

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол № ____ засідання кафедри
Від «____» _____ 20__ року

**Регіоселективний синтез 5-(флуороалкіл)ізоксазолів із
функціоналізованих галогеноксимів**

випускна кваліфікаційна робота
бакалавра студентки спеціальності

102 Хімія

Філь Юлії Віталіївни

Науковий керівник, к.х.н, доцент

Грабчук Галина Петрівна

Оцінка захисту роботи

Київ 2021 р.

Анотація

У даній роботі розроблено методики синтезу функціоналізованих 5-(флуороалкіл)-ізоксазолів, що містять такі замісники як бром, етер, хлорометил, арил, алкіл та залишки Вос-похідних хіральных амінокислот.

Досліджено, що 5-(трифлуорометил)-ізоксазоли можна отримати з високими виходами у масштабі до 130 г реакцією [3+2]-циклоприєднання функціоналізованих хлорооксимів до 2-бromo-3,3,3-трифлуоропроп-1-ена.

Через комерційну недоступність 2-бromo-3,3-дифлуоропроп-1-ена та 2-бromo-3-флуоропроп-1-ена для синтезу 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів та 5-(флуорометил)-ізоксазолів запропоновано інші методи синтезу, а саме: реакцію дезоксифлуорування з MorphDAST та реакцію Фількенштейна відповідно. Запропоновані методи є регіоселективними, безметалевими та проходять з високими виходами.

Структуру модельної сполуки було додатково підтверджено методом рентгеноструктурного аналізу. Структура інтермедіату реакції – bromo-ізоксазоліну – була вивчена методами ЯМР та LCMS.

Для демонстрації синтетичного потенціалу розроблених методів було отримано похідні флуоровмісних ізоксазолів, а саме відповідні спирт, кислоту та алкілхлорид. Також було отримане флуороване похідне інгібітора цАМФ ESI-09.

Усі отримані речовини були досліджені методами ^1H , ^{13}C та ^{19}F ЯМР спектроскопії та мас-спектроскопії (LC/MS (CI) та/або GC/MS(EI))

Зміст

Вступ.....	4
1.1 Лікарські препарати, що містять ізоксазолне кільце.....	5
1.2 Синтез флуороалкіл ізоксазолів	9
Розділ 2. Експериментальна частина	12
2.1 Загальні відомості	12
2.2 Синтез 5-(трифлуорометил)-ізоксазолів.....	13
2.3 Функціоналізація 5-(флуорометил)-ізоксазолів	16
2.4 Синтез 5-(флуорометил)-ізоксазолів реакцією Фількенштейна	18
2.5 Синтез 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів	19
2.6 Приклад використання у медичній хімії	20
Висновки	21
Список використаних джерел.....	22
Додатки.....	28

Вступ

Актуальність. Ізоксазольне ядро є важливим компонентом ряду лікарських засобів. Зокрема, воно входить до складу активних проти пеніцилін-резистентних бактерій антибіотиків. Властивості цих та інших лікарських засобів можуть бути покращені шляхом повної або часткової заміни протонів на фтор. Така заміна впливає на метаболізм препарату, його проникність крізь мембрани, тому необхідні ефективні способи синтезу фторованих сполук з ізоксазольним ядром.

Мета дослідження. Метою даної роботи є розробка методів синтезу 5-(флуороалкіл)-ізоксазолів з різними функціоналізованими аліфатичними та ароматичними замісниками, а також подальша функціоналізація отриманих сполук.

Об'єкт дослідження. Синтез функціоналізованих 5-(флуороалкіл)-ізоксазолів.

Предмет дослідження. Регіоселективні безметалеві методи синтезу функціоналізованих 5-(флуороалкіл)-ізоксазолів реакцією [3+2] циклоприєднання, дезоксифлуорування та Фількенштейна.

Ключові слова: безметалеві методи синтезу, 5-(флуороалкіл)-ізоксазоли, синтез, ізоксазольне ядро.

Розділ 1. Огляд літератури

1.1 Лікарські препарати, що містять ізоксазолне кільце

Ізоксазолне кільце було визнано важливим гетероциклічним компонентом для органічного синтезу та медичної хімії.¹⁻³ Зокрема, майже два десятки фармацевтичних препаратів, що містять фрагмент 3- або 5-метилізоксазолу, були затверджені FDA на сьогодні, і багато інших досягли різних фаз клінічних досліджень (наприклад, β -лактамі антибіотики^{4,5}, сульфаніламідні антибактеріальні препарати⁶, антидепресанти⁷, протиревматичні препарати⁸, протизапальні⁹, протівірусні¹⁰, або гіпоглікемічні засоби¹¹, фунгіциди¹² та інші класи)^{13,14}(рис. 1.1.1).

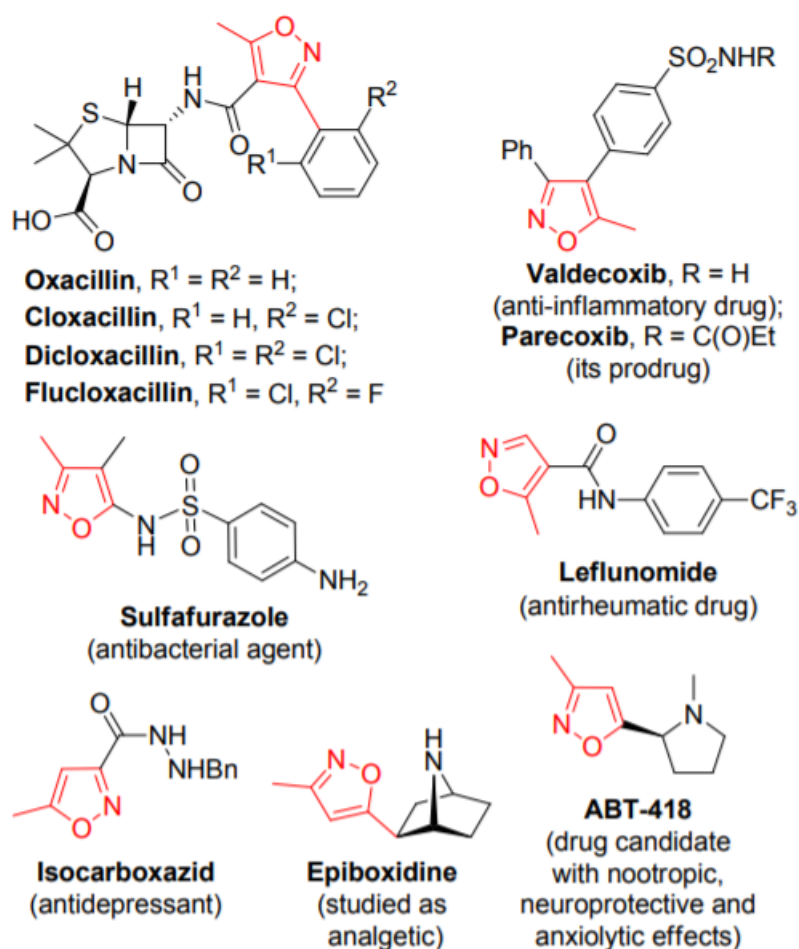


Рис. 1.1.1 Біологічно активні сполуки, що містять 3- або 5-метилізоксазол

Оксацилін¹⁴, клоксацілін, диклоксацілін та флуклоксацілін – це β -лактамі антибіотики вузького спектру дії з пеніцилінового ряду, розроблені компанією Beecham (1950-1960-ті роки). Вони стійкі до дії пеніцилінази (β -

лактамази), тому використовується для лікування пеніцилін-резистентних стафілококових інфекцій (менінгіт, ендокардит, сепсис, остеомієліт, пневмонія, абсцеси, інфекції сечовидільних шляхів, тонзиліт). Механізм дії цих лікарських засобів полягає в пригніченні утворення клітинної стінки бактерій. Ці препарати також інгібують зшивання між лінійними полімерними ланцюгами пептидоглікану, які складають головний компонент клітинної стінки грампозитивних бактерій. Наявність ізоксазольної групи у бічному ланцюзі ядра пеніциліну сприяє стійкості до β -лактамаз, оскільки вони чутливі до стеричних перешкод бічного ланцюга. Таким чином, препарат здатний зв'язуватися з білками, що зв'язують пеніцилін, та інгібувати зшивання пептидогліканів, але не здатний зв'язуватися та інактивуватися β -лактамазами.

Вальдекоксиб та парекоксиб⁹ – це нестероїдні протизапальні препарати, селективні інгібітори циклооксигенази-2, розроблені компанією G. D. Searle & Company (1995р). Вони використовуються для лікування ревматоїдного та остеоартрита.

Сульфафуразол¹¹ – це антибактеріальний засіб з групи сульфаніламідних препаратів. Препарат є структурним аналогом пара-амінобензойної кислоти. Він має бактеріостатичну дію, що полягає у порушенні синтезу мікроорганізмами фолієвої кислоти та блокуванні засвоєння пара-амінобензойної кислоти. До препарату чутливі: малярійний плазмодій, токсоплазма, пневмоцисти; бактерії *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, стафілококи, клебсієлли, стрептококи, *Brucella spp.*, лістерії, *Nocardia spp.*

Лефлуномід⁸ – це базисний імуносупресивний протиревматичний препарат, розроблений компанією Sanofi Aventis (1998р). Активним метаболітом препарату є терифлуномід (рис.1.1.2). Механізм його дії полягає в інгібуванні ферменту дигідрооротатдегідрогенази, внаслідок чого гальмується синтез піримідинових нуклеотидів у Т-лімфоцитах, що призводить до інгібування їхньої проліферації та зниження імунної відповіді.

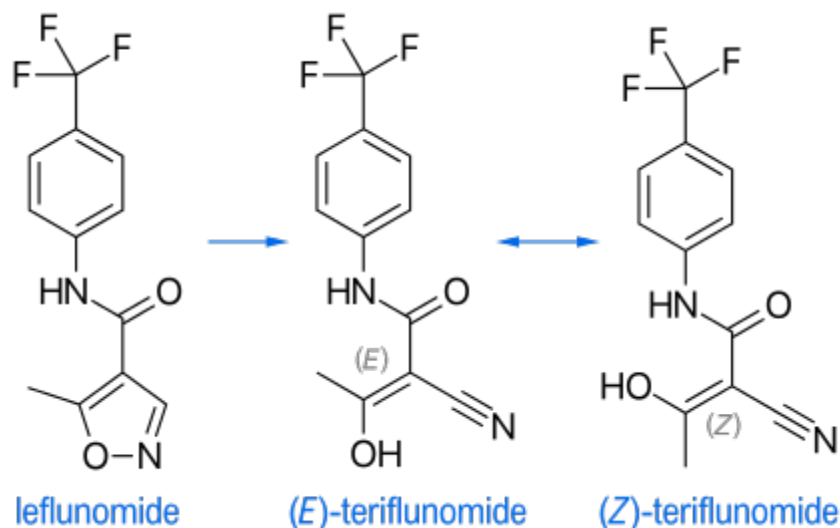


Рис. 1.1.2 Активний метаболіт лефлуноміда

Ізокарбоксамід⁷ – це незворотній неселективний інгібітор MAO гідразинового ряду, що використовується як антидепресант. Розроблений компанією Validus pharms Inc (1959р) Механізм дії полягає в незворотньому зв'язуванні препарату з MAO, що призводить до підвищення концентрації моноамінів у синаптичній щіліні.

Епібоксидин та АВТ-418¹³ – це кандидати у лікарські засоби, антагоністи нікотинних ацетилхолінових рецепторів.

Селективне фторування біоактивних молекул є поширеною стратегією при розробці нових препаратів для підвищення фармацевтичної ефективності, періоду напіввиведення та біодоступності^{15,16}. Ця тенденція помітна через постійне збільшення кількості вже затверджених лікарських засобів або кандидатів у лікарські засоби, які вступають у клінічні випробування.

Введення фтору в біоактивну молекулу призводить до зміни ряду її характеристик, що впливає на її властивості як лікарського засобу. Зокрема, це може впливати на ліпофільність, конформацію, метаболізм молекули, її здатність проникати через мембрани клітин. З метою запобігання небажаних метаболічних шляхів, на фтор заміщують атом водню, що блокує потенційне місце окиснення субстрату. Цьому також сприяють невеликий радіус атома фтору та висока міцність зв'язку С-Ф. Цікавим є й те, що електронні властивості зв'язку С-Ф дозволили йому ефективно імітувати функціональність карбонілу,

гідроксилу або нітрилу, хоча цей ефект сильно залежить від обраного субстрату. Часткове фторування метильних груп може призвести до поляризації зв'язку С-Н, що дозволяє йому функціонувати як донор Н-зв'язку (рис.1.1.3).

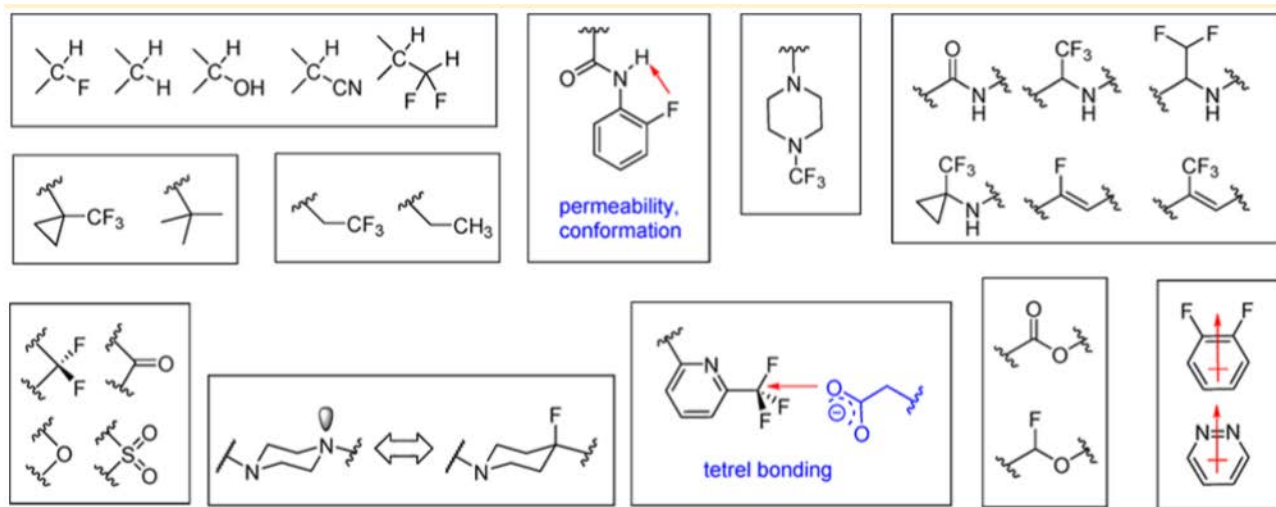


Рис. 1.1.3 Біоізостеризм зв'язку С-Ф.

Таким чином, специфічна емуляція функціональних можливостей базується скоріше на біоізостеричному, а не на ізостеричному взаємозв'язку, що може додати елемент непередбачуваності до застосування фторованих похідних в розробці лікарських засобів. Навіть якщо існує певна ступінь передбачуваності при розробці біоактивних флуороорганічних сполук, медхіміки все одно повинні синтезувати велику кількість похідних поки остаточно не буде досягнута бажана молекула. Крім того, доступ до бажаної флуоровмісної молекули може бути непростим із синтетичних причин, тому іноді вибір кандидата у лікарські засоби є результатом балансу між оптимальною біологічною активністю та доступністю синтетичних речовин.

1.2 Синтез флуороалкіл ізоксазолів

Введення атомів фтору в алкільні замісники є одним з найпотужніших інструментів проектування у відкритті ліків. Така модифікація часто покращує фізико-хімічні характеристики та фармакокінетичні властивості сполук. Тому не дивно, що синтез заміщених флуороалкіл ізоксазолів викликав значний інтерес.

Класичний підхід до синтезу цих сполук базується на реакції гетероциклізації фторованих 1,3-біс-електрофілів та гідроксиламіну (схема 1, A)¹⁷⁻²³. Подібний метод включає конденсацію оксимів, що піддаються енолізації, з трифторацетатами (схема 1, B)²⁴. Крім цього описано дезоксифлуорвання кисневмісних ізоксазолів, наприклад спиртів або альдегідів (схема 1, C)^{25,26}. Альтернативний підхід включає [3+2] циклоприєднання²⁷⁻³² заміщених флуороалкілами алкенів³³⁻³⁵, алкінів³⁵⁻³⁷ або здатних до енолізації кетонів³⁸⁻⁴⁰ і генерує оксиди нітрилу *in situ* (Схема 1.2.1, D).

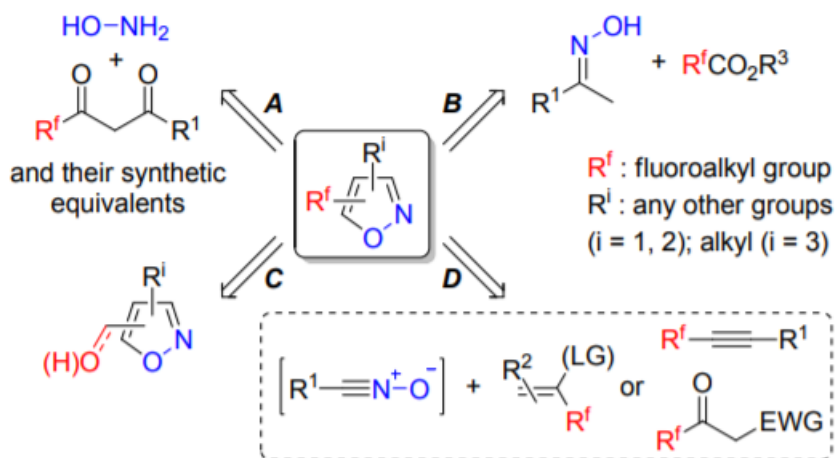


Схема 1.2.1 Відомі підходи до синтезу флуороалкіл заміщених ізоксазолів

Багато прикладів вищезгаданих [3+2] циклоприєднань не були регіоселективними в зареєстрованих умовах⁴¹⁻⁴⁵. В інших випадках, коли 5-(флуороалкіл) ізоксазоли були бажаними продуктами, спостережувана регіоселективність призвела до цільових сполук лише як побічних продуктів^{35,37}. Більше того, зазвичай демонструється обмежений обсяг субстратів, часто включаючи лише нітрил оксиди з ароматичними замісниками.

Регіоселективність реакції можна контролювати, використовуючи в якості вихідних речовин алкени, що несуть відхідну групу (наприклад, бромо- або діалкіламінозамісники)⁵¹. На сьогоднішній день лише кілька прикладів подібних реакцій з трифлуорометилзаміщеними субстратами були описані в літературі, обмежуючись простими алкіл- або бензонітрилоксидами та α,β -ненасиченими ефірами (схема 1.2.2)^{33,34}

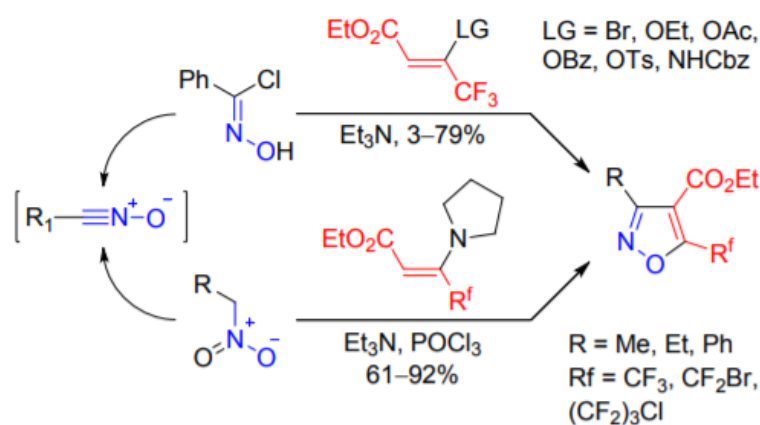


Схема 1.2.2. Синтез 5-флуороалкіл ізоксазолів через 3+2 циклоприєднання

Розглянемо деякі приклади синтезів біологічно активних похідних флуороалкіл ізоксазолу.

Для подальших досліджень був отриманий потенційний агоніст S1P1-рецептора, що містить CF₃-ізоксазол (BMS-520, схема 1.2.3)³⁵

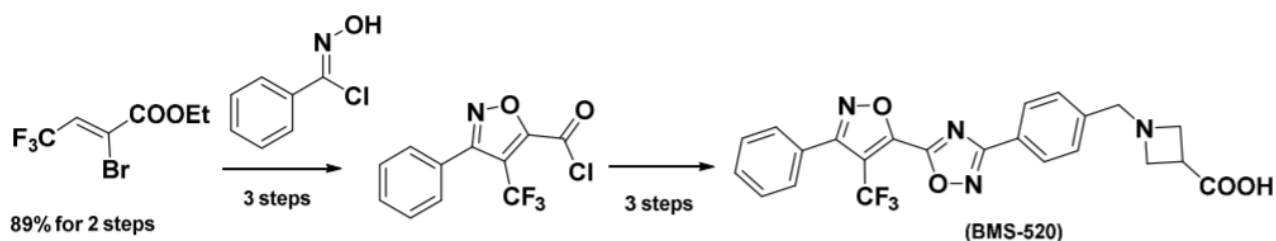


Схема 1.2.3 Синтез BMS-520

Методом Ru-каталізованого 1,3-диполярного циклоприєднання були отримані інгібітори циклооксигенази 2 – похідні вальдекоксибу (схема 1.2.4)³⁶

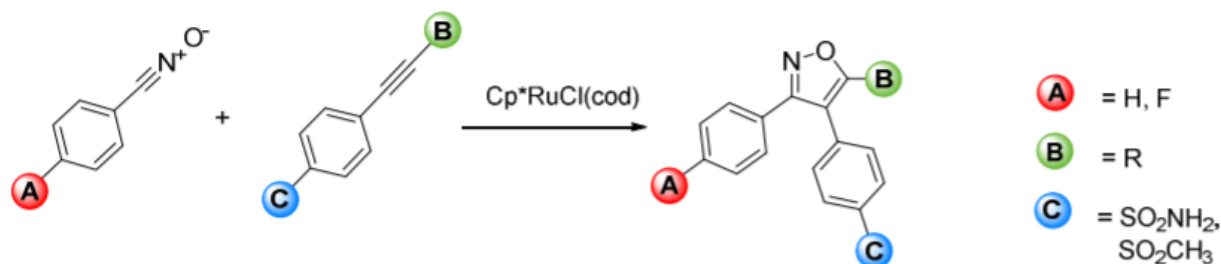
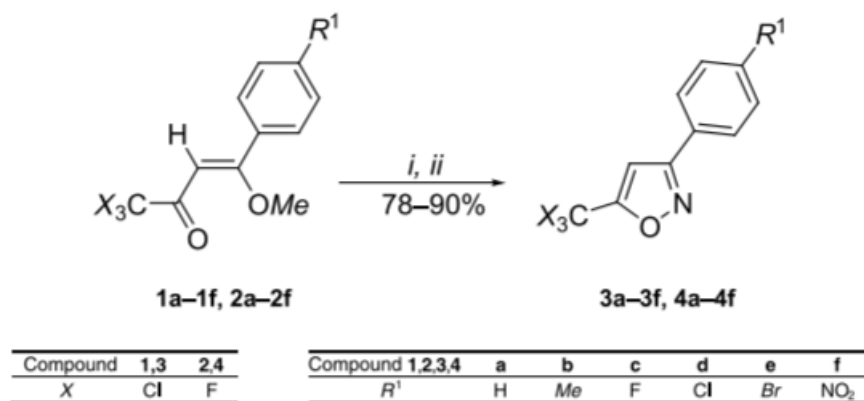


Схема 1.2.4 Синтез похідних вальдекоксибу

Також був отриманий ряд речовин, що *in vitro* виявили значну протигрибкову (Cryptococcus) активність²² (схема 1.2.5)



(i) NH₂OH · HCl, MeOH, Py, MW, 100 W, 70°C, 2.2 bar, and 6 min; and (ii) H₂SO₄ conc., MW, 100 W, 80°C, 3.5 bar, and 10 min

Схема 1.2.5 Похідні 5-CF₃-ізоксазолу з протигрибковою активністю.

Отже, виходячи з наведених вище даних можна зробити висновок, що синтез та дослідження флуороалкіл заміщених аналогів вже відомих лікарських засобів або синтез нових фторованих похідних ізоксазолу є перспективними напрямками у сучасній медичній хімії. Подальші дослідження в цьому напрямі лімітовані лише наявністю відповідних похідних. Тож розробка нових ефективних синтетичних підходів для їх отримання є актуальною темою для дослідження.

Розділ 2. Експериментальна частина

2.1 Загальні відомості

Розчинники очищали за стандартними процедурами.⁶³ Вихідні речовини 1a – p, 2, 4, 44–47, 54 та 55 купували з комерційних джерел. Аналітичну ТШХ проводили з використанням пластин на силікагелі. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) як нерухомої фази. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C реєстрували на ЯМР-спектрометрі при 500 МГц для протонів та 126 МГц для вуглецю або при 400 МГц для протонів та 101 МГц для вуглецю. Хімічні зсуви наведені в ppm від TMS як внутрішнього стандарту. Мас-спектри реєстрували на приладі LCMS (хімічна іонізація (CI)) та приладі GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Препаративну флеш-хроматографію проводили на хроматографі, використовуючи 40г колонки. Оптичні обертання вимірювали на поляриметрі в MeOH (для гідрохлоридів амінів) або CHCl_3 (у всіх інших випадках) за допомогою 1-дм кювети; значення оптичного обертання наведені в 10^{-1} град $\text{см}^2\text{г}^{-1}$; концентрації (c) вказані в ммоль/л, довжина хвилі 589 нм при 20°C. Енантімерний надлишок та час утримання (tR) визначали для основного сигналу за допомогою ВЕРХ.

1i		3i	85
1j		3j	81
1k		3k	94
1l		3l	95
1m		3m	57
1n		3n	40
1o		3o	42

Табл. 2.2.1 Синтез 5-(трифлуорометил)-ізоксазолів

Сполука **2** розглядається як синтетичний еквівалент 3,3,3-трифлуоропроп-1-іна, який є важкодоступним та незручним для використання у лабораторії через низьку температуру кипіння (-48...-47°C).

Також наведене вище перетворення було проведене у менш полярному розчиннику – дихлорометані. У цьому розчиннику за ніч при к.у спочатку утворювався ізоксазолін **5**, що був окремо виділений та охарактеризований. Через тиждень він перетворювався у відповідний ізоксазол **6**. Цю сполуку також можна отримати за стандартною методикою в етилацетаті з виходом 61%. (схема 2.2.1)

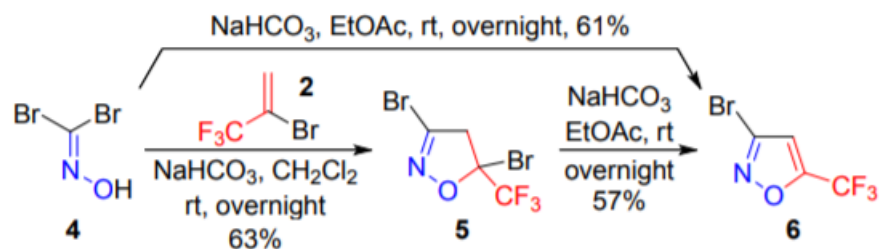


Схема 2.2.1 Синтез 3-бромо-5-трифлуорометил-ізоксазолу

Структура сполуки **3h** додатково була підтверджена даними рентгеноструктурного аналізу (рис 2.2.1)

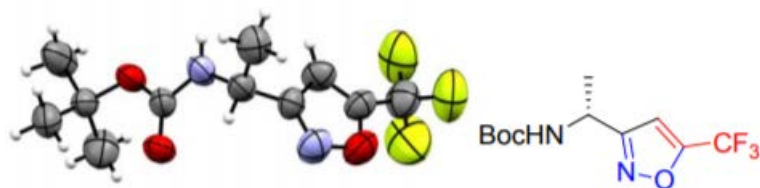


Рис 2.2.1 Структура сполуки **3h**

Регіоселективність процесу визначається стеричними та/або електронними чинниками. Перехідний стан TS1, що призводить до утворення 3,4-дизаміщеного ізоксазоліну **7** та ізоксазолу **8**, є невігідним порівняно з TS2 через стеричне відштовхування між замісником R, атомом брому та трифлуорометильною групою (схема 2.2.2).

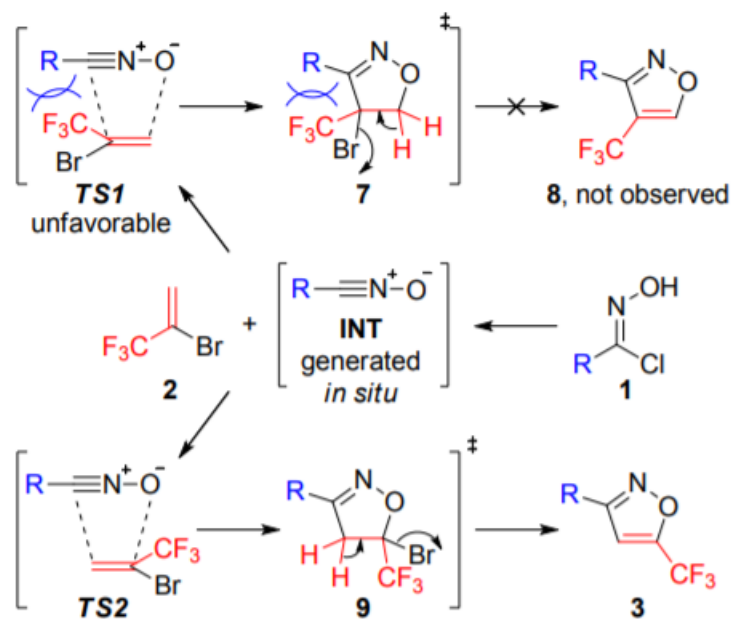


Схема 2.2.2 Ймовірний механізм реакції між **1** та **2**

2.3 Функціоналізація 5-(флуорометил)-ізоксазолів

Зі сполуки **3a** було отримано відповідну кислоту **10**, спирт **11** та алкілхлорид **12**, що відносяться до найбільш цікавих для медичної хімії класів органічних сполук (схема 2.3.1).

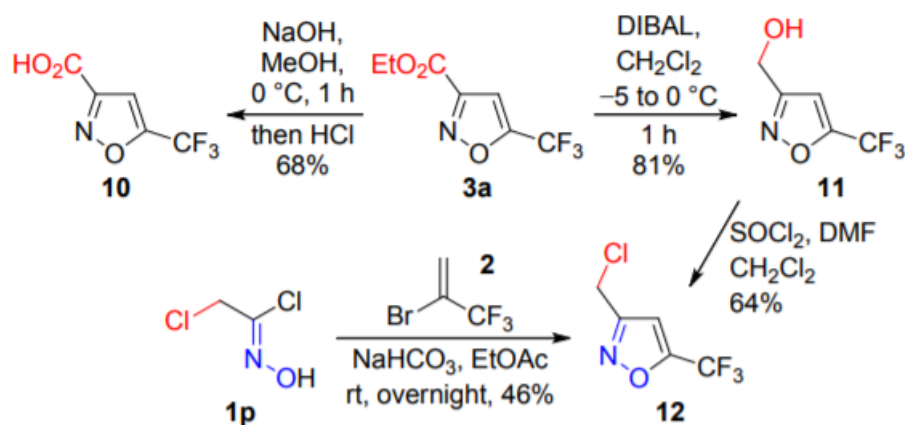


Схема 2.3.1 Синтез білдинг-блоків 10-12

Методика синтезу **10**: естер **3a** (335 ммоль, 1 екв) розчиняли в метанолі (700 мл, 0.5М розчин естеру), охолоджували до 0°C. До цього розчину повільно прикапували розчин NaOH (350 ммоль, 1.05 екв) у метанолі (60 мл, 5.75М розчин). Реакція є дуже екзотермічною. Через 1 год при к.у реакційну суміш упарювали досуха (залишки метанола призводять до зворотної реакції) та додавали 50мл 6М HCl. Отриманий продукт екстрагували дихлорометаном, сушили над Na₂SO₄ та упарювали.

Методика синтезу **11**: естер **3a** (10 гр, 47.8 ммоль) розчиняли в дихлорометані (150 мл), охолоджували до -5°C та прикапували DIBAL (17.8 мл, 0.1 ммоль). Через 1год при 0°C до реакційної суміші додавали 50мл 6М HCl. Осад, що випав, фільтрували, а фільтрат упарювали.

Методика синтезу **12**:

Метод А: хлорооксим **1p** (146гр, 1.14 ммоль) розчиняли в етилацетаті (3л) та при інтенсивному перемішуванні додавали 2-бromo-3,3,3-трифлуоропроп-1-ен (600 гр, 3.43 ммоль) та NaHCO₃ (316 гр, 3.76 ммоль). Реакційну суміш лишали на ніч, потім фільтрували через тонкий шар силікагелю та упарювали.

Метод В: до розчину спирту **11** (4.6гр, 27.5ммоль) у дихлорметані при до -5°C додавали каталітичну кількість ДМФ (4мг) та прикапували SOCl₂ (2.3мл, 31.6мл). Через 10год реакційну суміш упарювали.

Також з Вос-похідних **3f-m** були отримані відповідні гідрохлориди амінів (**3f·HCl – 3m·HCl**). (схема 2.3.2)

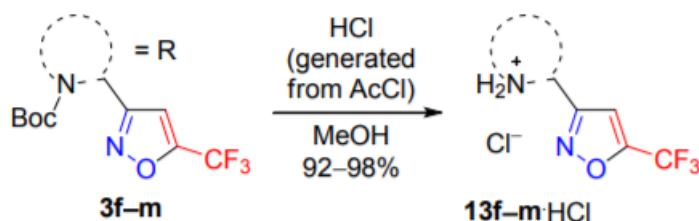


Схема 2.3.2 Синтез гідрохлоридів амінів **13f-m·HCl**

Виходи цього перетворення наведені у таблиці 2.3.1

Вос-похідне	R	Продукт	Вихід,%
3f	BocHN	3f·HCl	95
3g	BocHN	3g·HCl	93
3h	BocHN	3h·HCl	92
3i	BocHN	3i·HCl	51
3j	BocN	3j·HCl	95
3k		3k·HCl	97
3l		3l·HCl	98
3m	BocN	3m·HCl	92

Табл. 2.3.1 Виходи гідрохлоридів амінів **13f-m·HCl**

Загальна методика синтезу **13f-m·HCl**: N-Вос амін **3** (4.8 ммоль, 1 екв) розчиняли в метанолі (9 мл, 0.53М р-н) та при 0°C прикапували ацетилхлорид (412 мкл, 5.8 ммоль, 1.2 екв). Проходження реакції контролювали методом

ЯМР. Після проходження реакції, реакційну суміш упарювали та кристалізували з ацетонітрилу (1мл).

2.4 Синтез 5-(флуорометил)-ізоксазолів реакцією Фількенштейна

Через те, що пропаргіл флуорид є важкодоступним, була розроблена двостадійна методика синтезу 5-(флуорометил)-ізоксазолів. На першій стадії синтезували 5-(бромометил)-ізоксазол з комерційно доступного пропаргіл броміду, а потім проводили реакцію Фількенштейна.(схема 2.4.1)

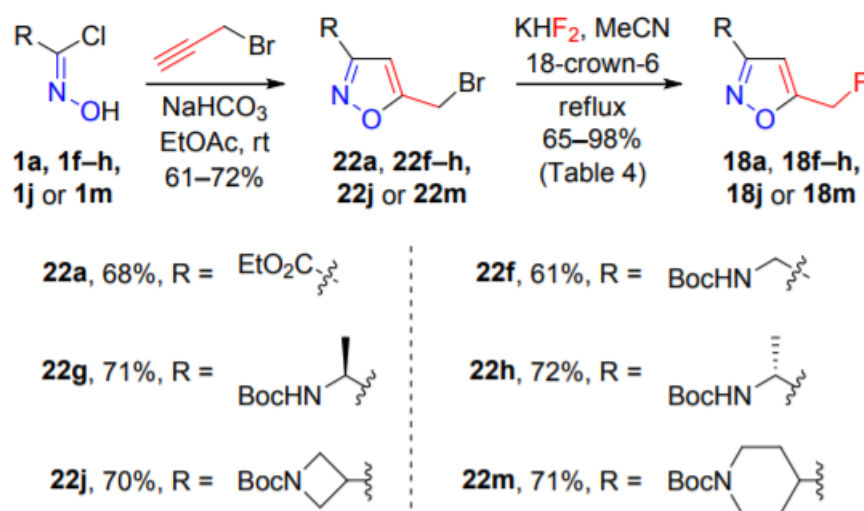


Схема 2.4.1 Синтез 5-(флуорометил)-ізоксазолів реакцією Фількенштейна

Загальна методика синтезу **22**: хлорооксими **1** (2.23 ммоль) розчиняли у 10 мл етилацетату, при к.у додавали свіжеперегнанний пропаргіл бромід (343 мг, 2.9 ммоль) та NaHCO_3 (318 мг, 3.71 ммоль), лишали на ніч. Після проходження реакцій суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю та упарювали.

Загальна методика синтезу **18**: до розчину броміду **22** (15ммоль, 1 екв) у ацетонітрилі (10мл, 1.5М р-н) додавали при к.у KHF_2 (22.5ммоль, 1.5 екв) та 18-crown-6 (75 мкмоль, 0.005 екв). Через 10 год суміш упарювали, розчиняли в етилацетаті, осад фільтрували, а фільтрат упарювали.

2.5 Синтез 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів

Виходячи з комерційно доступного пропаргілового спирту було розроблено тристадійну методику синтезу 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів. (схема 2.5.1)

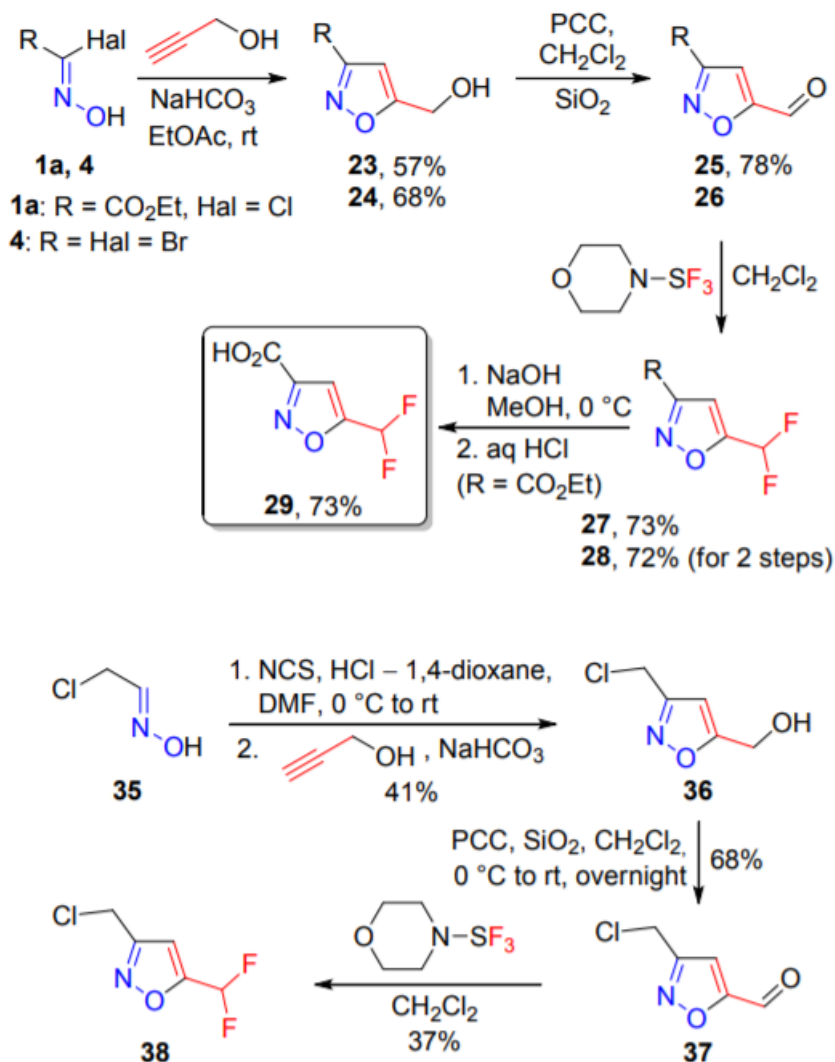


Схема 2.5.1 Синтез 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів

Сполуки **23**, **24**, **29** та **36** були синтезовані за стандартними методиками.

Методика окиснення з PCC: PCC (12.1гр, 1.5 екв) та SiO₂ (20гр) суспендували у 100 мл дихлорометана. Суміш охолоджували до -10°C та порціями додавали спирт, лишали на ніч. Після проходження реакції суміш фільтрували через силікагель та упарювали.

Методика дезоксифлуорування: альдегід (26.3 ммоль, 1 екв) розчиняли у дихлорометані (70 мл, 0.38М р-н) та охолоджували до -5°C в атмосфері аргону. До суміші повільно додавали MorphDAST (5.06 гр, 1.1 екв) та вимішували при

цій температурі 1.5 год. Потім реакційну суміш виливали на лід та NaHCO_3 до $\text{pH}=7-8$, упарювали дихлорометан та екстрагували етилацетатом, сушили над Na_2SO_4 та упарювали.

2.6 Приклад використання у медичній хімії

Для ілюстрації можливостей використання отриманих сполук у медичній хімії було синтезовано фторований аналог інгібітора цАМФ ESI-09.(схема 2.6.1)

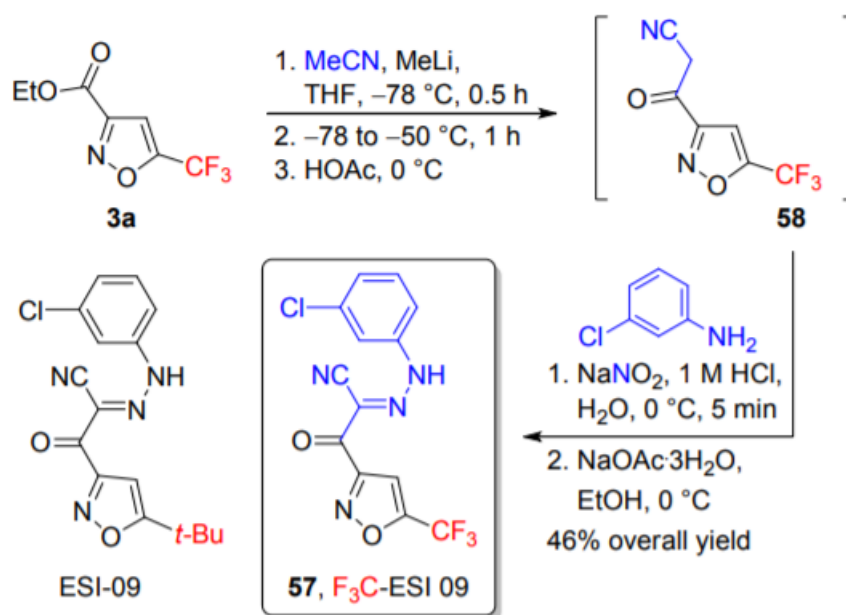


Схема 2.6.1 Синтез CF_3 -ESI-09

Методика синтезу: до р-ну MeCN (1.5мл) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфері аргону додавали 1.6М р-н MeLi у гексані (9 мл). Отриманий розчин 30хв перемішували при температурі $-78..-50^\circ\text{C}$, а потім додавали **3a** (1.5 гр, 7.17 ммоль) та за 1 год відігрівали до 0°C . До реакційної суміші додавали HOAc (0.82 мл), виливали у 25 мл води та екстрагували етилацетатом, сушили над Na_2SO_4 та упарювали. До р-ну м-хлороаніліну (1.1гр, 8.63 ммоль) у 15мл води при -5°C додавали 1мл 1М водної HCl та 592 мг NaNO_2 , а через 30 хв 1.94 гр NaOAc·3H₂O та продукт **58** в 15 мл EtOH (без подальшої очистки після минулої стадії). Через 5 хв суміш вливали в 30 мл води та екстрагували етилацетатом.

Висновки

- 1) Розроблено одностадійний безметалевий регіоселективний метод синтезу 5-(трифлуорометил)-ізоксазолів реакцією [3+2]-циклоприєднання 2-бromo-3,3,3-трифлуоропроп-1-ена та функціоналізованих хлорооксимів з різними аліфатичними та ароматичними замісниками в мультиграмових кількостях з виходами 40-95%.
- 2) Розроблено тристадійний метод синтезу 5-(дифлуорометил)-ізоксазолів реакцією [3+2]-циклоприєднання пропаргілового спирту та функціоналізованих хлорооксимів з такими замісниками, як Br, CH₂Cl та COOEt з подальшим окисненням та дезоксифлуоруванням з виходом 23-61%.
- 3) Розроблено двостадійний метод синтезу 5-(флуорометил)-ізоксазолів реакцією [3+2]-циклоприєднання пропаргілового спирту та функціоналізованих хлорооксимів з різними аліфатичними замісниками та подальшою реакцією Фількенштейна з виходом 60-71%.
- 4) На основі розроблених методик синтезовано фторований аналог інгібітора цАМФ ESI-09.

Список використаних джерел

- (1) Hamper, B. C.; Leschinsky, K. L. Reaction of Benzohydroximinoyl Chlorides and β -(Trifluoromethyl)-Acetylenic Esters: Synthesis of Regioisomeric (Trifluoromethyl)- Isoxazolecarboxylate Esters and Oxime Addition Products. *J. Heterocycl. Chem.* 2003, 40 (4), 575–583.
- (2) Sysak, A.; Obmińska-Mrukowicz, B. Isoxazole Ring as a Useful Scaffold in a Search for New Therapeutic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 137, 292–309.
- (3) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (14), 5845–5859.
- (4) Greenwood, D. *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph*; Oxford University Press, 2008, 368 pp.
- (5) Fischer, J.; Robin Ganellin, C.; *Analogue-Based Drug Discovery*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA: Weinheim, 2006, 606 pp.
- (6) Goodman, L. S.; Brunton, L. L.; Chabner, B.; Knollmann, B. C. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed.; The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011, 1808 pp.
- (7) Fagervall, I.; Ross, S. B. Inhibition of Mono Amine Oxidase in Monoaminergic Neurons in the Rat Brain by Irreversible Inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35 (8), 1381–1387.
- (8) Sanders, S.; Harisdangkul, V. Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity. *Am. J. Med. Sci.* 2002, 323 (4), 190–193.
- (9) Zhang, J.; Ding, E. L.; Song, Y. Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events. Meta-Analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2006, 296 (13), 1619.
- (10) Pevear, D. C.; Tull, T. M.; Seipel, M. E.; Groarke, J. M. Activity of Pleconaril against Enteroviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43 (9), 2109–2115.

(11) Loubatières, A.; Ribes, G.; Mariani, M.-M.; Alric, R. Pharmacological Comparison between Tolbutamide and Two Second Generation Hypoglycemic Sulfonylureas (Glibenclamide and Glisoxepide). *Acta Diabetol. Lat.* 1973, 10 (2), 261–282.

(12) Cohen, Y. The Novel Oomycide Oxathiapiprolin Inhibits All Stages in the Asexual Life Cycle of *Pseudoperonospora Cubensis* - Causal Agent of Cucurbit Downy Mildew. *PLoS One* 2015, 10 (10), e0140015.

(13) Dallanoce, C.; Magrone, P.; Matera, C.; Lo Presti, L.; De Amici, M.; Riganti, L.; Clementi, F.; Gotti, C.; De Micheli, C. Synthesis of Novel Chiral Δ^2 -Isoxazoline Derivatives Related to ABT418 and Estimation of Their Affinity at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes. (

(14) Dong, K.; Qin, H.; Bao, X.; Liu, F.; Zhu, C. Oxime-Mediated Facile Access to 5- Methylisoxazoles and Applications in the Synthesis of Valdecoxib and Oxacillin. *Org. Lett.* 2014, 16 (20), 5266–5268.

(15) Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *J. Med. Chem.* 2018, 61 (14), 5822–5880.

(16) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acenã, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chem. Rev.* 2016, 116 (2), 422–518.

(17) Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Garcia, F. D.; Rosa, W. C.; Calheiro, T. P.; Feitosa, S. C.; Dal Forno, G. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P. Efficient Approach for Regioselective Synthesis of New Trifluoromethyl-Substituted Spirotetracyclic Isoxazolines and Isoxazoles. *J. Fluor. Chem.* 2017, 197, 6–14.

(18) Okada, E.; Hatakenaka, M.; Sakaemura, T. Facile and Convenient Syntheses for Fluorine-Containing Pyrazolo[4,3-*c*]Quinolines, Isoxazoloquinolines, and 1,4-Diazepino[6,5-*c*]Quinolines. *Heterocycles* 2015, 90 (2), 1072–1081.

- (19) Yang, X.; Fang, X.; Zhang, D.; Yu, Y.; Zhang, Z.; Wu, F. Regioselective Nucleophilic Addition of 3-Aryl-5-Difluoromethyl-Isoxazoles to Aldehydes. *J. Fluor. Chem.* 2013, 145, 1–7.
- (20) Aggarwal, R.; Bansal, A.; Mittal, A. Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-(2-Thienyl)-4-Arylazo-5-Hydroxy-5-Trifluoromethyl- Δ^2 -Isoxazolines and 3-(2-Thienyl)-4-Arylazo-5-Trifluoromethylisoxazoles. *J. Fluor. Chem.* 2013, 145 (2010), 95–101.
- (21) Sosnovskikh, V. Y.; Moshkin, V. S.; Kodess, M. I. Reactions of 3-(Polyfluoroacyl)Chromones with Hydroxylamine: Synthesis of Novel RF-Containing Isoxazole and Chromone Derivatives. *Tetrahedron* 2008, 64 (34), 7877–7889.
- (22) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; de Campos, M. M. A.; Scheidt, C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Microwave-Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Trihalomethyl-3-Arylisoxazoles. *Monatsh. Chem.* 2008, 139 (8), 985–990
- (23) Nenajdenko, V. G.; Pronin, S. V.; Balenkova, E. S. Synthesis of Aminoalkylpyrazoles And Isoxazoles from Cyclic β -(Trifluoroacetyl) Enamines. *Russ. Chem. Bull.* 2007, 56 (2), 336–344.
- (24) Ngo, T. N.; Ejaz, S. A.; Hung, T. Q.; Dang, T. T.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Langer, P. Efficient One-Pot Synthesis of 5-Perfluoroalkylpyrazoles by Cyclization of Hydrazone Dianions. *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13 (30), 8277–8290.
- (25) Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Kotoku, M.; Yamasaki, T.; Matsuda, I.; Aoki, K.; Yasue, K.; Imai, H.; Ubukata, M.; Akira Suma, A.; Yokota, M.; Hotta, T.; Tanaka, M.; Hase, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H. Inaba, T. Discovery of (1S,2R,3R)-2,3-Dimethyl-2-Phenyl-1-Sulfamidocyclopropanecarboxylates: Novel and Highly Selective Aggrecanase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2011, 54 (8), 2839–2863.

(26) Lepage, F.; Tombret, F.; Cuvier, G.; Marivain, A.; Gillardin, J. New N-Aryl Isoxazolecarboxamides and N-Isoxazolylbenzamides as Anticonvulsant Agents. *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27 (6), 581–593.

(27) Hu, F.; Szostak, M. Recent Developments in the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles: Metal Catalysis and Beyond. *Adv. Synth. Catal.* 2015, 357 (12), 2583–2614.

(28) Vishwanatha, T. M.; Sureshbabu, V. V. Copper(0) Nanoparticles in Click Chemistry: Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. *J. Heterocycl. Chem.* 2015, 52 (6), 1823–1833.

(29) Dubrovskiy, A. V.; Jain, P.; Shi, F.; Lushington, G. H.; Santini, C.; Porubsky, P.; Larock, R. C. Solution-Phase Synthesis of a Diverse Library of Benzisoxazoles Utilizing the [3 + 2] Cycloaddition of in Situ-Generated Nitrile Oxides and Arynes. *ACS Comb. Sci.* 2013, 15 (4), 193–201.

(30) Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. One-Pot Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. *J. Org. Chem.* 2005, 70 (19), 7761–7764.

(31) Grecian, S.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Nitrile Oxides and Alkynes: Practical Synthesis of Isoxazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (43), 8285–8287.

(32) Mohamed Ahmed, M. S.; Kobayashi, K.; Mori, A. One-Pot Construction of Pyrazoles and Isoxazoles with Palladium-Catalyzed Four-Component Coupling. *Org. Lett.* 2005, 7 (20), 4487–4489.

(33) Schmidt, M. A.; Katipally, K.; Ramirez, A.; Soltani, O.; Hou, X.; Zhang, H.; Chen, B.-C.; Qian, X.; Deshpande, R. P. Synthesis of Ethyl 3-Phenyl-4-(Trifluoromethyl)isoxazole-5-Carboxylate via Regioselective Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53 (31), 3994–3997.

(34) Weimin, P.; Shizheng, Z.; Guifang, J. Convenient Synthesis of 5-Perfluoroalkylsubstituted Isoxazoles. *Tetrahedron* 2001, 57 (27), 5781–5784.

(35) Hou, X.; Zhu, J.; Chen, B. C.; Watterson, S. H.; Pitts, W. J.; Dyckman, A. J.; Carter, P. H.; Mathur, A.; Zhang, H. An Efficient Scale-Up Synthesis of

BMS-520, a Potent and Selective Isoxazole-Containing S1P1 Receptor Agonist. *Org. Process Res. Dev.* 2016, 20 (5), 989–995.

(36) Roscales, S.; Bechmann, N.; Weiss, D. H.; Köckerling, M.; Pietzsch, J.; Kniess, T. Novel Valdecoxib Derivatives by Ruthenium(II)-Promoted 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides with Alkynes – Synthesis and COX-2 Inhibition Activity. *Medchemcomm* 2018, 9 (3), 534–544.

(37) Hanamoto, T.; Hakoshima, Y.; Egashira, M. Tributyl(3,3,3-Trifluoro-1-Propynyl)Stannane as an Efficient Reagent for the Preparation of Various Trifluoromethylated Heterocyclic Compounds. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45 (41), 7573–7576.

(38) Zhang, X.; Cai, C.; Winters, M.; Wells, M.; Wall, M.; Lanter, J.; Sui, Z.; Ma, J.; Novack, A.; Nashashibi, I.; Wang, Y.; Yan, W.; Suckow, A.; Hua, H.; Bell, A.; Haug, P.; Clapper, W.; Jenkinson, C.; Gunnet, J.; Leonard, J.; Murray, W. V. Design, Synthesis and SAR of a Novel Series of Heterocyclic Phenylpropanoic Acids as GPR120 Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27 (15), 3272–3278.

(39) Vitale, P.; Perrone, M. G.; Malerba, P.; Lavecchia, A.; Scilimati, A. Selective COX-1 Inhibition as a Target of Theranostic Novel Diarylisoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 74, 606–618.

(40) Tummalapalli, S. R.; Bhat, R.; Chojnowski, A.; Prorok, M.; Kreiss, T.; Goldberg, R.; Canan, S.; Hawryluk, N.; Mortensen, D.; Khetani, V.; Zeldis, J.; Siekierka, J. J.; Rotella, D. P. Discovery of a Stress-Activated Protein Kinase Inhibitor for Lymphatic Filariasis. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018

(41) Schaumann, E. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 11: Five-Membered Heteroarenes with One Chalcogen and One Additional Heteroatom*; Georg Thieme Verlag, 2014, 1160 pp.

(42) Feuer, H. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*; John Wiley & Sons, 2008, 768 pp.

(43) Hassner, A. *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I*; Springer, 2008, 218 pp.

- (44) Mandal, D. K. *Pericyclic Chemistry: Orbital Mechanisms and Stereochemistry*; Elsevier, 2018, 532 pp.
- (45) Padwa, A.; Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley & Sons, 2003, 952 pp.
- (46) Roscales, S.; Bechmann, N.; Holger Weiss, D.; Köckerling, M.; Pietzsch, J.; Kniess, T. Novel Valdecoxib Derivatives by Ruthenium(II)-Promoted 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides with Alkynes - Synthesis and COX-2 Inhibition Activity. *Medchemcomm* 2018, 9 (3), 534–544.
- (47) Khutorianskyi, A.; Chalyk, B.; Borysko, P.; Kondratiuk, A.; Mykhailiuk, P. K. Difluoromethyl Nitrile Oxide (CF₂HCNO): A Neglected Chemical Reagent. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 2017 (27), 3935–3940.
- (48) Chalyk, B. A.; Sosedko, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Gavrilenko, K. S.; Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O. Regioselective Synthesis of Isoxazole and 1,2,4-Oxadiazole Derived Phosphonates: Via [3 + 2] Cycloaddition. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16 (47), 9152– 9164.
- (49) Slobodyanyuk, E. Y.; Andriienko, A. A.; Vashchenko, B. V.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. Expanding the Chemical Space of Sp³-Enriched 4,5-Disubstituted Oxazoles via Synthesis of Novel Building Blocks. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019, 55 (4–5), 421–434.
- (50) Solomin, V. V.; Radchenko, D. S.; Slobodyanyuk, E. Y.; Geraschenko, O. V.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Widely Exploited, Yet Unreported: Regiocontrolled Synthesis and the Suzuki-Miyaura Reactions of Bromooxazole Building Blocks. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 2019 (18), 2884–2898.
- (51) Chalyk, B. A.; Hrebenuk, K. V.; Gavrilenko, K. S.; Shablykin, O. V.; Yanshyna, O. O.; Bash, D.; Mykhailiuk, P. K.; Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of Bi- and Polyfunctional Isoxazoles from Amino Acid Derived Halogenoximes and Active Methylene Nitriles. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018 (22), 2753–2761.

Додатки

Ethyl 5-(trifluoromethyl)isoxazole-3-carboxylate (3a). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159.1 (q, $J = 42.7$ Hz), 158.3, 117.8 (q, $J = 270$ Hz), 108.0 (q, $J = 2.3$ Hz), 62.9, 14.1. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.0. LC/MS (CI): $m/z = 210$ [M+H] $^+$

3-Phenyl-5-(trifluoromethyl)isoxazole (3b). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.2, 157.9 (q, $J = 41.7$ Hz), 131.6, 129.7, 127.4, 127.2, 118.3 (q, $J = 270$ Hz), 105.9 (d, $J = 2.4$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.9. GC/MS (EI): $m/z = 77$ [Ph] $^+$, 144 [M-CF $_3$] $^+$, 194 [M-F], 213 [M] $^+$

3-(4-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole (3c). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.7, 161.9, 157.6 (q, $J = 41.6$ Hz), 129.0, 119.5, 118.4 (q, $J = 270$ Hz), 115.1, 105.6, 105.6, 55.7. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.9. GC/MS (EI): $m/z = 76$ [C $_6$ H $_4$] $^+$, 107 [C $_6$ H $_4$ OMe] $^+$, 174 [M-CF $_3$] $^+$, 224 [M-F] $^+$, 243 [M] $^+$.

3-(4-Fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole (3d). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.2 (d, $J = 249$ Hz), 162.2, 157.9 (q, $J = 41.8$ Hz), 129.8 (d, $J = 8.9$ Hz), 123.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 118.3 (q, $J = 270$ Hz), 116.7 (d, $J = 22.1$ Hz), 105.7 (q, $J = 2.3$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.1, -109.9 (tt, $J = 8.9, 5.3$ Hz). GC/MS (EI): $m/z = 162$ [M-CF $_3$] $^+$, 212 [M-F] $^+$, 231 [M] $^+$

3-(Thiophen-2-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole (3e). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.7, 157.6 (q, $J = 41.5$ Hz), 131.4, 130.7, 128.8, 128.1, 118.2 (q, $J = 271$ Hz), 105.9 (d, $J = 2.4$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.8. LC/MS (CI): $m/z = 220$ [M+H] $^+$

tert-Butyl ((5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamate (3f). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). ¹³C{¹H}NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163.6, 156.8 (q, J = 41.6 Hz), 155.7, 117.9 (q, J = 270 Hz), 106.2, 78.5, 35.6, 28.1. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -63.9. GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 150 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 166 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 193 [M-Ot-Bu]⁺, 210 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺

(S)-tert-Butyl (1-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (3g).

[α]₂₀^D = -55.3 (c = 35.7, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 167.4, 156.7 (q, J = 41.6 Hz), 154.9, 117.9 (q, J = 270 Hz), 105.4, 78.4, 42.9, 28.0, 19.7. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -63.1. GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 164 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 180 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 207 [M-Ot-Bu]⁺, 224 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 265 [M-CH₃]⁺.

(R)-tert-Butyl (1-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (3h).

[α]₂₀^D = +53.2 (c = 35.7, CHCl₃). ЯМР спектр аналогічний до 3g. LC/MS (CI): m/z = 165 [M-NHCO₂t-Bu+H]⁺, 181 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 208 [M-Ot-Bu+H]⁺, 225 [M-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺

tert-Butyl (2-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)propan-2-yl)carbamate (3i). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.32 (s, 9H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 158.3 (q, J = 42.3 Hz), 154.3, 117.9 (q, J = 270 Hz), 103.8, 80.1, 51.4, 28.2, 27.9. ¹⁹F{¹H} NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -64.2. GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 178 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 194 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 221 [M-Ot-Bu]⁺, 238 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺

tert-Butyl 3-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)azetidine-1-carboxylate (3j).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (s, 1H), 4.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 1.39 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 166.0, 157.5 (d, J = 41.5 Hz), 155.9, 117.0 (q, J = 276 Hz), 106.9, 54.1, 28.5, 25.3. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -63.7. GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 192 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 219 [M-Ot-Bu]⁺, 236 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺

(S)-tert-Butyl 2-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (3k). $[\alpha]_{20D} = -60.3$ ($c = 32.7$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, $J = 44.6$ Hz, 1H), 5.02 – 4.86 (m, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.20 (s, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.2 and 167.5, 157.0 (q, $J = 41.5$ Hz), 154.1 and 153.3, 118.4 (q, $J = 270$ Hz), 106.2 and 105.9, 79.5 and 79.3, 53.4, 46.9 and 46.7, 33.2 and 31.9, 28.5 and 28.2, 24.0 and 23.4. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ –63.6 and –63.8. GC/MS (EI): $m/z = 57$ [t-Bu] $^+$, 206 [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂] $^+$, 233 [M–Ot-Bu] $^+$, 250 [M–H₂C=C(CH₃)₂] $^+$

(R)-tert-Butyl 2-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (3l). $[\alpha]_{20D} = +61.6$ ($c = 32.7$, CHCl_3). ЯМР-спектр аналогічний до ізомеру 3к. LC/MS (CI): $m/z = 207$ [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂+H] $^+$, 251 [M–H₂C=C(CH₃)₂+H] $^+$

tert-Butyl 4-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (3m). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.1, 157.0 (q, $J = 41.4$ Hz), 154.3, 118.4 (q, $J = 270$ Hz), 106.3, 79.1, 43.3, 33.7, 30.3, 28.5. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ –63.8. GC/MS (EI): $m/z = 57$ [t-Bu] $^+$, 220 [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂] $^+$, 247 [M–Ot-Bu] $^+$, 264 [M–H₂C=C(CH₃)₂] $^+$

tert-Butyl (S)-2,2-dimethyl-4-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)oxazolidine-3-carboxylate (3n). $[\alpha]_{20D} = -66.2$ ($c = 29.7$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (s, 1H), 5.22 – 4.97 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.48 (s, 4H), 1.33 (s, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.2 and 164.6, 158.8 (q, $J = 46.2$, 44.6 Hz), 152.1 and 151.2, 117.7 (q, $J = 270$ Hz), 104.4 and 103.5, 94.8 and 94.3, 81.3 and 80.8, 67.9 and 67.1, 53.6 and 53.3, 28.1 and 28.1, 27.0 and 26.1, 24.2 and 23.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ –64.8 and –64.9. LC/MS (CI): $m/z = 223$ [M–CH₃–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂+H] $^+$, 237 [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂+H] $^+$, 322 [M–CH₃+H] $^+$

tert-Butyl (R)-2,2-dimethyl-4-(5-(trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)oxazolidine-3-carboxylate (3o). $[\alpha]_{20D} = +70.8$ ($c = 29.7$, CHCl_3). ЯМР-спектр аналогічний до ізомеру 3n.

3,5-Dibromo-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazole (5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 120.6 (q, $J = 281$ Hz), 92.3 (q, $J = 37.3$ Hz), 56.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -78.3. GC/MS (EI): $m/z = 216/218$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 295/297/299 $[\text{M}]^+$

3-Bromo-5-(trifluoromethyl)isoxazole (6). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (q, $J = 43.6$ Hz), 140.5, 116.9 (q, $J = 271$ Hz), 108.9 (q, $J = 2.2$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -5.3. GC/MS (EI): $m/z = 146/148$ $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 215/217 $[\text{M}]^+$

5-(Trifluoromethyl)isoxazole-3-carboxylic acid (10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 160.9 (q, $J = 43.8$ Hz), 155.8, 117.2 (q, $J = 271$ Hz), 106.2 (q, $J = 2.2$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -64.5. LC/MS: $m/z = 136$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}]^-$

(5-(Trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)methanol (11). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36 (s, 1H), 5.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.6, 156.8 (q, $J = 41.7$ Hz), 118.1 (q, $J = 270$ Hz), 106.2, 54.7. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.2. GC/MS (EI): $m/z = 167$ $[\text{M}]^+$

3-(Chloromethyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole (12). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 4.63 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 159.6 (q, $J = 42.9$ Hz), 117.7 (q, $J = 270$ Hz), 105.2, 34.8. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -65.4. GC/MS (EI): $m/z = 185/187$ $[\text{M}]^+$

(5-(Trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)methanamine hydrochloride (13f•HCl). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.87 (br s, 3H), 7.63 (s, 1H), 4.28 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.6, 156.9 (q, $J = 42.0$ Hz), 117.7 (q, $J = 270$ Hz), 107.4, 34.1. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -64.2. LC/MS (CI): $m/z = 167$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

(S)-1-(5-(Trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethan-1-amine hydrochloride (13g•HCl). $[\alpha]_{20}^D = -4.02$ ($c = 46.2$, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (br.s, 3H), 7.79 (s, 1H), 4.71 (dd, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.7, 157.2 (q, $J = 42.4$ Hz), 117.7 (q, $J = 270$ Hz), 106.5, 42.9, 17.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -63.8. LC/MS (CI): $m/z = 181$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

(R)-1-(5-(Trifluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethan-1-amine hydrochloride (13h•HCl). $[\alpha]_{20}^D = +4.61$ ($c = 46.2$, MeOH). ЯМР спектр аналогічний до ізомеру 13g•HCl. LC/MS (CI): $m/z = 181$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

3-(Azetidin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole hydrochloride (13j•HCl). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (br. s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 157.4 (q, $J = 41.9$ Hz), 118.3 (q, $J = 270$ Hz), 107.2, 49.4, 28.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -63.9. LC/MS (CI): $m/z = 193$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

(S)-3-(Pyrrolidin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole hydrochloride (13k•HCl). $[\alpha]_{20}^D = -16.2$ ($c = 41.2$, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (d, $J = 281$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.40 – 3.26 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.24 – 1.95 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 161.7, 157.6 (q, $J = 42.0$ Hz), 118.1 (q, $J = 270$ Hz), 107.6 (d, $J = 2.1$ Hz), 53.9, 45.1, 29.6, 23.3. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -63.9. LC/MS (CI): $m/z = 207$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

(R)-3-(Pyrrolidin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole hydrochloride (13l•HCl). $[\alpha]_{20}^D = +16.7$ ($c = 41.2$, MeOH). ЯМР спектр аналогічний до 13k•HCl. LC/MS (CI): $m/z = 207$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

3-(Piperidin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)isoxazole hydrochloride (13m•HCl). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.87 (qd, $J = 15.1, 3.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.2, 157.2 (q, $J = 41.5$ Hz), 118.4 (q, $J = 270$ Hz), 106.5 (d, $J = 2.0$ Hz), 42.7, 31.5, 26.8. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.8. LC/MS (CI): $m/z = 221$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

Ethyl 5-(hydroxymethyl)isoxazole-3-carboxylate (23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 159.9, 156.3, 102.5, 62.3, 56.3, 14.1. LC/MS (CI): m/z = 172 [M+H]⁺

(3-Bromoisoxazol-5-yl)methanol (24). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.87 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 140.5, 105.6, 56.3. GC/MS (EI): m/z = 177/179 [M]⁺

Ethyl 5-formylisoxazole-3-carboxylate (25). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 166.8, 158.7, 157.1, 108.9, 62.8, 14.1. GC/MS (EI): m/z = 169 [M]⁺

Ethyl 5-(fluoromethyl)isoxazole-3-carboxylate (18a). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (d, J = 21.2 Hz), 158.8, 156.0 (d, J = 2.7 Hz), 104.5 (d, J = 4.0 Hz), 73.2 (d, J = 170 Hz), 61.8, 13.5. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -217.4. GC/MS (EI): m/z = 173 [M]⁺

tert-Butyl ((5-(fluoromethyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamate (18f). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 – 7.42 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 166.3 (d, J = 18.3 Hz), 162.9, 155.8, 104.7 (d, J = 4.1 Hz), 78.4, 73.9 (d, J = 163 Hz), 35.6, 28.2. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -214.0 (td, J = 47.1, 2.6 Hz). GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 114 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 130 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 157 [M-Ot-Bu]⁺, 174 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺

(S)-tert-Butyl (1-(5-(fluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (18g). [α]_D²⁰ = -82.2 (c = 40.9, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 4.79 – 4.74 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 166.9, 166.2 (d, J = 18.4 Hz), 155.0, 103.8, 78.2, 74.0 (d, J = 163 Hz), 42.9, 28.2, 20.0. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -213.0 (t, J = 47.3 Hz). GC/MS (EI): m/z

= 57 [t-Bu]⁺, 128 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 144 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 171 [M-Ot-Bu]⁺, 188 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 229 [M-CH₃]⁺

(R)-tert-Butyl (1-(5-(fluoromethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (18h). [α]₂₀ D = +47.1 (c = 40.9, CHCl₃). ЯМР спектр аналогічний до ізомеру 18g. GC/MS (EI): m/z = 57 [t-Bu]⁺, 128 [M-NHCO₂t-Bu]⁺, 144 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 171 [M-Ot-Bu]⁺, 188 [M-H₂C=C(CH₃)₂]⁺, 229 [M-CH₃]⁺. LC/MS (CI): m/z = 145 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺

3-(Chloromethyl)-5-(difluoromethyl)isoxazole (38). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.59 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (t, J = 30.9 Hz), 161.1, 107.1 (t, J = 239 Hz), 103.8 (t, J = 2.6 Hz), 35.0. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.7. GC/MS (EI): m/z = 167/169 [M]⁺

Ethyl 5-(bromomethyl)isoxazole-3-carboxylate (22a). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.49 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 1.41 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 158.9, 156.2, 103.8, 61.8, 17.5, 13.6. GC/MS (EI): m/z = 233/235 [M]⁺

tert-Butyl ((5-(bromomethyl)isoxazol-3-yl)methyl)carbamate (22f). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 162.3, 155.8, 103.1, 80.1, 36.4, 28.3, 18.5. LC/MS (CI): m/z = 191/193 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 235/237 [M-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 314/316 [M+Na]⁺

(S)-tert-Butyl (1-(5-(bromomethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (22g). [α]₂₀ D = -41.4 (c = 32.8, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (s, 1H), 4.97 – 4.86 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 166.2, 155.0, 102.5, 79.9, 43.8, 28.3, 20.3, 18.5. LC/MS (CI): m/z = 205/207 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 328/330 [M+Na]⁺

(R)-tert-Butyl (1-(5-(bromomethyl)isoxazol-3-yl)ethyl)carbamate (22h). [α]₂₀ D = 41.5 (c = 32.8, CHCl₃). ЯМР спектр аналогічний до ізомеру 22g. LC/MS (CI): m/z = 205/207 [M-CO₂-H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 328/330 [M+Na]⁺

tert-Butyl 3-(5-(bromomethyl)isoxazol-3-yl)azetidine-1-carboxylate (22j). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 164.7, 156.0, 102.1, 79.7, 54.1, 28.3, 25.5, 18.6. LC/MS(CI): m/z = 217/219 [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 243/245 [M–Ot-Bu]⁺, 261/263 [M–H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺

tert-Butyl 4-(5-(bromomethyl)isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (22m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 12.8, 12.2 Hz, 3H), 1.91 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.61 (qd, J = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 167.1, 154.7, 102.0, 79.6, 43.4, 34.1, 30.7, 28.4, 18.7. LC/MS (CI): m/z = 245/247 [M–CO₂–H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺, 289/291 [M–H₂C=C(CH₃)₂+H]⁺

3-Bromo-5-(difluoromethyl)isoxazole (28). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (t, J = 53.4 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 1.7 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (t, J = 31.5 Hz), 140.5 (t, J = 1.7 Hz), 107.6 (t, J = 2.6 Hz), 106.5 (t, J = 240 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –119.2. GC/MS (EI): m/z = 197/199 [M]⁺

(3-(Chloromethyl)isoxazol-5-yl)methanol (36). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.14 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 160.9, 101.7, 56.0, 35.4. GC/MS (EI): m/z = 147/149 [M]⁺

3-(Chloromethyl)isoxazole-5-carbaldehyde (37). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.68 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 166.4, 161.7, 108.4, 35.0. GC/MS (EI): m/z = 145/147 [M]⁺