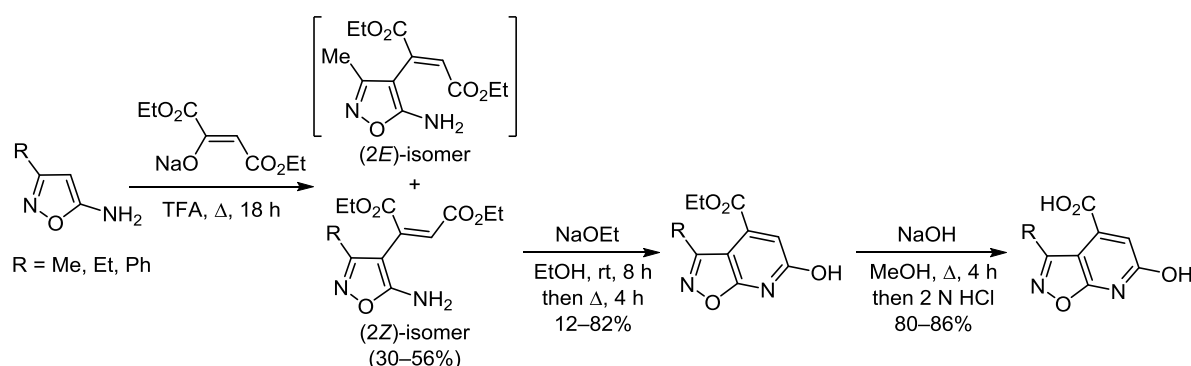


## Особенности взаимодействия 5-аминоизоксазолов с диэтил-2-оксосукцинатом. Синтез этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатов

Валерий С. Толкунов<sup>1\*</sup>, Андрей С. Толкунов<sup>1</sup>,  
Ольга В. Смирнова<sup>1</sup>, Сергей В. Толкунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии и углеродимии  
им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,  
Харьковское шоссе, 50, Киев 02160, Украина  
e-mail: s\_tolkunov@yahoo.com

Поступило 26.04.2022  
Принято после доработки 9.06.2022



Конденсация замещенных по положению 3 5-аминоизоксазолов с натриевой солью диэтил-2-оксосукцината в трифторуксусной кислоте протекает с образованием диэтил-(*Z*)-2-(5-амино-3-метилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоатов. Циклизация последних под действием этилата натрия в спирте приводит к этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатам. Гидролизом эфиров получены соответствующие 6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоновые кислоты.

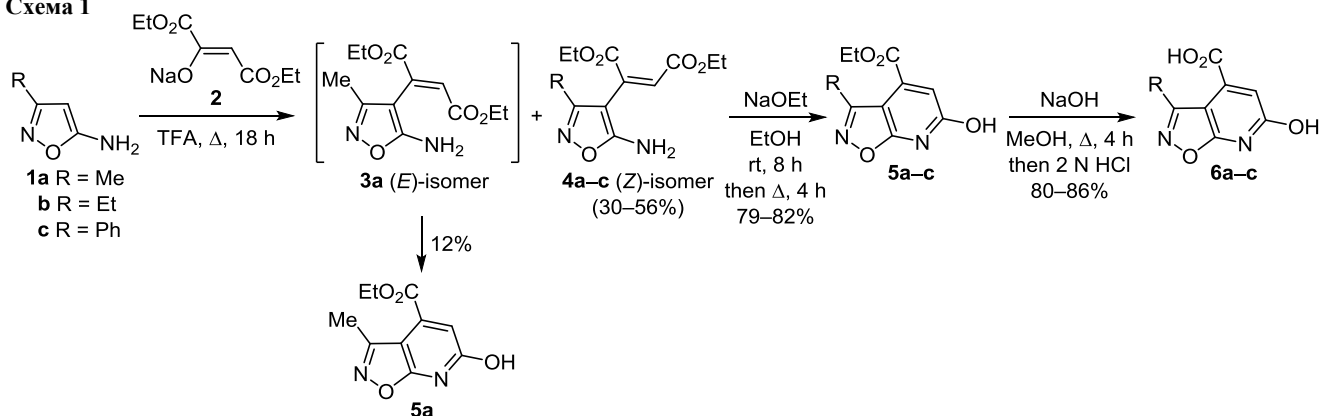
**Ключевые слова:** 5-аминоизоксазолы, диэтил-2-оксосукцинат, трифторуксусная кислота, этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты.

Доступность изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов, которые легко получают из 5-аминоизоксазолов по реакциям Комба<sup>1–4</sup> и Дебнера,<sup>5–7</sup> и их разнообразная биологическая активность делают этот класс соединений привлекательным для медицинской химии. Среди изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов обнаружены соединения с антибактериальной,<sup>8</sup> цитотоксической,<sup>9</sup> противоопухолевой активностью,<sup>10</sup> а также соединения, применяемые в качестве гербицидов.<sup>11,12</sup> В настоящее время синтезированы большие библиотеки изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов.<sup>2,7,13</sup>

Взаимодействие замещенных по положению 3 5-аминоизоксазолов с диэтил-2-оксосукцинатом не исследовано. В литературе описан единственный пример реакции 5-амино-3-метилизоксазола с натриевой солью диэтил-2-оксосукцината в AcOH, в результате которой получен этил-6-гидрокси-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат с выходом 9% и чистотой 73%.<sup>14</sup>

С целью получения новых производных изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов изучено взаимодействие замещенных по положению 3 5-аминоизоксазолов **1a–c** с натриевой солью диэтил-2-оксосукцината (**2**). При кипячении эквимольной смеси 5-амино-3-метилизоксазола (**1a**) и натриевой соли **2** в трифторуксусной кислоте (ТФУ) в течение 18 ч выделены два продукта реакции: диэтил-(*Z*)-2-(5-амино-3-метилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (**4a**) (выход 56%) и этил-6-гидрокси-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (**5a**) (выход 12%). Продолжительность нагрева не приводит к увеличению выхода эфира **5a**. При непродолжительном кипячении (4–5 ч) выделен преимущественно продукт присоединения–дегидратации – соединение **4a** – и только следовые количества эфира **5a**. Очевидно, в ТФУ генерируется карбокатион из диэтил-2-оксосукцината. Последующая электрофильная атака по положению 4 5-амино-

Схема 1



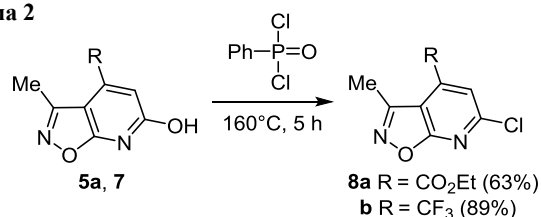
изоксазола (**1a**) сопровождается образованием двух изомерных эфиров: диэтил-(*E*)-2-(5-амино-3-метил-изоксазол-4-ил)бут-2-ендиоата (**3a**) и диэфира **4a**. В процессе реакции происходит циклизация (*E*)-изомера **3a** в этил-4-карбоксилат **5a**, тогда как (*Z*)-конфигурация в изомере **4a** не способствует циклизации (схема 1).

В аналогичных условиях из 5-амино-3-этилизоксазола (**1b**) и 5-амино-3-фенилизоксазола (**1c**) получены только диэтил-(*Z*)-2-(5-амино-3-этилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (**4b**) и диэтил-(*Z*)-2-(5-амино-3-фенилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (**4c**), продукты циклизации **5b,c** не выделены. Образование соединений **4a–c** хорошо согласуется с предложенным ранее механизмом взаимодействия 5-аминоизоксазолов с карбонильными соединениями.<sup>15</sup>

Нами обнаружено, что обработка эфиров **4a–c** 2 экв. NaOEt в EtOH приводит с высокими выходами к этил-6-гидрокси-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатам **5a–c**. В этих условиях, вероятно, происходит превращение (*Z*)-изомеров **4a–c** в (*E*)-изомеры **3** и последующая гетероциклизация в этилкарбоксилаты **5a–c**. Щелочным гидролизом эфиров **5a–c** с последующей кислотной обработкой получены соответствующие карбоновые кислоты **6a–c** с высокими выходами и чистотой.

Этилкарбоксилаты **5a–c** обладают широкими функциональными возможностями, в частности при нагревании этилкарбоксилата **5a** с дихлоридом фенилфосфоновой кислоты с хорошим выходом выделен этил-3-метил-6-хлоризоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (**8a**) (схема 2). Дихлорид фенилфосфоновой кислоты, по-видимому, является универсальным реагентом для превращения 6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридинов в 6-хлоризоксазоло[5,4-*b*]пиридины. Так, в аналогичных условиях из 6-гидрокси-3-метил-4-трифторметил-изоксазоло[5,4-*b*]пиридина (**7**) с выходом 89% получен

Схема 2



4-трифторметил-6-хлоризоксазоло[5,4-*b*]пиридин (**8b**). Ранее попытки получить хлорпроизводное **8b**, используя оксихлорид фосфора, были неудачными.<sup>16</sup>

Таким образом, получение этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатов из 5-аминоизоксазолов и натриевой соли диэтил-2-оксосукцината в трифторуксусной кислоте – это двухстадийный процесс, протекающий первоначально с образованием диэтил-(*Z*)-2-(5-амино-3-метилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоатов, которые при действии этилата натрия в спирте превращаются в этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance DRX 400 и 500 (400 или 500, 100 или 125 и 376 МГц соответственно) в DMSO-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт TMS. Хромато-масс-спектры (ЖХ/МС) записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL с детектором ELSD Sedex 75, ионизация электрораспылением. Элементный анализ (C, H, N) выполнен на приборе vario MICRO cube. Температуры плавления определены с использованием аппарата Фишера–Джонса.

Реагенты и растворители, использованные в работе, получены от НПО "Енамин" (Киев, Украина).

**Синтез диэтил-(2*Z*)-2-(5-аминоизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоатов 4a–c** (общая методика). Смесь 0.1 моль 5-аминоизоксазола **1a–c**, 0.1 моль натриевой соли диэтил-2-оксосукцината (**2**) в 80 мл ТФУ кипятят в течение 18 ч. ТФУ упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют 200 мл H<sub>2</sub>O и нейтрализуют смесь добавлением Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Выпавший осадок экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают H<sub>2</sub>O, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Кристаллизуют из Et<sub>2</sub>O.

**Диэтил-(2*Z*)-2-(5-амино-3-метилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (4a)**. Выход 15 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102–103°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, т, *J* = 7.2, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.22 (3H, т, *J* = 7.2, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.92 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 4.06 (2H, к, *J* = 7.2, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.20 (2H, к, *J* = 7.2, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.87 (1H, с, 3-CH); 7.48 (2H, с, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.2;

14.0; 14.6; 60.4; 61.8; 87.6; 112.8; 140.0; 158.3; 165.7; 167.5; 168.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 269  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 53.64; Н 6.40; N 10.52.  $C_{12}H_{16}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 53.73; Н 6.01; N 10.44.

**Диэтил-(2Z)-2-(5-амино-3-этилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (4b)**. Выход 15 г (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 112–113°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.05 (3H, т,  $J = 7.2$ , 3- $CH_2CH_3$ ); 1.17 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 1.21 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 2.32 (2H, к,  $J = 7.2$ , 3- $CH_2CH_3$ ); 4.07 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 4.19 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 5.87 (1H, с, 3-CH); 7.37 (2H, с,  $NH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.0; 14.0; 14.5; 19.2; 60.5; 61.8; 86.9; 114.4; 139.7; 162.9; 165.7; 167.6; 168.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 283  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 55.47; Н 6.38; N 10.05.  $C_{13}H_{18}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 55.31; Н 6.43; N 9.92.

**Диэтил-(2Z)-2-(5-амино-3-фенилизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоат (4c)**. Выход 9.9 г (30%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–140°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 1.15 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 3.44 (2H, к,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 4.04 (2H, к,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 5.99 (1H, с, 3-CH); 7.29–7.54 (7H, м, Н Ph,  $NH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 14.5; 60.6; 61.2; 87.8; 118.3; 128.7 (2C); 128.9 (2C); 129.1; 130.0; 138.0; 162.5; 165.6; 166.3; 169.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 331  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 61.89; Н 5.41; N 8.50.  $C_{17}H_{18}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 61.81; Н 5.49; N 8.48.

**Синтез этил-6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилатов 5a–с** (общая методика). К раствору 20 ммоль EtONa в 80 мл безводного EtOH добавляют 10 ммоль этил-(2Z)-2-(5-аминоизоксазол-4-ил)бут-2-ендиоата 4a–с, смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре, а затем кипятят в течение 4 ч. Охлаждают и нейтрализуют раствором HCl в диоксане. Спирт и диоксан упаривают при пониженном давлении. Добавляют 20 мл  $H_2O$  и осадок отфильтровывают.

**Этил-6-гидрокси-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (5a)**. Выход 1.7 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 2.31 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 3.39 (1H, с, OH, перекрывается сигналом  $H_2O$ ); 4.30 (2H, к,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 6.35 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0; 14.5; 61.4; 93.6; 116.0; 133.4; 154.3; 166.1; 172.9; 174.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 223  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 54.14; Н 4.41; N 12.53.  $C_{10}H_{10}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 54.05; Н 4.54; N 12.61.

Также получают конденсацией 0.1 моль 5-амино-3-метилизоксазола (1a) и 0.1 моль натриевой соли диэтил-2-оксосукцината (2) в ТФУ по общей методике получения соединений 4a–с. После экстракции эфира 4a водный слой оставляют на 3 сут. Выделившейся осадок эфира 5a отфильтровывают. Промывают 5 мл холодной  $H_2O$ . Сушат, кристаллизуют из  $H_2O$ . Выход 2.7 г (12%).

**Этил-6-гидрокси-3-этилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (5b)**. Выход 1.9 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 138–140°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, т,  $J = 7.2$ , 3- $CH_2CH_3$ ); 1.35 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 2.98 (3H, к,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_3$ ); 4.38 (2H, к,  $J = 6.8$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 7.03 (1H, с, Н-5); 12.55 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.4; 14.2; 21.3; 62.6; 101.8; 109.5; 137.8; 160.0; 164.0; 165.9; 170.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 237  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 55.86; Н 5.19; N 11.81.  $C_{11}H_{12}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 55.93; Н 5.12; N 11.86.

**Этил-6-гидрокси-3-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (5c)**. Выход 2.3 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–148°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.72 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 3.83 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ); 6.99 (1H, с, Н-5); 7.40–7.60 (5H, м, Н Ph); 12.60 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.4; 62.3; 101.1; 109.6; 128.9 (4C); 129.8; 130.4; 138.8; 158.7; 164.4; 166.3; 170.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 285  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 63.46; Н 4.21; N 9.79.  $C_{15}H_{12}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 63.38; Н 4.26; N 9.85.

**Синтез 6-гидроксиизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоновых кислот 6a–с** (общая методика). К суспензии 5 ммоль эфира 5a–с в 30 мл MeOH добавляют 5 мл (10 ммоль) 2 н. водного раствора NaOH и кипятят в течение 4 ч. MeOH удаляют при пониженном давлении, добавляют 10 мл  $H_2O$  и подкисляют до pH 4, используя 2 н. HCl. Продукт фильтруют, промывают 5 мл  $H_2O$ , сушат. Полученные кислоты 6a–с не требуют очистки. Чистота, по данным жидкостной хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР, составляет  $\geq 95\%$ .

**6-Гидрокси-3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (6a)**. Выход 0.8 г (83%), бесцветные кристаллы, т. разл. 250°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.51 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 4.50 (2H, уш. с, OH,  $CO_2H$ ); 6.82 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.0; 102.1; 107.1; 146.1; 155.8; 165.9; 166.9; 169.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 195  $[M+H]^+$  (54), 193  $[M-H]^+$  (100). Найдено, %: С 49.53; Н 3.18; N 14.38.  $C_8H_6N_2O_4$ . Вычислено, %: С 49.49; Н 3.12; N 14.43.

**6-Гидрокси-3-этилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (6b)**. Выход 0.94 г (80%), бесцветные кристаллы, т. разл. 230°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $CH_2CH_3$ ); 3.02 (2H, к,  $J = 6.8$ ,  $CH_2CH_3$ ); 3.50 (1H, с, OH, перекрывается сигналом  $H_2O$ ); 7.02 (1H, с, Н-5); 13.09 (1H, уш. с,  $CO_2H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.5; 21.3; 102.0; 109.3; 139.3; 160.1; 165.7; 165.9; 170.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 209  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 51.88; Н 3.80; N 13.51.  $C_9H_8N_2O_4$ . Вычислено, %: С 51.93; Н 3.87; N 13.46.

**6-Гидрокси-3-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (6c)**. Выход 1.1 г (86%), бесцветные кристаллы, т. разл. 250°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.04 (1H, с, Н-5); 7.41–7.64 (5H, м, Н Ph); 12.00–14.00 (2H, уш. с,  $CO_2H$ , OH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 100.9; 108.8; 128.6 (2С); 129.1 (2С); 129.5; 130.2; 140.6; 158.8; 165.8; 166.3; 170.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 257  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (74). Найдено, %: С 60.99; Н 3.02; N 10.79.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60.94; Н 3.15; N 10.93.

**Этил-3-метил-6-хлоризоксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-карбоксилат (8а).** К 9.8 г (50 ммоль) дихлорида фенолфосфоновой кислоты добавляют 2.2 г (10 ммоль) соединения **5а** и выдерживают в течение 5 ч при 160°C. Охлаждают, добавляют 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и перемешивают в течение 4 ч. Продукт экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$ , промывают 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Кристаллизуют из гептана. Выход 1.5 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 149–150°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.51 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 4.38 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.01 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0; 14.3; 62.6; 102.6; 109.6; 137.6; 155.7; 163.8; 165.9; 170.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 241  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$  (100), 243  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$  (38). Найдено, %: С 49.98; Н 3.72; N 11.70.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 49.91; Н 3.77; N 11.64.

**3-Метил-4-трифторметил-6-хлоризоксазоло[5,4-*b*]пиридин (8b)** получают аналогично из 6-гидрокси-3-метил-4-трифторметил-изоксазоло[5,4-*b*]пиридина (**7**).<sup>16</sup> Выход 2.1 г (89%), т. пл. 86–87°C (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.64 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.60 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.2; 107.9; 117.1; 121.0 (к,  $J = 274.0$ ); 135.5 (к,  $J = 36.5$ ); 153.4; 154.3; 169.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц),  $\delta$ , м. д.: -61.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 237  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$  (100); 239  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$  (32). Найдено, %: С 40.69; Н 1.66; N 11.78.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 40.62; Н 1.70; N 11.84.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

### Список литературы

- Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, 1861.
- Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Dmytriv, Y. V.; Grygorenko, O. O.; Mykhailiuk, P. K.; Krotko, D. G.; Pushechnikov, A.; Tolmachev, A. A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 510.
- Stepaniuk, O. O.; Vashchenko, B. V.; Matvienko, V. O.; Kondratov, I. S.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 377.
- Stepaniuk, O. O.; Rudenko, T. V.; Vashchenko, B. V.; Matvienko, V. O.; Kondratov, I. S.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. *Synthesis* **2020**, 1915.
- Yamamori, T.; Hiramatu, Y.; Sakai, K.; Adachi, I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 913.
- Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Yedamenko, D. V.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 934.
- Tkachenko, V. V.; Chebanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 866.
- Poreba, K.; Pawlik, K.; Rembacz, K. P.; Kurowska, E.; Matuszyk, J.; Długosz, A. *Acta Pol. Pharm.* **2015**, *72*, 727.
- Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 468.
- Pordel, M.; Abdollahi, A.; Razavi, B. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 211.
- Zierke, T.; Kordes, M.; Nielson, R. L.; Seitz, T. WO Patent 2018108612A1.
- Michrowska-Pianowska, A. A.; Major, J.; Hutzler, J.; Newton, T. W.; Evans, R. R.; Kreuz, K.; Großmann, K.; Song, D.; Simon, A.; Witschel, M.; Moberg, W. K.; Rapado, L. P.; Qu, T.; Stelzer, F.; Kraus, H.; Seitz, T.; Van Der Kloet, A.; Reingruber, R. WO Patent 2012010633A1.
- Dyadyuchenko, L. V.; Dotsenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 627.
- Heisler, I.; Müller, T.; Buchmann, B.; Cleve, A.; Siebeneicher, H.; Koppitz, M.; Schneider, D.; Bauser, M.; Heroult, M.; Neuhaus, R.; Petrul, H.; Quanz-Schöffel, M. WO Patent 2016202898A1.
- Winters, G.; Sala, A.; De Paoli, A.; Conti, M. *Synthesis* **1984**, 1050.
- Volochnyuk, D. M.; Pushechnikov, A. O.; Krotko, D. G.; Sibgatulin, D. A.; Kovalyova, S. A.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, 1531.