.7 г (~28.2 г 2,2-дифлуороацетальдоксиму, ~31.4%). Ці комплекси є подібними до описаних [89] водних комплексів трифлуороацетоксиму. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (с, 1H, *син*), 8.47 (с, 1H, *анти*), 7.47 (м, 1H, *анти*), 6.91 (м, 1H, *син*), 6.72 (тд, *J* = 54.0, 6.2 Гц, 1H, *син*), 6.13 (тд, *J* = 54.0, 6.2 Гц, 1H, *анти*).

### Загальна методика одержання 3,5-дизаміщених ізоксазолів

#### Етил-3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-карбоксилат (**2.8a**)

До розчину 2,2-дифлуороацетальдоксиму **2.5** (17.11 г, 180 ммоль, 1 екв.) та етилпропіолату **2.6a** (17.66 г, 180 ммоль, 1 екв.) у хлороформі (144 мл, 0.125M) за кімнатної температури додають NCS (25.24 г, 189 ммоль, 1.05 екв.) та NaHCO<sub>3</sub> (22.69 г, 270 ммоль, 1.5 екв.). Проходження реакції контролюють за даними ЯМР. Розчинник випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у EtOAc, промивають водою, насиченим розчином NaCl, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 47–48 °С, 6.5 мбар. Вихід 25.2 г, 73%, безбарвна масляниста речовина. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (с, 1H), 6.80 (т, *J* = 53.5 Гц, 1H), 4.43 (дд, *J* = 14.2, 7.1 Гц, 2H), 1.40 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 159.4 (т, *J* = 30.7 Гц), 156.0, 108.5 (т, *J* = 237.7 Гц), 106.2, 62.9, 14.1. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ –116.0 (д, *J* = 53.5 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 192.2; Знайдено 192.1.

Розраховано для  $C_7H_7F_2NO_3$ : С, 43.99; Н, 3.69; N, 7.33. Знайдено: С, 44.27; Н, 3.45; N, 7.54.

### Загальна методика одержання 3,4-дизаміщених ізоксазолів

#### Етил 3-(дифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксилат (2.10b)

До розчину 2,2-дифлуороацетальдоксиму **2.5** (17.11 г, 180 ммоль, 1 екв.) у хлороформі (144 мл, 0.125М) за кімнатної температури додають NCS (25.24 г, 189 ммоль, 1.05 екв.). Далі за кімнатної температури додають етил-3-(*N,N*-диметиламіно)акрилат **2.9b** (25.77 г, 180 ммоль, 1 екв.). Проходження реакції контролюють за даними ЯМР. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у EtOAc, промивають водою, насиченим розчином NaCl, висушують над  $Na_2SO_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 42–44 °С, 6.5 мбар. Вихід 27.4 г, 80%, безбарвна масляниста речовина.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.85 (с, 1H), 7.40 (т,  $J = 52.1$  Гц, 1H), 4.30 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 1.29 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  166.3, 159.3, 155.7 (т,  $J = 25.0$  Гц), 112.5, 108.7 (т,  $J = 238.5$  Гц), 61.4, 13.8.  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  –120.2 (д,  $J = 52.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_7H_8F_2NO_3$ : 192.2; Знайдено 192.1. Розраховано для  $C_7H_7F_2NO_3$ : С, 43.99; Н, 3.69; N, 7.33. Знайдено: С, 44.15; Н, 3.48; N, 7.23.

**Метил 3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-карбоксилат (2.8b)**. Масштаб: 1/10. Вихід 2.2 г, 68%, безбарвна масляниста речовина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 90–91 °С, 42 мбар.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.15 (с, 1H), 6.83 (т,  $J = 53.4$  Гц, 1H), 4.01 (с, 3H).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.7, 159.3 (т,  $J = 30.5$  Гц), 156.4, 108.5 (т,  $J = 237.6$  Гц), 106.3, 53.1.  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  –116.4 (д,  $J = 53.4$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_6H_6F_2NO_3$ : 178.1; Знайдено 178.0. Розраховано для  $C_6H_5F_2NO_3$ : С, 40.69; Н, 2.85; N, 7.91. Знайдено: С, 40.83; Н, 2.96; N, 7.70.

**3,4-Біс(дифлуорометил)-1,2,5-оксадіазол-2-оксид (2.7)**. Безбарвна тверда речовина.  $^1H$  ЯМР (500 МГц;  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 7.14 (т,  $J = 50.8$  Гц, 1H), 7.10 (т,  $J = 50.9$  Гц, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (125 МГц;  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 153.4 (т,  $J = 23.8$  Гц),

153.2 (т,  $J = 23.2$  Гц), 107.7 (т,  $J = 245.0$  Гц), 107.6 (т,  $J = 244.3$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -125.0 (д,  $J = 50.8$  Гц), -126.0 (д,  $J = 50.7$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : 187.1; Знайдено 187.0. Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 25.82; Н, 1.08; N, 15.06. Знайдено: С, 25.64; Н, 0.97; N, 14.87.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-кабронітрил (2.8c).** Масштаб: 1/10. 2-хлороакрилонітрил **2.6c** було використано як синтетичний еквівалент пропіолонітрилу. Вихід 819 мг, 32%, жовтувата масляниста речовина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 30–35 °С, 5.5 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (с, 1H), 6.86 (т,  $J = 53.1$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2 (т,  $J = 31.1$  Гц), 144.3, 110.6, 107.9 (т,  $J = 239.1$  Гц), 107.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.0 (дд,  $J = 53.1, 1.6$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : 145.1; Знайдено 145.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 41.68; Н, 1.40; N, 19.44. Знайдено: С, 41.99; Н, 1.15; N, 19.54.

**1-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]етанон (2.8d).** Масштаб: 1/10. Вихід 2.2 г, 74%, жовтувата рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 110–112 °С, 42 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.72 (с, 1H), 7.38 (т,  $J = 52.9$  Гц, 1H), 2.60 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  186.0, 167.2, 159.5 (т,  $J = 29.1$  Гц), 109.1 (т,  $J = 236.3$  Гц), 105.9, 27.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -117.1 (дд,  $J = 53.0, 8.8$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_2$ : 162.1; Знайдено 162.0. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.73; Н, 3.13; N, 8.69. Знайдено: С, 44.59; Н, 3.29; N, 8.48.

**Циклобутил[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метанон (2.8e).** Масштаб: 1/10. Вихід 724 мг, 20%, безбарвна рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 60–62 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02 (с, 1H), 6.78 (т,  $J = 53.5$  Гц, 1H), 3.88 (р,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 2.45–2.18 (м, 4H), 2.07 (м, 1H), 1.96–1.74 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.3, 167.1, 159.3 (т,  $J = 30.5$  Гц), 108.6 (т,  $J = 237.6$  Гц), 104.4, 43.1, 24.2, 18.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.1 (дд,  $J = 53.5, 2.4$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для

$C_9H_{10}F_2NO$ : 202.2; Знайдено 202.2. Розраховано для  $C_9H_9F_2NO_2$ : С, 53.73; Н, 4.51; N, 6.96. Знайдено: С, 53.85; Н, 4.60; N, 6.83.

**(4-Бromo-2-флуорофеніл)[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метанон (2.8f)**. Масштаб: 1/40. Вихід 302 мг, 21%, жовта тверда речовина. Т.пл. 76 °С (розкл.). Кінцевий продукт очищують кристалізацією з гексану.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H), 7.80 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.68 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.40 (т,  $J = 52.8$  Гц, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.5, 166.3, 161.1, 159.4 (т,  $J = 28.9$  Гц), 158.6, 132.7, 128.3 (д,  $J = 3.2$  Гц), 127.9 (д,  $J = 9.9$  Гц), 123.4 (д,  $J = 12.0$  Гц), 120.3 (д,  $J = 24.7$  Гц), 109.0 (т,  $J = 236.7$  Гц), 108.2.  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -110.0 – -112.8 (м), -117.0 (д,  $J = 52.8$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_{11}H_6BrF_3NO_2$ : 321.1; Знайдено 321.0. Розраховано для  $C_{11}H_5BrF_3NO_2$ : С, 41.28; Н, 1.57; N, 4.38. Знайдено: С, 41.59; Н, 1.71; N, 4.02.

**[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метанол (2.8g)**. Масштаб: 1/2. Вихід 9 г, 67%, безбарвна рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 45–47 °С, 1 мм рт. ст.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (т,  $J = 53.2$  Гц, 1H), 6.71 (с, 1H), 5.77 (ушир. с, 1H), 4.63 (с, 2H).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175.3, 158.6 (т,  $J = 28.7$  Гц), 109.7 (т,  $J = 235.2$  Гц), 99.0, 54.8.  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -116.6 (дд,  $J = 53.3, 3.5$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_5H_6F_2NO_2$ : 150.1; Знайдено 150.0. Розраховано для  $C_5H_5F_2NO_2$ : С, 40.28; Н, 3.38; N, 9.39. Знайдено: С, 40.06; Н, 3.56; N, 9.28.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-карбонова кислота (2.11g)**. До охолодженого розчину спирту **2.8g** (2.18 г, 14.6 ммоль, 1 екв.) в ацетоні (22 мл) по краплинах при 0 °С додають розчин  $CrO_3$  (2.11 г, 21 ммоль, 1.44 екв.) в розведеній сульфатній кислоті (1:3, 8 мл) та залишають реакційну суміш набувати кімнатної температури. Суміш перемішують впродовж 14 год, розбавляють водою, екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином NaCl, висушують над  $Na_2SO_4$ , фільтрують крізь силікагель та концентрують у вакуумі з отриманням цільової кислоти. Вихід 1.91 г, 80%, жовто-зелена тверда речовина, Т.пл. 112 °С (розкл.).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.00–

8.50 (ушир. с, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.33 (т,  $J = 52.9$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163.7, 159.4 (т,  $J = 28.8$  Гц), 157.3, 109.2 (т,  $J = 236.2$  Гц), 106.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -117.0 (д,  $J = 52.9$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_2\text{NO}_3$ : 164.1; Знайдено 164.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{NO}_3$ : С, 36.83; Н, 1.85; N, 8.59. Знайдено: С, 36.65; Н, 2.02; N, 8.45.

**2-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]етанол (2.8h).** Масштаб: 1/10. Вихід 1.4 г, 48%, безбарвна рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 68–70 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.19 (т,  $J = 53.3$  Гц, 1H), 6.61 (с, 1H), 4.91 (с, 1H), 3.74 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.97 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.1, 158.6 (т,  $J = 28.6$  Гц), 109.7 (т,  $J = 234.9$  Гц), 99.1, 58.5, 30.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -116.4. LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_3$ : 164.1; Знайдено 164.0. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$ : С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 44.03; Н, 4.54; N, 8.42.

**трет-Бутил-{[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метил}карбамат (2.8i).** Масштаб: 1/10. Вихід 2.2 г, 50%, біла тверда речовина, Т.пл. 55–56 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 (с, 1H), 7.24 (т,  $J = 53.2$  Гц, 1H), 6.60 (с, 1H), 4.33 (д,  $J = 5.6$  Гц, 2H), 1.39 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.2, 158.5 (т,  $J = 28.6$  Гц), 155.6, 110.4 (д,  $J = 235.3$  Гц), 98.9, 78.6, 36.1, 28.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -116.6 (д,  $J = 53.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 249.2; Знайдено 249.2. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 48.39; Н, 5.68; N, 11.29. Знайдено: С, 48.60; Н, 5.85; N, 11.18.

**1-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метанамін гідрохлорид (2.8i\*HCl).** До охолодженого розчину Вос-аміну **2.8i** (2.24 г, 9 ммоль, 1 екв.) у метанолі (23 мл) при 0 °С по краплинах додають ацетилхлорид (706 мг, 10.8 ммоль, 1.2 екв.), залишають реакційну суміш набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодного метанолу та висушують у вакуумі. Вихід 1.38 г, 83%, коричневий порошок, Т.пл. 120 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (с, 3H), 7.34 (т,  $J = 52.9$  Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 4.35 (с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.1, 158.7 (т,  $J = 28.6$  Гц), 109.4 (т,  $J = 235.6$  Гц), 102.2,

33.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -116.8 (д,  $J = 53.0$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : 149.1; Знайдено 149.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_2\text{ClN}_2\text{O}$ : С, 32.54; Н, 3.82; N, 15.18. Знайдено: С, 32.22; Н, 4.10; N, 14.99.

**трет-Бутил-{[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]метил}метилкарбамат (2.8j).** Масштаб: 1/10. Вихід 2.6 г, 55%, жовтувата рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 60–62 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.72 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.34 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H), 4.52 (д,  $J = 22.4$  Гц, 2H), 2.93 (с, 3H), 1.44 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 158.9 (т,  $J = 30.1$  Гц), 155.2 (д,  $J = 85.5$  Гц), 109.0 (т,  $J = 236.7$  Гц), 98.9 (д,  $J = 47.4$  Гц), 80.7, 44.5 (д,  $J = 85.7$  Гц), 34.8, 28.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.0 (дд,  $J = 53.7$ , 21.9 Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 263.3; Знайдено 263.2. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 50.38; Н, 6.15; N, 10.68. Знайдено: С, 50.20; Н, 6.31; N, 10.41.

**трет-Бутил-{2-[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]етил}карбамат (2.8k).** Масштаб: 1/10. Вихід 1.1 г, 22%, жовта рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 62–64 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.22 (т,  $J = 53.2$  Гц, 1H), 7.03 (с, 1H), 6.64 (с, 1H), 3.27 (м, 2H), 2.94 (т,  $J = 6.5$  Гц, 2H), 1.36 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  173.4, 158.5 (т,  $J = 28.8$  Гц), 155.7, 109.6 (т,  $J = 235.0$  Гц), 98.9, 77.9, 37.8, 28.1, 26.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -116.4 (д,  $J = 53.3$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 263.3; Знайдено 263.3. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 50.38; Н, 6.15; N, 10.68. Знайдено: С, 50.56; Н, 6.28, 10.42.

**2-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]етанамін гідрохлорид (2.8k\*HCl).** До охолодженого розчину відповідного Вос-аміну **2.8k** (1.04 г, 3.96 ммоль, 1 екв.) у метанолі (11 мл) при 0 °С по краплинах додають ацетилхлорид (374 мг, 4.75 ммоль, 1.2 екв.), залишають реакційну суміш набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю метанолу та висушують у вакуумі. Вихід 670 мг, 85%, світло-жовтий порошок, Т.пл. 175 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.37 (с, 3H), 7.26 (т,  $J = 53.1$  Гц, 1H), 6.84 (с, 1H),

3.29–3.04 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.3, 158.7 (т,  $J = 28.6$  Гц), 109.5 (т,  $J = 235.2$  Гц), 99.9, 36.3, 24.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –116.5 (д,  $J = 53.1$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : 163.2; Знайдено 163.1. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_2\text{ClN}_2\text{O}$ : С, 36.29; Н, 4.57; N, 14.11. Знайдено: С, 36.58; Н, 4.87; N, 13.92.

**5-(Бромометил)-3-(дифлуорометил)ізоксазол (2.8l).** Масштаб: 1/10. Вихід 2.3 г, 59%, жовтувата рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 30 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.27 (т,  $J = 53.0$  Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 4.88 (с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.2, 159.0 (т,  $J = 28.5$  Гц), 109.3 (т,  $J = 235.6$  Гц), 101.6, 19.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –115.8 (дд,  $J = 173.1, 53.1$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrF}_2\text{NO}$ : 213.0; Знайдено 213.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrF}_2\text{NO}$ : С, 28.33; Н, 1.90; N, 6.61. Знайдено: С, 28.02; Н, 2.16; N, 6.81.

**трет-Бутил-(4R)-4-[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат (2.8m).** Масштаб: 1/4. Вихід 6.9 г, 48%, жовтувата тверда речовина, Т.пл. 58–59 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74 (м, 1H), 5.13 (м, 1H), 4.23 (м, 1H), 4.10 (м, 1H), 1.80–1.21 (м, 15H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 173.8, 158.7 (т,  $J = 30.1$  Гц), 151.8, 150.9, 108.9 (т,  $J = 236.4$  Гц), 98.6, 98.0, 94.8, 94.7, 81.2, 80.7, 67.3, 66.8, 54.1, 53.9, 28.1, 28.0, 26.9, 25.9, 24.3, 23.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –115.9 (д,  $J = 53.8$  Гц), –116.0 – –116.2 (м). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 319.3; Знайдено 319.2. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 52.83; Н, 6.33; N, 8.80. Знайдено: С, 52.64; Н, 6.42; N, 8.93.

**трет-Бутил-(4S)-4-[3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат (2.8n).** Масштаб: 1/4. Вихід 6.2 г, 43%, жовтувата тверда речовина, Т.пл. 58–59 °С. Спектральні характеристики відповідають даним для (R)-ізомеру. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 52.83; Н, 6.33; N, 8.80. Знайдено: С, 52.61; Н, 6.21; N, 8.68.

**3-Дифлуорометил-5-триметилсиланілізоксазол (2.8o).** Масштаб: 1/10.

Вихід 2.1 г, 61%, безбарвна рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 80–82 °С, 42 мбар. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33 (т, *J* = 53.4 Гц, 1Н), 7.11 (с, 1Н), 0.35 (с, 9Н). <sup>13</sup>С ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 180.2, 157.0 (т, *J* = 28.9 Гц), 110.1, 109.7 (т, *J* = 235.0 Гц), -2.4. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -114.8 (д, *J* = 53.4 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NOSi: 192.3; Знайдено 192.2. Розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NOSi: С, 43.96; Н, 5.80; N, 7.32. Знайдено: С, 44.20; Н, 5.99; N, 7.15.

**2-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл]хіноксалін (2.8p).** Масштаб: 1/20.

Вихід 278 мг, 13%, коричнева тверда речовина, Т.пл. 126 °С (розкл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (с, 1Н), 8.27–8.16 (м, 2Н), 7.99 (дд, *J* = 6.2, 3.5 Гц, 2Н), 7.94 (с, 1Н). 7.45 (т, *J* = 52.9 Гц, 1Н). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.0, 159.5 (т, *J* = 28.7 Гц), 143.3, 141.8, 140.9, 140.3, 131.7, 131.4, 129.4, 129.0, 109.3 (т, *J* = 236.0 Гц), 102.4. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -116.8 (д, *J* = 53.0 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: 248.2; Знайдено 248.1. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: С, 58.31; Н, 2.85; N, 17.00. Знайдено: С, 58.66; Н, 2.65; N, 17.18.

**3-(Дифлуорометил)-5-тіофен-2-ілізоксазол (2.8q).** Масштаб: 1/10.

Вихід 615 мг, 17%, світло-коричнева рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 63–65 °С, 1 мм рт. ст. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (д, *J* = 4.7 Гц, 1Н), 7.81 (д, *J* = 3.3 Гц, 1Н), 7.30 (т, *J* = 53.1 Гц, 1Н), 7.29–7.22 (м, 2Н). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.3, 159.4 (т, *J* = 28.8 Гц), 130.1, 128.8, 128.6, 127.3, 109.4 (т, *J* = 235.9 Гц), 96.7. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -116.7 (д, *J* = 53.2 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>NOS: 202.2; Знайдено 202.1. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NOS: С, 47.76; Н, 2.50; N, 6.96; S, 15.94. Знайдено: С, 47.53; Н, 2.65; N, 7.17; S, 15.67.

**3-(Дифлуорометил)-5-(4-метилфеніл)ізоксазол (2.8r).** Масштаб: 1/20.

Вихід 790 мг, 42%, біла тверда речовина, Т.пл. 48 °С (розкл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н), 7.30 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н), 6.79 (т, *J* = 53.5 Гц, 1Н), 6.67 (с, 1Н), 2.42 (с, 3Н). <sup>13</sup>С ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 159.5 (т,

$J = 30.0$  Гц), 141.5, 129.9, 126.0, 124.0, 109.3 (т,  $J = 236.7$  Гц), 95.6, 21.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -115.78$  (д,  $J = 53.7$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}$ : 210.2; Знайдено 210.1. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$ : С, 63.16; Н, 4.34; N, 6.70. Знайдено: С, 63.44; Н, 4.65; N, 6.35.

**Метил-3-(дифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксилат (2.10а).** Масштаб: 1/2. Вихід 10.8 г, 68%, безбарвна рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою 35–36 °С, 6.5 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.87 (с, 1H), 7.40 (т,  $J = 52.1$  Гц, 1H), 3.84 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  166.3, 159.8, 155.7 (т,  $J = 25.0$  Гц), 112.2, 108.7 (т,  $J = 238.5$  Гц), 52.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta -119.2$  (д,  $J = 52.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_3$ : 178.1; Знайдено 178.0. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}_3$ : С, 40.69; Н, 2.85; N, 7.91. Знайдено: С, 40.88; Н, 2.97; N, 7.75.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-кабронітрил (2.10с).** Масштаб: 1/10. Вихід 881 мг, 34%, жовтувата рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 42–43 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.06 (с, 1H), 7.41 (т,  $J = 52.2$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  169.3, 156.4 (т,  $J = 29.2$  Гц), 108.3 (т,  $J = 238.2$  Гц), 95.5, 91.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta -117.3$  (д,  $J = 52.1$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : 145.1; Знайдено 145.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 41.68; Н, 1.40; N, 19.44. Знайдено: С, 41.95; Н, 1.21; N, 19.19.

**1-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-іл]етанон (2.10d).** Масштаб: 1/10. Вихід 1.4 г, 47%, жовтувата рідина. Кінцевий продукт очищують перегонкою при 106–108 °С, 45 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.99 (с, 1H), 7.35 (т,  $J = 52.2$  Гц, 1H), 2.48 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  190.4, 166.7, 155.2 (т,  $J = 24.5$  Гц), 120.0, 108.8 (т,  $J = 238.5$  Гц), 28.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta -120.2$  (д,  $J = 52.3$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_2$ : 162.1; Знайдено 162.0. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.73; Н, 3.13; N, 8.69. Знайдено: С, 44.95; Н, 3.01; N, 8.80.

**2-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-іл]-1,3-бензоксазол (2.10е).** Масштаб: 1/20. Вихід 467 мг, 22%, білий порошок, Т.пл. 115 °С (розкл.). Кінцевий

продукт очищують перекристалізацією з гексану.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.13 (с, 1H), 7.84 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.79 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.66 (т,  $J = 52.1$  Гц, 1H), 7.51–7.39 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  163.5, 154.7 (т,  $J = 25.3$  Гц), 153.4, 149.7, 140.7, 126.1, 125.2, 120.0, 110.9, 108.8 (т,  $J = 238.6$  Гц), 108.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  –118.8 (д,  $J = 52.1$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 237.2; Знайдено 237.1. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 55.94; Н, 2.56; N, 11.86. Знайдено: С, 56.17; Н, 2.37; N, 11.62.

**2-[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-іл]-1,3-бензотіазол (2.10f).**

Масштаб: 1/20. Вихід 284 мг, 13%, жовта тверда речовина, Т.пл. 136 °С (розкл.). Кінцевий продукт очищують перекристалізацією з гексану.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.09 (с, 1H), 8.21 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 8.08 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.71 (т,  $J = 52.4$  Гц, 2H), 7.58 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.52 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  162.6, 154.5, 154.4 (т,  $J = 25.2$  Гц), 152.6, 134.3, 126.8, 126.0, 122.9, 122.4, 114.3, 109.2 (т,  $J = 238.2$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  –118.0 (д,  $J = 52.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ : 253.2; Знайдено 253.1. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ : С, 52.38; Н, 2.40; N, 11.11; S, 12.71. Знайдено: С, 52.55; Н, 2.21; N, 11.28; S, 12.60.

**трет-Бутил 3-(дифлуорометил)-6,7-дигідроізоксазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-карбоксилат (2.10g).** Вос-піперидин-4-он (22.1 г, 1 екв.), піролідин (23.7 г, 3 екв.) та  $\text{TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1.48 г, 0.07 екв.) кип'ять у толуені з насадкою Діна-Старка. По закінченню реакції розчинник випарюють у вакуумі, залишок (26.6 г) одразу використовують в наступній стадії без очищення. Єнамін додають до розчину хлороксиму, отриманого з 11.6 г етанольного комплексу оксиму дифлуороацетальдегіду (3 моль оксиму :1 моль EtOH). Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають TFA (60 г, 5 екв.). Залишають реакційну суміш на ніч, потім розчинник випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у метанолі, охолоджують до 0 °С, та послідовно додають TEA (21.3 г, 2 екв.) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (27.5 г, 1.2 екв.), перемішують суміш впродовж 14 год. Розчинник випарюють, залишок розчиняють в EtOAc, промивають водою,

насиченим розчином NaCl, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі з отриманням бажаної сполуки. Вихід 4.6 г, 16%, червона тверда речовина, Т.пл. 74–76 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32 (дт, *J* = 54.4, 2.7 Гц, 1H), 4.39 (с, 2H), 3.69 (д, *J* = 3.1 Гц, 2H), 2.87 (с, 2H), 1.42 (д, *J* = 2.9 Гц, 9H). (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (т, *J* = 53.5 Гц, 1H), 4.47 (с, 2H), 3.76 (с, 2H), 2.85 (с, 2H), 1.48 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.8, 154.6 (т, *J* = 29.3 Гц), 153.9, 110.1 (т, *J* = 234.9 Гц), 108.7, 79.7, 38.5, 37.9, 27.8, 22.9. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ –117.9 (д, *J* = 53.1 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 275.3; Знайдено 275.3. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 52.55; H, 5.88; N, 10.21. Знайдено: C, 52.74; H, 6.11; N, 10.05.

**3-(Дифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідроізоксазол[4,5-с]піридин гідрохлорид (2.10g\*HCl).** До охолодженого розчину відповідного Вос-аміну **2.10g** (4.61 г, 16.8 ммоль, 1 екв.) у метанолі (46 мл) додають по краплинах при 0 °С, ацетилхлорид (1.58 г, 20.2 ммоль, 1.2 екв.), залишають реакційну суміш набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодного метанолу та висушують у вакуумі. Вихід: 3.15 г, 89%, світло-жовтий порошок, Т.пл. 180 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.10 (с, 2H), 7.39 (т, *J* = 52.8 Гц, 1H), 4.17 (с, 2H), 3.46 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.16 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.1, 154.9 (т, *J* = 28.8 Гц), 109.9 (т, *J* = 235.8 Гц), 105.8, 39.7, 37.4, 20.1. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ –118.1 (д, *J* = 52.8 Гц). LC-MS (CI), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 174.2; Знайдено 174.1. Розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 39.92; H, 4.31; N, 13.30. Знайдено: C, 40.13, H, 4.50; N, 13.05.

**3-(Дифлуорометил)-5-(4-метилфеніл)ізоксазол-4-кабронітрил (2.10h).** Масштаб: 1/10. Реакцію проводять з 3-оксо-3-(*n*-толіл)пропанонітрилу в умовах, описаних для енамінів. Вихід 590 мг, 14%, біла тверда речовина, Т.пл. 80 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.92 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H), 7.49 (д, *J* = 6.8 Гц, 2H), 7.48 (т, *J* = 52.0 Гц, 1H), 2.42 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175.5, 158.2 (т, *J* = 28.6 Гц), 144.3, 130.3, 126.7, 120.9, 110.3,

108.7 (т,  $J = 238.0$  Гц), 84.7, 21.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta -118.0$  (д,  $J = 52.0$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : 235.2; Знайдено 235.1. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 61.54; Н, 3.44; N, 11.96. Знайдено: С, 61.77; Н, 3.63; N, 11.73.

**трет-Бутил (R)-(1-(3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)-2-гідроксиетил)карбамат (2.12).** Сполуку **2.6m** (6.9 г, 21.7 ммоль, 1 екв.) та  $\text{TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (412 мг, 2.17 ммоль, 0.1 екв.) кип'ятять у метанолі впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджують до  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , послідовно додають ТЕА (2.4 г, 24 ммоль, 1.1 екв.) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (5.0 г, 22.8 ммоль, 1.05 екв.), залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Розчинник випарюють, залишок розчиняють в EtOAc, промивають водою,  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі з отриманням бажаної сполуки. Вихід 3.8 г, 63%, жовтувата масляниста речовина.  $[\alpha]_D^{20} = +52.16^\circ$  ( $c = 0.5$  г/100 мл; MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74 (т,  $J = 53.7$  Гц, 1H), 6.46 (с, 1H), 5.45 (с, 1H), 5.05 (с, 1H), 4.13–3.82 (м, 2H), 2.15 (ушир. с, 1H), 1.45 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.9, 159.0 (т,  $J = 30.1$  Гц), 155.5, 109.0 (т,  $J = 237.1$  Гц), 99.6, 81.0, 63.4, 50.2, 28.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -115.9$  (дд,  $J = 53.9, 8.7$  Гц). LC-MS (CI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 279.3; Знайдено: 279.2. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 47.48; Н, 5.80; N, 10.07. Знайдено: С, 47.36; Н, 5.95; N, 10.18.

**(S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)оцтова кислота (2.13).** До охолодженого розчину спирту **2.12** (3.8 г, 13.6 ммоль, 1 екв.) в ацетоні (38 мл) додають по краплинах при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  розчин  $\text{CrO}_3$  (1.97 г, 19.7 ммоль, 1.44 екв.) в розведеній сульфатній кислоті (1:3, 7.4 мл), реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Розбавляють водою, екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі з отриманням бажаної кислоти. Вихід 3.3 г, 83%, жовтувата тверда речовина, Т.пл.  $72\text{--}73\text{ }^\circ\text{C}$  (розкл.).

$[\alpha]_D^{20} = -0.9^\circ$  ( $c = 0.5$  г/100 мл; MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.40 (с, 1H), 7.98 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.27 (т,  $J = 53.1$  Гц, 1H), 6.80 (с, 1H), 5.52 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 1.40 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.6, 168.5, 158.5 (т,  $J = 28.5$  Гц), 155.1, 109.4 (т,  $J = 235.4$  Гц), 100.4, 79.1, 50.7, 28.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -116.7 (д,  $J = 53.1$  Гц). LC-MS (CI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 293.3; Знайдено: 293.2. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : С, 45.21; Н, 4.83; N, 9.59. Знайдено: С, 45.40; Н, 5.02; N, 9.39.

**[3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-іл]метанол (2.14)**. Естер **2.10b** (27.4 г, 143 ммоль, 1 екв.) розчиняють у 300 мл ефіру та охолоджують до 0 °С. По краплинах додають DIBAL (42.8 г, 301 ммоль, 2.1 екв.) та перемішують суміш впродовж 1 год. Реакційну суміш виливають у розведену HCl, відділяють органічний шар, водний розчин екстрагують Et<sub>2</sub>O (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають 10% водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розчином NaCl, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують з отриманням сирого продукту, який очищують перегонкою. Вихід 14.9 г, 70%, безбарвна рідина, Т. кип. 40–41 °С, 1 мм рт. ст.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (с, 1H), 7.28 (т,  $J = 52.7$  Гц, 1H), 5.37 (ушир. с, 1H), 4.46 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.2, 155.7 (т,  $J = 27.5$  Гц), 119.6, 110.1 (т,  $J = 235.8$  Гц), 51.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -118.0 (д,  $J = 52.8$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_2$ : 150.1; Знайдено 150.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 40.28; Н, 3.38; N, 9.39. Знайдено: С, 40.51; Н, 3.21; N, 9.66.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-4-карбонова кислота (2.11b)**. До охолодженого розчину спирту **2.14** (10 г, 67 ммоль, 1 екв.) в ацетоні (100 мл) додають по краплинах при 0 °С розчин CrO<sub>3</sub> (9.66 г, 96.5 ммоль, 1.44 екв.) у розведеній сульфатній кислоті (1:3, 36 мл). Реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Розбавляють водою, екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином NaCl, висушують Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують крізь шар силікагелю, концентрують у вакуумі з отриманням цільової кислоти. Вихід 8.45 г, 77%, біла тверда речовина, Т.пл. 82 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.60 (ушир. с,

1H), 9.72 (с, 1H), 7.37 (т,  $J = 52.3$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.1, 161.1, 156.1 (т,  $J = 24.5$  Гц), 113.7, 108.9 (т,  $J = 238.4$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -120.0 (д,  $J = 52.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_2\text{NO}_3$ : 164.1; Знайдено 164.0. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{NO}_3$ : С, 36.83; Н, 1.85; N, 8.59. Знайдено: С, 37.11; Н, 2.09; N, 8.43.

**3-(Дифлуорометил)-N-(3',4',5'-трифлуоробіфеніл-2-іл)ізоксазол-4-карбоксамід (2.15).** Кислоту **2.11b** (305 мг, 1 екв.) та 3 краплі ДМФА

розчиняють у дихлорометані при 0 °С. По краплинах додають  $\text{SOCl}_2$  (530 мг, 2 екв.), отриману суміш перемішують впродовж 14 год. Додають 3',4',5'-трифлуоро-[1,1'-біфеніл]-2-амін (500 мг, 1 екв.) та ТЕА (680 мг, 3 екв.) та отриману суміш перемішують впродовж 14 год. Розчинник випарюють у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, промивають  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином NaCl, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі з отриманням цільової сполуки. Вихід 600 мг, 73%, світло-коричневий порошок, Т.пл. 93 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (с, 1H), 8.19 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.46 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.27 (кв,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.00 (т,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 6.84 (т,  $J = 53.1$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 156.8, 153.3 (т,  $J = 29.7$  Гц), 152.5 (дд,  $J = 9.9, 3.9$  Гц), 150.5 (дд,  $J = 9.8, 4.1$  Гц), 140.8 (т,  $J = 15.1$  Гц), 138.8 (т,  $J = 15.2$  Гц), 133.9 (дд,  $J = 13.0, 8.0$  Гц), 133.8, 131.8, 130.3, 129.5, 126.2, 123.8, 116.1, 113.8 (дд,  $J = 16.2, 5.2$  Гц), 109.4 (т,  $J = 237.1$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -160.6 – -167.2 (м), -191.7 (дд,  $J = 21.8, 8.3$  Гц), -211.3 (д,  $J = 55.2$  Гц). LC-MS (CI),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ : 369.3; Знайдено 369.2. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 55.45; Н, 2.46; N, 7.61. Знайдено: С, 55.74; Н, 2.65; N, 7.46.

### 4.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3

**Загальна методика одержання іонів 3.10.** До охолодженого розчину ацетилену **3.12** (1.00 моль) в THF (1 л) в тоці аргону повільно додається розчин

*n*-BuLi (1.00 моль, 2.5 М в гексані, 400 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Отримана суміш при перемішуванні нагрівається до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , за цієї температури додатково перемішується 15 хвилин, а потім повторно охолоджується до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Відповідний етиловий естер **3.11** (1.00 моль) додається по краплям, одразу за цим струйно додається  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.05 моль, 129.6 мл). Реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції отриману суміш гасять при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) в тоці аргону. Органічний шар відділяють та концентрують у вакуумі, водний шар екстрагують  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 350$  мл). В отриманому екстракті розчиняють залишок з органічної фази, промивають розчином натрій хлориду ( $2 \times 150$  мл) висушують над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1-дифлуоропент-3-ин-2-он (3.10a).**

Вихід 309 г (80%), із 265 г вихідного ацетилену **3.12a** та 193 г  $\text{CHF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. =  $80\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 7.7 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.77 (т,  $J = 54.0$  Гц, 1H), 4.55 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.16 – 0.12 (м, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.1 (т,  $J = 30.0$  Гц), 108.8 (т,  $J = 253.0$  Гц), 99.1, 79.9, 51.7, 25.8, 18.3,  $-5.2$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-126.5$  (д,  $J = 54.0$  Гц). GC–MS ( $m/z$ ): 248 ( $\text{M}^+$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{CHF}_2$ ). Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 53.20; Н, 7.31. Знайдено: С, 52.81; Н, 7.12.

**5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1,1-трифлуоропент-3-ин-2-он**

**(3.10b).**[118] Вихід 180 г (81%) із 142 г вихідного ацетилену **3.12a** та 119 г  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. =  $61\text{--}62\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 7.7 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.57 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.14 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.0 (кв,  $J = 42.4$  Гц), 114.8 (кв,  $J = 288.1$  Гц), 100.5, 78.9, 51.7, 25.7, 18.3,  $-5.3$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-78.8$ . GC–MS ( $m/z$ ): 209 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ : С, 49.61; Н, 6.43. Знайдено: С, 49.41; Н, 6.47.

**6-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-2,2-дифлуорогекс-4-ин-3-он (3.10c).**

Вихід 61.4 г (83%) із 48.0 г вихідного ацетилену **3.12a** та 40.0 г  $\text{CF}_2(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. = 53–54 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.54 (с, 2H), 1.76 (т,  $J = 18.6$  Гц, 3H), 0.92 (с, 9H), 0.14 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.7 (т,  $J = 36.0$  Гц), 116.5 (т,  $J = 249.0$  Гц), 98.0, 80.0, 51.7, 25.7, 19.7 (т,  $J = 25.2$  Гц), 18.3, –5.2.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –100.1. GC–MS ( $m/z$ ): 205 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_2\text{CH}_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 54.93; Н, 7.68. Знайдено: С, 55.02; Н, 7.49.

**6-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1,1,2,2-пентафлуорогекс-4-ин-3-он (3.10d).** Вихід 108 г (58%), із 100 г вихідного ацетилену **3.12a** та 113 г  $\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. = 57–59 °С, 7.7 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.58 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.14 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.2 (т,  $J = 31.2$  Гц), 117.8 (кв т,  $J = 286.9, 34.4$  Гц), 106.5 (т кв,  $J = 266.0, 38.8$  Гц), 101.3, 79.5, 51.7, 25.7, 18.3, –5.3.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –82.2 (с, 3F), –122.5 (с, 2F). GC–MS ( $m/z$ ): 316 ( $\text{M}^+$ ), 259 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{F}_5$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_2\text{Si}$ : С, 45.56; Н, 5.42. Знайдено: С, 45.20; Н, 5.33.

**1-Бromo-5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-флуоропент-3-ин-2-он (3.10e).** Вихід 138 г (76%) із 100 г вихідного ацетилену **3.12a** та 109 г  $\text{CHFBrCO}_2\text{Et}$ . Жовтувата рідина, Т. кип. = 46–48 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.61 (д,  $J = 51.2$  Гц, 1H), 4.55 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.15 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.6 (д,  $J = 27.4$  Гц), 98.2 (д,  $J = 1.8$  Гц), 86.9 (д,  $J = 268.3$  Гц), 78.9, 51.6, 26.0 – 25.6 (m), 18.3, –5.2.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –151.6. GC–MS ( $m/z$ ): 251/253 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{CHFBr}$ ). Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrFO}_2\text{Si}$ : С, 42.72; Н, 5.87; Br, 25.84. Знайдено: С, 42.53; Н, 5.73; Br, 26.14.

**1-Бromo-5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1,1-дифлуоропент-3-ин-2-он (3.10f).** Вихід 97.0 г (69%) із 73.0 г вихідного ацетилену **3.12a** та 87.2 г  $\text{CF}_2\text{BrCO}_2\text{Et}$ . Жовтувата рідина, Т. кип. = 49–50 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.58 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.15 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  168.0 (т,  $J = 32.6$  Гц), 112.6 (т,  $J = 316.7$  Гц), 100.4, 77.7, 51.8, 25.7, 18.3,  $-5.2$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -64.3$ . GC-MS ( $m/z$ ): 269/271 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 197 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_2\text{Br}$ ). Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrF}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 40.37; Н, 5.24; Br, 24.42. Знайдено: С, 40.21; Н, 4.88; Br, 24.23.

**6-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1-дифлуорогекс-3-ин-2-он (3.10g).**  
 Вихід 105 г (87%) із 85 г вихідного ацетилену **3.12b** та 57.3 г  $\text{CHF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. =  $49-51$  °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.74 (т,  $J = 54.2$  Гц, 1H), 3.83 (т,  $J = 6.6$  Гц, 2H), 2.69 (т,  $J = 6.6$  Гц, 2H), 0.90 (с, 9H), 0.08 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4 (т,  $J = 29.6$  Гц), 108.8 (т,  $J = 252.7$  Гц), 100.8, 77.6, 60.4, 25.9, 23.9, 18.3,  $-5.4$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -126.4$ . GC-MS ( $m/z$ ): 247 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 211 ( $\text{M}^+ - \text{CHF}_2$ ), 205 ( $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 54.93; Н, 7.68. Знайдено: С, 55.27; Н, 7.32.

**5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1-дифлуорогекс-3-ин-2-он (3.10h).**  
 Вихід 214 г (81%) із 185 г вихідного ацетилену **3.12c** та 125 г  $\text{CHF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Безбарвна рідина, Т. кип. =  $73-74$  °С, 23 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.76 (т,  $J = 54.1$  Гц, 1H), 4.72 (кв,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 1.51 (д,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.14 (с, 3H), 0.13 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.3 (т,  $J = 29.8$  Гц), 108.8 (т,  $J = 252.8$  Гц), 102.4, 78.3, 59.0, 25.7, 24.3, 18.2,  $-4.7$ ,  $-5.0$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -126.5$ . GC-MS ( $m/z$ ): 247 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 211 ( $\text{M}^+ - \text{CHF}_2$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 54.93; Н, 7.68. Знайдено: С, 55.31; Н, 7.74.

**Загальна методика одержання сполук 3.13.** Водний розчин  $\text{NH}_2\text{OH}$  отримують шляхом розчинення  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (83.4 г, 1.20 моль) та  $\text{NaHCO}_3$  (101 г, 1.20 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) впродовж 30 хв. Згенерований розчин додають по краплинах до охолодженого розчину відповідного інону **3.10** (1.00 моль) в THF (2.5 л) при  $0$  °С, залишають реакційну суміш повільно набувати кімнатної температури та перемішують ще 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в

EtOAc (1.5 л). Органічну фазу промивають розчином натрій хлориду (2×500 мл), висушують над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(дифлуорометил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13а).** Вихід 0.56 г (99 %) із 0.5 г інону **3.10а** або 191 г (84 %) із 200 г інону **3.10а**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 67–69 °С, Т. кип. = 104 °С, 1 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.84 (т, J = 55.1 Гц, 1H), 4.46 (с, 2H), 3.48 (ушир. с, 1H), 3.33 (д, J = 18.4 Гц, 1H), 3.08 (д, J = 18.4 Гц, 1H), 0.90 (с, 9H), 0.11 (с, 3H), 0.10 (с, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.7, 112.2 (т, J = 247.9 Гц), 104.2 (т, J = 25.8 Гц), 58.3, 42.0, 25.8, 18.4, –5.32, –5.34. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ –130.3 (дд, J = 289.2, 55.1 Гц, 1F), –132.6 (дд, J = 289.2, 55.1 Гц, 1F). Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si: С, 46.96; Н, 7.52; N, 4.98. Знайдено: С, 47.21; Н, 7.12; N, 5.03.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(трифлуорометил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13б).** Вихід 234 г (83 %) із 251 г інону **3.10б**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 62–64 °С, Т. кип. = 87–90 °С, 1 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.45 (с, 1H), 4.42 (с, 2H), 3.42 (д, J = 18.6 Гц, 1H), 3.12 (д, J = 18.6 Гц, 1H), 0.87 (с, 9H), 0.08 (с, 3H), 0.08 (с, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158.9, 122.4 (кв, J = 284.4 Гц), 102.9 (кв, J = 32.8 Гц), 57.7, 42.4, 25.6, 17.8, –5.52, –5.53. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ –82.7. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Si: С, 44.13; Н, 6.73; N, 4.68. Знайдено: С, 43.74; Н, 6.33; N, 4.55.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(1,1-дифлуороетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13с).** Вихід 10.4 г (77 %) із 12.0 г інону **3.10с**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 84–85 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.45 (с, 2H), 3.54 (ушир. с, 1H), 3.39 (д, J = 18.5 Гц, 1H), 3.05 (д, J = 18.5 Гц, 1H), 1.75 (т, J = 18.7 Гц, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.11 – 0.09 (м, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158.5, 121.3 (т, J = 244.4 Гц), 105.6 (т, J = 30.9 Гц), 58.1, 41.3, 25.6, 18.1 (т, J = 25.2 Гц), 17.9, –5.48, –5.50. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ –102.7 (д, J = 245.8 Гц, 1F), –104.5 (д, J = 245.8 Гц, 1F). Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si: С, 48.79; Н, 7.85; N, 4.74. Знайдено: С, 48.61; Н, 7.51; N, 4.97.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(пентафлуороетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13d).** Вихід 148 г (75 %) із 179 г інону **3.10d**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 77–79 °С, Т. кип. = 81–84 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.61 (с, 1H), 4.43 (с, 2H), 3.47 (д,  $J = 18.7$  Гц, 1H), 3.12 (д,  $J = 18.7$  Гц, 1H), 0.86 (с, 9H), 0.08 (с, 3H), 0.07 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.8, 118.7 (кв т,  $J = 286.9, 35.0$  Гц), 111.3 (т кв,  $J = 262.1, 36.7$  Гц), 103.9 (дд,  $J = 27.5, 25.2$  Гц), 58.1, 44.1, 25.8, 18.3, –5.37, –5.39.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  –79.9 (с, 3F), –123.2 (д,  $J = 273.3$  Гц, 1F), –127.6 (д,  $J = 273.3$  Гц, 1F). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3\text{Si}$ : С, 41.25; Н, 5.77; N, 4.01. Знайдено: С, 41.47; Н, 5.41; N, 3.71.

**5-(Бромофлуорометил)-3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13e).** Вихід 42.4 г (85 %) із 45.0 г інону **3.10e**. Коричнева тверда речовина, Т. пл. = 65–66 °С. Речовина була отримана у вигляді діастереомерної суміші зі співвідношенням діастереомерів ~1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.76 (ушир. с, 1H), 7.71 (ушир. с, 1H), 6.83 (д,  $J = 47.8$  Гц, 1H), 6.75 (д,  $J = 48.4$  Гц, 1H), 4.38 (с, 2×2H), 3.33 (д,  $J = 18.5$  Гц, 1H), 3.29 (д,  $J = 18.2$  Гц, 1H), 2.95 (дд,  $J = 18.4, 3.0$  Гц, 1H), 2.93 (дд,  $J = 18.4, 2.2$  Гц, 1H), 0.87 (с, 2×9H), 0.08 – 0.06 (м, 2×6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  158.6 та 158.4, 107.2 (д,  $J = 23.1$  Гц) та 106.0 (д,  $J = 21.8$  Гц), 94.6 (д,  $J = 256.9$  Гц) та 93.6 (д,  $J = 256.5$  Гц), 58.1, 42.9 та 41.7, 25.6 (д,  $J = 3.6$  Гц), 17.9, –5.5.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  –146.1 та –147.8. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrFNO}_3\text{Si}$ : С, 38.60; Н, 6.18; N, 4.09; Br, 23.34. Знайдено: С, 38.46; Н, 6.45; N, 4.17; Br, 23.32.

**5-(Бромодифлуорометил)-3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13f).** Вихід 2.41 г (73 %) із 3.00 г інону **3.10f**. Коричнева тверда речовина, Т. пл. = 75–77 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.45 (с, 2H), 3.58 (ушир. с, 1H), 3.47 (д,  $J = 18.5$  Гц, 1H), 3.22 (д,  $J = 18.5$  Гц, 1H), 0.90 (с, 9H), 0.11 (с, 3H), 0.10 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.8, 120.8 (т,  $J = 312.4$  Гц), 106.4 (т,  $J = 27.4$  Гц), 58.3, 43.0, 25.8, 18.3, –5.32, –5.33.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –62.2 (д,  $J = 166.1$  Гц, 1F), –63.4 (д,  $J$

= 166.1 Гц, 1F). Розраховано для  $C_{11}H_{20}BrF_2NO_3Si$ : С, 36.67; Н, 5.60; N, 3.89; Br, 22.18. Знайдено: С, 36.61; Н, 5.79; N, 4.14; Br, 22.30.

**3-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-5-(дифлуорометил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13g)**. Речовина була отримана шляхом колонкової хроматографії суміші **3.13g** та **3.15g** (градієнт гексан–МТБЕ в якості елюента). Вихід 53.2 г (59 %) із 80.0 г інону **3.10g**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 71–73 °С (розкл.).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.81 (т,  $J = 55.3$  Гц, 1H), 5.23 – 5.11 (м, 1H), 3.90 – 3.77 (м, 2H), 3.34 (д,  $J = 18.5$  Гц, 1H), 2.99 (д,  $J = 18.5$  Гц, 1H), 2.67 – 2.54 (м, 2H), 0.88 (с, 9H), 0.06 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.1, 112.2 (т,  $J = 247.4$  Гц), 104.0 (т,  $J = 26.1$  Гц), 60.4, 44.1, 30.9, 25.9, 18.2, – 5.4.  $^{19}F$  ЯМР (470 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  –129.8 (дд,  $J = 287.9, 55.3$  Гц, 1F), –131.8 (дд,  $J = 287.9, 54.9$  Гц, 1F). Розраховано для  $C_{12}H_{23}F_2NO_3Si$ : С, 48.79; Н, 7.85; N, 4.74. Знайдено: С, 48.65; Н, 7.61; N, 4.70.

**6-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-1,1-дифлуорогекс-3-ин-2-он оксим (3.15g)**. Аналітичний зразок речовини було отримано шляхом колонкової хроматографії суміші **3.13g** та **3.15g** (градієнт гексан–МТБЕ в якості елюента). Безбарвна рідина.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.97 (с, 1H), 6.72 (т,  $J = 54.1$  Гц, 1H), 3.82 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.64 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 0.90 (с, 9H), 0.10 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  140.9 (т,  $J = 26.3$  Гц), 104.6 (т,  $J = 241.3$  Гц), 95.3, 71.2, 61.4, 25.9, 23.8, 18.5, –5.3.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  –125.1. Розраховано для  $C_{12}H_{21}F_2NO_2Si$ : С, 51.96; Н, 7.63; N, 5.05. Знайдено: С, 51.99; Н, 7.60; N, 4.89.

**3-(1-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-5-(дифлуорометил)-4,5-дигідроізоксазол-5-ол (3.13h)**. Вихід 6.69 г (82 %) із 10.0 г інону **3.10h**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 60–62 °С, Т. кип. = 84–86 °С, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.33 (т,  $J = 52.7$  Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 5.08 (кв,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 1.43 (д,  $J = 6.5$  Гц, 3H), 0.85 (с, 9H), 0.09 (с, 3H), 0.02 (с, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  167.7, 162.7 (т,  $J = 28.5$  Гц), 107.5 (т,  $J = 236.2$  Гц), 103.0 (т,  $J = 3.6$  Гц), 63.1, 25.5, 23.7, 17.7, –5.1, –5.3.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-$

$d_6$ ):  $\delta$   $-118.5$ . Розраховано для  $C_{12}H_{23}F_2NO_3Si$ : C, 48.79; H, 7.85; N, 4.74. Знайдено: C, 48.68; H, 7.77; N, 4.86.

**Загальна методика одержання речовин 3.14.** Відповідний 5-гідроксиізоксазолін **3.13** (0.10 моль) розчиняють  $CH_2Cl_2$  (250 мл) та додають CDI (17.8 г, 0.11 моль). Реакційна суміш перемішується 14 год за кімнатної температури. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), органічну фазу промивають насиченим водним розчином  $NaHSO_4$  ( $2 \times 80$  мл), та насиченим водним розчином натрій хлориду ( $2 \times 80$  мл), висушують над безводним  $Na_2SO_4$  та концентрують у вакуумі.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(дифлуорометил)-ізоксазол (3.14a).** Вихід 163 г (94 %) із 185 г ізоксазоліну **3.13a**. Безбарвна рідина, Т. кип. =  $49-51$  °C, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.33 (т,  $J = 52.7$  Гц, 1H), 6.93 (с, 1H), 4.78 (с, 2H), 0.87 (с, 9H), 0.09 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  163.8, 162.7 (т,  $J = 28.3$  Гц), 107.5 (т,  $J = 236.1$  Гц), 104.4 (т,  $J = 3.7$  Гц), 56.5, 25.6, 17.9,  $-5.5$ .  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$   $-118.4$  (д,  $J = 52.3$  Гц). Розраховано для  $C_{11}H_{19}F_2NO_2Si$ : C, 50.17; H, 7.27; N, 5.32. Знайдено: C, 50.54; H, 7.42; N, 5.65.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(трифлуорометил)-ізоксазол (3.14b).** Вихід 197 г (91 %) із 230 г ізоксазоліну **3.13b**. Безбарвна рідина.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.74 (с, 1H), 4.80 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.12 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164.6, 158.8 (кв,  $J = 42.6$  Гц), 118.1 (кв,  $J = 270.1$  Гц), 104.7, 57.1, 25.8, 18.4,  $-5.4$ .  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$   $-64.8$ . Розраховано для  $C_{11}H_{18}F_3NO_2Si$ : C, 46.96; H, 6.45; N, 4.98. Знайдено: C, 47.09; H, 6.30; N, 4.62.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(пентафлуороетил)-ізоксазол (3.14d).** Вихід 122 г (89 %) із 145 г ізоксазоліну **3.13d**. Безбарвна рідина, Т. кип. =  $43-44$  °C, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.79 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.11 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164.5, 157.9 (т,  $J = 31.6$  Гц), 118.0 (кв т,  $J = 286.1, 36.2$  Гц), 108.2 (т кв,  $J = 254.4, 41.1$  Гц), 106.2, 56.8, 25.5, 18.1,  $-5.8$ .  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$   $-85.0$  (с, 3F),

–115.8 (с, 2F). Розраховано для  $C_{12}H_{18}F_5NO_2Si$ : С, 43.50; Н, 5.48; N, 4.23. Знайдено: С, 43.24; Н, 5.36; N, 4.42.

**5-(Бромofлуорометил)-3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-ізоксазол (3.14e).** Вихід 33.4 г (85 %) із 41.5 г ізоксазоліну **3.13e**. Жовтувата рідина, Т. кип. = 92–94 °С, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38 (д,  $J = 48.6$  Гц, 1H), 6.59 (с, 1H), 4.77 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.11 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.2 (д,  $J = 27.9$  Гц), 164.4 (д,  $J = 1.2$  Гц), 102.6 (д,  $J = 1.5$  Гц), 80.3 (д,  $J = 250.2$  Гц), 57.2, 25.8, 18.3, –5.3.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  –141.5. Розраховано для  $C_{11}H_{19}BrFNO_2Si$ : С, 40.74; Н, 5.91; N, 4.32; Br, 24.64. Знайдено: С, 40.97; Н, 5.64; N, 4.18; Br, 24.68.

**5-(Бромодифлуорометил)-3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-ізоксазол (3.14f).** Вихід 1.18 г (83 %) із 1.50 г ізоксазоліну **3.13f**. Жовтувата рідина, Т. кип. = 66–68 °С, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.65 (с, 1H), 4.79 (с, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.11 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164.5, 163.7 (т,  $J = 33.5$  Гц), 109.3 (т,  $J = 299.8$  Гц), 102.7, 57.2, 25.9, 18.3, –5.3.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  –48.3. Розраховано для  $C_{11}H_{18}BrF_2NO_2Si$ : С, 38.60; Н, 5.30; N, 4.09; Br, 23.35. Знайдено: С, 38.94; Н, 5.12; N, 3.77; Br, 23.61.

**3-(2-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-5-(дифлуорометил)-ізоксазол (3.14g).** Вихід 35.2 г (75 %) із 50.0 г ізоксазоліну **3.13g**. Безбарвна рідина.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.68 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 3.86 (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 2.89 (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 0.84 (с, 9H), 0.00 (с, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163.0 (т,  $J = 30.7$  Гц), 162.2, 107.4 (т,  $J = 238.8$  Гц), 104.6 (т,  $J = 2.2$  Гц), 61.4, 29.6, 25.9, 18.3, –5.4.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  –118.2. Розраховано для  $C_{12}H_{21}F_2NO_2Si$ : С, 51.96; Н, 7.63; N, 5.05. Знайдено: С, 51.74; Н, 7.39; N, 4.81.

**3-(1-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-5-(дифлуорометил)-ізоксазол (3.14h).** Вихід 2.26 г (83 %) із 2.90 г ізоксазоліну **3.13h**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 81–84 °С, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.33 (т,  $J = 52.7$  Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 5.08 (кв,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 1.43 (д,  $J = 6.5$  Гц, 3H), 0.85 (с, 9H), 0.09 (с, 3H), 0.02 (с, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  167.7,

162.7 (т,  $J = 28.4$  Гц), 107.5 (т,  $J = 236.2$  Гц), 103.0 (т,  $J = 3.3$  Гц), 63.1, 25.5, 23.7, 17.7,  $-5.1$ ,  $-5.3$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -118.5$ . Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$ : С, 51.96; Н, 7.63; N, 5.05. Знайдено: С, 51.83; Н, 7.73; N, 5.02.

**Загальна методика одержання речовин 3.17.**  $\text{KNF}_2$  (3.91 г, 0.05 моль) додають до розчину ізоксазолу **3.14** (0.10 моль) в 250 мл суміші MeOH–H<sub>2</sub>O (9 : 1), реакційна суміш перемішується 14 год за кімнатної температури. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc (250 мл), промивають насиченим водним розчином натрій хлориду (2×70 мл), висушують над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі. Отриманий продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**(5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метанол (3.17a).** Вихід 77.3 г (91 %) із 150 г речовини **3.14a**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 41–43 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.70 (т,  $J = 53.6$  Гц, 1H), 6.60 (с, 1H), 4.70 (с, 2H), 3.96 (ушир. с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  163.9, 163.7 (т,  $J = 31.0$  Гц), 107.2 (т,  $J = 239.2$  Гц), 103.1, 56.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta -118.6$  (д,  $J = 53.6$  Гц). GC–MS ( $m/z$ ): 149 (M<sup>+</sup>), 130 (M<sup>+</sup> – F). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: С, 40.28; Н, 3.38; N, 9.39. Знайдено: С, 40.64; Н, 3.33; N, 9.14.

**(5-(Трифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метанол (3.17b).**[119] Вихід 79.0 г (70 %) із 190 г речовини **3.14b**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 64–66 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.36 (с, 1H), 5.69 (т,  $J = 5.9$  Гц, 1H), 4.59 (д,  $J = 6.0$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  165.6, 156.8 (кв,  $J = 41.7$  Гц), 118.1 (кв,  $J = 269.6$  Гц), 106.2, 54.7.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -64.2$ . GC–MS ( $m/z$ ): 167 (M<sup>+</sup>), 148 (M<sup>+</sup> – F). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: С, 35.94; Н, 2.41; N, 8.38. Знайдено: С, 36.24; Н, 2.26; N, 8.56.

**(5-(1,1-Дифлуороетил)ізоксазол-3-іл)метанол (3.17c).** Сполука була отримана у дві стадії із дигідроізоксазолу **3.13c** (9.50 г, 32.2 ммоль). Отриманий за загальною методикою ізоксазол **3.14c** без додаткової очистки був запусканий у стадію десилілювання за загальною методикою. Вихід 3.88 г (74 % за 2 стадії) із 9.50 г речовини **3.13c**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 59–62 °С,

1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.56 (с, 1H), 4.79 (с, 2H), 2.44 (с, 1H), 2.01 (т,  $J = 18.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3 (т,  $J = 36.2$  Гц), 163.9, 115.9 (т,  $J = 237.3$  Гц), 101.7, 56.1, 23.0 (т,  $J = 26.5$  Гц).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -89.4. GC-MS ( $m/z$ ): 163 ( $\text{M}^+$ ), 144 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 43.79; Н, 4.36; N, 8.73.

**(5-(Пентафлуороетил)ізоксазол-3-іл)метанол (3.17d)**. Вихід 68.4 г (87 %) із 120 г речовини **3.14d**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 72–74 °С, 32 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.85 (с, 1H), 4.84 (с, 2H), 2.32 (с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.3, 158.6 (т,  $J = 31.8$  Гц), 118.1 (кв т,  $J = 285.9, 35.8$  Гц), 108.2 (т кв,  $J = 254.8, 41.2$  Гц), 106.3, 56.3.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -85.1 (с, 3F), -116.0 (с, 2F). GC-MS ( $m/z$ ): 217 ( $\text{M}^+$ ), 198 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 148 ( $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_5\text{NO}_2$ : С, 33.20; Н, 1.86; N, 6.45. Знайдено: С, 33.46; Н, 1.76; N, 6.47.

**(5-(Бромфлуорометил)ізоксазол-3-іл)метанол (3.17e)**. Вихід 15.8 г (81 %) із 30.0 г речовини **3.14e**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 96–98 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (д,  $J = 48.6$  Гц, 1H), 6.62 (с, 1H), 4.77 (с, 2H), 2.63 (ушир. с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3 (д,  $J = 27.7$  Гц), 164.0, 102.5, 80.0 (д,  $J = 250.1$  Гц), 56.1.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -141.9. LC-MS ( $m/z$ ): 210/212 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrFNO}_2$ : С, 28.60; Н, 2.40; N, 6.67; Br, 38.05. Знайдено: С, 28.98; Н, 2.17; N, 6.74; Br, 37.83.

**2-(5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)етанол (3.17g)**. Вихід 17.9 г (91 %) із 33.5 г речовини **3.14g**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 84–86 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.73 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.53 (с, 1H), 4.02 – 3.95 (м, 2H), 3.01 – 2.94 (м, 2H), 2.06 (ушир. с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.5 (т,  $J = 30.8$  Гц), 162.0, 107.4 (т,  $J = 239.1$  Гц), 104.4 (т,  $J = 1.9$  Гц), 60.5, 29.6.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -118.3. LCMS ( $m/z$ ): 164 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 44.37; Н, 3.97; N, 8.96.

**1-(5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)етанол (3.17h)**. Вихід 1.03 г (92 %) із 1.90 г речовини **3.14h**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 92–94 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73 (т,  $J = 53.6$  Гц, 1H), 6.63 (с, 1H), 5.09 (кв,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 2.27 (с, 1H), 1.58 (д,  $J = 6.6$  Гц, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.8, 163.6 (т,  $J = 30.7$  Гц), 107.2 (т,  $J = 239.0$  Гц), 102.0, 62.7, 22.5. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -118.6 (д,  $J = 53.6$  Гц). GC-MS ( $m/z$ ): 163 (M<sup>+</sup>), 144 (M<sup>+</sup> - F). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 44.32; Н, 4.37; N, 8.27.

**Загальна методика одержання сполук 3.18.** В 240 мл THF розчиняють іон **3.10** (0.10 моль), до нього додають NH<sub>2</sub>OH·HCl (8.34 г, 0.12 моль) та CuCN (0.90 г, 0.01 моль), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 14 год. Після повної конверсії вихідного іона (ЯМР-моніторинг), до суміші додають NaHCO<sub>3</sub> (10.1 г, 0.12 моль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури ще 14 год. Утворену суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в МТБЕ (250 мл) та фільтрують крізь шар силікагелю. Фільтрат концентрують у вакуумі, отриманий таким чином сирий продукт запускають у наступну стадію без додаткової очистки. Цей продукт розчиняють в 250 мл суміші MeOH-H<sub>2</sub>O (9 : 1) та додають KNF<sub>2</sub> (3.91 г, 0.05 моль), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 150 мл EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій хлориду (2×70 мл), висушують над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі. Отриманий продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**(3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)метанол (2.8g).** Вихід 60.8 г (92 %) із 110 г іону **3.10a**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 45–47 °С, 1 мбар. Усі спектральні характеристики речовини, отриманої цим способом, збігаються із зазначеними в розділі 4.2.

**(3-(Трифлуорометил)ізоксазол-5-іл)метанол (3.18b).** [99] Вихід 70.1 г (93 %) із 120 г іону **3.10b**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 49–52 °С, 1 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.01 (с, 1H), 5.84 (ушир. с, 1H), 4.67 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177.0, 154.9 (кв,  $J = 37.6$  Гц), 120.1 (кв,  $J = 270.5$

Гц), 99.6, 55.0.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -62.7. GC-MS ( $m/z$ ): 167 ( $\text{M}^+$ ), 148 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2$ : С, 35.94; Н, 2.41; N, 8.38. Знайдено: С, 36.28; Н, 2.33; N, 8.77.

**(3-(1,1-Дифлуороетил)ізоксазол-5-іл)метанол (3.18с).** Вихід 13.7 г (63 %) із 35.0 г інону **3.10с**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 42–44 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.69 (с, 1H), 5.74 (д,  $J = 5.8$  Гц, 1H), 4.61 (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 2.03 (т,  $J = 19.3$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  175.2, 160.8 (т,  $J = 33.0$  Гц), 118.1 (т,  $J = 235.0$  Гц), 99.2, 54.8, 23.1 (т,  $J = 25.8$  Гц).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -87.2. LC-MS ( $m/z$ ): 164 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 43.78; Н, 4.58; N, 8.24.

**(3-(Бромодифлуорометил)ізоксазол-5-іл)метанол (3.18f).** Вихід 0.79 г (72 %) із 1.27 г інону **3.10f**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 66–68 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.70 (с, 1H), 4.81 (с, 2H), 2.11 (ушир. с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.02, 164.01 (т,  $J = 31.8$  Гц), 109.1 (т,  $J = 299.9$  Гц), 102.6, 56.4.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -48.6. GC-MS ( $m/z$ ): 227/229 ( $\text{M}^+$ ), 208/210 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrF}_2\text{NO}_2$ : С, 26.34; Н, 1.77; N, 6.14; Br, 35.05. Знайдено: С, 26.19; Н, 1.86; N, 6.01; Br, 34.81.

**2-(3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)етанол (2.8h).** Вихід 8.59 г (92 %) із 15.0 г інону **3.10g**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 68–70 °С, 1 мбар. Усі спектральні характеристики речовини, отриманої цим способом, збігаються із зазначеними в розділі 4.2.

**1-(3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)етанол (3.18h).** Вихід 0.72 г (92 %) із 1.25 г інону **3.10h**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 51–53 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (т,  $J = 53.4$  Гц, 1H), 6.52 (с, 1H), 5.73 (д,  $J = 5.4$  Гц, 1H), 4.87 (квінтет,  $J = 6.2$  Гц, 1H), 1.45 (д,  $J = 6.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179.0, 158.7 (т,  $J = 28.6$  Гц), 110.0 (т,  $J = 235.1$  Гц), 98.0, 61.7, 22.3.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -116.4. GC-MS ( $m/z$ ): 163 ( $\text{M}^+$ ), 148 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 144 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 44.18; Н, 4.33; N, 8.59. Знайдено: С, 43.96; Н, 4.69; N, 8.46.

**Загальна методика одержання сполук 3.19a,h та 3.21c.** Вихідний інон **3.10** (0.10 моль) розчиняють в THF (100 мл) та охолоджують до 0°C, за цієї температури по краплинах додають водний розчин N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (25 мл, 20% мас.), реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після повної конверсії вихідного інона (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc (200 мл) та фільтрують крізь шар силікагелю, одержаний фільтрат концентрують у вакуумі.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-3-(дифлуорометил)-1H-піразол (3.19a).** Вихід 85.3 г (95 %) із 85.0 г інону **3.10a**. Безбарвна рідина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.19 (с, 1H), 6.92 (т, *J* = 54.9 Гц, 1H), 6.39 (с, 1H), 4.70 (с, 2H), 0.87 (с, 9H), 0.06 (с, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 146.2 (т, *J* = 28.8 Гц), 143.9, 112.0 (т, *J* = 231.1 Гц), 100.5, 56.1, 25.7, 18.0, -5.5. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -110.4 (д, *J* = 54.9 Гц). Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSi: С, 50.36; Н, 7.68; N, 10.68. Знайдено: С, 50.04; Н, 7.80; N, 10.72.

**5-(1-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-(дифлуорометил)-1H-піразол (3.19h).** Вихід 4.88 г (88 %) із 5.00 г інону **3.10h**. Безбарвна рідина. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.68 (т, *J* = 55.1 Гц, 1H), 6.26 (с, 1H), 5.04 (кв, *J* = 6.4 Гц, 1H), 1.48 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H), 0.93 (с, 9H), 0.12 (с, 3H), 0.08 (с, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.6, 147.4, 111.4 (т, *J* = 233.4 Гц), 98.8, 64.3, 25.8, 25.4, 18.2, -4.8, -5.0. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -111.9 (д, *J* = 55.1 Гц). Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSi: С, 52.15; Н, 8.02; N, 10.14. Знайдено: С, 52.30; Н, 8.20; N, 10.12.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-(1,1-дифлуороетил)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-ол (3.21c).** Вихід 5.44 г (97 %) із 5.00 г інону **3.10c**. Безбарвна масляниста рідина <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.88 (с, 1H), 4.40 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H), 4.34 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H), 3.79 (ушир. с, 1H), 3.12 (д, *J* = 18.1 Гц, 1H), 2.79 (д, *J* = 18.1 Гц, 1H), 1.73 (т, *J* = 18.7 Гц, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.09 (с, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.4, 122.1 (т, *J* = 243.7 Гц), 94.0 (т, *J* = 28.0 Гц), 60.7, 42.0, 25.9, 19.3 (т, *J* = 26.3 Гц), 18.4, -5.3. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376

МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-102.8$  (д,  $J = 247.0$  Гц),  $-104.3$  (д,  $J = 247.0$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ : С, 48.95; Н, 8.22; N, 9.52. Знайдено: С, 48.83; Н, 8.57; N, 9.28.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-3-(1,1-дифлуороетил)-1H-піразол (3.19с).** До розчину сполуки **3.21с** (5.00 г, 17.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) додають CDI (3.03 г, 19.0 ммоль), суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 14 год. Отриману суміш промивають холодним 10% водним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $2 \times 15$  мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду ( $2 \times 15$  мл), висушують над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Вихід 4.46 г (95 %). Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.28 (с, 1H), 4.79 (с, 2H), 2.01 (т,  $J = 18.4$  Гц, 3H), 0.92 (с, 9H), 0.11 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.5 (2С), 119.2 (т,  $J = 232.5$  Гц), 99.7, 57.5, 25.9, 23.9 (т,  $J = 27.5$  Гц), 18.4,  $-5.3$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-84.9$ . LC-MS ( $m/z$ ): 277 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 52.15; Н, 8.02; N, 10.14. Знайдено: С, 52.23; Н, 8.23; N, 10.18.

**Загальна методика одержання сполук 3.20 та 3.24b.** Вихідний іон **3.10** (0.10 моль) розчиняють в THF (250 мл) та охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , за цієї температури по краплинах додають безводний  $\text{NH}_2\text{NHMe}$  (7.84 мл, 0.15 моль), реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після повної конверсії вихідного іона (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc (250 мл) та фільтрують крізь шар силікагелю, одержаний фільтрат концентрують у вакуумі.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-метил-3-(трифлуорометил)-1H-піразол (3.20b).** Реакція приводить до утворення суміші регіоізомерів **3.20b** та **3.24b** у співвідношенні близько 9:1. Колонкова хроматографія (градієнт гексан-МТБЕ) приводить до виділення індивідуальних продуктів Вихід 114 г (86 %) із 120 г іону **3.10b**. Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.62 (с, 1H), 4.75 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 0.86 (с, 9H), 0.07 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  143.6, 139.0 (кв,

$J = 37.4$  Гц), 121.5 (кв,  $J = 267.8$  Гц), 103.4, 55.4, 37.1, 25.5, 17.7,  $-5.7$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -61.2$ . Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 48.96; Н, 7.19; N, 9.52. Знайдено: С, 49.13; Н, 6.95; N, 9.83.

**3-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-метил-5-(трифлуорометил)-1H-піразол (3.24b).** Цей регіоізомер був отриманий за методикою, зазначеною для речовини **3.20b**. Вихід 13.3 г (10 %) із 120 г інону **3.10b**. Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.38 (с, 1H), 4.68 (с, 2H), 3.92 (с, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.08 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  143.6, 138.9 (кв,  $J = 37.4$  Гц), 121.5 (кв,  $J = 267.8$  Гц), 103.5, 55.4, 37.2, 25.6, 17.8,  $-5.6$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -60.1$ . Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 48.96; Н, 7.19; N, 9.52. Знайдено: С, 48.61; Н, 7.42; N, 9.29.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-3-(1,1-дифлуороетил)-1-метил-1H-піразол (3.20c).** Вихід 5.09 г (92 %) із 5.00 г інону **3.10c**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.29 (с, 1H), 4.66 (с, 2H), 3.88 (с, 3H), 1.98 (т,  $J = 18.3$  Гц, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.07 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.8 (т,  $J = 33.3$  Гц), 142.5, 119.2 (т,  $J = 232.4$  Гц), 102.6, 56.2, 37.0, 25.8, 23.9 (т,  $J = 27.8$  Гц), 18.2,  $-5.4$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -84.7$ . LC-MS ( $m/z$ ): 291 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 53.76; Н, 8.33; N, 9.65. Знайдено: С, 53.91; Н, 8.70; N, 9.99.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-метил-3-(пентафлуороетил)-1H-піразол (3.20d).** Вихід 4.14 г (72 %) із 5.00 г інону **3.10d**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.41 (с, 1H), 4.69 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.08 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.3, 139.4 (т,  $J = 28.6$  Гц), 119.1 (кв т,  $J = 285.1$ , 37.9 Гц), 111.0 (т кв,  $J = 250.0$ , 39.0 Гц), 105.0, 56.1, 37.5, 25.7, 18.2,  $-5.5$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -85.3$  (с, 3F),  $-113.4$  (с, 2F). LC-MS ( $m/z$ ): 345 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 45.34; Н, 6.15; N, 8.13. Знайдено: С, 45.16; Н, 5.91; N, 7.82.

**3-(Бромодифлуорометил)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-метил-1H-піразол (3.20e).** Вихід 3.91 г (72 %) із 5.00 г інону **3.10e**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.36 (с, 1H), 4.66 (с, 2H), 3.92 (с, 3H), 0.90 (с, 9H), 0.09 (с,

6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.1 (т,  $J = 29.0$  Гц), 142.9, 114.5 (т,  $J = 298.4$  Гц), 102.8 (т,  $J = 2.2$  Гц), 56.0, 37.4, 25.7, 18.1,  $-5.5$ .  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-42.1$ . LC-MS ( $m/z$ ): 355/357 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 40.57; Н, 5.96; N, 7.88; Br, 22.49. Знайдено: С, 40.92; Н, 5.87; N, 7.61; Br, 22.30.

**5-(1-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-(дифлуорометил)-1-метил-1H-піразол (3.20h)**. Вихід 4.87 г (88 %) із 5.00 г інону **3.10h**.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.62 (т,  $J = 55.4$  Гц, 1H), 6.30 (с, 1H), 4.97 (кв,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 3.92 (с, 3H), 1.49 (д,  $J = 6.5$  Гц, 3H), 0.88 (с, 9H), 0.05 (с, 3H),  $-0.01$  (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.5, 145.2 (т,  $J = 29.2$  Гц), 111.5 (т,  $J = 233.4$  Гц), 101.2 (т,  $J = 1.7$  Гц), 63.7, 37.8, 25.8, 24.1, 18.2,  $-4.7$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $-111.80$  (д,  $J = 55.4$  Гц),  $-111.83$  (д,  $J = 55.4$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 53.76; Н, 8.33; N, 9.65. Знайдено: С, 53.61; Н, 8.53; N, 9.43.

**Загальна методика одержання сполук 3.23 та 3.25.** Піразол **3.20** або **3.24** (0.10 моль) розчиняють у 250 мл суміші  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$  (9 : 1), додають  $\text{KNF}_2$  (3.91 г, 0.05 моль), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 14 год. Після повної конверсії вихідної сполуки (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 150 мл  $\text{EtOAc}$  та промивають насиченим водним розчином натрій хлориду ( $2 \times 70$  мл), висушують над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі.

**(3-(Дифлуорометил)-1H-піразол-5-іл)метанол (3.22a)**. Вихід 45.2 г (97 %) із 80.0 г піразола **3.19a**. Жовта рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13.15 (с, 1H), 6.91 (т,  $J = 54.8$  Гц, 1H), 6.37 (с, 1H), 5.37 (т,  $J = 5.6$  Гц, 1H), 4.52 (д,  $J = 5.6$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  146.1 (т,  $J = 28.3$  Гц), 145.4, 112.1 (т,  $J = 230.9$  Гц), 100.4, 54.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$   $-110.3$  (д,  $J = 54.8$  Гц). GC-MS ( $m/z$ ): 148 ( $\text{M}^+$ ), 131 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 40.55; Н, 4.08; N, 18.91. Знайдено: С, 40.48; Н, 4.36; N, 18.52.

**(3-(1,1-Дифлуороетил)-1H-піразол-5-іл)метанол (3.22c)**. Вихід 2.39 г (95 %) із 4.28 г піразола **3.19c**. Жовта масляниста рідина  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.28 (с, 1H), 4.69 (с, 2H), 1.93 (т,  $J = 18.4$  Гц, 3H). Протони OH та NH груп

вступають в дейтерообмін із HDO.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.6 (т,  $J = 32.2$  Гц), 145.3, 118.9 (т,  $J = 233.5$  Гц), 101.0, 55.6, 24.1 (т,  $J = 27.8$  Гц).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -85.2. LC-MS ( $m/z$ ): 161 (М -  $\text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 44.45; Н, 4.97; N, 17.28. Знайдено: С, 44.24; Н, 4.92; N, 17.57.

**2-(3-(Дифлуорометил)-1H-піразол-5-іл)етанол (3.22g).** Речовина була отримана в дві стадії. Інон **3.10g** (5.00 г, 19.1 ммоль) спершу був перетворений на 5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-(дифлуорометил)-1H-піразол (**3.19g**) за загальною методикою для одержання речовин **3.19**. Отримана таким чином проміжна сполука **3.19g** без додаткової очистки була запущена в реакцію десилілювання за загальною методикою отримання сполук **3.23** та **3.25**. Вихід 2.76 г (82 %) із 5.00 г інону **3.10g**. Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.94 (с, 1H), 6.87 (т,  $J = 54.9$  Гц, 1H), 6.29 (с, 1H), 4.79 (т,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 3.62 (тд,  $J = 6.8, 5.1$  Гц, 2H), 2.75 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  146.1 (т,  $J = 28.4$  Гц), 142.6, 112.2 (т,  $J = 230.7$  Гц), 100.9, 60.1, 28.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -110.2 (д,  $J = 54.9$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 44.45; Н, 4.97; N, 17.28. Знайдено: С, 44.57; Н, 5.29; N, 17.03.

**1-(3-(Дифлуорометил)-1H-піразол-5-іл)етанол (3.22h).** [120] Вихід 2.45 г (95 %) із 4.40 г піразола **3.19h**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 61–63 °С (літ. 62–63 °С).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13.08 (с, 1H), 6.90 (т,  $J = 54.9$  Гц, 1H), 6.33 (с, 1H), 5.44 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H), 4.80 (квінтет,  $J = 6.1$  Гц, 1H), 1.39 (д,  $J = 6.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  149.9, 146.0 (т,  $J = 28.4$  Гц), 112.2 (т,  $J = 230.9$  Гц), 98.9, 61.3, 23.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -110.3. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 44.45; Н, 4.97; N, 17.28. Знайдено: С, 44.84; Н, 4.79; N, 17.35.

**(1-Метил-3-(трифлуорометил)-1H-піразол-5-іл)метанол (3.23b).** Вихід 62.7 г (94 %) із 109 г речовини **3.20b**. Біла тверда речовина, Т. пл. 52–54 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.59 (с, 1H), 5.45 (т,  $J = 5.4$  Гц, 1H), 4.54 (д,  $J = 5.4$  Гц, 2H), 3.87 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  145.0, 138.9 (кв,

$J = 37.1$  Гц), 121.7 (кв,  $J = 267.7$  Гц), 103.6, 53.7, 37.1.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -60.9$ . LC-MS ( $m/z$ ): 181 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : С, 40.01; Н, 3.92; N, 15.55. Знайдено: С, 39.65; Н, 3.83; N, 15.57.

**2-(3-(Дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)етанол (3.23g).** Речовина була отримана в дві стадії. Інон **3.10g** (5.00 г, 19.1 ммоль) спершу був перетворений на 5-(2-((*трет*-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-3-(дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразол (**3.20g**) за загальною методикою для одержання речовин **3.20**. Отримана таким чином проміжна сполука **3.20g** без додаткової очистки була запущена в реакцію десилілювання за загальною методикою отримання сполук **3.23** та **3.25**. Вихід 2.59 г (77 %) із 5.00 г інону **3.10g**. Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.59 (т,  $J = 55.3$  Гц, 1H), 6.30 (с, 1H), 3.86 (т,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.85 (т,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 2.34 (с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.9 (т,  $J = 28.7$  Гц), 142.2, 111.1 (т,  $J = 233.5$  Гц), 102.2 (т,  $J = 2.0$  Гц), 60.2, 36.2, 28.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -112.0$  (д,  $J = 55.3$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 47.73; Н, 5.72; N, 15.90. Знайдено: С, 47.82; Н, 5.50; N, 15.69.

**1-(3-(Дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)етанол (3.23h).** Вихід 2.46 г (97 %) із 4.18 г інону **3.10h**. Жовта масляниста рідина  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.89 (т,  $J = 54.8$  Гц, 1H), 6.39 (с, 1H), 5.39 (д,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 4.87 – 4.79 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 1.42 (д,  $J = 6.4$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  148.4, 143.9 (т,  $J = 28.6$  Гц), 111.8 (т,  $J = 231.2$  Гц), 100.5, 60.1, 37.1, 22.5.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta -110.7$ . Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 47.73; Н, 5.72; N, 15.90. Знайдено: С, 48.06; Н, 5.59; N, 16.01.

**(3-(Дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)метанол (3.23a).** [121] Реакція за загальною методикою отримання речовин **3.20** приводить до утворення суміші регіоізомерів **3.20a** та **3.24a** у співвідношенні близько 9:1. Ця суміш була запущена без додаткової очистки в наступну стадію десилілювання за загальною методикою отримання речовин **3.23**. Індивідуальні речовини **3.23a** та **3.25a** були виділені із суміші продуктів **3.23a** та **3.25a** у співвідношенні близько 9:1 шляхом вакуумної перегонки. Вихід 89.0

г (89 %) із 100 г інону **3.10а**. Жовта рідина, Т. кип. = 131–132 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.90 (т,  $J = 54.9$  Гц, 1H), 6.41 (с, 1H), 5.37 (т,  $J = 5.6$  Гц, 1H), 4.51 (д,  $J = 5.6$  Гц, 2H), 3.82 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  144.7, 144.5 (т,  $J = 28.7$  Гц), 112.0 (т,  $J = 231.4$  Гц), 102.9, 54.2, 36.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -110.8 (д,  $J = 54.9$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 44.45; Н, 4.97; N, 17.28. Знайдено: С, 44.26; Н, 4.60; N, 17.54.

**(5-(Дифлуорометил)-1-метил-1H-піразол-3-іл)метанол (3.25а)**. Цей регіоізомер був отриманий за методикою, зазначеною для речовини **3.23а**. Вихід 6.00 г (6 %) із 100 г інону **3.10а**. Жовта рідина, Т. кип. = 92–94 °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.26 (т,  $J = 53.7$  Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 5.11 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H), 4.38 (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 3.84 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  152.0, 135.7 (т,  $J = 27.1$  Гц), 109.3 (т,  $J = 232.8$  Гц), 105.1 (т,  $J = 3.2$  Гц), 56.9, 37.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -113.7 (д,  $J = 53.7$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 44.45; Н, 4.97; N, 17.28. Знайдено: С, 44.55; Н, 4.99; N, 17.45.

**5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-3-(дифлуорометил)-1-метил-1H-піразол (3.20а)**. Аналітичний зразок речовини був отриманий шляхом хроматографічного розділення 1 г суміші регіоізомерів **3.20а** та **3.24а** (градієнт гексан–МТБЕ). Безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.89 (т,  $J = 54.8$  Гц, 1H), 6.43 (с, 1H), 4.73 (с, 2H), 3.82 (с, 3H), 0.87 (с, 9H), 0.07 (с, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  144.0 (т,  $J = 28.8$  Гц), 143.0, 111.5 (т,  $J = 231.4$  Гц), 102.4, 55.6, 36.7, 25.5, 17.8, -5.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -110.9 (д,  $J = 54.8$  Гц). Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{OSi}$ : С, 52.15; Н, 8.02; N, 10.14. Знайдено: С, 52.46; Н, 7.77; N, 10.02.

**Загальна методика одержання кислот 2.11g, 3.26, 3.27, 3.36, та 3.37**. До охолодженого розчину відповідного спирту **2.8g,h, 3.17, 3.22** або **3.23** (0.10 моль) в 150 мл ацетону додають по краплинах при 0 °С розчин  $\text{CrO}_3$  (14.4 г, 0.144 моль) та концентрованої сульфатної кислоти (12.4 мл) у воді (50 мл), реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну

суміш концентрують у вакуумі, утворений залишок розчиняють в EtOAc (150 мл), розчин промивають водою (70 мл) та насиченим розчином NaCl, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, та концентрують у вакуумі з отриманням цільової сполуки.

**5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-карбонова кислота (3.26a).** Вихід 65.7 г (90 %) із 67.0 г речовини **3.17a**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 77–79 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7.03 (с, 1H), 6.95 (т, *J* = 52.8 Гц, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 164.9 (т, *J* = 30.2 Гц), 161.5, 157.0, 107.0 (т, *J* = 237.8 Гц), 105.0. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ –119.7. LC–MS (*m/z*): 118 (M – H<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: С, 36.83; Н, 1.85; N, 8.59. Знайдено: С, 36.75; Н, 1.59; N, 8.78.

**5-(Трифлуорометил)ізоксазол-3-карбонова кислота (3.26b).** Вихід 22.8 г (84 %) із 25.0 г речовини **3.17b**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 75–77 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.89 (ушир. с, 1H), 7.19 (с, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.8, 161.1 (кв, *J* = 43.8 Гц), 155.9, 117.4 (кв, *J* = 271.0 Гц), 106.3. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ –64.5. LC–MS (*m/z*): 136 (M – H<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: С, 33.17; Н, 1.11; N, 7.74. Знайдено: С, 32.94; Н, 0.84; N, 7.42.

**5-(Пентафлуороетил)ізоксазол-3-карбонова кислота (3.26d).** Вихід 9.45 г (74 %) із 12.0 г речовини **3.17d**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 114–116 °С (сублімує). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.77 (ушир. с, 1H), 7.78 (с, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 159.5, 158.4, 157.9 (т, *J* = 31.8 Гц), 117.9 (кв т, *J* = 286.2, 36.2 Гц), 109.4, 108.0 (т кв, *J* = 254.6, 41.0 Гц). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (470 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ –84.5 (с, 3F), –115.1 (с, 2F). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: С, 31.19; Н, 0.87; N, 6.06. Знайдено: С, 30.96; Н, 1.07; N, 6.43.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-карбонова кислота (2.11g).** Вихід 24.3 г (89 %) із 25.0 г речовини **2.8g**. Бежева тверда речовина, Т. пл. 111–112 °С (розкл.). Всі спектральні характеристики речовини, отриманої цим методом, відповідає описаним у розділі 4.2.

**3-(Трифлуорометил)ізоксазол-5-карбонова кислота (3.27b).** Вихід 18.1 г (86 %) із 19.4 г речовини **3.18b**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 68–70 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.72 (ушир. с, 1H), 7.85 (с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  164.2, 156.6, 155.4 (кв,  $J = 38.2$  Гц), 119.2 (кв,  $J = 271.2$  Гц), 106.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  –62.6. LC–MS ( $m/z$ ): 180 (M – H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: С, 33.17; Н, 1.11; N, 7.74. Знайдено: С, 33.52; Н, 0.99; N, 7.51.

**3-(1,1-Дифлуороетил)ізоксазол-5-карбонова кислота (3.27c).** Вихід 10.3 г (73 %) із 13.0 г речовини **3.18c**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 114–116 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.41 (ушир. с, 1H), 7.42 (с, 1H), 2.07 (т,  $J = 19.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  162.9, 161.6 (т,  $J = 33.0$  Гц), 157.1, 117.7 (т,  $J = 236.1$  Гц), 106.6, 23.1 (т,  $J = 25.4$  Гц).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  –86.4. LC–MS ( $m/z$ ): 176 (M – H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: С, 40.69; Н, 2.85; N, 7.91. Знайдено: С, 41.06; Н, 2.82; N, 8.07.

**2-(3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)оцтова кислота (3.27g).** Вихід 2.01 г (43 %) із 4.30 г речовини **2.8h**. Біла тверда речовина, Т. пл. = 90–92 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.25 (ушир. с, 1H), 6.76 (т,  $J = 53.5$  Гц, 1H), 6.56 (с, 1H), 3.96 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.0, 166.4, 159.2 (т,  $J = 30.1$  Гц), 108.9 (т,  $J = 237.1$  Гц), 101.0, 32.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  –115.7 (д,  $J = 53.5$  Гц). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: С, 40.69; Н, 2.85; N, 7.91. Знайдено: С, 40.89; Н, 2.58; N, 7.53.

**3-(Дифлуорометил)-1H-піразол-5-карбонова кислота (3.36a).** Вихід 40.8 г (82 %) із 45.5 г речовини **3.22a**. Біла тверда речовина, Т. пл. 175–177 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.75 (ушир. с, 2H), 7.04 (т,  $J = 54.5$  Гц, 1H), 6.98 (с, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  160.7, 146.3 (т,  $J = 27.0$  Гц), 137.2, 111.4 (т,  $J = 232.4$  Гц), 106.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  –111.7 (д,  $J = 54.5$  Гц). LC–MS ( $m/z$ ): 161 (M – H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 37.05; Н, 2.49; N, 17.28. Знайдено: С, 37.41; Н, 2.12; N, 17.11.

**3-(Дифлуорометил)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота (3.37a).** [122] Вихід 55.7 г (85 %) із 60.3 г речовини **3.23a**. Біла тверда речовина, Т. пл.

179–181 °C (літ. 180 °C)  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.62 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 7.00 (т,  $J = 54.4$  Гц, 1H), 4.11 (с, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  160.3, 144.1 (т,  $J = 28.6$  Гц), 134.8, 111.1 (т,  $J = 232.4$  Гц), 108.5, 39.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  –112.1. LC–MS ( $m/z$ ): 175 (M – H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 40.92; H, 3.43; N, 15.91. Знайдено: C, 40.78; H, 3.37; N, 16.12.

**1-Метил-3-(трифлуорометил)-1H-піразол-5-карбонова кислота (3.37b).** Вихід 26.2 г (81 %) із 30 г речовини **3.23b**. Біла тверда речовина, Т. пл. 130–132 °C (літ. 130–133 °C). Спектральні характеристики речовини відповідають літературним даним [123].

**Загальна методика одержання хлоридів 3.30 та 3.31.** До охолодженого розчину відповідного спирту **2.8g,h, 3.17, 3.18** (0.10 моль) в 150 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додають каталітичну кількість DMF (декілька крапель), та по краплинах при –10 °C додають SOCl<sub>2</sub> (8.71 мл, 0.12 моль), реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, утворений продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**3-(Хлорметил)-5-(трифлуорометил)ізоксазол (3.30b).** Вихід 44.1 г (64 %) із 62.0 г спирту **3.17b**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 37–39 °C, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.83 (с, 1H), 4.63 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  161.4, 159.6 (кв,  $J = 42.9$  Гц), 117.7 (кв,  $J = 270.2$  Гц), 105.2, 34.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  –65.4. Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>NO: C, 32.37; H, 1.63; N, 7.55; Cl, 19.11. Знайдено: C, 32.08; H, 1.32; N, 7.33; Cl, 19.51.

**3-(Хлорметил)-5-(пентафлуороетил)ізоксазол (3.30d).** Вихід 14.6 г (84 %) із 16.0 г спирту **3.17d**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 41–44 °C, 23 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.89 (с, 1H), 4.66 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  161.5, 159.2 (т,  $J = 31.9$  Гц), 118.1 (кв т,  $J = 286.2, 35.9$  Гц), 108.2 (т кв,  $J = 255.2, 41.3$  Гц), 107.0, 34.9.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  –84.8 (с, 3F), –115.8 (с, 2F). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>5</sub>NO: C, 30.60; H, 1.28; N, 5.95; Cl, 15.05. Знайдено: C, 30.28; H, 1.36; N, 5.83; Cl, 15.34.

**5-(Хлорметил)-3-(дифлуорометил)ізоксазол (3.31a).** Вихід 79.6 г (60 %) із 118 г спирту **2.8g**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 50–52 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.28 (т,  $J = 53.0$  Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 5.02 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169.9, 158.9 (т,  $J = 28.8$  Гц), 109.3 (т,  $J = 235.7$  Гц), 101.6, 33.9.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -116.9. GC-MS ( $m/z$ ): 167/169 ( $\text{M}^+$ ), 148/150 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 132 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClF}_2\text{NO}$ : С, 35.85; Н, 2.41; N, 8.36; Cl, 21.16. Знайдено: С, 36.24; Н, 2.13; N, 8.57; Cl, 21.11.

**Загальна методика одержання азидів 3.32 та 3.33.** До розчину відповідного хлориду **3.30** або **3.31** (0.10 моль) в 100 мл DMF додають  $\text{NaN}_3$  (19.5 г, 0.30 моль), реакційну суміш перемішують впродовж 14 год за кімнатної температури. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш виливають у крижану воду (200 мл), продукт екстрагують  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 75$  мл), екстракт промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 50$  мл), висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрують у вакуумі з отриманням цільової сполуки. Утворений продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**3-(Азидометил)-5-(дифлуорометил)ізоксазол (3.32a).** Речовина була отримана в дві стадії. Вихідний спирт **3.17a** (68.5 г, 0.46 моль) за загальною методикою синтезу речовин **3.30** та **3.31**, був перетворений на 3-(хлорметил)-5-(дифлуорометил)ізоксазол (**3.30a**), спроба очистки якого призвела до утворення 73.2 г продукту (безбарвна рідина, Т. кип. = 63–65 °С, 10 мбар). Чистота отриманого продукту була 90–95%, який без додаткової очистки був запущений у наступну стадію.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.72 (т,  $J = 53.5$  Гц, 1H), 6.67 (с, 1H), 4.59 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.3 (т,  $J = 30.9$  Гц), 161.1, 107.1 (т,  $J = 239.4$  Гц), 103.8 (т,  $J = 2.6$  Гц), 35.0.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -118.7. GC-MS ( $m/z$ ): 167/169 ( $\text{M}^+$ ), 148/150 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 132 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ), 116/118 ( $\text{M}^+ - \text{CHF}_2$ ).

За загальною методикою синтезу речовин **3.32** та **3.33** хлорид **3.30a** був перетворений на цільовий азид **3.32a**, очищений шляхом вакуумної перегонки. Вихід 60.0 г (75%) із 68.5 г спирту **3.17a**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 58–60 °С, 3.5 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.36 (т,  $J = 52.6$  Гц, 1H), 7.08 (с, 1H),

4.67 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  163.5 (т,  $J = 28.9$  Гц), 160.1, 107.5 (т,  $J = 236.6$  Гц), 104.8 (т,  $J = 3.5$  Гц), 44.6.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  -118.8. GC-MS ( $m/z$ ): 174 ( $\text{M}^+$ ), 155 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 146 ( $\text{M}^+ - \text{N}_2$ ), 132 ( $\text{M}^+ - \text{N}_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : С, 34.49; Н, 2.32; N, 32.18. Знайдено: С, 34.46; Н, 2.53; N, 31.99.

**3-(Азидометил)-5-(трифлуорометил)ізоксазол (3.32b)**. Вихід 34.3 г (79%) із 42.0 г речовини **3.30b**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 51–53 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.54 (с, 1H), 4.72 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  160.9, 157.5 (кв,  $J = 41.7$  Гц), 117.8 (кв,  $J = 269.8$  Гц), 106.5, 44.6.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  -64.4. GC-MS ( $m/z$ ): 192 ( $\text{M}^+$ ), 173 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 164 ( $\text{M}^+ - \text{N}_2$ ), 150 ( $\text{M}^+ - \text{N}_3$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ : С, 31.26; Н, 1.57; N, 29.17. Знайдено: С, 31.16; Н, 1.76; N, 29.14.

**3-(Азидометил)-5-(пентафлуороетил)ізоксазол (3.32d)**. Вихід 12.2 г (88%) із 13.5 г речовини **3.30d**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 59–61 °С, 23 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.83 (с, 1H), 4.54 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.1, 159.2 (т,  $J = 31.9$  Гц), 118.0 (кв т,  $J = 286.2, 35.9$  Гц), 108.2 (т кв,  $J = 255.2, 41.3$  Гц), 106.5, 45.4.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -84.8 (с, 3F), -115.7 (с, 2F). Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ : С, 29.77; Н, 1.25; N, 23.14. Знайдено: С, 29.53; Н, 1.62; N, 22.94.

**Загальна методика одержання амінів 3.28 та 3.29**. До розчину вихідного азиду **3.32** або **3.33** (0.10 моль) в 150 мл ТНФ, при 0 °С однією порцією додають  $\text{PPh}_3$  (28.1 г, 0.107 моль) і перемішують за цієї температури впродовж 2 год. Потім по краплинах додають  $\text{H}_2\text{O}$  (1.98 мл, 0.11 моль) при 0 °С, реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, утворений осад суспендують в 30 мл МТБЕ, осад фільтрують та промивають МТБЕ (2×30 мл), фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий продукт очищують шляхом вакуумної перегонки.

**(5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метиламін (3.28a)**. Вихід 38.1 г (76%) із 59.0 г речовини **3.32a**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 69–72 °С, 10 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.58 (с, 1H), 3.99 (с, 2H), 1.53 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.3, 163.3 (т,  $J = 30.6$  Гц), 107.2 (т,  $J = 238.8$  Гц), 102.8 (т,  $J = 2.3$  Гц), 37.7. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -118.5. LC-MS ( $m/z$ ): 149 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: С, 40.55; Н, 4.08; N, 18.91. Знайдено: С, 40.61; Н, 4.21; N, 18.65.

**(5-(Трифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метиламін (3.28b)**. Вихід 26.6 г (92%) із 33.5 г речовини **3.32b**. Жовта рідина, Т. кип. = 65–68 °С, 10 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.71 (с, 1H), 4.00 (с, 2H), 1.56 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.5, 158.9 (кв,  $J = 42.5$  Гц), 118.0 (кв,  $J = 270.1$  Гц), 104.4, 38.0. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -64.7. LC-MS ( $m/z$ ): 167 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: С, 36.16; Н, 3.03; N, 16.87. Знайдено: С, 35.96; Н, 2.98; N, 16.59.

**(5-(Пентафлуороетил)ізоксазол-3-іл)метиламін (3.28d)**. Вихід 8.62 г (84%) із 11.5 г речовини **3.32d**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 60–61 °С, 23 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.78 (с, 1H), 4.03 (с, 2H), 1.51 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.7, 158.2 (т,  $J = 31.5$  Гц), 118.1 (кв т,  $J = 286.2, 36.1$  Гц), 108.3 (т кв,  $J = 254.5, 40.9$  Гц), 106.2, 37.9. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -84.8 (с, 3F), -115.7 (с, 2F). LC-MS ( $m/z$ ): 217 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O: С, 33.35; Н, 2.33; N, 12.96. Знайдено: С, 33.56; Н, 2.37; N, 13.27.

**(3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)метиламін (3.29a)**. Речовина була отримана в дві стадії. За загальною методикою синтезу речовин **3.32** та **3.33** хлорид **3.31a** (78.5 г, 0.469 моль) був перетворений на цільовий азид **3.33a**, спроба очистки якого призвела до утворення 72.6 г продукту (безбарвна рідина, Т. кип. = 37–39 °С, 1 мбар). очищений шляхом вакуумної перегонки. Чистота отриманого продукту була близько 90%, він без додаткової очистки був запущений у наступну стадію. За загальною методикою синтезу речовин **3.28** та **3.29** азид **3.33a** був перетворений на амін **3.29a**. Вихід 52.0 г (75%) із 78.5 г речовини **3.31a**. Безбарвна рідина, Т. кип. = 70–72 °С, 10 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.34 (с, 1H), 3.97 (с, 2H), 1.50 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.9, 158.6 (т,  $J = 29.9$  Гц), 109.0 (т,  $J$

= 236.4 Гц), 97.4, 38.0.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -116.1. LC-MS ( $m/z$ ): 149 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 40.55; Н, 4.08; N, 18.91. Знайдено: С, 40.83; Н, 3.79; N, 18.67.

**5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-карбальдегід (3.34a).** До охолодженої суспензії РСС (7.50 г, 51.0 ммоль) та  $\text{SiO}_2$  (~ 20 г) у 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-10$  °С по краплинах додають розчин спирту **3.17a** (5.07 г, 34.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Реакційну суміш залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Утворений залишок повторно розчиняють в МТБЕ, фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Отриманий продукт очищують шляхом вакуумної перегонки. Вихід 2.15 г (43%). Безбарвна рідина, Т. кип. =  $40$ – $41$  °С, 30 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.17 (с, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.83 (т,  $J = 53.2$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  183.6, 165.3 (т,  $J = 31.3$  Гц), 161.8, 106.8 (т,  $J = 240.0$  Гц), 101.5 (т,  $J = 2.5$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -118.5 (д,  $J = 53.2$  Гц). GC-MS ( $m/z$ ): 147 ( $\text{M}^+$ ), 128 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ), 119 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 40.83; Н, 2.06; N, 9.52. Знайдено: С, 41.15; Н, 1.97; N, 9.44.

**3-(Дифлуорометил)ізоксазол-5-карбальдегід (3.35a).** Ця речовина була отримана за методикою, описаною для сполуки **3.34a**. Вихід 1.37 г (41%) із 3.38 спирту **2.8g**. Безбарвна рідина, Т. кип. =  $38$ – $40$  °С, 1 мбар.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.88 (т,  $J = 53.4$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.7, 166.7, 159.5 (т,  $J = 30.6$  Гц), 108.4 (т,  $J = 237.9$  Гц), 106.0.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -116.4. GC-MS ( $m/z$ ): 147 ( $\text{M}^+$ ), 128 ( $\text{M}^+ - \text{F}$ ). Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_2\text{NO}_2$ : С, 40.83; Н, 2.06; N, 9.52. Знайдено: С, 40.74; Н, 2.37; N, 9.42.

**1-(5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)етанон (3.34h).** До розчину спирту **3.17h** (1.00 г, 6.21 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (2.77 мл, 1.99 моль) та DMSO (2.20 мл, 31.1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл), в тоці аргону при  $0$  °С додають  $\text{Pu}\cdot\text{SO}_3$  (2.96 г, 18.6 ммоль). Після цього утворений розчин залишають набувати кімнатної

температури та перемішують впродовж 1 год. Реакційну суміш виливають у крижану воду (10 мл), органічну фазу відділяють та концентрують у вакуумі. Водну фазу екстрагують EtOAc (2×7 мл), екстракт об'єднують із залишком після концентрування, промивають насиченим розчином NaCl (7 мл), висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують крізь шар силікагеля та концентрують у вакуумі. Вихід 849 мг (86%). Безбарвна рідина, Т. кип. 68–69 °С, 8 мбар. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.92 (с, 1H), 6.78 (т, *J* = 53.4 Гц, 1H), 2.66 (с, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 190.9, 164.9 (т, *J* = 31.1 Гц), 161.8, 106.9 (т, *J* = 239.8 Гц), 102.7 (т, *J* = 2.5 Гц), 27.3. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ –118.8. GC–MS (*m/z*): 146 (M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>), 142 (M<sup>+</sup> – F). Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: С, 44.73; Н, 3.13; N, 8.69. Знайдено: С, 44.36; Н, 3.34; N, 9.01.

**Загальна методика одержання триазолів 3.38, 3.39 та 3.41.** До розчину вихідного азиду **3.32** або **3.33** (5.74 ммоль) в 10 мл CHCl<sub>3</sub>, додають відповідний алкін (6.60 ммоль) та Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (57.3 мг, 0.287 ммоль) і перемішують за кімнатної температури впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, утворений залишок розчиняють в 10 мл EtOAc, фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі.

**Метил 1-((5-(дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат(3.38).** Речовина була отримана із метилпропіолату (554 мг, 6.60 ммоль) та азиду **3.32a** (1.00 г, 5.74 ммоль). Вихід 1.17 г (79%). Біла тверда речовина, Т. пл. 89–91 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.95 (с, 1H), 7.33 (т, *J* = 52.6 Гц, 1H), 7.07 (с, 1H), 5.92 (с, 2H), 3.84 (с, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163.6 (т, *J* = 28.8 Гц), 160.6, 159.5, 138.9, 130.0, 107.4 (т, *J* = 236.6 Гц), 105.0 (т, *J* = 3.6 Гц), 51.8, 44.9. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ –118.8. LC–MS (*m/z*): 259 (M + H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: С, 41.87; Н, 3.12; N, 21.70. Знайдено: С, 41.99; Н, 2.77; N, 21.49.

**Етил 1-((3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат(3.39).** Речовина була отримана із етилпропіолату (712 мг, 7.27 ммоль) та азиду **3.33a** у дві стадії. За загальною методикою синтезу речовин

**3.32** та **3.33** хлорид **3.31a** (1.19 г, 7.11 ммоль) був перетворений на цільовий азид **3.33a**, спроба очистки якого призвела до утворення 1.10 г продукту (безбарвна рідина, Т. кип. = 37–39 °С, 1 мбар). очищений шляхом вакуумної перегонки. Чистота отриманого продукту була близько 90%, він без додаткової очистки був запущений у наступну стадію [3+2]-циклоприєднання із етилпропіолатом. Вихід 1.45 г (75%) із 1.19 г азиду **3.33a**. Біла тверда речовина, Т. пл. 103–105 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25 (с, 1H), 6.75 (т, *J* = 53.5 Гц, 1H), 6.58 (с, 1H), 5.81 (с, 2H), 4.42 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.40 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.3, 160.2, 159.1 (т, *J* = 30.0 Гц), 140.6, 128.3, 108.5 (т, *J* = 237.6 Гц), 101.6, 61.3, 45.0, 14.0. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ –116.4. LC–MS (*m/z*): 273 (M+ H<sup>+</sup>). Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: С, 44.12; Н, 3.70; N, 20.58. Знайдено: С, 44.28; Н, 3.58; N, 20.76.

**5-((1H-1,2,3-Триазол -1-іл)метил)-3-(дифлуорометил)ізоксазол (3.41).**

Речовина була отримана із триметилсилілацетилену (712 мг, 7.27 ммоль) та азиду **3.33a** у три стадії. За загальною методикою синтезу речовин **3.32** та **3.33** хлорид **3.31a** (1.19 г, 7.11 ммоль) був перетворений на цільовий азид **3.33a**, спроба очистки якого призвела до утворення 1.10 г продукту (безбарвна рідина, Т. кип. = 37–39 °С, 1 мбар). очищений шляхом вакуумної перегонки. Чистота отриманого продукту була близько 90%, він без додаткової очистки був запущений у наступну стадію [3+2]-циклоприєднання із триметилсилілацетиленом. Одержаний триазол **3.40** був розчинений у 15 мл суміші MeOH–H<sub>2</sub>O (9 : 1) та додають KHF<sub>2</sub> (247 мг, 3.16 ммоль), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 15 мл EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій хлориду (2×5 мл), фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Вихід 1.05 г (74%) із 1.19 г хлориду **3.31a**. Біла тверда речовина, Т. пл. 101–103 °С (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 6.74 (т, *J* = 53.5 Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 5.77 (с, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.0, 159.0 (т, *J* = 30.1 Гц), 134.4, 124.3, 108.6 (т, *J* = 237.5

Гц), 101.1, 44.7.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –116.3. LC–MS ( $m/z$ ): 201 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : С, 42.01; Н, 3.02; N, 27.99. Знайдено: С, 42.33; Н, 2.75; N, 28.11.

**1-((5-(Дифлуорометил)ізоксазол-3-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (3.42).** До розчину естеру **3.38** (1.10 г, 4.26 ммоль) в MeOH (11 мл) додають розчин NaOH (188 мг, 4.69 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1.9 мл), суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), реакційну суміш концентрують у вакуумі, утворений залишок розчиняють в 10 мл суміші EtOAc та води, додають  $\text{NaHSO}_4$  (562 мг, 4.69 ммоль), суміш струшують та розділяють фази. Водну фазу екстрагують EtOAc (5 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (5 мл), висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Вихід 862 мг (83%). Біла тверда речовина, Т. пл. 184–186 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13.15 (ушир. с, 1H), 8.84 (с, 1H), 7.33 (т,  $J = 52.6$  Гц, 1H), 7.07 (с, 1H), 5.90 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  163.6 (т,  $J = 28.7$  Гц), 161.6, 159.7, 140.1, 129.9, 107.5 (т,  $J = 236.6$  Гц), 105.1 (т,  $J = 3.6$  Гц), 44.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –118.2. LC–MS ( $m/z$ ): 243 ( $\text{M} - \text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ : С, 39.35; Н, 2.48; N, 22.95. Знайдено: С, 39.50; Н, 2.40; N, 22.59.

**5-((1H-1,2,3-Триазол-1-іл)метил)-4-хлор-3-(дифлуорометил)ізоксазол (3.43).** До охоложеного розчину триазолу **3.41** (0.50 г, 2.50 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), по краплинах додають  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (0.62 мл, 2.75 ммоль) при 0 °С, утворений розчин залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі. Вихід 493 мг (84%). Біла тверда речовина, Т. пл. 133–135 °С (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 6.77 (т,  $J = 52.4$  Гц, 1H), 5.77 (с, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.4, 155.7 (т,  $J = 28.8$  Гц), 134.5, 124.3, 108.3 (т,  $J = 239.4$  Гц), 107.9, 42.5.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –119.6. LC–MS ( $m/z$ ): 235/237 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). Розраховано для

$C_7H_5ClF_2N_4O$ : С, 35.84; Н, 2.15; N, 23.88; Cl, 15.11. Знайдено: С, 36.17; Н, 2.45; N, 24.06; Cl, 15.33.

**Етил 5-(дифлуорометил)ізоксазол-3-карбоксилат (3.44).** До розчину кислоти **3.26a** (1.50 г, 7.85 ммоль) у безводному EtOH (15 мл) додають конц.  $H_2SO_4$  (0.042 мл, 0.79 ммоль), і одержану суміш кип'ятять впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі, утворений залишок розчиняють в 15 мл EtOAc, промивають насиченим розчином  $NaHCO_3$  (5 мл) та насиченим розчином NaCl (5 мл), висушують над  $Na_2SO_4$ , фільтрують крізь шар силікагелю та концентрують у вакуумі. Вихід 1.62 г (92%). Безбарвна масляниста рідина, Т. кип. 46–49 °С, 1 мбар.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.41 (с, 1H), 7.40 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 4.39 (кв,  $J = 6.9$ , 2H), 1.33 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  165.0 (т,  $J = 29.1$  Гц), 158.9, 156.8, 107.6 (т,  $J = 237$  Гц), 106.0 (т,  $J = 3.6$  Гц), 62.6, 14.0.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -119.2. Розраховано для  $C_7H_7F_2NO_3$ : С, 43.99; Н, 3.69; N, 7.33. Знайдено: С, 44.04; Н, 3.33; N, 7.67.

**трет-Бутил 1-бензил-2-(5-(дифлуорометил)ізоксазол-3-карбоніл)-гідразин карбоксилат (3.47).** Естер **3.44** (1.55 г, 8.12 ммоль) та водний розчин  $N_2H_4$  (3.90 мл, 20% мас., 24.4 ммоль) розчиняють в EtOH (8 мл), і одержану суміш кип'ятять впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі, утворений залишок розчиняють в 8 мл THF. PhCHO (0.90 г, 8.53 моль) додають до розчину гідразиду **3.45**, після чого при 0 °С додають  $NaBH(OAc)_3$  (2.59 г, 12.2 моль). До отриманої суміші додають оцтову кислоту (0.974 г, 16.2 ммоль), розчин залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), отриманий розчин концентрують у вакуумі. Залишок розділяють в суміші 5 мл EtOAc та 5 мл води. Органічну фазу промивають насиченим розчином  $NaHCO_3$  (5 мл) та насиченим розчином NaCl (5 мл), висушують над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержану речовину **3.46** розчиняють 10 мл  $CH_2Cl_2$ ,

додають DMAP (0.23 г, 1.9 ммоль) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (2.24 мл, 9.74 ммоль). Реакційну суміш за кімнатної температури перемішують впродовж 14 год, після чого розчин промивають (4 мл), та насиченим розчином  $\text{NaCl}$  (4 мл). Органічний шар висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрують у вакуумі, одержану речовину очищують шляхом обернено-фазової хроматографії (елюент – градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ). Вихід 1.25 г (42%) із речовини **3.44** (1.55 г). Біла тверда речовина, Т. пл. 88–90 °С. Сполука існує у вигляді суміші ротамерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (с, 1H), 7.38 – 7.27 (м, 5H), 7.04 (с, 1H), 6.77 (т,  $J = 53.3$  Гц, 1H), 4.76 (с, 2H), 1.49 (с, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.0 (т,  $J = 31.5$  Гц), 157.0, 156.9, 154.5, 136.3, 128.8, 128.5, 128.0, 106.8 (т,  $J = 240.4$  Гц), 104.3, 82.5, 54.3 та 52.8, 28.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –117.95 (д,  $J = 53.3$  Гц) та –117.97 (д,  $J = 53.3$  Гц) та –118.01 (д,  $J = 53.3$  Гц). LC–MS ( $m/z$ ): 366 (M –  $\text{H}^+$ ). Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 55.58; Н, 5.21; N, 11.44. Знайдено: С, 55.81; Н, 5.58; N, 11.63.

**1-(4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл)-2-(3-(дифлуорометил)ізоксазол-5-іл)етанон (3.50)**. До розчину кислоти **3.27g** (645 мг, 3.64 ммоль) в THF (5 мл) додають CDI (708 мг, 4.38 ммоль), реакційну суміш за кімнатної температури перемішують впродовж 2 год. Потім до розчину додають 1-(3-хлорфеніл)піперазин **3.49** (788 мг, 4.00 ммоль), реакційну суміш за кімнатної температури перемішують впродовж 14 год. Отриманий розчин концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивають 5% водним розчином  $\text{HCl}$  (5 мл),  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл), та насиченим розчином  $\text{NaCl}$  (5 мл). Органічну фазу висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід 1.19 г (92%). Біла тверда речовина, Т. пл. 89–92 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19 (т,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.92 – 6.85 (м, 2H), 6.79 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.74 (т,  $J = 53.8$  Гц, 1H), 6.53 (с, 1H), 3.96 (с, 2H), 3.80 (с, 2H), 3.69 (с, 2H), 3.20 (с, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.2, 164.5, 159.0 (т,  $J = 29.8$  Гц), 151.7, 135.0, 130.2, 120.2, 116.3, 114.5, 109.0 (т,  $J = 237.1$  Гц), 100.5, 48.9, 48.6, 45.8, 41.8, 31.9.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –115.9. LC–MS

( $m/z$ ): 356/358 ( $M + H^+$ ). Розраховано для  $C_{16}H_{16}ClF_2N_3O_2$ : C, 54.02; H, 4.53; N, 11.81; Cl, 9.96. Знайдено: C, 54.22; H, 4.72; N, 11.64; Cl, 9.81.

**5-(2-(4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл)етил)-3-(дифлуорометил)ізоксазол (3.48).** До суспензії  $LiAlH_4$  (146 мг, 3.84 ммоль) в 10 мл THF, при 0 °C по краплинах додають  $TMSCl$  (0.51 мл, 4.00 ммоль), реакційну суміш перемішують впродовж 30 хв. Потім до утвореної суміші при -5 °C по краплинах додають розчин амиду **3.50** в 12 мл THF, розчин залишають набувати кімнатної температури та перемішують впродовж 14 год. Після завершення реакції (ЯМР-моніторинг), до реакційної суміші при 0 °C по краплинах додають  $H_2O$  (0.15 мл), потім при 10 °C по краплинах додають розчин  $NaOH$  (58.0 мг, 1.45 ммоль) в  $H_2O$  (0.15 мл), після чого додають ще одну порцію  $H_2O$  (0.42 мл). Утворений осад фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі. Одержану речовину очищують шляхом обернено-фазової хроматографії (елюент – градієнт  $CH_3CN-H_2O$ ). Вихід 810 мг (71 %). Біла тверда речовина, Т. пл. 78–81 °C.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.16 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.85 – 6.57 (м, 3H), 6.32 (с, 1H), 3.23 – 3.17 (м, 4H), 3.03 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.78 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.68 – 2.62 (м, 4H).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  174.2, 158.5 (т,  $J = 28.6$  Гц), 152.2, 133.8, 130.3, 118.0, 114.5, 113.6, 109.6 (т,  $J = 235.0$  Гц), 98.9, 54.8, 52.1, 47.6, 23.9.  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  -116.3. LC-MS ( $m/z$ ): 342/344 ( $M + H^+$ ). Розраховано для  $C_{16}H_{18}ClF_2N_3O$ : C, 56.23; H, 5.31; N, 12.29; Cl, 10.37. Знайдено: C, 55.85; H, 5.65; N, 12.14; Cl, 10.32.

## ВИСНОВКИ

В результаті дисертаційного дослідження розроблено ефективні синтетичні підходи до 3- та 5-флуоралкіл заміщених похідних ізоксазолу та піразолу.

1. Показано, що дифлуорометилнітрилоксид – це зручний реагент для прямого синтезу 3-CF<sub>2</sub>H-заміщених ізоксазолів. Він ефективно взаємодіє із активованими електроно-збагаченими та електроно-дефіцитними субстратами (алкінами, енамінами тощо). Таким чином можливе регіоселективне введення бажаних функціональних груп в положення 4 або 5 ізоксазолу.
2. Встановлено, що флуоровмісні іони можуть бути синтезовані із комерційно доступних прекурсорів (ацетиленові спирти, естери флуоровмісних карбонових кислот) із високими виходами на масштабах до 250 г за один синтетичний підхід. Вирішальний вплив на вихід реакції має застосування VF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, а також проміжок часу між введенням реагенту та початком реакції C-ацилювання.
3. Продемонстровано, що флуоровмісні іони виступають в якості активованих субстратів у реакціях із NH<sub>2</sub>OH, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> та MeNHNH<sub>2</sub>. Взаємодія в основному середовищі є регіоселективною і відбувається за механізмом спряженого 1,4-приєднання. Виражений індуктивний ефект флуоралкільної групи приводить до стабілізації 5-гідрокси-5-флуоралкіл ізоксазолінів. Стабільність первинних аддуктів також визначається впливом замісників. Виявлено, що карбонілдиімідазол (CDI) є ефективним дегідратуєчим агентом для синтезу 5-флуоралкіл ізоксазолів.
4. Показано, що регіоізомерні 3-флуоралкіл ізоксазоли можуть бути регіоселективно одержані із флуоровмісних іонів при каталізі солями Cu(I) та Cu(II). Виявлено, що сольова форма каталізатора значною мірою

впливає на виходи реакцій конденсації та циклізації відповідного ацетиленового оксима.

5. Продемонстровано, що розроблений підхід може бути використано для багатограмового синтезу різноманітних будівельних блоків на основі флуоровмісних 1,2-азолів шляхом хімічних перетворень спиртової групи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Catalán, J.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, No. 9, 1869–1874.
2. Sokolov, S. D. *Russ. Chem. Rev.* **1979**, 48 (3), 289–305.
3. Kamal, A.; Shaik, A. B.; Rao, B. B.; Khan, I.; Bharath Kumar, G.; Jain, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (40), 10162–10178.
4. Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Bhusare, S. R. *Arab. J. Chem.* **2019**, 12 (8), 2091–2097.
5. Küçükgülzel, G.; Şenkardeş, S. Recent Advances in Bioactive Pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97 (1), 786–815.
6. Pairas, G. N.; Perperopoulou, F.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *ChemMedChem* **2017**, 12 (6), 408–419.
7. Lamberth, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55 (9), 2035–2045.
8. Chikkula, K. V.; S., R. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, 9 (7), 13.
9. Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27 (5), 1309–1344.
10. Gonçalves, I. L.; Da Rosa, R. R.; Eifler-Lima, V. L.; Merlo, A. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16 (i), 175–184.
11. Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (12), 2583–2614.
12. Galenko, A. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Rostovskii, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84 (4), 335–377.
13. Pinho e Melo, T. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9 (10), 925–958.
14. Chakroborty, S.; Bhanja, C.; Jena, S. *Heterocycl. Commun.* **2013**, 19 (2), 79–87.
15. Walunj, Y.; Mhaske, P.; Kulkarni, P. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2021**, 18 (1), 55–77.
16. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs; John Wiley & Sons, Inc.: New York, USA, 2002.

17. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. Structure of Five-Membered Rings with Two or More Heteroatoms. *Handb. Heterocycl. Chem.* **2010**, 139–209.
18. 1,2-Azoles and 1,3-Azoles. In *Heterocyclic Chemistry at a Glance*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012; pp 107–121.
19. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*; CRC Press, 2020.
20. Hrib, N. J.; Jurcak, J. G.; Burgher, K. L.; Conway, P. G.; Hartman, H. B.; Kerman, L. L.; Roehr, J. E.; Woods, A. T. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (15), 2308–2314.
21. Kemp, D. S.; Cox, D. D.; Paul, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97 (25), 7312–7318.
22. Jeanguenat, A.; Durieux, P.; Edmunds, A. J. F.; Hall, R. G.; Hughes, D.; Loiseleur, O.; Pabba, J.; Stoller, A.; Trah, S.; Wenger, J.; Dutton, A.; Crossthwaite, A. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, 24 (3), 403–427.
23. Vinogradov, V. M.; Dalinger, I. L.; Starosotnikov, A. M.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50 (3), 464–469.
24. Burkhard, J. A.; Tchitchanov, B. H.; Carreira, E. M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (23), 5379–5382.
25. Korbonits, D.; M.-Bako, E.; Horvath, K. *Chem. Informationsd.* **1979**, 10 (28), 1984.
26. Korbonits, D.; Kanzel-Szvoboda, I.; Horváth, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 759–766.
27. Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T.. *Synlett* **2010**, No. 5, 777–781.
28. Jeyaveeran, J. C.; Praveen, C.; Arun, Y.; M Prince, A. A.; Perumal, P. T. *J. Chem. Sci.* **2016**, 128 (1), 73–83.
29. Muzalevskiy, V. M.; Nenajdenko, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (42), 7935–7946.
30. Short, K. M.; Ziegler, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (1), 75–78.

31. Li, X. T.; Lv, L.; Wang, T.; Gu, Q. S.; Xu, G. X.; Li, Z. L.; Ye, L.; Zhang, X.; Cheng, G. J.; Liu, X. Y. *Chem* **2020**, *6* (7), 1692–1706.
32. Hao, J.; Dehlinger, V.; Fivush, A. M.; Rudyk, H. C. E.; Britton, T. C.; Hollinshead, S. P.; Vokits, B. P.; Clark, B. P.; Henry, S. S.; Massey, S. M.; Peng, L.; Dressman, B. A.; Heinz, B. A.; Roberts, E. F.; Bracey-Walker, M. R.; Swanson, S.; Catlow, J. T.; Love, P. L.; Teepool, A. D.; Peters, S. C.; Simmons, R. M. A.; Iyengar, S.; McKinzie, D. L.; Monn, J. A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (5), 1249–1252.
33. Yuan, H.; Sun, Z. *Synlett* **2019**, *30* (16), 1904–1908.
34. Park, S. W.; Choi, H.; Lee, J. H.; Lee, Y. J.; Ku, J. M.; Lee, S. Y.; Nam, T. G. *Arch. Pharm. Res.* **2016**, *39* (3), 302–309.
35. Chu, J. W.; Trout, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (3), 900–908.
36. Ji, Z.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A.; Moskey, M. D.; Pease, L. J.; Stewart, K. D.; Yates, M.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (16), 4326–4330.
37. Liu, S.; Xu, L.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (3), 1596–1604.
38. Cabrera-Afonso, M. J.; Cembellín, S.; Halima-Salem, A.; Berton, M.; Marzo, L.; Miloudi, A.; Maestro, M. C.; Alemán, J. *Green Chem.* **2020**, *22* (20), 6792–6797.
39. Sammelson, R. E.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (7), 2225–2228.
40. Chalyk, B. A.; Sosedko, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Gavrilenko, K. S.; Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (47), 9152–9164.
41. Han, L.; Zhang, B.; Xiang, C.; Yan, J. *Synth.* **2014**, *46* (4), 503–509.
42. Tang, N.; Sheng, S. R.; Hu, Q. S.; Qu, H. E.; Cai, M. Z. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (22), 3279–3287.
43. Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (22), 6558–6561.
44. Chen, Z.; Zhang, Y.; Nie, J.; Ma, J. A. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 2120–2124.

45. Wang, L.; Huang, J.; Gong, X.; Wang, J. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (23), 7555–7560.
46. Belen'kii, L.; Grigor'ev, I. A.; Ioffe, S. L. *Nitrile Oxide, Nitrones & Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*; 2008.
47. Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (21), 8381–8383.
48. Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9* (3), 473–476.
49. Shennan, B. D. A.; Smith, P. W.; Ogura, Y.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (38), 10354–10360.
50. Thakur, S.; Das, A.; Das, T. *New J. Chem.* **2021**, *45* (26), 11420–11456.
51. Miyashita, M.; Awen, B. Z. E.; Yoshikoshi, A. *Chemistry Letters*. 1990, pp 239–242.
52. Kang, F. A.; Yin, C. L.; She, S. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (16), 5523–5527.
53. Denmark, S. E.; Stolle, A.; Dixon, J. A.; Guagnano, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (7), 2100–2101.
54. Tabolin, A. A.; Sukhorukov, A. Y.; Ioffe, S. L.; Dilman, A. D. *Synth.* **2017**, *49* (15), 3255–3268.
55. Kirar, E. P.; Grošelj, U.; Golobič, A.; Poagan, F.; Ričko, S.; Štefane, B.; Svete, J. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2018**, *73* (7), 467–480.
56. Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (32), 8596–8636.
57. Kumari, P.; Mishra, V. S.; Narayana, C.; Khanna, A.; Chakrabarty, A.; Sagar, R. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 1–16.
58. Sobenina, L. N.; Tomilin, D. N.; Gotsko, M. D.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron* **2014**, *70* (34), 5168–5174.
59. Hirota, K.; Kitade, Y.; Shimada, K.; Senda, S.; Maki, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, No. I, 1293–1297.
60. Cutrí, C. C. C.; Garozzo, A.; Siracusa, M. A.; Sarvá, M. C.; Tempera, G.; Geremia, E.; Pinizzotto, M. R.; Guerrera, F. *Bioorganic Med. Chem.* **1998**, *6* (12), 2271–2280.
61. Moon, S.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2021**, *23* (1), 49–53.

62. Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F.; Rossi, L.; Arcadi, A. *Synth.* **2016**, *48* (18), 3017–3030.
63. Zhang, Z. Z.; Chen, R.; Zhang, X. H.; Zhang, X. G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 632–642.
64. Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Baraldi, P. G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Gandolfi, C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (22), 4518–4524.
65. Castillo-Contreras, E. B.; Stahl, A. M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (15), 7250–7255.
66. Aschwanden, P.; Kværnø, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7* (25), 5741–5742.
67. Gorpinchenko, V. A.; Petrov, D. V.; Lozhkin, S. S.; Galkin, E. G.; Dokichev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45* (10), 1202–1207.
68. Bode, J. W.; Uesuka, H.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 395–398.
69. Jones, R. C. F.; Chatterley, A.; Marty, R.; Owton, W. M.; Elsegood, M. R. J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (6), 1112–1115.
70. Martorana, A.; Piccionello, A. P.; Buscemi, S.; Giorgi, G.; Pace, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (2), 491–496.
71. Serebryannikova, A. V.; Galenko, E. E.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (23), 15567–15577.
72. Huisgen, R.; Niklas, K. *Heterocycles* **1984**, *22* (1), 21.
73. Abou-Gharbia, M.; Moyer, J. A.; Patel, U.; Webb, M.; Schiehser, G.; Andree, T.; Haskins, J. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (5), 1024–1033.
74. Zimmermann, S.; Akbarzadeh, M.; Otte, F.; Strohmam, C.; Sankar, M. G.; Ziegler, S.; Pahl, A.; Sievers, S.; Kumar, K. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (68), 15498–15503.
75. Swallow, S. *Fluorine in Medicinal Chemistry*, 1st ed.; Elsevier B.V., 2015; Vol. 54.
76. Wishart, D. S.; Knox, C.; Guo, A. C.; Cheng, D.; Shrivastava, S.; Tzur, D.; Gautam, B.; Hassanali, M. *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36* (SUPPL. 1), 901–906.

77. Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (2), 797–804.
78. Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (12), 6119–6146.
79. MacÉ, Y.; Magnier, E. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 13, 2479–2494.
80. Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 650–682.
81. Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (28), 9542–9545.
82. Hock, K. J.; Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (95), 13783–13786.
83. Del'tsova, D. P.; Ananyan, E. S.; Gambaryan, N. P. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1971**, *20* (2), 296–299.
84. Garvey, D. S.; Wasicak, J. T.; Elliott, R. L.; Lebold, S. A.; Hettinger, A. M.; Carrera, G. M.; Lin, N. H.; He, Y.; Holladay, M. W.; Anderson, D. J.; Cadman, E. D.; Raszkievicz, J. L.; Sullivan, J. P.; Arneric, S. P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (26), 4455–4463.
85. M. I. Kemp (Pfizer), WO2008135830, 2009
86. B. Richard Bellenie, G. Charles Bloomfield, I. Bruce, A. J. Culshaw, E. C. Hall, G. Hollingworth, J. Neef, M. Spendiff, S. J. Watson (Novartis), WO2015162456, 2015
87. A. E. Minatti, J. D. Low, J. R. Allen, A. Amegadzie, J. Brown, M. J. Frohn, A. Guzman-Perez, P. E. Harrington, P. Lopez, V. Van Ma, N. Nishimura, W. Qian, S. Rumfelt, R. M. Rzasa, K. Sham, A. L. Smith, R. White, Q. Xue (Amgen), WO2014138484, 2014;
88. Kaneko, S.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (8), 2302–2312.
89. Gonçalves, R. S. B.; Dos Santos, M.; Bernadat, G.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2387–2394.
90. Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefeld, L.; Lui, N.; Vors, J. P.; Leroux, F. R. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *152*, 2–11.

91. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6984–7034.
92. Khutorianskyi, A.; Chalyk, B.; Borysko, P.; Kondratiuk, A.; Mykhailiuk, P. K. *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (27), 3935–3940.
93. Zimecki, M.; Bachor, U.; Maczyński, M. *Molecules* **2018**, *23* (10).
94. Sysak, A.; Obmińska-Mrukowicz, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 292–309.
95. Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; dos Santos, M. S.; Boechat, N.; Bernardino, A. M. R. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (21), 5891–5903.
96. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
97. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.
98. Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640.
99. Poh, J. S.; García-Ruiz, C.; Zúñiga, A.; Meroni, F.; Blakemore, D. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (25), 5983–5991.
100. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118* (1–2), 135–147.
101. Flores, A. F. C.; Piovesan, L. A.; Pizzuti, L.; Flores, D. C.; Malavolta, J. L.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (3), 733–740.
102. Obydenov, D. L.; Sosnovskikh, V. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51* (6), 503–513.
103. Topchiy, M. A.; Zharkova, D. A.; Asachenko, A. F.; Muzalevskiy, V. M.; Chertkov, V. A.; Nenajdenko, V. G.; Nechaev, M. S. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (27), 3750–3755.
104. Hebeisen, P.; Jensen, S. Z.; Matile, H.; Roever, S.; Wright, M. WO2012032018 (A1) - Heteroarylmethyl Amides, 2012.
105. Hebeisen, P.; Matile, H.; Roever, S.; Wright, M.; Jensen, S. Z. US2012065212 (A1) - Heteroarylmethyl Amides, 2012.
106. Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (16), 2049–2052.
107. Chapman, A. V.; Cook, M. J.; Katritzky, A. R.; Aabraham, M. H.; Danil De Namor, A. F.; Dumont, L.; Reisse, J. *Tetrahedron* **1978**, *34* (10), 1571–1575.

108. Desens, W.; Winterberg, M.; Büttner, S.; Michalik, D.; Saghyan, A. S.; Villinger, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2013**, *69* (16), 3459–3464.
109. 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. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (10), 2055–2070.
110. Hylse, O.; Maier, L.; Kučera, R.; Perečko, T.; Svobodová, A.; Kubala, L.; Paruch, K.; Švenda, J. A Concise Synthesis of Forskolin. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (41), 12586–12589.
111. Murarka, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2746–2749.
112. Ueda, M.; Ikeda, Y.; Sato, A.; Ito, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Tetrahedron* **2011**, *67* (25), 4612–4615.
113. Chen, W.; Wang, B.; Liu, N.; Huang, D.; Wang, X.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16* (23), 6140–6143.
114. Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (4), 1630–1637.
115. Liu, X.; Hong, D.; She, Z.; Hersh, W. H.; Yoo, B.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2018**, *74* (45), 6593–6606.
116. Chalyk, B. A.; Khutorianskyi, A.; Lysenko, A.; Fil, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Gavrilenko, K. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (23), 15212–15225.
117. Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, 2003.
118. Noda, H.; Amemiya, F.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (4), 3260–3269.
119. Guan, H.-P.; Tang, X.-Q.; Luo, B.-H.; Hu, C.-M. *Synthesis (Stuttg.)* **1997**, *1997* (12), 1489–1494.
120. Zeng, J. L.; Chen, Z.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4562–4565.
121. Schmitt, E.; Rugeri, B.; Panossian, A.; Vors, J. P.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4510–4513.

122. Herrera, A. G.; Schmitt, E.; Panossian, A.; Vors, J. P.; Pazenok, S.; Leroux, F. *R. J. Fluor. Chem.* **2018**, *214*, 17–23.

123. Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3523–3529.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### *Статті в міжнародних журналах*

1. A. Khutorianskyi, B. Chalyk, P. Borysko, A. Kondratiuk, P. K. Mykhailiuk. Difluoromethyl nitrile oxide (CF<sub>2</sub>HCNO): a neglected chemical reagent. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 3935-3940. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
2. B. A. Chalyk, A. Khutorianskyi, A. Lysenko, Yu. Fil, Yu. O. Kuchkovska, K. S. Gavrilenko, Iu. Bakanovych, Yu. S. Moroz, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko. Regioselective synthesis of functionalized 3- or 5-fluoroalkyl isoxazoles and pyrazoles from fluoroalkyl ynones and binucleophiles. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84* (23), 15212-15225. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
3. B. A. Chalyk, A. V. Khutorianskyi, B. V. Vashchenko, K. Danyleiko, A. Grynyova, A. O. Osipova, A. Kozytskiy, D. Syniuchenko, A. Tsymbaliuk, K. S. Gavrilenko, A. V. Biitseva, D. M. Volochnyuk, I. V. Komarov, O. O. Grygorenko. Reductive recyclization of sp<sup>3</sup>-enriched functionalized isoxazolines into α-hydroxy lactams. *J. Org. Chem.*, **2022**, *87* (2), 1001-1018 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).

### *Тези доповідей на конференціях*

4. Хуторянський А.В., Чалик Б.А., Гребенюк К.В., Михайлюк П.К. Дифлуороацетонітрилоксид: утворення та реакції [3 + 2]-

циклоприєднання. XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. Полтава, 2016. С.63. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*

5. A. Khutorianskyi, B. A. Chalyk, B. V. Vashchenko, O. O. Grygorenko, I. V. Komarov. Hydrogenative recyclization of  $sp^3$ -enriched isoxazolines into 3-hydroxy pyrrolidin-2-ones. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19-21 травня 2021 р. Київ, 2021. *(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).*